

ООО Издательская группа
«Медиа Сфера»

Акционерное общество
«ЭКОлаб»

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Том 70
5 • 2025

Russian Clinical Laboratory Diagnostics

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

ЖУРНАЛ

МАЙ

Журнал основан в январе 1955 г.

Учредители:

ООО Издательская группа
«Медиа Сфера» (печатное издание)
127238, г. Москва, Дмитровское ш., 46
кор. 2;

Акционерное общество «ЭКОлаб»
(электронное издание)
142530, Московская область,
г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1

Издатель:

Акционерное общество «ЭКОлаб»

Телефон редакции:
+7-(908)-763-75-80
E-mail: klinlab@internet.ru

Зав. редакцией:
Л.А.Шанкина

Технический редактор:
Ч.А.Сафаров

Ответственность за достоверность
информации, содержащейся в рекламных
материалах, несут рекламодатели

Сдано в набор 15.04.2025
Подписано в печать 25.04.2025

Формат 60 × 88½
Печать офсетная
Печ. л. 8,00
Уч.-изд. л. 8,95

WWW страница: <https://clnlabdia.ru/>

ПИ № ФС77-37760 от 07.10.2009 г.
ЭЛ № ФС77-80929 от 21.04.2021 г.

Все права защищены. Ещё одна часть этого из-
дания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым
способом без предварительного письменного
разрешения издателя

Журнал представлен в базе данных Российской
индекса научного цитирования (РИНЦ) и в
следующих международных информационно-
справочных изданиях: Abstracts of Microbiology,
Adis International Ltd Reactions Weekly, Chemical
Abstracts (Print), Chemical Titles, EBCOhost Biological
Abstracts (Online), Elsevier BV EMBASE, Elsevier
BV Scopus, Excerpta Medica, Abstract Journals,
Index Medicus, Index to Dental Literature, OCLC
Article First, Reactions Weekly (Print), Thomson Re-
uters Biological Abstracts (Online), Thomson Reuters
BIOSIS Previews, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal,
Ulrich's International Periodicals Directory

Индекс Ф81645 — для подписчиков
Подписка через Интернет:
<https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/e81645/>
Под-
писка на электронную версию:
https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=7849
<https://www.pressa-rf.ru/rucont/edition/331548/>

ISSN: 0869-2084 (Print)
ISSN: 2412-1320 (Online)

Клин. лаб. диагностика. 2025. Том 70. № 5.
302-382

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

А.Ю. МИРОНОВ, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Харсеева Г.Г., д.м.н., профессор, (Ростов-на-Дону, Россия);

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР:

Чеботарь И.В., д.м.н. (Москва, Россия);

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ:

Андреева И.И., д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия);

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Гильманов А.Ж., д.м.н., профессор (Уфа, Россия);

Добровольский А.Б., д.б.н., профессор (Москва, Россия);

Земсков В.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия);

Иванов А.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия);

Ипполитов Е.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия);

Кочетов А.Г., д.м.н., профессор (Москва, Россия);

Марданлы С.Г., д.м.н., профессор (Электрогорск, Россия);

Тотолян А.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Арипов А.Н., д.м.н., профессор (Ташкент, Узбекистан);

Вавилова Т.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия);

Горбунов В.А., к.м.н., доцент (Минск, Беларусь);

Долгих Т.И., д.м.н., профессор (Омск, Россия);

Ельчанинова С.А., д.м.н., профессор (Барнаул, Россия);

Керимов С.Г., д.м.н., профессор (Баку, Азербайджан);

Кушлинский Н.Е., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

Маматкулов И.Х., д.м.н., профессор (Ташкент, Узбекистан);

Осман Кхалил Ареф, к.б.н. (Хомс, Сирия)

Сергеев А.Ю., д.м.н., профессор (Томск, Россия);

Талыбов Т.Г., академик НАН, д.б.н., профессор (Нахчыван,
Азербайджан);

Тартаковский И.С., д.б.н., профессор (Москва, Россия);

Шатохин Ю. В. д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону, Россия);

Яровая Г.А., д.б.н., профессор (Москва, Россия)

LLC Publishing Group
"Media Sphera"

Joint Stock Company
"EKOlab"

D KLINICHESKAYA LABORATORNAYA diagnostika

Volume 70
5 • 2025

SCIENTIFIC PRACTICAL MONTHLY JOURNAL

MAY

The Journal is founded in 1955

Founders:

LLC "Publishing Group "Media Sphera"
(print edition)
127238, Moscow, Dmitrovskoe sh., 46 k.
b. 2;
Joint Stock Company "EKOlab"
(electronic edition)
142530, Moscow region, Elektrogorsk,
St. Budyonnogo, 1

Publisher:

Joint Stock Company "EKOlab"

Editorial office phone:
+7-(908)-763-75-80
E-mail: klinlab@internet.ru

Managing editor:
L.A. Shankina

Technical editor:
Ch.A. Safarov

The responsibility for credibility of information
contained in advertising materials is accounted
for advertisers

WWW страница: <https://clinlabdia.ru/>
E-mail: klinlab@internet.ru

PI No. FS77-37760 dated 10/07/2009
EL No. FS77-80929 dated 04/21/2021

All rights reserved. Any part of this edition can not
be entered computer memory nor be reproduced
with any other mode without preliminary permission
of editor in written form.

The Journal is presented in data base of the Russian
index of scientific quotation (RINZ) and in following I&R editions: Abstracts of Microbiology, Adis
International Ltd. Reactions Weekly, Chemical
Abstracts (print), Chemical Titles, EBCOhost Bio-
logical Abstracts (Online), Elsevier BV EMBASE,
Elsevier BV Scopus, Excerpta Medica, Abstract
Journals, Index Medicus, Index to Dental Literature,
OCLC Article First, Reactions Weekly (Print),
Thomson Reuters Biological Abstracts (Online),
Thomson Reuters BIOSIS Previews, VINITI RAN
Referativnyi Zhurnal, Ulrich's International Periodi-
cals Directory

ISSN: 0869-2084 (Print)
ISSN: 2412-1320 (Online)

EDITOR-IN-CHIEF:

A.Yu. MIRONOV, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

DEPUTIE EDITOR-IN-CHIEF:

Galina G. Kharseeva, Dr. Sci. (Med.), Professor (Rostov-on-Don, Russia);

SCIENTIFIC EDITOR:

Igor V. Chebotar, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia);

EXECUTIVE SECRETARY:

Irina I. Andreeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia);

EDITORIAL BOARD MEMBERS:

Aleksandr Zh. Gilmanov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia);

Anatoliy B. Dobrovolsky, Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia);

Vladimir M. Zemskov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia);

Evgeny V. Ippolitov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia);

Aleksey A. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia);

Anatoliy G. Kochetov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia);

Seifaddin G. Mardanly, Dr. Sci. (Med.), Professor (Elektrogorsk, Russia);

Areg A. Totolian, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL MEMBERS:

Abdumalik N. Aripov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Tashkent, Uzbekistan);

Tatiana V. Vavilova, Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg, Russia);

Vladimir A. Gorbunov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Minsk, Belarus);

Tatiana I. Dolgikh, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia);

Svetlana A. Elchaninova, Dr. Sci. (Med.), Professor (Barnaul, Russia);

Sanan G. Kerimov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Baku, Azerbaijan);

Nikolay E. Kushlinskii, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia);

Ibrokhim Kh. Mamatkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Tashkent, Uzbekistan);

Osman Khalil Aref, Cand. Sci. (Biol.), (Homs, Syria)

Aleksey Yu. Sergeev, Dr. Sci. (Med.), Professor (Tomsk, Russia);

Tariel G. Talybov, the NAN Academician, Dr. Sci. (Biol.), Professor (Nakhchivan, Azerbaijan);

Igor S. Tartakovsky, Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia);

Yuriy V. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), Professor (Rostov-on-Don, Russia);

Galina A. Yarovaya, Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА	306
ЮБИЛЕЙ	
Сейфаддин Гашимович Марданлы (к 70-летию со дня рождения)	308
БИОХИМИЯ	
<i>Петелина Т.И., Авеева К.С., Валеева Л.Л., Щербинина А.Е., Горбачевский А.В.</i>	
Роль индекса триглицериды-глюкоза в качестве биомаркера инсулинерезистентности и предиктора кардиоваскулярных событий у пациентов с артериальной гипертонией	309
<i>Раменская Н.П., Вольхина И.В.</i>	
Значение глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и церулоплазмина в формировании антиоксидантной защиты при коклюшной инфекции.	318
<i>Попыхова Э.Б.</i>	
Адипокины – биомаркеры алиментарного ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (обзор литературы)	326
ГЕМАТОЛОГИЯ	
<i>Фомичева Д.А., Евсеенко О.В., Жибурт Е.Б.</i>	
ПЦР-скрининг инфекций у доноров крови	334
ИММУНОЛОГИЯ	
<i>Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Климанов И.А.</i>	
Концентрация интерлейкина-6 в периферической крови у онкологических пациентов в зависимости от стадии заболевания	340
МИКРОБИОЛОГИЯ	
<i>Боронина Л.Г., Кочнева Н.А., Саматова Е. В., Асновская А.Г., Устюгова С.С., Панова С. А., Степанова А.Ю., Захарчук К.В.</i>	
Микробиота нижних дыхательных путей и антибиотикорезистентность к антимикробным препаратам основных бактериальных патогенов у детей с муковисцидозом.	344
<i>Чесноков В.А., Чеснокова М.Г., Миронов А.Ю., Рогачев Е.А.</i>	
Анализ рельефа поверхности базисного материала съемных зубных протезов с помощью сканирующей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии в динамике проведения ортопедической реабилитации	352
<i>Давидович Н.В., Галиева А.С., Кукалевская Н.Н., Сабанаев М.А., Вайгачев И.В., Башилова Е.Н., Бажукова Т.А.</i>	
Гены резистентности клинических изолятов оральных стрептококков при хроническом пародонтите	359
ОБОРУДОВАНИЕ	
<i>Тимофеев А.В., Колесникова Е.А., Галимов Р.Р., Архипкин А.А.</i>	
Операционные параметры и клиническая значимость применяющихся в России тест-систем для определения антител к цитоплазматическим антигенам островковых клеток	365
БИБЛИОТЕКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ	
<i>Борисова О.Ю., Полосенко О.В., Чагина И.А., Гадуя Н.Т., Пименова А.С., Андриевская И.Ю., Миронов А.Ю., Леонова М.А., Кашина А.И., Кафарская Л.И., Храмов М.В.</i>	
Факторы, влияющие на эффективность высеваемости <i>Corynebacterium diphtheriae</i> на питательных средах первичного посева	376

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ И ЧИТАТЕЛЕЙ!

Журнал «Клиническая лабораторная диагностика» входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук

CONTENTS

EDITOR-IN-CHIEF'S COLUMN	306
ANNIVERSARY	
Seyfaddin Gashimovich Mardanly (on the occasion of 70-th anniversary)	308
BIOCHEMISTRY	
Petelina T.I., Avdeeva K.S., Valeeva L.L., Shcherbinina A.E., Gorbachvskiy A.V.	
The role of the triglyceride-glucose index as a biomarker of insulin resistance and predictor of cardiovascular events in patients with arterial hypertension	309
Ramenskaya N.P., Volkhina I.V.	
The significance of glucose-6-phosphate dehydrogenase and ceruloplasmin for the development of antioxidant defence in pertussis infection	318
Popyhova E.B.	
Adipocines - biomarkers of alimentary obesity and diseases associated with it (review of literature)	326
HEMATOLOGY	
Fomicheva D.A., Evseenko O.V., Zhiburt E.B.	
PCR screening of infections in blood donors	334
IMMUNOLOGY	
Bindar V. N., Zubrikhina G. N., Klimanov I.A.	
Concentration of interleukin-6 in peripheral blood of cancer patients depending on the stage of the disease	340
MICROBIOLOGY	
Boronina L.G., Kochneva N.A., Samatova E.V., Asnovskaya A.G., Ustuygova S.S., Panova S.A., Stepanova A.Yu., Zakharchuk K.V.	
Microbiota of the lower respiratory tract and antibiotic resistance to antimicrobial drugs of the main bacterial pathogens in children with cystic fibrosis	344
Chesnokov V. A., Chesnokova M. G., Mironov A.Yu., Rogachev E.A.	
Analysis of the surface relief of base material of removable dentures using scanning electron microscopy and atomic force microscopy in the dynamics of orthopedic rehabilitation	352
Davidovich N.V., Galieva A.S., Kukalevskaya N.N., Sabanaev M.A., Vaigachev I.V., Bashilova E.N., Bazhukova T.A.	
Resistance genes of clinical isolates of oral streptococci in chronic periodontitis	359
EQUIPMENT	
Timofeev A.V., Kolesnikova E.A., Galimov R.R., Arkhipkin A.A.	
Performance characteristics and clinical value of islet cell antibody assays used in Russia	365
CLINICAL LABORATORY LIBRARY	
Borisova O.Yu., Polosenko O.V., Chagina I.A., Gadua N.T., Pimenova A.S., Andrievskaya I.Yu., Mironov A.Yu., Leonova M.A., Kashina A.I., Kafarskaya L.I., Khramov M.V.	
Factors influencing the culturing efficacy of corynebacterium diphtheriae using primary culture media	376

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ДОРОГИЕ НАШИ ЧИТАТЕЛИ, АВТОРЫ И ВСЕ ДРУЗЬЯ
ЖУРНАЛА «КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА»!



От всего сердца поздравляю Вас с 80-летием Великой Победы нашего народа в Великой Отечественной войне! Победа в Великой Отечественной войне – героический подвиг народа. Вечная память павшим в боях за свободу и независимость нашей родины! Слава воинам-победителям! Низкий поклон ветеранам войны и труженикам трудового фронта! Спасибо за Победу!

Победа над немецким фашизмом и японским милитаризмом завоевывалась в тяжелых боях на фронте и ковалась в тылу. Свой вклад в победу в Великой Отечественной войне внесли и советские медики – военные и штатские: врачи, фельдшеры, медсестры, лаборанты, санитары. Благодаря их стараниям более 70 % раненых и 90 % больных солдат и офицеров Красной Армии смогли снова вернуться на фронт в ряды РККА. Для оказания медицинской помощи раненым и их эффективного лечения была сформирована обширная сеть армейских, фронтовых и тыловых госпиталей. Армейские эпидемиологи и гигиенисты защищали Красную армию и прифронтовые районы страны от вспышек эпидемических болезней. Благодаря стараниям советских медиков в годы войны ни фронт, ни тыл не знали эпидемий инфекционных заболеваний. Велись исследования и разработка новых эффективных лекарственных средств, перевязочных материалов, медицинских приборов и аппаратов. Для лечения бойцов Красной армии применялась целебная глина, грязь, использовались лампы Минина, кварц. За годы Великой Отечественной войны доноры дали фронту 1 млн 700 тыс. литров крови.

За подвиги на фронтах Великой Отечественной войны 47 военных медиков удостоены звания Героя Советского Союза (23 из них посмертно), 116 тыс. военных медиков награждены высокими правительственные наградами – боевыми орденами и медалями.

С чувством глубокого уважения и благодарности сегодня мы вспоминаем одного из организаторов и первого Главного редактора нашего журнала: ветерана Великой Отечественной войны, заслуженного врача РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Кост Екатерину Андреевну. В годы Великой Отечественной войны Екатерина Андреевна неоднократно выезжала в действующую армию на фронт в команде академика АМН СССР, профессора Н.Н. Бурденко, курировала лаборатории эвакогоспиталей. Она написала и опубликовала краткое пособие по лабораторной технике, широко использовавшееся в

военный период врачами-лаборантами фронтовых и тыловых госпиталей. С 1942 года Екатерина Андреевна – заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ЦИУВ.

В составе редакционной коллегии и редакционного совета нашего журнала трудились многие видные отечественные ученые и специалисты-практики ветераны войны, имевшие за плечами бесценный опыт Великой Отечественной войны и внесшие неоценимый вклад в развитие отечественной лабораторной медицины. Низкий им поклон и благодарность! Мы бережно чтим и сохраняем богатые традиции, заложенные нашими предшественниками, осваиваем инновации, стремимся определять лабораторную медицину будущего.

*Главный редактор,
Лауреат премии им. А. Чижевского РАМН,
академик РАМН,
доктор медицинских наук, профессор,
А. Ю. Миронов*

ЮБИЛЕЙ

СЕЙФАДДИН ГАШИМОВИЧ МАРДАНЛЫ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Сейфаддин Гашимович Марданлы, уроженец живописного Шарурского района Нахчыванской Автономной Республики Азербайджана, появился на свет 1 июня 1955 года. Там же, в колыбели родного края, он завершил среднее образование, а в 1978 году, окрыленный мечтами о врачевании, окончил Азербайджанский государственный медицинский институт им. Н. Нариманова, получив специальность врача-эпидемиолога. Его первые шаги в профессии были связаны с работой в медицинских учреждениях Азербайджанской ССР, где он посвятил себя борьбе с распространением болезней. В 1981 году жажда знаний привела Сейфаддина Марданлы в аспирантуру прославленного Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи АМН СССР. В 1984 году, увенчав свои научные изыскания успехом, он защитил диссертацию и стал кандидатом

медицинских наук. Новые горизонты открылись перед ним в подмосковном Электрогорске, где он трудился микробиологом и возглавлял цех по производству иммуноферментных диагностических тест-систем в НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, впоследствии преобразованном в инновационное предприятие «Антиген».

1991 год стал поворотным в судьбе Сейфаддина Марданлы: он стоял у истоков создания АО «ЭКОлаб», компании, призванной разрабатывать и выпускать передовые диагностические наборы, лекарственные средства и биологически активные добавки. С 1994 года и по сей день он является бессменным президентом этого предприятия. Под его чутким руководством «ЭКОлаб» вырос в одного из ведущих российских производителей медицинской продукции, чья палитра насчитывает более 500 наименований реагентов для диагностики грозных инфекций, таких как ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис, микоплазмозы, хламидиозы и многие другие. Компания также выпускает 50 наименований лекарственных средств, среди которых особое место занимают препараты на основе целебного растительного сырья и современные дженерики, а также 60 видов биологически активных добавок, включающих пробиотики, гепатопротекторы, витамины и необходимые микроэлементы.

Сейфаддин Гашимович Марданлы, доктор медицинских наук, чья диссертация "Эпидемиологический надзор за инфекциями TORCH-группы на основе современных технологий лабораторной диагностики" стала вехой в развитии отечественной медицины, сегодня является профессором кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин в Государственном гуманитарно-технологическом университете. Его перу принадлежат более 400 научных трудов, от статей, искрящихся новизной мысли, до монографий и учебных пособий, коих насчитывается 15. С.Г. Марданлы не только генератор знаний, но и их хранитель, являясь главным редактором журнала «Известия ГГТУ» и членом редакционных коллегий авторитетных изданий «Эпидемиология и инфекционные болезни» и «Клиническая лабораторная диагностика».

Приказом Министерства науки и высшего образования РФ № 1329/нк-1 от 22.06.2023 г. Сейфаддину Гашимовичу присвоено ученое звание профессора по специальности "Микробиология".

За преданное служение государству и науке Сейфаддин Гашимович отмечен высокими наградами: орденом «Звезда Вернадского» II степени, медалью «В память 850-летия Москвы», знаком «Отличнику здравоохранения». Он – лауреат премии им. А.Н. Косыгина за значительный вклад в экономику России и премии им. И.Н. Блохиной за выдающиеся достижения в медицинской биотехнологии, а также удостоен почетного звания «Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации».

Коллектив АО «ЭКОлаб» от всей души поздравляет Сейфаддина Гашимовича с юбилеем и желает ему неиссякаемой энергии, крепкого здоровья и долгих лет плодотворной работы на благо отечественной науки, промышленности и российского здравоохранения! Редакция журнала с радостью присоединяется к этим теплым словам!

БИОХИМИЯ



<https://elibrary.ru/xsxftu>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Петелина Т.И., Авдеева К.С., Валеева Л.Л., Щербинина А.Е., Горбачевский А.В.

РОЛЬ ИНДЕКСА ТРИГЛИЦЕРИДЫ-ГЛЮКОЗА КАК БИОМАРКЕРА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПРЕДИКТОРА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН,
Томск, 625026, Тюмень, Россия

Актуальность. Известно, что уровни триглицеридов (ТГ) и глюкозы натощак являются предвестниками развития инсулиновой резистентности, нарушения углеводного обмена и атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Актуальным является исследование индекса триглицериды-глюкоза (ТуG) как биомаркера инсулиновой резистентности и предиктора кардиоваскулярного риска у пациентов с артериальной гипертонией (АГ).

Цель работы – исследовать взаимосвязь индекса ТуG с биохимическими параметрами крови, профилем артериального давления (АД) и эластическими свойствами сосудистой стенки с целью подтверждения значимости его использования в качестве маркера инсулиновой резистентности и предиктора сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. Перед включением в исследование каждым из участников подписано письменное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование вошли 161 пациент, сформированы группы: 1-я группа (контрольная) – здоровые лица (n=45), 2-я группа – пациенты с эссенциальной АГ 1-3 степени (n=53); 3-я группа – пациенты с АГ 1-3 степени и абдоминальным ожирением (АО) (n=63), сопоставимые по возрасту, полу, проводимой терапии. Пациентам в исследуемых группах проведено лабораторное исследование биообразца крови. Оценены уровни параметров мочевой кислоты, липидного профиля, глюкозы натощак на аппарате «Cobas integra plus 400» (Италия), гормональный статус – с-пептид, инсулин, адипонектин, резистин (Diagnostics Biochem Canada Inc), концентрация С-реактивного белка (вч-СРБ, Вектор-Бест, Россия) – иммуноферментным анализом на микроплазиетном фотометре Stat Fax4200 (США); уровень интерлейкина 1 β , 6, 8, 10 (ИЛ), гомоцистеина методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на анализаторе «IMMULITE 2000» (США). Индекс ТуG рассчитан: ТуG=ln(триглицериды натощак [ммоль/л]x88,57xглюкоза натощак [ммоль/л]x18)/2. В исследуемых группах проведено суточное мониторирование артериального давления (АД) на аппарате BPLab по стандартному протоколу (ООО «Петр Телегин», Россия); скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) оценивалась методом сфигмографии на аппарате Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония). Статистический анализ проведён с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21.

Результаты. Зарегистрировано превышение индекса ТуG в группах с АГ по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), с максимальным значением в 3-й группе. Во 2-й и 3-й группах зарегистрировано значимое превышение уровня ХСЛПНП, ТГ, вч-СРБ, ИЛ-1 β ($p=0,001$) по сравнению с группой контроля. В 3-й группе был зарегистрирован повышенный уровень инсулина и с-пептида ($p<0,001$). Выявлено превышение параметров систолического и диастолического АД, СРПВ во 2-й и 3-й группе по сравнению с группой контроля ($p=0,001$). Корреляционный анализ зарегистрировал взаимосвязь ТуG с параметрами ИР, ХСЛПНП, ТГ, ИЛ6 и вч-СРБ в группах с АГ. Проведение ROC анализа позволило подтвердить диагностическую значимость параметра ТуG как маркера ИР у пациентов с АГ с высокой чувствительностью и специфичностью.

Заключение. Ассоциированная взаимосвязь индекса ТуG с параметрами с-пептида, резистина позволяет подтвердить его значимость в качестве маркера инсулиновой резистентности и более широко использовать на практике. Взаимосвязь индекса с маркерами воспаления и атерогенными параметрами липидов, параметрами СМАД и СРПВ позволяет считать его ассоциированным фактором риска/предиктором развития и прогрессирования кардиоваскулярных событий у пациентов с АГ.

Ключевые слова: триглицериды; глюкоза; инсулиновая резистентность; артериальная гипертония

Для цитирования: Петелина Т.И., Авдеева К.С., Валеева Л.Л., Щербинина А.Е., Горбачевский А.В. Роль индекса триглицериды-глюкоза в качестве биомаркера инсулиновой резистентности и предиктора кардиоваскулярных событий у пациентов с артериальной гипертонией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (5): 309-317.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-309-317>

EDN: XSXFTU

Для корреспонденции: Петелина Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности Научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ РАН; e-mail: petelina@infarkta.net

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 06.12.2024

Принята к печати 16.03.2025

Опубликовано 25.04.2025

Petelina T.I., Avdeeva K.S., Valeeva L.L., Shcherbinina A.E., Gorbachevsky A.V.

THE ROLE OF THE TRIGLYCERIDE-GLUCOSE INDEX AS A BIOMARKER OF INSULIN RESISTANCE
AND PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, 625026, Tyumen, Russia

Insulin resistance is known to be associated with cardiometabolic risks such as hyperglycemia, dyslipidemia, arterial hypertension (AH), obesity and others. Fasting triglycerides (TG) and glucose levels, which are used to calculate the triglyceride-glucose (TyG) index, have been shown to be precursors of insulin resistance with the development of carbohydrate metabolism disorders and atherosclerotic lesions of the vascular wall.

Aim. Comparative analysis of the TyG index in groups of patients with AH and AH with abdominal obesity (AO) compared with individuals in the control group, identifying the relationship with markers of inflammation, lipid and hormonal profile and blood pressure (BP), in order to confirm the importance of its use and wider implementation in practice to improve methods of preventing the development of cardiovascular diseases.

Material and methods. Before inclusion in the study, each participant signed a written informed consent to participate in the study. The study included 161 patients, the groups were formed: Group 1 (control) - healthy individuals ($n = 45$), Group 2 - patients with essential hypertension of 1-3 degree ($n = 53$); Group 3 - patients with hypertension of 1-3 degree and abdominal obesity (AO) ($n = 63$), comparable by age, gender, and therapy. Patients in the study groups underwent laboratory testing of a blood biosample. The following parameters were assessed: uric acid levels, lipid profile, fasting glucose using the Cobas integra plus 400 apparatus (Italy), hormonal status - c-peptide, adiponectin, resistin (Diagnostics Biochem Canada Inc), concentration of C-reactive protein (hs-CRP, Vector-Best, Russia) - by enzyme immunoassay on a Stat Fax4200 microplate photometer (USA); the level of interleukin 1 β , 6, 8, 10 (IL), homocysteine using solid-phase chemiluminescent enzyme immunoassay (sandwich method) on the IMMULITE 2000 analyzer (Siemens Diagnostics reagents, USA). The TyG index was calculated: $TyG = \ln(fasting\ triglycerides\ [mmol/l] \times 88.57 \times fasting\ glucose\ [mmol/l] \times 18/2)$. In the study groups, 24-hour blood pressure (BP) monitoring was performed using the BPLab device according to the standard protocol (OOO Petr Telgin, Russia); elastic properties of the vascular wall were studied using the sphygmography method using the Vaser VS-1000 Series device (Fukuda Denishi, Japan), with the following parameters assessed: PWV - pulse wave velocity (PWV). Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 21 software package.

Results. An increase in the TyG index was recorded in the groups with hypertension compared to the control group ($p < 0.001$), with the maximum value in group 3. In groups 2 and 3, a significant increase in the level of LDL-C, TG, hs-CRP, IL-1 β ($p = 0.001$) was recorded compared to the control group. In group 3, an increased level of insulin and c-peptide was recorded ($p < 0.001$). An increase in the parameters of systolic and diastolic BP, PWV was revealed in groups 2 and 3 compared to the control group ($p = 0.001$). Correlation analysis recorded a relationship between TyG and the parameters of IR, LDL-C, TG, IL6 and hs-CRP in groups with hypertension. Conducting ROC analysis allowed us to confirm the diagnostic significance of the TyG parameter as a marker of IR in patients with hypertension with high sensitivity and specificity.

Conclusion. The associated relationship of the TyG index with the parameters of c-peptide, resistin, markers of inflammation and atherogenic lipid parameters, ABPM and PWV parameters allows for more widespread use of this index in clinical practice as a marker of insulin resistance and an associated risk factor/predictor for the development of cardiovascular diseases in patients with AH.

Key words: triglycerides; glucose; insulin resistance; arterial hypertension

For citation: Petelina T.I., Avdeeva K.S., Valeeva L.L., Shcherbinina A.E., Gorbachevskiy A.V. The role of the triglyceride-glucose index as a biomarker of insulin resistance and predictor of cardiovascular events in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (5): 309-317 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-309-317>

EDN: XSXFTU

For correspondence: Petelina Tatiana Ivanovna, MD, Leading Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of the Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiological Research Center; e-mail: petelina@infarkta.net

Information about the authors:

Petelina T.I.,	https://orsid.org/0000-0001-6251-4179 ;
Avdeeva K.S.,	https://orcid.org/0000-0002-2134-4107 ;
Valeeva L.L.,	https://orcid.org/0000-0002-0627-1907 ;
Shcherbinina A.E.,	https://orcid.org/0000-0002-2056-2217 ;
Gorbachevskiy A.V.,	https://orsid.org/0009-0001-4898-6089 .

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 06.12.2024

Accepted 16.03.2025

Published 25.04.2025

Введение. Инсулинерезистентность (ИР) - один из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) [1]. В мире наблюдается устойчивый рост числа людей с ИР. По меньшей мере, 15,5% населения Европы и 40% населения США страдают от ИР, причем примерно у 25% лиц диабет развивается в течение 3-5 лет [2].

Г.М. Reaven [3] еще в 1988 году стал основоположником теории ИР, отметив связь ИР/гиперинсулинемии с риском развития ССЗ.

ИР, как правило, выявляется на поздних стадиях системной метаболической дисрегуляции, когда факторы риска пересекают пороговые диагностические значения заболеваний, в то время как нарушения метаболизма наблюдаются у лиц с факторами высокого кардиометаболического риска за несколько лет до появления клинических симптомов [4]. ИР может длиться много лет, прежде чем проявится в виде СД 2 типа либо ССЗ, что приводит к огромным социальным расходам и затратам на здравоохранение [5].

Для выявления самых ранних отклонений от здо-

рового метаболизма необходимы передовые маркеры-индикаторы, способные стать полезным инструментом в клинической практике для прогнозирования риска ССЗ, что, в свою очередь, может способствовать адресному вмешательству для целенаправленной профилактики кардиоваскулярного риска.

Для оценки ИР используются несколько методов - гипергликемическая гиперинсулинемическая клэмп-проба, индекс HOMA-IR (индекс инсулинерезистентности), количественный индекс проверки чувствительности к инсулину (индекс QUICKI).

С учетом высокой стоимости и трудоемкости упомянутых методов, в первую очередь НИЕС и HOMA-IR, в 2008 году предложен индекс триглицеридов и глюкозы натощак (TyG), изначально используемый в качестве косвенного показателя ИР у внешне здоровых лиц [6].

Индекс TyG рассчитывается по формуле:

индекс $TyG = \ln(\text{триглицериды натощак [мг/дл]} \times \text{глюкоза натощак [мг/дл]})/2$ или индекс $TyG = \ln(\text{триглицериды натощак [ммоль/л]} \times 88,57 \times \text{глюкоза натощак [ммоль/л]} \times 18)/2$ [7,8].

В 2010 году отмечено, что индекс TyG обладает высокой чувствительностью (96,5%) и специфичностью (85,0%) [7].

Рассчитать индекс TyG легко и недорого, поскольку для этого требуются только результаты анализа крови на триглицериды и глюкозу натощак, которые регулярно проводятся как в лечебных учреждениях, так и в клинических лабораториях [9].

Основные преимущества использования индекса TyG состоят в том, что индекс TyG - не инсулиновый индекс (не требует определения уровня инсулина), поэтому обходится дешевле, чем маркеры на основе инсулина; с точки зрения применимости, глюкоза и триглицериды - биохимические показатели, регулярно измеряемые в лечебных учреждениях в рамках диагностических стандартов и являющиеся доступными; с учетом простоты формулы TyG вычисляется по одной формуле, что является преимуществом для его использования в клинических и эпидемиологических исследованиях [10].

Следует признать наличие у индекса TyG определенных ограничений [11]. В индексе TyG отсутствуют данные о концентрации инсулина в плазме натощак, что не позволяет полностью оценить соответствие индекса TyG таким стандартам оценки ИР, как НИЕС и HOMA-IR.

Поскольку многие исследования подтверждают, что индекс TyG является надёжной альтернативой более сложных диагностических методов, особенно в крупномасштабных популяционных исследованиях, где прямое измерение ИР становится нецелесообразным [11], то индекс TyG необходимо использовать в исследованиях, сравнивая его с другими методами диагностики ИР.

Поскольку ИР следует рассматривать как независимый фактор риска ССЗ [12,13], то индекс триглицериды-глюкоза можно рассматривать в качестве показателя не только степени нарушений углеводного обмена, а в целом кардиоваскулярного риска [14], что согласуется с данными зарубежных авторов.

Цель работы - исследовать взаимосвязь индекса TyG с биохимическими параметрами крови, профилем

артериального давления и эластическими свойствами сосудистой стенки с целью подтверждения значимости его использования в качестве маркера инсулинерезистентности и предиктора сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с АГ.

Материал и методы. Исследование проведено на базе отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности Научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ РАН.

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (протокол № 171 от 11.05.2021 г.). Перед включением в исследование у каждого из участников получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и об использовании результатов обследования в научных целях.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 25 до 65 лет включительно; наличие АГ 1-3 степени, I-II стадии по клиническим рекомендациям по АГ для взрослых, 2020 г.

Критерии исключения пациентов: условия, приведшие к исключению участника после первичного отбора, когда в период обследования выявлено наличие ИБС, СД 2 типа или возникли какие-либо острые состояния или обострения хронических сопутствующих заболеваний.

Критерии невключения пациентов: условия, приведшие к исключению участнику попасть в исследование изначально, даже если он подходил по критериям включения - отказ от подписания пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование вошли 161 пациент, соответствующий критериям включения, из которых сформированы 3 основные группы: 1-я (контрольная) группа - здоровые лица ($n=45$), 2-я группа - пациенты с эссенциальной АГ 1-3 степени ($n=53$); 3-я группа - пациенты с АГ 1-3 степени и абдоминальным ожирением (АО) ($n=63$), сопоставимые по возрасту, полу, проводимой терапии.

Всем участникам проведено комплексное обследование: сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, анкетирование по вопросам терапии, клинический осмотр; исследование антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), ОТ/ОБ (индекс талия-бедро).

Пациентам 2-й и 3-й группы проведено лабораторное исследование биообразца крови. Оценены биохимические анализы - параметры мочевой кислоты, липидный профиль, глюкоза натощак на аппарате «Cobas integra plus 400» (Италия), гормональный статус - с-пептид, инсулин, адипонектин, резистин (Diagnostics Biochem, Canada Inc); концентрация С-реактивного белка (вч-СРБ, Вектор-Бест, Россия) - иммуноферментным анализом на микропланшетном фотометре Stat Fax4200 (США); уровень интерлейкина 1 β , 6, 8, 10 (ИЛ), гомоцистеина, эндотелина-1 методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного ана-

лиза («сендвич» метод) на анализаторе «IMMULITE 2000» (реактивы Siemens Diagnostics, США).

В обеих исследуемых группах проведено СМАД - суточное мониторирование артериального давления (АД) на аппарате BPLaB (ООО «Петр Телегин») по стандартному протоколу и исследование эластических

свойств сосудистой стенки методом сфигмографии на аппарате Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония), с оценкой показателей: СРПВ (PWV) - скорость распространения пульсовой волны. Клинико-антропометрическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-антропометрическая характеристика лиц контрольной группы и пациентов с АГ и АГ с абдоминальным ожирением

Параметры		Контрольная группа, n=45	2-я группа, n=53	3-я группа, n=63	p между группами
Пол	Женский	32(74,4%)	34(61,8%)	37(58,7%)	0,235
	Мужской	11(25,6%)	21(38,2%)	26(41,3%)	
Возраст, годы		44,62±10,78	46,40±10,43	46,11±10,10	0,773
Масса тела, кг		66,84±11,55	74,56±12,33	103,08±17,80	$p_{1,2}=0,077$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$
ИМТ, кг/ м ²		23,56±3,21	25,94±3,14	36,05±5,36	$p_{1,2}=0,114$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$
ОТ, см		80,66±11,10	86,08±11,33	110,51±14,91	$p_{1,2}=0,277$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$
ОБ, см		98,33±9,65	100,16±10,68	113,68±14,69	$p_{1,2}=0,436$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$
ОТ/ОБ		0,80±0,08	0,87±0,12	0,98±0,15	$p_{1,2}=0,017$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$
САД, мм.рт.ст.		113,50±12,33	138,40±15,90	140,95±18,64	$p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,635$
ДАД, мм.рт.ст.		74,07±8,88	88,06±9,53	90,03±12,29	$p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,686$
ЧСС, ударов в минуту		74,57±9,80	73,02±8,99	74,45±7,94	0,714
Стаж АГ, годы			5,38±4,53	6,30±5,73	0,300
Степень АГ	1	0(0,00%)	28(52,83%)	19(30,16%)	0,082
	2	0(0,00%)	15(28,30%)	26(41,27%)	
	3	0(0,00%)	10(18,87%)	18(28,57%)	
Курение		4(9,3%)	11(20,0%)	17(27,0%)	$p_{1,2}=0,144$ $p_{1,3}=0,081$ $p_{2,3}=0,606$
Алкоголь		0(0,00%)	0(0,00%)	2(3,2%)	0,207
Аллергический анамнез отягощен		2(4,8%)	6(10,9%)	10(15,9)	0,210

Примечание. n – число пациентов, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений. p - достоверность различий между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами, % - процент случаев.

Из представленных в табл. 1 данных следует, что пациенты контрольной группы значимо отличались от пациентов 3-й группы по параметрам ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, офисного САД, ДАД ($p<0,001$). У пациентов во 2-й группе был значимо выше уровень САД и ДАД ($p<0,001$) по сравнению с 1-й группой. Пациенты 2-й группы значимо отличались от 3-й группы только по параметрам структуры тела ($p<0,001$).

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проведён с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21. В зависимости от распределения при сравнении показателей в 2-х независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При нормаль-

ном распределении данные представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (SD), при распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%;75%]. Парным критерием Стьюдента или критерием Вилкоксона рассчитана динамика между связанными группами. Корреляции оценены с помощью анализа Спирмена, диагностическая значимость подтверждена с применением ROC-анализа. Результаты оценены как статистически значимые при двустороннем уровне $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Спектр биохимических, воспалительных параметров и гормональный профиль пациентов в исследуемых группах представ-

лен в табл. 2, 3.

Как следует из представленных в табл. 3 данных, обращают на себя внимание параметры липидограммы. Во 2-й группе пациентов с АГ отмечается значимое превышение уровня показателей липидного обмена ОХС, ХСЛПНП, ТГ ($p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,001$ соответственно) по сравнению с контрольной группой, в 3-й группе пациентов с АГ и АО - превышение уровня ТГ ($p=0,001$) по сравнению с КГ. Группы 2-я и 3-я значи-

мо различаются по уровню ОХС ($p=0,027$) и ХС ЛПВП ($p=0,007$), с превышением показателей во 2-й группе. Зарегистрировано повышение значения индекса триглицериды/глюкоза (ТуG) во 2-й и 3-й группе пациентов по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). Максимальное значение индекса зарегистрировано в 3-й группе. Характеристика воспалительных параметров в контрольной группе, у пациентов с АГ и АГ с АО представлена в табл. 3.

Таблица 2
Биохимические параметры в контрольной группе и у пациентов с АГ и АГ с АО

Параметры	Контрольная группа, n=45	2-я группа, n=53	3-я группа, n=63	p между группами
Мочевая кислота, мкмоль/л	262,53±79,62	322,09±88,60	364,50±93,27	$p_{1,2}=0,005$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,100$
ОХС, ммоль/л	5,10±0,96	5,85±1,09	5,39±1,32	$p_{1,2}=0,002$ $p_{1,3}=0,922$ $p_{2,3}=0,027$
ХСЛПНП, ммоль/л	2,87±0,85	3,62±0,98	3,30±1,00	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,106$ $p_{2,3}=0,180$
ХСЛПВП, ммоль/л	1,74±0,41	1,55±0,40	1,31±0,37	$p_{1,2}=0,126$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,007$
ТГ, ммоль/л	1,01±0,41	1,56±0,87	1,98±1,38	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,169$
СРБ, мг/л	1,91 [1,01; 2,82]	1,69 [0,73; 3,02]	3,27 [1,68; 6,07]	$p_{1,2}=0,998$ $p_{1,3}=0,009$ $p_{2,3}=0,005$
Глюкоза, ммоль/л	5,26±0,46	5,48±0,60	5,59±0,59	$p_{1,2}=0,170$ $p_{1,3}=0,007$ $p_{2,3}=0,804$
Гликозилированный гемоглобин, %	5,32±0,37	5,48±0,39	5,63±0,43	$p_{1,2}=0,132$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,264$
Триглицериды/глюкоза мг/дл	4,49±0,21	4,69±0,25	4,80±0,29	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,100$

Примечание. ОХС - общий холестерин; ХСЛПНП - липопротеины низкой плотности; ХСЛПВП – липопротеины высокой плотности; СРБ – С - реактивный белок; p - достоверность различий между группами.

Таблица 3
Воспалительные параметры в контрольной группе, у пациентов с АГ и АГ с АО

Параметры	Контрольная группа, n=45	2-я группа, n=53	3-я группа, n=63	p между группами
Интерлейкин-1 β , пг/мл	4,42±2,88	6,51±3,04	8,08±3,98	$p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,252$
Интерлейкин-6, пг/мл	2,06 [1,79; 2,42]	2,11 [1,97; 2,63]	2,27 [1,97; 2,72]	0,177
Интерлейкин-8, пг/мл	15,40 [11,40; 21,60]	15,60 [5,40; 38,00]	21,80 [11,80; 51,60]	0,326
Интерлейкин-10, пг/мл	4,54±0,81	5,09±1,01	4,83±0,97	$p_{1,2}=0,037$ $p_{1,3}=0,407$ $p_{2,3}=0,566$
вч-СРБ, мг/л	1,82 [0,56; 3,85]	1,79 [0,92; 3,47]	4,39 [1,73; 8,36]	$p_{1,2}=0,891$ $p_{1,3}=0,002$ $p_{2,3}=0,001$
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,14±4,45	12,34±5,75	14,83±12,64	0,479

Примечание. вч-СРБ - высокочувствительный С-реактивный белок; p - достоверность различий между группами.

Согласно результатам табл. 3, зарегистрированы значимо более высокие показатели интерлейкина-1 β во 2-й и 3-й группах ($p=0,001$ для обеих групп); у пациентов 3-й группы выявлено значимо превышающее значение показателя вч-СРБ, чем в контрольной группе ($p=0,002$) и во 2-й группе ($p=0,001$). Повышение уровня воспалительных маркеров в группах с АГ являются

фактором, отражающим наличие неспецифического низкоинтенсивного воспалительного процесса, способного обуславливать инициацию развития эндотелиальной дисфункции и атеросклеротических процессов в сосудистой стенке. Параметры гормонального профиля в группах обследуемых пациентов представлены в табл. 4.

Гормональный профиль в контрольной группе, у пациентов с АГ и АГ с АО

Параметры	Контрольная группа, $n=45$	2-я группа, $n=53$	3-я группа, $n=63$	p между группами
Инсулин, пг/мл	8,69±9,17	8,41±1,01	9,03±1,94	0,396
С-пептид, пг/мл	0,84±0,17	1,84±1,06	2,70±1,40	$p_{1,2}=0,008$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,299$
Адипонектин, пг/мл	3970,27±841,70	4188,30±511,99	3702,32±745,68	$p_{1,2}=0,348$ $p_{1,3}=0,755$ $p_{2,3}=0,030$
Резистин, пг/мл	1270,00 [628,00; 1507,50]	921,50 [579,50; 1122,00]	885,00 [830,00; 1589,00]	0,172

Примечание. p - достоверность различий между группами.

Из данных табл. 4 следует, что в 3-й группе пациентов зарегистрирован повышенный, по сравнению с контрольной и 2-й группой, уровень инсулина и с-пептида ($p<0,001$), что является косвенным признаком наличия ИР. В 3-й группе пациентов выявлено самое низкое содержание адипонектина ($p<0,030$) на фоне более высокого показателя уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина ($p=0,007$ и $p=0,001$). Уровень адипонектина коррелирует с чувствительностью тканей к инсулину, таким образом, снижение адипонектина может приводить к инсулинорезистентности (ИР) и сахарному диабету (СД). Уровень резистина во 2-й группе и в контрольной группе не имеет значимых различий. Известно, что это один из возможных индикаторов метаболических нарушений, стимулируемый жировой тканью, именно этот

адипокин ответственен за развитие ИР. Имеются данные о прямом воздействии резистина на экспрессию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , что в совокупности ассоциируется с развитием ИР и неспецифического воспаления с развитием серьезных кардиоваскулярных событий. Получены достоверные данные о взаимосвязи АД с высоким уровнем резистина у больных с АГ.

Сравнительная характеристика параметров СМАД в группах пациентов показала закономерное превышение параметров систолического АД - 112,26±9,46, 122,60±12,76, 130±14,56 мм рт.ст и диастолического АД 74,42±8,45, 78,77±10,08, 80,88±9,97 мм рт.ст во 2-й и 3-й группе, по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$) для всех показателей. Такая же тенденция зарегистрирована по параметру вариабельности САД и ДАД.

Корреляционный анализ индекса ТуG с параметрами крови, параметрами профиля артериального давления и скорости распространения пульсовой волны

Параметры	Контрольная группа	2-я группа	3-я группа
Мочевая кислота		$r=0,427, p=0,002$	$r=0,275, p=0,034$
ИЛ-6		$r=-0,356, p=0,010$	
Вч-СРБ	$r=0,403, p=0,007$	$r=0,464, p=0,001$	
Гомоцистеин	$r=0,319, p=0,048$		
С-пептид	$r=0,605, p=0,028$	$r=0,408, p=0,048$	$r=0,417, p=0,014$
Резистин			$r=0,432, p=0,004$
ОХС		$r=0,422, p=0,002$	$r=0,412, p=0,001$
ХС ЛПНП		$r=0,473, p=0,002$	$r=0,562, p=0,023$
ХС ЛПВП		$r=-0,502, p=0,000$	$r=-0,458, p=0,000$
Триглицериды			$r=0,315, p=0,048$
Среднее дневное САД	$r=0,315, p=0,048$	$r=0,321, p=0,026$	
Сут.вар.САД	$r=0,379, p=0,021$		$r=0,273, p=0,046$
Сут.вар.ДАД			$r=0,413, p=0,002$
Ночная ЧСС			$r=0,332, p=0,017$
СПВР	$r=0,338, p=0,030$		$r=0,363, p=0,007$
ОТ	$r=0,424, p=0,014$	$r=0,474, p=0,000$	$r=0,256, p=0,043$
ИМТ		$r=0,352, p=0,011$	

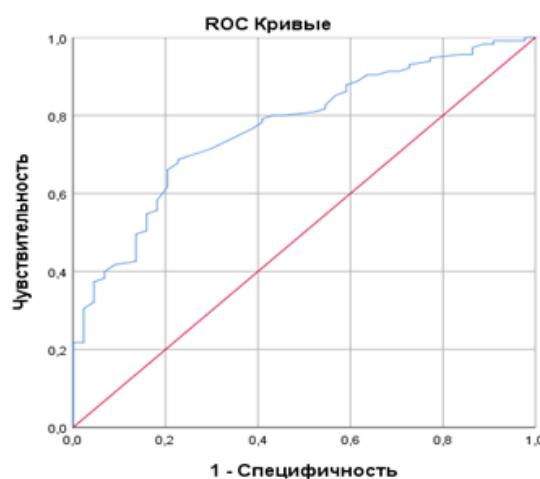
Примечание. Сут.вар. САД/ДАД - суточная вариабельность систолического и диастолического АД.

Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) во всех группах пациентов достоверно превышала нормативные значения (10 м/сек) ($11,58 \pm 1,70$, $12,46 \pm 1,71$, $12,59 \pm 2,6 \text{ м/с}$), но значимо выше в 3-й группе по сравнению с контрольной группой ($p=0,015$).

Проведенный корреляционный анализ позволил зарегистрировать взаимосвязь ТуG с представленными параметрами инсулинерезистентности (с-пептид, резистин), что может свидетельствовать о сопоставимой направленности методов, подтверждая возможность использования индекса ТуG в диагностике инсулинерезистентности у пациентов.

Взаимосвязь ТуG с параметрами профиля липидограммы (ОХС, ХС ЛПНП, ТГ) и маркерами воспаления (мочевая кислота, ИЛ-6, вч-СРБ, гомоцистеин), участвующими в атеросклеротическом процессе, может косвенно подтверждать роль индекса ТуG в качестве ассоциированного фактора кардиоваскулярных событий в группах пациентов с АГ. Наличие взаимосвязи ТуG с параметрами СМАД, СРПВ свидетельствует о сопряженности его с поражением сосудистой стенки, как фактора риска поражения органа-мишени и возможного предиктора прогрессирования процесса в группах с АГ. Данные корреляционного анализа представлены в табл. 5.

Проведение анализа с использованием ROC-кривой позволило подтвердить диагностическую значимость параметра ТуG, как маркера инсулинерезистентности у пациентов с АГ. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,770 (95% ДИ 0,693-0,847), $p<0,001$, точка отсечения ТуG для использования в диагностике инсулинерезистентности равна 4,61, с чувствительностью 68,7% и специфичностью 77,3% (см. рисунок).



ROC-анализ диагностической значимости индекса ТуG.

Полученный нами результат сопоставим с данными H. Zhong и соавторов [15], где по сравнению с золотым стандартом НIEC, чувствительность диагностики с помощью этого показателя составила 67% у мужчин и 68% у женщин, специфичность - 72% у мужчин и 68% у женщин. Индекс ТуG показал хорошие результаты в диагностике по сравнению с моделью НОМА-IR. В двух других исследованиях чувствительность индекса ТуG составила 82,6% и 75,9%, специфичность - 82,1%

и 71,9% соответственно. Эти исследования показывают, что применение этого показателя целесообразно для оценки ИР [15].

Артериальная жёсткость, одно из самых ранних функциональных нарушений в процессе старения сосудов, напрямую влияет на сердечно-сосудистую систему, снижая эластичность артерий и повышая пульсовое давление. Многие исследования показывают, что жесткость артерий является предвестником будущих ССЗ, таких как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, инсульты. Учитывая, что жесткость артерий развивается в течение длительного времени, существует острая необходимость в доступных и надежных маркерах для её выявления у пациентов на ранней стадии для разработки соответствующих профилактических стратегий [16]. ТуG может стать одним из таких ранних и надежных маркеров, лежащих в основе выявления ИР.

ИР функционально и структурно повреждает артериальную стенку, в том числе, нарушая вазодилатацию, снижая эластичность артериальной стенки, вызывая кальцификацию и увеличивая толщину сосудистой стенки.

Существует ряд механизмов этого процесса. Во-первых, ИР может привести к снижению уровня фосфорилирования синтазы оксида азота (NO) в эндотелии, и эндотелиальные клетки перестают функционировать из-за ее отсутствия. NO является жизненно важным соудорасширяющим веществом, обладающим антиоксидантными, противовоспалительными и подавляющими пролиферацию гладкомышечных клеток свойствами. Снижение выработки и высвобождения NO ведёт к субэндотелиальной миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, что инициирует и ускоряет развитие атеросклероза [17].

Во-вторых, в состоянии ИР активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система и усиливается активность рецепторов ангиотензина II 1-го типа, что оказывает вазотоническое воздействие на клетки гладкой мускулатуры сосудов. Рецептор ангиотензина II 1-го типа напрямую связывается с эндотелиальной синтазой оксида азота и подавляет её активность, что ведёт к снижению выработки NO. Повышенный уровень альдостерона активирует рецепторы минералокортикоидов в эндотелии и ведёт к повышенной активности натриевых каналов, что может привести к нескольким неблагоприятным последствиям, включая ремоделирование кортикального актинового скелета, повышенную проницаемость сосудов и воспаление [17].

Исследования на животных *in vitro* показали, что повышенная минералокортикоидная активность эндотелиальных клеток связана с фиброзом и жёсткостью сосудов. Сердечно-сосудистый метаболический синдром, вызванный резистентностью к инсулину, часто сопровождается повышением уровня свободных жирных кислот и нарушением липидного обмена. Это тесно связано со многими ССЗ и подтверждается многочисленными исследованиями [17].

Полученные данные подтверждаются результатами ряда ученых. Индекс ТуG зарекомендовал себя как надёжный маркер ИР, связанный с жёсткостью артерий, считающейся одним из самых ранних признаков повреждения сосудов и достоверно предсказывающей

ССЗ и смертность [18].

Продемонстрировано, что индекс TyG в большей степени, чем индекс HOMA-IR, связан с повышенной жесткостью артерий у взрослых корейцев [19].

Показано, что индекс TyG связан с жесткостью артерий, где участники исследования с более высоким индексом TyG с большей вероятностью имели повышенный риск развития артериальной гипертензии [20].

Важность данных исследований свидетельствует о том, что более высокий индекс TyG может быть независимо связан с более высокой частотой ССЗ у лиц без наличия ССЗ на момент начала исследования, поэтому средний возраст (от 40 до 65 лет), когда сердечно-сосудистая система претерпевает быстрые изменения, является важным этапом для раннего выявления и устранения рисков ССЗ. Учитывая эти моменты, индекс TyG может служить полезным ранним индикатором жесткости артерий и отражать риск ССЗ в среднем возрасте [21].

Оценена связь индекса TyG, как простого суррогатного маркера ИР, с жесткостью артерий и 10-летним риском ССЗ. Показано, что индекс TyG независимо связан с артериальной жесткостью и 10-летним риском ССЗ [22].

Показано, что более высокий индекс TyG связан с более высокой вероятностью субклинического атеросклероза и жесткостью артерий, рекомендуя его для использования в качестве независимого предиктора этих изменений [23].

Комплексная оценка взаимосвязи TyG с маркерами воспаления, параметрами гормонального профиля в исследуемых группах пациентов нашего исследования подтверждает наличие ряда значимых изменений, которые, ассоциируясь между собой и параметрами СМАД и жесткостью сосудистой стенки, могут влиять на усугубление тяжести АГ и быть предикторами риска развития ССЗ.

Полученные данные косвенно подтверждаются данными ряда исследователей, где среди перспективных биомаркеров для точного прогнозирования ССЗ у индекса TyG наблюдалась наиболее высокая прогностическая ценность с умеренной достоверностью и высокой убедительностью доказательств [24,25].

Ограничения исследования. Данное исследование ограничено количественным половым составом пациентов, расширение которого могло бы дать возможность оценить чувствительность и специфичность диагностики в мужской и женской группе пациентов.

Заключение. Ассоциированная взаимосвязь индекса TyG с параметрами с-пептида, резистина, маркерами воспаления и атерогенными параметрами липидов, параметрами СМАД и СРПВ позволяет более широко использовать данный индекс в клинической практике в качестве маркера инсулинерезистентности и ассоциированного фактора риска/предиктора развития кардиоваскулярных заболеваний, как у пациентов с АГ, так и в группе контроля.

На основании данных многочисленных научных исследований, индекс TyG является ценным показателем для оценки ИР. Этот показатель рассчитывается на основе триглицеридов и глюкозы в крови, что имеет значительные преимущества в плане стоимости по сравнению с традиционными моделями оценки ИР. Используемые биомаркеры легкодоступны и дешевы, в связи

с этим, возможно более широкое внедрение индекса TyG как биомаркера инсулинерезистентности в клиническую практику.

Несмотря на диагностическую ценность индекса TyG, в ряде многочисленных исследований по данному вопросу сохраняются разногласия, которые требуют дополнительных исследований в данной области.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-13, 15-25 с м. РЕФЕРЕНЦЕС)

14. Руякина Л.Д., Кривошеева И.А., Бойко К.Ю. Триглицерид-глюкозный индекс TyG во взаимосвязи с состоянием углеводного обмена у обследованных на профилактических осмотрах. Фундаментальная и клиническая диабетология в ХХI веке: от теории к практике. Сборник тезисов конференции, Москва, 07-08 сентября 2022 г. М.: Типография «Печатных Дел Мастер»; 2022: 104. DOI: 10.14341/Conf7-8.09.22-104.

REFERENCES

1. Placzkowska S., Pawlik-Sobecka L., Kokot I., Piwowar A. Indirect insulin resistance detection: Current clinical trends and laboratory limitations. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019; 163(3):187-99. DOI: 10.5507/bp.2019.021.
2. Sotiropoulos C., Giormezis N., Pertsas V., Tsirkas T. Biomarkers and data visualization of insulin resistance and metabolic syndrome: an applicable approach. *Life (Basel)*. 2024; 14(9):1197. DOI: 10.3390/life14091197.
3. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12):1595-1607. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595.
4. Mietus-Snyder M., Perak A.M., Cheng S., Hayman L.L., Haynes N., Meikle P.J., Shah S.H., Suglia S.F. American heart Association atherosclerosis, hypertension and obesity in the young committee of the council on Lifelong congenital heart disease and heart health in the young; Council on lifestyle and cardiometabolic health; Council on arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology; and Council on cardiovascular and stroke nursing. Next generation, modifiable cardiometabolic biomarkers: mitochondrial adaptation and metabolic resilience: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2023; 148(22):1827-45. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001185.
5. Fazio S., Bellavite P., Affuso F. Chronically increased levels of circulating insulin secondary to insulin resistance: a silent killer. *Biomedicines*. 2024; 12(10):2416. DOI: 10.3390/biomedicines12102416.
6. Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2008; 6(4):299-304. DOI: 10.1089/met.2008.0034.
7. Guerrero-Romero F., Simental-Mendía L.E., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., Ramos-Zavala M.G., Hernández-González S.O. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(7):3347-51. DOI: 10.1210/jc.2010-0288.
8. Alizargar J., Hsieh N.C., Wu S.V. The correct formula to calculate triglyceride-glucose index (TyG). *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020; 33(7):945-6. DOI: 10.1515/jpem-2019-0579.
9. Kurniawan L.B. Triglyceride-glucose index as a biomarker of insulin resistance, diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cardiovascular disease: a review. *EJIFCC*. 2024; 35(1):44-51.
10. Sánchez-García A., Rodríguez-Gutiérrez R., Mancillas-Adame L., González-Nava V., Díaz González-Colmenero A., Solis R.C. et al. Diagnostic accuracy of the triglyceride and glucose index for insulin resistance: a systematic review. *Int. J. Endocrinol.* 2020; 2020:4678526. DOI: 10.1155/2020/4678526.
11. Rafiee H., Mohammadifard N., Nouri F., Alavi Tabatabaei G., Najafian J., Sadeghi M. et al. Association of triglyceride glucose index with cardiovascular events: insights from the Isfahan Cohort Study (ICS). *Eur. J. Med. Res.* 2024; 29(1):135. DOI: 10.1186/s40001-024-01728-4.
12. Fazio S., Bellavite P., Affuso F. Chronically increased levels of circulating insulin secondary to insulin resistance: a silent killer. *Biomedicines*.

- cines. 2024; 12(10):2416. DOI: 10.3390/biomedicines12102416.
13. Adeva-Andany M.M., Martínez-Rodríguez J., González-Lucán M., Fernández-Fernández C., Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13(2):1449-55. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.02.023.
14. Ruyatkina L.D., Krivosheeva I.A., Boyko K.Yu. Triglyceride-glucose index TyG in relation to the state of carbohydrate metabolism in those examined during preventive examinations. *Fundamental and clinical diabetology in the XXI century: from theory to practice: Collection of abstracts conference*, Moscow, September 07-08, 2022. Moscow: Tipografiya Pechatnykh Del Master; 2022: 104. DOI: 10.14341/Conf7-8.09.22-104. EDN DYRTSW. (in Russian)
15. Zhong H., Shao Y., Guo G., Zhan Y., Liu B., Shao M., Li L. Association between the triglyceride-glucose index and arterial stiffness: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(10):e33194. DOI: 10.1097/MD.0000000000003194.
16. Wu S., Xu L., Wu M., Chen S., Wang Y., Tian Y. Association between triglyceride-glucose index and risk of arterial stiffness: a cohort study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021; 20(1):146. DOI: 10.1186/s12933-021-01342-2.
17. Zhang X., Ye R., Yu C., Liu T., Chen X. Correlation between non-insulin-based insulin resistance indices and increased arterial stiffness measured by the cardio-ankle vascular index in non-hypertensive Chinese subjects: a cross-sectional study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9:903307. DOI: 10.3389/fcvm.2022.903307.
18. Yan Y., Wang D., Sun Y., Ma Q., Wang K., Liao Y. et al. Triglyceride-glucose index trajectory and arterial stiffness: results from hanzhong adolescent hypertension cohort study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022; 21(1):33. DOI: 10.1186/s12933-022-01453-4.
19. Lee S.B., Ahn C.W., Lee B.K., Kang S., Nam J.S., You J.H. et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018; 17(1):41. DOI: 10.1186/s12933-018-0692-1.
20. Wu S., Xu L., Wu M., Chen S., Wang Y., Tian Y. Association between triglyceride-glucose index and risk of arterial stiffness: a cohort study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021; 20(1):146. DOI: 10.1186/s12933-021-01342-2.
21. Ding X., Wang X., Wu J., Zhang M., Cui M. Triglyceride-glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021; 20(1):76. DOI: 10.1186/s12933-021-01268-9.
22. Guo W., Zhu W., Wu J., Li X., Lu J., Qin P. et al. Triglyceride glucose index is associated with arterial stiffness and 10-year cardiovascular disease risk in a Chinese population. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8:585776. DOI: 10.3389/fcvm.2021.585776.
23. Sajdeya O., Beran A., Mhanna M., Alharbi A., Burmeister C., Abuhelwa Z. et al. Triglyceride glucose index for the prediction of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness: a meta-analysis of 37,780 individuals. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022; 47(12):101390. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101390.
24. Ahmad A., Lim L.L., Morrieri M.L., Tam C.H., Cheng F., Chikowore T. et al. Precision prognostics for cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Commun. Med. (Lond.)*. 2024; 4(1):11. DOI: 10.1038/s43856-023-00429-z.
25. Sun Y., Ji H., Sun W., An X., Lian F. Triglyceride glucose (TyG) index: A promising biomarker for diagnosis and treatment of different diseases. *Eur. J. Intern. Med.* 2024; S0953-6205(24)00375-3. DOI: 10.1016/j.ejim.2024.08.026.

© РАМЕНСКАЯ Н.П., ВОЛЬХИНА И.В., 2025

Раменская Н.П., Вольхина И.В.



<https://elibrary.ru/skagnb>

ЗНАЧЕНИЕ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ И ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА В ФОРМИРОВАНИИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИИ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ; 194100, г. Санкт-Петербург, Россия

В связи с высокой распространенностью и длительным течением коклюшной инфекции во всем мире, необходимо дальнейшее выявление факторов, определяющих ее тяжесть и прогноз.

Цель работы - сравнительное изучение изменения показателей активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и содержания церулоплазмина в крови при коклюшной инфекции у детей для обоснования последующей корригирующей терапии.

Материал и методы. Были обследованы дети, больные типичной формой коклюша в возрасте от 1 месяца до 12 лет, которых разделили на группы с легкой, среднетяжелой и с тяжелой степенями заболевания.

Результаты и обсуждение. Полученные данные демонстрируют снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах с возрастом, что характерно как для больных, так и для здоровых детей. Наиболее выраженное повышение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах больных коклюшем в зависимости от возраста и недели судорожного периода выявлено у детей до 1 года (непривитые дети). Показана зависимость показателей церулоплазмина в плазме крови от тяжести коклюша.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования показателей активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах и уровня церулоплазмина в плазме крови в качестве потенциального маркера тяжести заболевания. Выявленные биохимические изменения при коклюше позволяют рассматривать вопрос о включении в патогенетическую терапию препаратов с антиоксидантными свойствами с лечебной целью и для профилактики возможных осложнений. Корригирующая терапия антиоксидантами показана детям раннего возраста и больным с тяжелыми формами коклюша на 1-2-й неделе судорожного периода заболевания.

Ключевые слова: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; церулоплазмин; антиоксидантная защита; пентозофосфатный путь; коклюш; дети; эритроциты

Для цитирования: Раменская Н.П., Вольхина И.В. Значение глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и церулоплазмина в формировании антиоксидантной защиты при коклюшной инфекции. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (5): 318-325.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-318-325>

EDN: SKAGNB

Для корреспонденции: Вольхина Ирина Витальевна, канд. биол. наук, доцент кафедры биохимии; e-mail: volchinaiv@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.07.2024

Принята к печати 18.11.2024

Опубликовано 25.04.2025

Ramenskaya N.P., Volkhina I.V.

THE SIGNIFICANCE OF GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE AND CERULOPLASMIN FOR THE DEVELOPMENT OF ANTIOXIDANT DEFENCE IN PERTUSSIS INFECTION

St. Petersburg State Paediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 194100, St. Petersburg, Russia

Because of the high worldwide incidence and long duration of pertussis infection, further identification of the factors of its severity and prognosis are warranted.

The aim of the present work was to evaluate the activities of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-P DH) in red blood cells (RBC) and ceruloplasmin in blood plasma during pertussis infection in children.

Material and methods. Patients with the typical form of pertussis aged from 1 month to 12 years were divided into groups where the disease was rated as mild, moderate or severe and were compared with age-matched controls.

Results and discussion. G-6-P DG decreased with increasing age in both patients and controls. The most pronounced increase in G-6-P DH depending on age and week of convulsion period of pertussis patients was found in children under 1 year of age (they were unvaccinated). The dependence of plasma ceruloplasmin on the severity of pertussis infection was also shown.

Conclusion. These results suggest that G-6-P DH activity in RBC and ceruloplasmin level in blood plasma may be used as markers of disease severity and that antioxidant drug should be used in therapy for pertussis infection and for prevention of its complications in infants and in patients with severe forms of pertussis at 1-2 weeks of the convulsive period of the disease.

Key words: glucose-6-phosphate dehydrogenase; ceruloplasmin; antioxidant protection; pentose phosphate pathway; pertussis; children; erythrocytes

For citation: Ramenskaya N.P., Volkhina I.V. The significance of glucose-6-phosphate dehydrogenase and ceruloplasmin for the development of antioxidant defence in pertussis infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (5): 318-325 (in Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-318-325>
EDN: SKAGNB

For correspondence: Volkhina Irina V., PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry; e-mail: volchinaiv@gmail.com

Information about authors:

Ramenskaya N.P., <https://orcid.org/0009-0000-6823-125X>;
Volkhina I.V., <https://orcid.org/0000-0001-6481-3383>.

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interest. *The authors declare absence of conflict of interest.*

Received 04.07.2024

Accepted 18.11.2024

Published 25.04.2025

Введение. Одной из причин временной нетрудоспособности работающих людей, в том числе по уходу за ребенком, является инфекционная заболеваемость [1]. В связи с высокой распространенностью коклюша во многих странах мира, в том числе и в России, длительностью течения патологического процесса, возможным развитием тяжелых осложнений, актуальными являются постоянный мониторинг уровня заболеваемости, выявление причин его роста, разработка и внедрение в практику эффективных профилактических мероприятий, диагностических и прогностических показателей, терапевтических препаратов [2, 3]. Несмотря на активную иммунизацию и современные методы лечения, посредством которых удалось снизить уровень заболеваемости коклюшем, наиболее уязвимой группой остаются дети раннего возраста [2, 4, 5].

В патогенезе заболеваний органов дыхания, в том числе при коклюше, наблюдается повышение образования свободных радикалов, приводящее к чрезмерной активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и, как следствие, к развитию патологических процессов в клетках [6, 7]. Происходит усиленное высвобождение гидролаз из фагоцитирующих клеток и патогенных микроорганизмов и, как результат, увеличивается разрушающее действие ферментов на компоненты соединительной ткани легких, повышается сосудистая проницаемость и развивается бронхоспазм [6]. Поэтому актуальными остаются вопросы детального изучения компонентов системы антиоксидантной защиты (АОЗ), в частности, у больных коклюшем детей.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ; КФ 1.1.1.49) относится к регуляторным ферментам пентозофосфатного пути окисления глюкозы (ПФП) и является важным источником НАДФН, необходимого для протекания жизненно важных процессов, связанных с реакциями восстановления субстратов [8]. НАДФН участвует в качестве донора атомов водорода в восстановлении окисленного глутатиона, синтезе жирных кислот, холестерина, реакциях микросомального окисления.

Церулоплазмин (ЦП; КФ 1.16.3.1) относится к α_2 -гликопротеинам плазмы крови, содержит в своем составе ионы меди, легко меняющие степень окисления, поэтому участвует в обмене меди и железа, а также проявляет неспецифическую оксидазную активность по отношению к субстратам различной природы [9], препятствует образованию и накоплению свободных радикалов в организме.

Целью работы явилось сравнительное изучение изменения показателей активности глюкозо-6-

фосфатдегидрогеназы и содержания церулоплазмина в крови при коклюшной инфекции у детей для обоснования последующей корректирующей терапии.

Методы и методы. Для исследования вышеназванных показателей крови наблюдались пациенты с коклюшем в возрасте от 1 месяца до 12 лет, которые находились в ГДИБ №3 на стационарном лечении.

Всех обследованных детей разделили на 6 групп в зависимости от их возраста. В 1-ю группу вошли 13 пациентов от 1 до 3-х месяцев, во 2-ю группу объединили 8 больных в возрасте от 3 до 6 месяцев, в 3-ю группу включили 8 детей от 6 месяцев до 1 года, в 4-ю группу – 15 больных от 1 года до 4-х лет, в 5-ю группу – 20 пациентов от 4-х до 7 лет, в 6-ю группу вошли 15 детей в возрасте от 7 до 12 лет.

Также 10% от общего числа детей были объединены в группу с легкой формой заболевания, 80% со среднетяжелой и 10% с тяжелой формами соответственно. В качестве критерии деления на группы по тяжести заболевания учитывали состояние ребенка в межприступный период, характер и частоту приступов судорожного кашля, длительность предсудорожного периода, частоту рвоты при кашле, выраженность симптомов гипоксии и гематологических изменений, наличие осложнений. От законных представителей детей (родителей или опекунов) перед участием ребенка в данном научном исследовании было получено информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Тяжелые формы наблюдались только среди детей первого года жизни. Наибольшее количество детей, не привитых от коклюша, было именно в этой группе (87,7%). Легкие формы коклюша были характерны для пациентов старшего возраста, что согласуется с данными литературы [10]. Практически здоровые дети были включены в контрольную группу: в возрасте до 4-х лет – 15 человек (I группа); в возрасте от 4 до 12 лет – 22 ребенка (II группа).

Исследовано 79 образцов крови детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет, больных типичной формой коклюша. Определение активности Г6ФДГ в эритроцитах и содержания ЦП в плазме крови проведено в острый период инфекционного заболевания и в процессе лечения. Для исследования использовали венозную кровь, собранную в вакуумные пробирки с гепарином. Эритроциты отделяли от плазмы путем центрифugирования (2000 g, 10 минут), а затем трижды отмывали физиологическим раствором с последующим центрифугированием при тех же условиях.

Активность Г6ФДГ определяли спектрофотометри-

ческим методом [11] по количеству образующегося в ходе ферментативной реакции кофермента НАДФН. Содержание гемоглобина в пробе измеряли модифицированным методом Барера и Гафни [12] с аммиачным раствором. Активность ЦП в плазме крови определяли модифицированным методом Ревина, основанным на окислении р-фенилендиамина при участии ЦП [13], в течение 24 часов после взятия крови; плазму хранили в холодильнике при температуре +4 °C.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических методов с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для создания баз первичных данных использовался редактор электронных таблиц

Microsoft Office EXCEL 16. Тип распределения полученных показателей определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Статистические параметры представлены в виде средней арифметической и стандартной ошибкой средней ($M \pm m$) для данных с нормальным распределением. Достоверность различий между средними величинами оценивали с помощью коэффициента Стьюдента. В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение $p < 0,05$.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о снижении активности Г6ФДГ в эритроцитах крови с возрастом (табл. 1, рис. 1), что характерно как для больных детей, так и для здоровых.

Таблица 1

Активность Г6ФДГ в эритроцитах крови и содержание ЦП в плазме крови в зависимости от возраста пациента

Группы	Возраст пациентов	Число пациентов	Активность Г6ФДГ (мкмоль НАДФН/г Нв·мин)		Содержание ЦП (мг/л)	
			$M \pm m$	p	$M \pm m$	p
1	1–3 мес	13	4,92±0,35	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{1,7} < 0,001$ *	344±18,0	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{1,7} < 0,001$ *
2	3–6 мес	8	3,52±0,44	$p_{2,3} > 0,05$ $p_{2,7} > 0,05$	385±18,9	$p_{2,3} > 0,05$ $p_{2,7} < 0,01$ *
3	6 мес – 1 год	8	3,74±0,31	$p_{3,4} < 0,05$ $p_{3,6} > 0,05$ $p_{3,7} > 0,05$	408±22,2	$p_{3,4} < 0,01$ $p_{3,6} < 0,05$ $p_{3,7} > 0,05$
4	1–4 года	15	3,01±0,22	$p_{4,2} > 0,05$ $p_{4,4} > 0,05$ $p_{4,7} < 0,05$ *	490±15,8	$p_{4,5} > 0,05$ $p_{4,6} > 0,05$ $p_{4,7} > 0,05$
5	4–7 лет	20	2,93±0,19	$p_{5,6} > 0,05$ $p_{5,8} > 0,05$	449±15,0	$p_{5,6} > 0,05$ $p_{5,8} < 0,05$ *
6	7–12 лет	15	3,21±0,16	$p_{6,8} < 0,01$ *	483±22,1	$p_{6,8} < 0,01$ *
7	Контроль до 4 лет	15	3,45±0,07	$p_{7,8} < 0,001$ *	460±22,3	$p_{7,8} < 0,05$ *
8	Контроль 4–12 лет	22	2,56±0,16		393±16,9	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – различия с контролем и пациентами разных возрастных групп статистически значимы ($p < 0,05$).

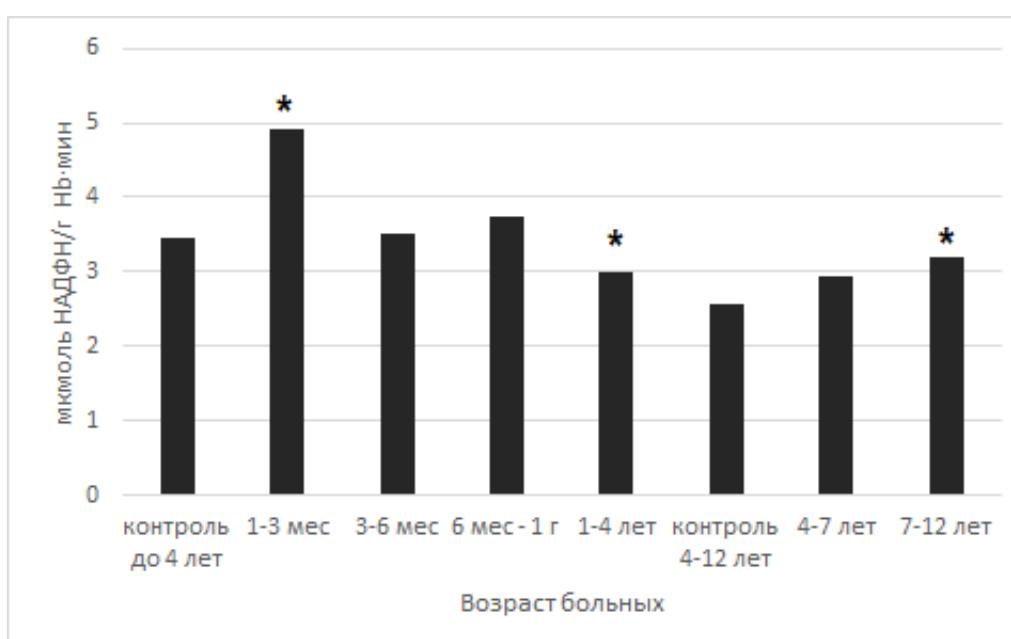


Рис. 1. Активность Г6ФДГ в эритроцитах крови у больных коклюшем и здоровых детей в зависимости от возраста.

Здесь и на рис. 2: * - различия с контролем и пациентами разных возрастных групп статистически значимы ($p<0,05$).

Анализ показателей активности Г6ФДГ продемонстрировал ее снижение в зависимости от возраста детей в контрольной группе: у здоровых детей старше 4 лет Г6ФДГ в эритроцитах имела более низкую активность, чем у детей до 4 лет. В группах больных коклюшем наблюдалась такая же закономерность (см. табл. 1). У больных детей в возрасте от 1 мес до 3 мес была выявлена самая высокая активность Г6ФДГ. Вышеуказанные сдвиги можно объяснить не столько отсутствием прививки (в Российской Федерации предусмотрена 3-кратная вакцинация детей от коклюша в возрасте 3 мес, 4,5 мес, 6 мес и однократная ревакцинация в возрасте 18 мес), сколько возрастными особенностями.

Во время приступов кашля у всех пациентов фиксировались симптомы гипоксии разной степени выражен-

ности (от бледности кожи до цианоза). Наиболее высокая частота приступов кашля наблюдалась на 1-2 неделях судорожного периода, к 3-4 неделям отмечалось их постепенное снижение. У больных коклюшем детей до 1 года отмечалось максимально выраженное увеличение активности Г6ФДГ в зависимости от возраста и недели судорожного периода. Показатели Г6ФДГ были значительно выше на 3-4 неделе судорожного периода, чем на 1-2 неделе. Для детей от 1 года до 12 лет активность исследуемого фермента не зависела от времени судорожного периода (табл. 2).

В зависимости от тяжести заболевания коклюшем наблюдалось статистически достоверное увеличение активности Г6ФДГ в эритроцитах (табл. 3, рис. 2). Наибольшее повышение отмечалось при среднетяжелых и тяжелых формах данного инфекционного заболевания.

Таблица 2

Активность Г6ФДГ в эритроцитах и содержание ЦП в плазме крови в зависимости от возраста и недели судорожного периода

Возраст пациентов	Число пациентов	Активность Г6ФДГ (мкмоль НАДФН/г Нв·мин)			Содержание ЦП (мг/л)		
		I-II неделя (Группа 1)	III-IV неделя (Группа 2)	<i>p</i>	I-II неделя (Группа 1)	III-IV неделя (Группа 2)	<i>p</i>
1 мес – 1 год	29	3,81±0,23	4,64±0,31	$p_{1-2}<0,05^*$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}<0,001^*$	367±18,2	386±18,7	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,01^*$ $p_{2-3}<0,05^*$
1-7 лет	35	2,90±0,15	2,92±0,19	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-4}>0,05$ $p_{2-4}>0,05$	477±17,8	489±16,5	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-4}<0,01^*$ $p_{2-4}<0,001^*$
7-12 лет	15	3,21±0,40	3,22±0,17	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-4}>0,05$ $p_{2-4}<0,001^*$	463±20,2	531±33,5	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-4}<0,01^*$ $p_{2-4}<0,001^*$
Контроль до 4 лет (Группа 3)	15	3,45±0,07	-	$p_{3-4}<0,001^*$	460±22,1	-	$p_{3-4}<0,05^*$
Контроль 4-12 лет (Группа 4)	22	2,56±0,16	-	-	393±16,9	-	-

Таблица 3

Активность Г6ФДГ в эритроцитах и содержание ЦП в плазме крови в зависимости от тяжести заболевания

Группы	Формы тяжести коклюша	Число пациентов	Активность Г6ФДГ (мкмоль НАДФН/г Нв·мин)		Содержание ЦП (мг/л)	
			<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>p</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>p</i>
1	Легкая	10	3,14±0,24	$p_{1-2}<0,01^*$	484±29,9	$p_{1-2}>0,05$
2	Среднетяжелая	58	3,89±0,18	$p_{1-3}<0,05^*$	471±10,6	$p_{1-3}<0,01^*$
3	Тяжелая	11	3,92±0,22	$p_{1-5}<0,05^*$	368±20,2	$p_{1-5}<0,01^*$
4	Контроль до 4 лет	15	3,45±0,07	$p_{2-3}>0,05$	460±22,3	$p_{2-3}<0,01^*$
5	Контроль 4-12 лет	22	2,56±0,16	$p_{2-5}<0,001^*$ $p_{3-4}<0,05^*$	393±16,9	$p_{2-5}<0,001^*$ $p_{3-4}<0,01^*$

Содержание ЦП в плазме крови у больных коклюшем в возрасте от 1 до 6 мес было статистически значимо ниже, чем у детей контрольной группы ($p<0,01$), а у пациентов 7-12 лет - выше, чем у здоровых детей (см. табл. 1). Наиболее низкие показатели ЦП по сравнению с контролем выявлены у детей первого полугодия жизни, особенно первых 3-х месяцев ($p<0,001$). В возрастных группах от 6 мес до 1 года и от 1 до 7 лет уровень ЦП не превышал контрольных величин. Достоверных отличий в содержании ЦП в плазме у дево-

чек (424±16,8 мг/л) и у мальчиков (444±20,3 мг/л) не выявлено ($p>0,05$).

Обнаружена тенденция к нарастанию уровня ЦП к 3-4 неделе судорожного периода коклюша во всех возрастных группах (см. табл. 2). У пациентов первого года жизни на 1-4 неделе судорожного периода коклюша содержание ЦП в плазме крови было статистически достоверно меньше контрольных значений ($p<0,01$), а у больных 1-12 лет данные показатели были достоверно выше по сравнению со значениями здоровых детей ($p<0,001$).

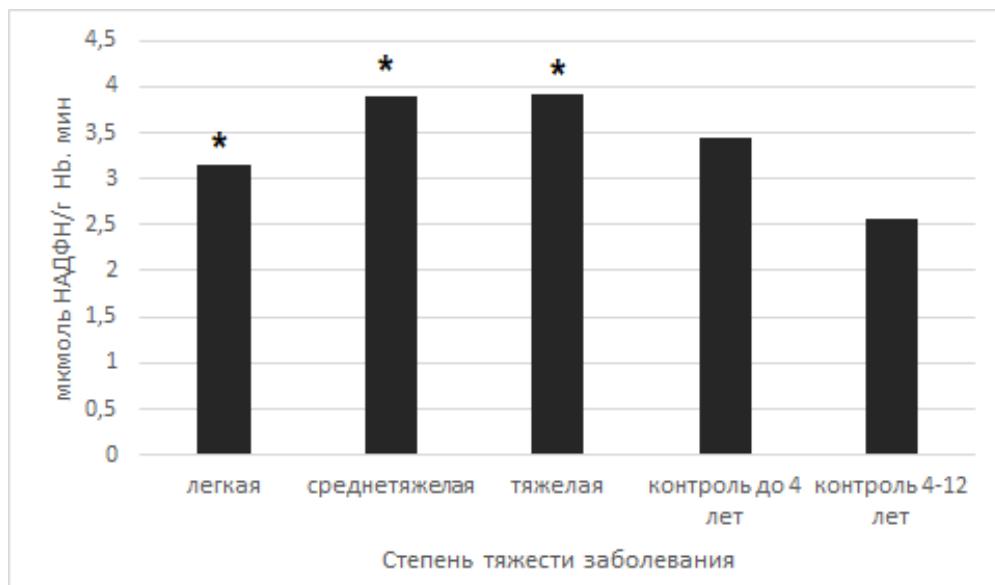


Рис. 2. Активность Г6ФДГ (мкмоль НАДФН/г Нв·мин) в эритроцитах крови больных в зависимости от тяжести заболевания.

Показана зависимость уровня ЦП в плазме крови от тяжести коклюшной инфекции (см. табл. 3). Достоверно более низкие показатели ЦП по сравнению со здоровыми детьми отмечались при тяжелой форме ($p<0,01$), достоверно повышенные - при легкой и среднетяжелой формах ($p<0,01$). Таким образом, максимальный уровень ЦП выявлен у пациентов 7-12 лет на 3-4 неделях судорожного периода заболевания.

Обсуждение. В основе патогенеза коклюша, вызываемого грамотрицательным микроорганизмом *Bordetella pertussis*, лежит действие коклюшного токсина (КТ), содержащего каталитическую субъединицу PTS1 и пентамерную часть, связывающуюся с клетками. КТ взаимодействует с сиалогликононьюгатами на поверхности клетки-мишени и поступает внутрь посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза [14]. Далее КТ участвует в АДФ-рибозилировании остатка цистеина вблизи С-конца α -субъединицы белков G_i/G_o [15]. Данная реакция переводит G_i/G_o в неактивное состояние, что приводит к потере гормонально-индуцированного ингибирования активности аденилаткиназы. В результате в клетках значительно увеличивается концентрация вторичных мессенджеров (ЦАМФ и Ca^{2+}) [16]. Накопление ЦАМФ, в зависимости от типа пораженных клеток, приводит к развитию сенсибилизации к гистамину, гиперинсулинемии, которая может быть причиной гипогликемии, лейкоцитозу, дисфункции иммунных клеток [15,17]. Длительное повышение содержания Ca^{2+} в цитозоле эритроцитов может приводить к развитию кальциевого стресса и к эритротозу [18]. Таким образом, КТ обуславливает большинство системных поражений у больных коклюшем.

Коклюшная инфекция сопровождается развитием окислительного стресса и повышенным образованием активных форм кислорода (АФК) [7], для предотвращения накопления которых в эритроцитах требуется, в частности, НАДФН, необходимый для восстановительных биосинтезов и поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза [19]. Стressовые воз-

действия, к которым можно отнести судорожные периоды кашля при коклюше, а также окислительный и кальциевый стрессы, запускающие неспецифические механизмы повреждения клеток, приводят к более быстрому старению эритроцитов, при котором происходит изменение активности ферментов, участвующих в поддержании целостности и функционирования клеточных и внутриклеточных мембран [20], нарушению работы ионных каналов и ряду других изменений, что может приводить к эритротозу [21].

Окислительно-восстановительный метаболизм тесно переплетен с гликолизом и пентозофосфатным путем (ПФП) превращения глюкозы [22]. В эритроцитах основным продуктом ПФП является НАДФН [22], образующийся в результате работы Г6ФДГ и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы. Ключевым ферментом дегидрирования метаболитов ПФП является Г6ФДГ, который катализирует реакцию: Глюкозо-6-фосфат + НАДФ⁺ → 6-фосфоглюконо- δ -лактон + НАДФН + Н⁺.

НАДФН предохраняет гемоглобин от окислительной инактивации [23], являясь субстратом глутатионредуктазы (КФ 1.8.1.7) для регенерации восстановленной формы глутатиона (GSH) и коферментом метгемоглобинредуктазы (цитохром- $b5$ -редуктазы; КФ 1.6.2.2). Глутатионпероксидаза (GPx, КФ 1.11.1.9) расходует восстановленный глутатион (GSH) для восстановления и детоксикации гидроперекисей. Эритроциты характеризуются высокими концентрациями GSH [24].

Снижение количества НАДФН может оказывать негативное воздействие на целостность, функцию и продолжительность жизни эритроцитов. Поскольку гликолиз связан с ПФП, недостаток активности Г6ФДГ может нарушать процесс гликолиза, что снижает энергетический статус клеток [25]. V. Albrecht и соавт. [26] показали, что окислительный стресс приводит к увеличению потребления глюкозы для поддержания энергетического и окислительно-восстановительного гомеостаза в клетках. При развитии окислительного стресса в результате действия инфекции эритроциты с дефици-

том Г6ФДГ могут подвергаться гемолизу [27, 28].

Сродство гемоглобина к O_2 в значительной степени также зависит от скорости протекания гликолиза и ПФП, то есть от активности Г6ФДГ. В легких использование глюкозы перенаправляется с гликолиза на пентозофосфатный путь для поддержания выработки НАДФН [29,30]. В мышцах повышается концентрация 2,3-бисфосфоглицерата, связанного с гемоглобином, что увеличивает р50 и сдвигает кривую диссоциации кислорода вправо, облегчая поступление O_2 в ткани [22].

При коклюшной инфекции, согласно полученным нами результатам (см. табл. 2), в крови появляются эритроциты с более высокой активностью Г6ФДГ. У новорожденных наблюдается активный гемопоэз, повышенено содержание эритроцитов и гемоглобина за счет поступления в периферическую кровь молодых, еще не созревших форменных элементов (ретикулоцитов). Ретикулоциты содержат большее количество фермента Г6ФДГ, чем зрелые эритроциты [31]. В течение 1-го года жизни происходит постепенное снижение числа эритроцитов и уровня гемоглобина в крови.

В соответствии с нашими данными, при коклюшной инфекции на повышение активности Г6ФДГ в эритроцитах оказывают влияние продолжительность судорожного периода, степень тяжести заболевания и возраст обследуемых пациентов.

Согласно литературным данным, сывороточный ЦП, секрецируемый печенью, является внеклеточным ферментным антиоксидантом, значительно снижает количество АФК и предотвращает эритротоз [32], купирует развитие окислительного стресса, повреждение липидов мембран и различных белков [33]. Также ЦП является положительным слабым реагентом острой фазы, что означает незначительное повышение его концентрации при воспалительных состояниях или повреждениях клеток [34].

У обследованных больных коклюшем детей выявлены статистически достоверные разнонаправленные изменения активности внутриклеточной Г6ФДГ в эритроцитах и содержания внеклеточного ЦП в плазме крови в зависимости от возраста и тяжести заболевания. Самые значительные изменения исследуемых показателей наблюдались у больных в возрасте 1-3 мес, то есть у непривитых детей. Вышеуказанные сдвиги можно объяснить не столько отсутствием прививки, сколько возрастными особенностями. При этом активность Г6ФДГ в данной группе была максимальной, а содержание ЦП - минимальным по сравнению с другими обследованными пациентами и здоровыми детьми (см. табл. 1). Низкий уровень ЦП можно объяснить тем, что у новорожденных печень отличается недостаточной синтетической и секреторной активностью [35]. X. Lu и соавторы [36] показали, что у здоровых новорожденных отмечалась самая низкая концентрация сывороточного ЦП, которая затем повышалась к 6 месяцам.

Также наблюдалась зависимость исследуемых показателей от тяжести заболевания. Самая высокая активность Г6ФДГ в эритроцитах наблюдалась у больных со среднетяжелой и тяжелой формами, а уровень ЦП в плазме крови при этих состояниях был ниже, чем в группе с легкой формой коклюша. Развитие окислительного стресса у больных коклюшем характеризуется нарушением прооксидантно-антиоксидантного рав-

новения в сторону увеличения образования свободных радикалов и снижением активности антиоксидантной защиты организма [7], в том числе уменьшением концентрации сывороточного ЦП. При этом активность Г6ФДГ была высокой благодаря большому количеству ретикулоцитов в крови.

Выполненное ранее исследование антиоксидантного ответа организма показало, что у всех пациентов с коклюшной инфекцией наблюдалось повышение уровня малонового диальдегида в сыворотке крови, уменьшение активности супероксиддисмутазы (СОД; КФ 1.15.1.1) в эритроцитах по сравнению с показателями у здоровых детей [7]. Наибольшее снижение показателей СОД, как и ЦП, отмечалось у пациентов с тяжелой формой заболевания [7].

Заключение. Проведенное исследование позволяет оценить вклад в защитные механизмы организма как внутриклеточного, так и внеклеточного компонентов антиоксидантной системы, демонстрируя разнонаправленные изменения активности Г6ФДГ в эритроцитах и уровня ЦП в плазме крови, что обусловлено их различной локализацией, возрастными особенностями и механизмами действия. Изучение активности ключевого фермента пентозофосфатного цикла Г6ФДГ дает возможность более объективно оценить устойчивость как самих эритроцитов к эритротозу, так и внутриэритроцитарных компонентов к оксидативному стрессу, которому подвергается организм ребенка, заболевшего коклюшем.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования показателей активности Г6ФДГ в эритроцитах и уровня ЦП в плазме крови в качестве потенциальных маркеров тяжести заболевания. Выявленные в настоящем исследовании и обнаруженные ранее биохимические изменения при коклюше могут служить обоснованием для включения в патогенетическую терапию препаратов с антиоксидантным действием с лечебной целью и для профилактики возможных осложнений. Корригирующая терапия такими препаратами может быть показана детям раннего возраста и больным с тяжелыми формами коклюша, особенно на 1-2 неделе судорожного периода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (п. 9, 14-20, 22, 24-26, 28-32 с. REFERENCES)

1. Орел В., Ким А., Катаева И., Шарафутдинова Л., Гурева Н., Смирнова В. Медико-социальные особенности формирования инфекционной заболеваемости детей мегаполиса. *Медицина и организация здравоохранения*. 2023; 8(1): 4-20. DOI: 10.56871/MHCO.2023.95.88.001.
2. Алексеева И.А., Перельгина О.В., Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., Гаврилова Н.А., Колышева Е.Д., Тутукова В.И. Заболеваемость коклюшем в России, ее причины и пути снижения. *Медицинский альманах*. 2019; 3-4(60): 24-32. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-3-24-32.
3. Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Педаш А.И., Субботина М.Д., Булина О.В., Ермакова Е.О. и др. Оценка своевременности вакцинации против коклюша детей первого года жизни и причин нарушения графика прививок. *Журнал инфектологии*. 2021; 13(2): 79-86. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-79-86.
4. Бабаченко И.В., Харит С.М., Курова Н.Н., Ценева Г.Я. Коклюш у детей. М.: Комментарий; 2014.
5. Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Мыскина Н.А., Лапина М.А., Орехова А.Е., Канина А.Д. Причины нарушения графика вакцина-

- ции детей раннего возраста. *Педиатр.* 2019; 10(3): 31-6. DOI: 10.17816/PED10331-36.
6. Габитова Д.М. Роль процессов свободно-радикального окисления в возникновении хобл и рака легкого. *Современные проблемы науки и образования.* 2015; 6: 324.
 7. Бабаченко И.В., Тимченко В.Н., Каплина Т.А., Данилова Л.А., Раменская Н.П., Хорунжий В.В. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе коклюша у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2006; 85(3): 24-9.
 8. Жерегеля С.Н., Глушков С.И., Карпиченко А.И. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназной активности при развитии контраст-индуцированного острого повреждения почек. *Нефрология и дialis.* 2022; 24(1): 339-48. DOI: 10.28996/2618-9801-2022-2-339-348.
 10. Бабаченко И.В., Курова Н.Н., Ценева Г.Я. Молекулярно-генетические и клинические особенности коклюшной и паракоклюшной инфекции в Санкт-Петербурге. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2005; 6: 41-5.
 11. Биссвангер Х. Практическая энзимология. М.: Бином. Лаборатория знаний; 2015.
 12. Лабораторные работы по биологической химии. СПб: Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; 2014.
 13. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд. Минск: МЕДпресс-информ; 2009.
 21. Хадарцев А.А., Наумова Э.М., Валентинов Б.Г., Грачев Р.В. Эритроциты и окислительный стресс (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий.* 2022; 29(1): 93-100. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-93-100.
 23. Раменская Н.П., Каплина Т.А. Значение НАДФН в патогенезе коклюша у детей. *Медицина: теория и практика.* 2019; 4(Suppl.): 451.
 27. Белов А.И., Евдокимова М.В., Мотина А.Н., Ластовская К.В., Чертков С.В., Тиганов А.Р., Асатрян А.В., Степченко М.А. Наследственная гемолитическая анемия, связанная с дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. *Современные проблемы науки и образования.* 2020; 2: 173. DOI: 10.17513/spno.29550.
 33. Салимова М.Д., Агалян А.В., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Курашова Н.А. и др. Церулоплазмин и комплемент C3 как маркеры снижения показателей овариального резерва у женщин репродуктивного возраста. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2023; 8(1): 8-20. DOI: 10.23946/2500-0764-2023-8-1-8-20.

REF E R E N C E S

1. Orel V., Kim A., Kataeva I., Sharafutdinova L., Gureva N., Smirnova V. Medico-social peculiarities of formation of infectious morbidity of megapolis children. *Meditisina i organizatsiya zdorovookhraneniya.* 2023; 8(1): 4-20. DOI: 10.56871/MHCO.2023.95.88.001. (in Russian)
2. Alekseeva I.A., Perelygina O.V., Nikityuk N.F., Obukhov Yu.I., Gavrilova N.A., Kolyshova E.D., Tutukova V.I. Pertussis incidence in Russia, its causes and ways to reduce it. *Meditisinskiy al'manakh.* 2019; 3-4(60): 24-32. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-3-24-32. (in Russian)
3. Chernova T.M., Timchenko V.N., Pedash A.I., Subbotina M.D., Bulina O.V., Ermakova E.O. et al. Assessment of the timeliness of pertussis vaccination of children in the first year of life and reasons for violation of the vaccination schedule. *Zhurnal infektolii.* 2021; 13(2): 79-86. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-79-86. (in Russian)
4. Babachenko I.V., Kharit S.M., Kurova N.N., Tseneva G.Ya. Whooping cough in children. Moscow: Commentarii; 2014. (in Russian)
5. Chernova T.M., Timchenko V.N., Myskina N.A., Lapina M.A., Orehkova A.E., Kanina A.D. Causes of irregularities in the vaccination schedule of young children. *Pediatr.* 2019; 10(3): 31-6. DOI: 10.17816/PED10331-36. (in Russian)
6. Габитова Д.М. The role of free-radical oxidation processes in the occurrence of choble and lung cancer. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; 6: 324. (in Russian)
7. Babachenko I.V., Timchenko V.N., Kaprina T.A., Danilova L.A., Ramenskaya N.P., Khorunzhii V.V. The role of lipid peroxidation and antioxidant defence in the pathogenesis of pertussis in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2006; 85(3): 24-9. (in Russian)
8. Zheregelya S.N., Glushkov S.I., Karpishchenko A.I. Deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in the development of contrast-induced acute kidney injury. *Nefrologiya i dializ.* 2022; 24(1): 339-48. DOI: 10.28996/2618-9801-2022-2-339-348. (in Russian)
9. Linder MC. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update. *Metallomics.* 2016; 8(9): 887-905. DOI: 10.1039/c6mt00103c.
10. Babachenko I.V., Kurova N.N., Tseneva G.Ya. Molecular-genetic and clinical features of pertussis and paracellular pertussis infection in St. Petersburg. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2005; 6: 41-5. (in Russian)
11. Bissvanger Kh. Practical Enzymology. Moscow: Binom. Laboratoriya znanii; 2015. (in Russian)
12. Laboratory work in biological chemistry. St.Petersburg: Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyi pediatricheskiy universitet; 2014. (in Russian)
13. Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical investigations and laboratory diagnosis. 3rd ed. Minsk: MEDpress-inform; 2009. (in Russian)
14. Carbonetti N.H. Contribution of pertussis toxin to the pathogenesis of pertussis disease. *Pathog. Dis.* 2015; 73(8): ftv073. DOI: 10.1093/femspd/ftv073.
15. Teter K. Intracellular Trafficking and Translocation of Pertussis Toxin. *Toxins (Basel).* 2019; 11(8): 437. DOI: 10.3390/toxins11080437.
16. Ernst K. Novel strategies to inhibit pertussis toxin. *Toxins (Basel).* 2022; 14(3): 187. DOI: 10.3390/toxins14030187.
17. Locht C., Antoine R. The history of pertussis toxin. *Toxins (Basel).* 2021; 13(9): 623. DOI: 10.3390/toxins13090623.
18. Dreischer P., Duszenko M., Stein J., Wieder T. Eryptosis: Programmed Death of Nucleus-Free, Iron-Filled Blood Cells. *Cell.* 2022; 11(3): 503. DOI: 10.3390/cells11030503.
19. Chen P.-H., Tjeng W.-Y., Yang H.-C., Liu H.-Y., Stern A., Chiu D. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase, Redox Homeostasis and Embryogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(4): 2017. DOI: 10.3390/ijms23042017.
20. Bettoli A., Galora S., Argento F.R., Fini E., Emmi G., Mattioli I., Bagni G., Fiorillo C., Becatti M. Erythrocyte oxidative stress and thrombosis. *Expert Rev. Mol. Med.* 2022; 24: e31. DOI: 10.1017/erm.2022.25.
21. Khadartsev A.A., Naumova E.M., Valentinov B.G., Grachev R.V. Erythrocytes and oxidative stress (review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2022; 29(1): 93-100. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-93-100. (in Russian)
22. Chatzinikolaou P., Margaritelis N.V., Paschalis V., Theodorou A.A., Vrabas I.S., Kyparos A., D'Alessandro A., Nikolaidis M. Erythrocyte metabolism. *Acta Physiol. (Oxf).* 2024; 240(3): e14081. DOI: 10.1111/apha.14081.
23. Ramenskaya N.P., Kaprina T.A. The importance of NADPH in the pathogenesis of pertussis in children. *Meditisina: teoriya i praktika.* 2019; 4(S): 451. (in Russian)
24. Giustarini D., Milzani A., Dalle-Donne I., Rossi R. Red blood cells as a physiological source of glutathione for extracellular fluids. *Blood Cells Mol. Dis.* 2008; 40(2): 174-9. DOI: 10.1016/j.bcmd.2007.09.001.
25. García-Domínguez E., Carretero A., Viña-Almunia A., Domenech-Fernandez J., Olaso-Gonzalez G., Viña J. et al. Glucose 6-P dehydrogenase—an antioxidant enzyme with regulatory functions in skeletal muscle during exercise. *Cell.* 2022; 11: 3041. DOI: 10.3390/cells11193041.
26. Albrecht V., Roigas H., Schultze M., Jacobasch G., Rapoport S. The influence of pH and methylene blue on the pathways of glucose utilization and lactate formation in erythrocytes of man. *Eur. J. Biochem.* 1971; 20: 44-50. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1971.tb01360.x.
27. Belov A.I., Evdokimova M.V., Motina A.N., Lastovskaya K.V., Chertkov S.V., Tiganov A.R., Asatryan A.V., Stepchenko M.A. Hereditary haemolytic anaemia associated with deficiency of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2020; 2: 173. DOI: 10.17513/spno.29550. (in Russian)
28. Garcia A.A., Koperniku A., Ferreira J.C.B., Mochly-Rosen D. Treatment strategies for Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: past and future perspectives. *Trends Pharmacol. Sci.* 2021; 42: 829-44. DOI: 10.1016/j.tips.2021.07.002.
29. Hald B., Madsen M.F., Quistorff B., Sørensen P.G. Quantitative evaluation of respiration induced metabolic oscillations in erythrocytes. *Biophys. Chem.* 2009; 141(1): 41-8. DOI: 10.1016/j.bpc.2008.12.008.
30. Delgado T.C., Castro M.M., Geraldes C.F., Jones J.G. Quantitation of

- erythrocyte pentose pathway flux with [2-13C]glucose and 1H NMR analysis of the lactate methyl signal. *Magn. Reson. Med.* 2004; 51(6): 1283-6. DOI: 10.1002/mrm.20096.
31. Pimpakan T., Mungkalasut P., Tansakul P., Chanda M., Jugnam-Ang W., Charucharana S. et al. Effect of neonatal reticulocytosis on glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) activity and G6PD deficiency detection: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2022; 22(1): 678. DOI: 10.1186/s12887-022-03740-1.
32. Liu Z., Wang M., Zhang C., Zhou S., Ji G. Molecular Functions of Ceruloplasmin in Metabolic Disease Pathology. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2022; 15: 695-711. DOI: 10.2147/DMSO.S346648.
33. Salimova M.D., Atalyan A.V., Nadelyaeva Ya.G., Danusevich I.N., Lazareva L.M., Kurashova N.A. et al. Ceruloplasmin and complement c3 as markers of decreased ovarian reserve indices in women of reproductive age. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina.* 2023; 8(1): 8-20. DOI: 10.23946/2500-0764-2023-8-1-8-20. (in Russian)
34. Lopez M.J., Royer A., Shah N. Biochemistry, ceruloplasmin. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
35. Grijalva J., Vakili K. Neonatal liver physiology. *Semin Pediatr. Surg.* 2013; 22(4): 185-9. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2013.10.006.
36. Lu X., Li S., Zhang W., Lin Y., Lu Z., Cai Y. et al. Assessment of the diagnostic value of serum ceruloplasmin for Wilson's disease in children. *BMC Gastroenterol.* 2022; 22(1): 124. DOI: 10.1186/s12876-022-02186-0.

© ПОПЫХОВА Э. Б., 2025

Попыхова Э. Б.

АДИПОКИНЫ – БИОМАРКЕРЫ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ И АССОЦИИРОВАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



<https://elibrary.ru/plcqdw>

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава РФ, 410012, Саратов, Россия

В последние десятилетия резко возросла заболеваемость ожирением, увеличивающим риск метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и способствующим преждевременной смерти. Жировая ткань (ЖТ) является источником биоактивных молекул адипокинов, проявляющих свои физиологические эффекты ауто-, пара- и эндокринно. На фоне ожирения их секреция меняется в сторону провоспалительного, диабетогенного и атерогенного характера. Одним из методов оценки, происходящих в ЖТ на фоне ожирения изменений, является определение уровня циркулирующих адипокинов. Их использование в качестве биомаркеров позволяет оценить и предсказать риск сердечно-сосудистых и метаболических осложнений при метаболически активном варианте ожирения. К подобным биомаркерам-предикторам можно отнести адипокины, обладающие про- и противовоспалительной активностью: адипонектин, адипсин, апелин, висфатин, лептин, оментин-1, резистин, фактор роста фибробластов 21 (FGF21), хемерин. Адипокины представляют определенный интерес в качестве биомаркеров отражающих метаболизм липидов и функции ЖТ, метаболизм глюкозы и чувствительность тканей к инсулину, хроническое метаболическое воспаление, анигиогенез ЖТ. Внедрение в клиническую практику адипокинов в качестве маркеров-предикторов у пациентов с метаболически активным ожирением позволит на раннем доклиническом этапе оценивать риск возникновения и развития кардио- и метаболических осложнений ожирения, что будет способствовать улучшению профилактических мероприятий и положительному течению лечебного процесса. В обзоре основное внимание уделяется клинической значимости отдельных адипокинов в качестве маркеров-предикторов метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с ожирением, проанализированы данные исследований за период с 2020 по 2024 год. Поиск литературы осуществлён по базам данных: РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, PubMed.

Ключевые слова: адипокины; биомаркеры; алиментарное ожирение; метаболический синдром; сахарный диабет; сердечно-сосудистые заболевания; обзор

Для цитирования: Попыхова Э.Б. Адипокины – биомаркеры алиментарного ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (5): 326-333.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-326-333>

EDN: PLCQDW

Для корреспонденции: Попыхова Эра Борисовна, канд. биол. наук, доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики; e-mail: PopyhovaEB@mail.ru

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России в рамках научного проекта № SSMU-2022-003.

Поступила 25.11.2024

Принята к печати 29.03.2025

Опубликовано 25.04.2025

Popyhova E. B.

ADIPOCINES – BIOMARKERS OF ALIMENTARY OBESITY AND DISEASES ASSOCIATED WITH IT (REVIEW OF LITERATURE)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, 410012, Saratov, Russia

The incidence of obesity has increased dramatically in recent decades, increasing the risk of metabolic and cardiovascular diseases and, therefore, may contribute to premature death. Adipose tissue is a source of bioactive molecules called adipokines, which exert their physiological effects auto-, para- and endocrine. In obesity, their secretion changes towards proinflammatory, diabetogenic and atherogenic nature. One of the methods for assessing changes occurring in adipose tissue against the background of obesity is determining the level of circulating adipokines. Their use as biomarkers allows us to assess and predict the risk of cardiovascular and metabolic complications in the metabolically active variant of obesity. The following adipokines with pro- and anti-inflammatory activity can be classified as such predictive biomarkers: adiponectin, adipisin, apelin, visfatin, leptin, omentin-1, resistin, fibroblast growth factor 21 (FGF21), chemerin. Thus, adipokines are of particular interest as biomarkers reflecting lipid metabolism and adipose tissue functions, glucose metabolism and tissue sensitivity to insulin, chronic metabolic inflammation, and adipose tissue angiogenesis. The introduction of adipokines into clinical practice as predictor markers in patients with metabolically active obesity will allow for an early preclinical assessment of the risk of occurrence and development of cardio- and metabolic complications of obesity, which will contribute to the improvement of preventive measures and a positive course of the treatment process. This review focuses on the clinical significance of individual adipokines as predictor markers of obesity-associated metabolic and cardiovascular diseases, analyzing data from studies from 2012 to 2024. The literature search for this review was carried out using the following databases: RSCI, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, PubMed.

Key words: adipokines; biomarkers; alimentary obesity; metabolic syndrome; diabetes mellitus; cardiovascular diseases; review

For citation: Попыхова Э.Б. Adipocines - biomarkers of alimentary obesity and diseases associated with it (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (5): 326-333 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-326-333>
EDN: PLCQDW

For correspondence: *Popyhova E.B.*, PhD. Sci. Biol., associate professor of the department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics; e-mail: PopyhovaEB@mail.ru

Information about author:

Popyhova E.B., <https://orcid.org/0000-0002-7662-4755>.

Conflict of interests. *The author declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The work was supported by the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University n.a. V.I Razumovsky of the Ministry of Health of Russia within the scientific project № SSMU-2022-003.*

Received 25.11.2024

Accepted 29.03.2025

Published 25.04.2025

Введение. Ожирение - хроническое многофакторное широко распространенное заболевание, характеризующееся высоким кардиометаболическим риском. Основными факторами, приводящими к развитию алиментарного ожирения у современного человека, считают гиподинамию и гиперкалорийную диету, богатую липидами и углеводами [1], генетические и эпигенетические факторы [2]. Ожирение способствует дисфункции ЖТ, рассматриваемой в настоящее время не только как место хранения и запасания энергии, но и как эндокринологически активный орган, продуцирующий гормоны-адипокины, проявляющие свой физиологические эффекты ауто-, пара- и эндокринно [1]. Адипокины обладают про- и противовоспалительной активностью, их баланс играет важную роль в поддержании системного гомеостаза. Ожирение способствует сдвигу продукции адипокинов в сторону провоспалительных, поэтому субклиническое метаболическое воспаление ЖТ является ключевым патогенетическим фактором метаболических и кардиометаболических заболеваний [3]. Адипокины могут оказывать непосредственное влияние на ткани и органы сердечно-сосудистой системы (ССС), либо их эффекты опосредуются через метаболические заболевания, такие как метаболический синдром (МС) и сахарный диабет (СД) 2 типа [4]. У ряда пациентов с ожирением отсутствуют кардиометаболические проявления, что позволило предложить концепцию «метаболически здорового» ожирения [5], суть которой заключается в том, что у данных пациентов значительно снижен риск кардиометаболических осложнений. Патогенетические механизмы развития «метаболически здорового» ожирения до конца не ясны, предполагают, что это обусловлено меньшим объемом висцеральных жировых депо и менее выраженным метаболическим воспалением ЖТ. Вопрос о стабильности фенотипа «метаболически здорового» ожирения остается открытым [3,5]. Прогнозирование перехода пациента с «метаболически здоровым» ожирением в метаболически не здоровый тип и диагностика у таких пациентов кардиометаболических осложнений является актуальной задачей современной эндокринологии и кардиологии. Ожирение и его осложнения определяются с помощью рутинных биохимических и общеклинических исследований, позволяющих диагностировать заболевание уже на клинической стадии. Проводя мониторинг динамики уровня циркулирующих адипокинов, можно выявить переход от фенотипа «метаболически здорового» ожирения к не здоровому типу [5]. У

таких адипокинов, как лептин и адипонектин, установлена корреляционная связь между их концентрацией в биоматериале у пациентов с алиментарным ожирением с ССЗ и метаболическими заболеваниями. Для адипокинов характерен предиктивный потенциал, касающийся различных заболеваний, ассоциированных с ожирением [4,6]. Исследование адипокинов в качестве биомаркеров-предикторов заболеваний, ассоциированных с ожирением весьма перспективно, поскольку дает важную информацию об этиологии и патофизиологических путях этих заболеваний и может быть использовано для более точной характеристики лиц с определенным фенотипом ожирения, что может быть полезно в персонализированных стратегиях лечения и профилактики ожирения и его осложнений [7].

Цель данного обзора - представить информативные адипокины в качестве лабораторных показателей в диагностике алиментарного ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.

Проанализированы 55 зарубежных и отечественных экспериментальных, лабораторных, клинических работ, систематических обзоров из источников в базах данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, PubMed, eLibrary за период с 2020 по 2024 год. Поиск осуществлен по ключевым словам «биомаркер», «адипокин», «алиментарное ожирение», «сахарный диабет», «метаболический синдром», «сердечно-сосудистые заболевания», «атеросклероз», по каждому адипокину, приведенному в обзоре: «адипонектин», «адипсин», «апелин», «висфатин», «лептин», «коментин-1», «резистин», «фактор роста фибробластов 21 (FGF21)», «хемерин».

Ожирение и провоспалительные адипокины

Лептин – белок, массой 16 кДа, идентифицированный в 1994 году как продукт гена ожирения (*ob*) у мышей с генетически обусловленным ожирением (*ob/ob*) [8]. Лептин после синтеза и секреции из адипоцитов белой ЖТ связывается с родственным ему рецептором лептина (LEPR) и активирует его [8,9]. LEPR широко представлены в организме человека, что способствует проявлению плейотропных эффектов лептина. Последние реализуются через механизм отрицательной обратной связи между ЖТ и гипоталамусом, выполняя ключевую роль в регуляции пищевого поведения. Патогенетической основой лептинарезистентности, характеризующейся избыточным потреблением питательных веществ на фоне снижения чувства сытости и, следовательно, увеличением массы тела [10,11], явля-

ется либо дисфункция LEPR, вследствие чего нарушается передача внутриклеточных сигналов лептина, либо нарушение структуры гена *ob* [11,12].

Концентрация лептина в сыворотке крови человека находится в пределах 6-10 тыс. пг/мл, его уровень коррелирует с массой белой ЖТ [10]. Лептин оказывает инсулин-сенсибилизирующий эффект у лиц, не страдающих ожирением, за счёт уменьшения эктопических жировых отложений и усиления β -окисления свободных жирных кислот (СЖК) [9]. Бариятрия и длительное голодание приводят к снижению уровня данного адипокина [8-10].

Лептин в печени активирует липолиз, снижает уровень инсулина и глюкагона [9]. При длительном голодании активация β -адренергических рецепторов способствует снижению продукции лептина, что вызывает повышение аппетита и снижение энергетических затрат [11].

Лептин обладает провоспалительными и атерогенными свойствами [9]. Он стимулирует секрецию макрофагами провоспалительных цитокинов [4] и усиливает секрецию провоспалительных медиаторов посредством фосфорилирования киназы ERK1/2 с последующей активацией внутриклеточного сигнального пути NF-кВ [10]. Показана прямая связь между высокими концентрациями циркулирующего лептина и повышенным сердечно-сосудистым риском [4]. Лептин обеспечивает связь между ожирением, инсулиновозистентностью (ИР), метаболическим воспалением и может быть использован в качестве биомаркера, отражающего риск возникновения осложнений, ассоциированных с ожирением.

Апелин является регуляторным пептидом, образующимся в ЖТ. Он является лигандом для рецептора, сопряженного с G-белком (APJ) [13]. Апелин участвует в регуляции артериального давления (АД) и водно-солевого баланса, сократительной активности миокарда, ангиогенезе и энергетическом обмене. Он способствует повышению поглощения глюкозы инсулинзависимыми тканями, вызывая гипогликемию, и усиливая β -окисление СЖК [8, 13]. По мнению многих исследователей диагностическое и прогностическое значение имеет определение апелина при кардиометаболических осложнениях ожирения у пациентов разных возрастно-половых групп.

Показано значительное повышение уровня сывороточного апелина у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии (ТЭЛА) по сравнению с таковыми у пациентов контрольной группы ($2219,4 \pm 65,2$ нг/мл и $1234,7 \pm 35,5$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$) [14]. Определено пороговое значение апелина, при котором резко возрастает риск ТЭЛА 1579 нг/мл (чувствительность составила 92,7%, специфичность 96,7%, $p < 0,001$, AUC 0,979). Полученные данные позволили предложить апелин в качестве нового диагностического биомаркера у пациентов с ТЭЛА.

У детей с ожирением уровень сывороточного апелина повышен по сравнению с таковыми у клинически здоровых детей (без ожирения) ($1,19 \pm 0,57$ пг/мл против $0,84 \pm 0,28$ пг/мл) [15]. Продемонстрирована повышенная концентрация апелина (369 ± 25 пг/мл) у беременных женщин с гестационным СД, по сравнению с таковой у не беременных женщин в этой же возрастной группе без СД (272 ± 20 пг/мл) [16]. И у детей, и у

беременных женщин наблюдалась корреляция между повышенной концентрацией сывороточного апелина, показателями липидного спектра и инсулином.

Резистин - полипептид с молекулярной массой 12,5 кДа, кодируемый геном *RETN* и секретируемый резидентными макрофагами белой ЖТ. Резистин рассматривают в качестве фактора, способствующего возникновению и прогрессии ИР, метаболического воспаления при ожирении [17]. Связь между сывороточным уровнем резистина и кардиометаболическими заболеваниями окончательно не доказана, поэтому требуются дальнейшие исследования в этой области [17, 18].

Продемонстрирована [19, 20] положительная корреляция уровня резистина с сывороточным уровнем С-реактивного белка (СРБ) ($r=0,22$), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) ($r=0,28$), интерлейкина (ИЛ)-6 ($r=0,26$), молекулой клеточной адгезии VCAM-1 ($r=0,08$) при $p < 0,0001$ у пациентов с СД 2 типа и атеросклерозом. Уровень сывороточного резистина $\geq 11,4$ нг/мл свидетельствует о высоком риске ССЗ у данной группы пациентов. Показана корреляция высокой сывороточной концентрации резистина и развития артериальной гипертензии (АГ), однако, остается открытым вопрос является ли АГ индуктором повышенной продукции резистина, либо резистин способствует развитию АГ [10].

Показана высокая диагностическая ценность резистина у пациентов с сепсисом [21]. Отмечено значительное повышение уровня резистина в сыворотке пациентов с сепсисом $86,1 \pm 36,5$ нг/мл по сравнению со здоровой контрольной группой $32,8 \pm 35,2$ нг/мл ($p < 0,01$). С помощью ROC-анализа выявлена высокая диагностическая значимость резистина в качестве биомаркера при сепсисе (чувствительность 71,7%, специфичность 91,7%, AUC 0,854, $p < 0,01$).

Висфатин – белок, массой 52 кДа, кодируемый геном *NAMPT*. Он циркулирует в кровотоке в виде мономерных и димерных форм, экспрессируемых висцеральной ЖТ [7, 8]. В условиях физиологической нормы уровень висфатина в крови определяется в небольшой концентрации и по отношению к циркулирующему инсулину составляет 3-10% [22]. Уровень циркулирующего висфатина коррелирует с ИР, что свидетельствует о его связи с МС и кардиометаболическими нарушениями [23, 24], он участвует в регуляции клеточной пролиферации и энергетического обмена [7, 25].

Висфатин показан в качестве ценного диагностического биомаркера остеоидной остеомы [26]. Его оптимальное пороговое значение определено равным 7,74 нг/мл (при этом чувствительность составила 93% и 78% специфичность, AUC 0,85, $p < 0,001$).

Показана способность висфатина повышать устойчивость миокарда к ишемии за счёт усиления энергетического обмена [8]. Висфатин подавляет апоптоз гладкомышечных клеток кровеносных сосудов [25], при длительном экзогенном введении он стимулирует ангиогенез в эндотелиоцитах, что способствует неоваскуляризации атеросклеротических бляшек или ЖТ при алиментарном ожирении [22, 25].

Висфатин способен активировать молекулы клеточной адгезии VCAM-1, ICAM-1, транскрипционный фактор NF-кВ, усиливать продукцию активных форм кислорода (АФК) [21, 22]. Он привлекает к себе внимание в качестве маркера эндотелиальной дисфункции

(ЭД) у пациентов с СД 2 типа и МС [22, 28,29]. Висфатин индуцирует экспрессию, секрецию и активацию матриксной металлопротеиназы 2 и 9 (ММР)-2/9 [27]. Показано повышенное содержание сывороточного висфатина у пациентов с СД 2 типа и ожирением по сравнению с таковым у клинически здоровых лиц ($40,33 \pm 9,98$ нг/мл против $19,03 \pm 8,22$ нг/мл), ($p=0,001$), обнаружена корреляция сывороточной концентрации висфатина с сывороточным уровнем высокочувствительного СРБ ($r=0,4$, $p=0,002$) и ИЛ-6 ($r=0,47$, $p<0,0001$) [30].

Показана способность висфатина вызывать гипогликемию за счёт увеличения поглощения глюкозы мышцами и гепатоцитами [23]. Предполагают, что этот эффект висфатина обусловлен активацией рецептора инсулина IRS 1 и 2 и фосфатидилинозитолкиназы-3 (PI3K), протеинкиназы B и митоген-активируемой протеинкиназы.

У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом выявлено повышение уровня сывороточного висфатина ($37,1 \pm 1,7$ нг/дл) относительно такового у пациентов с простым стеатозом ($44,4 \pm 1,5$ нг/дл), ($p=0,02$) [31]. Мониторинг концентрации сывороточного висфатина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) может предсказывать возникновение портального воспаления. Полученные результаты позволили авторам предложить висфатин в качестве неинвазивного маркера НАЖБП.

В группе беременных с гестационным СД и ожирением различной степени выраженности показана положительная корреляция уровня сывороточного висфатина со степенью ожирения и снижение уровня висфатина на фоне инсулинотерапии [32].

Висфатин способен влиять на гипоталамо-гипофизарно-гонадную (ГГГ) систему и репродуктивные функции организма. С одной стороны, висфатин может проявлять инсулиноподобные эффекты и активировать ГГГ и репродуктивную систему, с другой – активировать экспрессию провоспалительных цитокинов, тем самым подавляя репродуктивные функции [33].

Висфатин может быть предложен в качестве биомаркера кардиометаболических заболеваний, НАЖБП, нарушения репродуктивной функции, связанной с ожирением, онкомаркёра.

Хемерин – белок, массой 14 кДа, экспрессируемый белой ЖТ и печенью, кодируемый геном *RARRES2*. Хемерин способствует развитию ИР, его уровень повышен при СД 2 типа, он коррелирует с ИМТ [34]. Экспериментально показано, что у мышей с ожирением и ИР, в отличие от животных с нормогликемией, экзогенный хемерин способствовал повышению непереносимости глюкозы, снижал её поглощение тканями, что свидетельствовало о его способности влиять на гомеостаз глюкозы и улучшать метаболизм при ожирении и СД 2 типа [34, 35]. Продемонстрирована способность хемерина повышать продукцию инсулина β -клетками поджелудочной железы (ПЖ) в ответ на высокий уровень глюкозы [35]. Предполагают, что хемерин способствует активации экспрессии MafA - специфического белка-активатора генов инсулина [36].

Сывороточный уровень хемерина положительно коррелирует с ИМТ, ИР, концентрацией триглицеридов (ТГ) в крови [10]. Показано, что высокая концентрация сывороточного хемерина является независимым преди-

ктором ишемической болезни сердца (ИБС) ($p=0,002$) [24] и коррелирует с тяжестью поражения коронарных артерий у пациентов с ИБС ($p=0,014$) [8]. Продемонстрирована положительная корреляция уровня хемерина с концентрацией СРБ ($p<0,001$) и ФНО- α ($p=0,004$) на фоне МС [4].

Обнаружен более высокий уровень циркулирующего хемерина (нг/мл) у пациентов с ИБС (медиана 223,2 [193,3-272,2] по сравнению с контрольной группой (пациенты без ИБС) (медиана 255,9 [207,9-327,2], при $p=0,002$) [24]. ROC-анализ показал, что хемерин проявляет высокую диагностическую значимость в диагностике ИБС (AUC 0,631, доверительный интервал [0,535-0,724], $p=0,007$). Проведенная логистическая регрессия свидетельствует, что увеличение хемерина на одну единицу повышает риск ИБС на 0,2% (коэффициент шансов = 1,002 [1,001-1,003]).

Хемерин является новым адипокином, его вовлеченность в патогенетические звенья ожирения и ассоциированных с ним заболеваний позволяет рассматривать его как представляющий интерес биомаркёр.

Ожирение и адипокины с противовоспалительной активностью

Адипонектин – полипептид с молекулярной массой 30 кДа, продукт экспрессии гена *ADIPOQ*, продуцируемый адипоцитами [8]. Концентрация адипонектина в сыворотке крови человека находится в пределах 3-30 мкг/мл, у женщин содержание адипонектина в 2-3 раза выше, чем у мужчин [37]. Адипонектин синтезируется в виде мономера, в ходе посттрансляционной модификации образует три различные формы высокомолекулярных комплексов [10]. Считают, что высокомолекулярная форма адипонектина является клинически значимой [8].

Адипонектин снижает ИР тканей и улучшает поступление и утилизацию глюкозы мышечной тканью, снижает скорость глюконеогенеза и липолиза в ЖТ [7,37]. Эти эффекты возникают в результате опосредованного адипонектином фосфорилирования АМФ-протеинкиназы печени и усиления окисления СЖК [38].

Концентрация адипонектина в плазме крови резко снижается при ожирении и/или у пациентов с СД 2 типа по сравнению со здоровыми лицами [8].

Противовоспалительный эффект адипонектина реализуется за счёт его способности ингибировать дифференцировку макрофагов и индуцировать их поляризацию в сторону противовоспалительного фенотипа M2 [4]. Он тормозит экспрессию ФНО- α белой ЖТ и СРБ печенью [10]. Адипонектин, подавляя экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, оказывает вакуолепротекторный эффект [38].

Показано снижение сывороточной концентрации адипонектина у пациентов с ИБС, АГ и гипертрофией левого желудочка [10, 38]. Снижение содержания в крови адипонектина связано с высоким риском возникновения инфаркта миокарда [6].

Продемонстрирован вакуолепротекторный и ангиогенный эффект адипонектина у мышей на фоне ишемии конечностей [38, 39]. Показан протекторный эффект адипонектина на фоне восстановления кровотока при церебральной ишемии [40]. У мышей с генетически обусловленным дефицитом адипонектина экспериментально показано спонтанное развитие АГ и ЭД [39, 40].

Адипонектин может играть защитную роль при ожирении и ССЗ, связанных с ожирением, являясь биомаркером ассоциированным с благоприятным статусом пациентов с ожирением.

Оментин-1 или интелектин-1 - белок с молекулярной массой 35 кДа, состоящий из 313 аминокислотных остатков. Известны две изоформы оментина: оментин-1 - основная изоформа, циркулирующая в крови человека [41]. Оментин - адипокин, секретируемый в основном висцеральной ЖТ и характеризующийся выраженной противовоспалительной активностью, проявляющей антиоксидантный и антиатерогенный эффекты [7,8,41]. Он стимулирует инсулин-опосредованный транспорт глюкозы в адипоцитах человека за счёт активации передачи сигналов по внутриклеточному сигнальному Akt-пути [7]. Показано отсутствие статистически значимых различий в концентрации оментина-1 (нг/мл) в сыворотке крови у клинически здоровых мужчин и женщин ($256,77 \pm 123,47$ против $256,15 \pm 95,0$); продемонстрировано снижение уровня циркулирующего оментина-1 у пациентов обоего пола на фоне ожирения ($p=0,027$) [41]. Показана отрицательная корреляция с толщиной интимы-медиа сонных артерий, являющейся маркёром атеросклероза.

Исследована взаимосвязь сывороточного уровня оментина-1 с МС и ССЗ у пациентов с АГ [42]. Показано значительное снижение уровня оментина-1 у пациентов с МС по сравнению с содержанием такового у лиц без МС ($42,70 \pm 57,70$ нг/мл против $62,83 \pm 236,48$ нг/мл, $p<0,001$). Содержание в сыворотке оментина-1 обратно коррелировало с индексом триглицеридов и глюкозы (TyG) ($r=-0,204$, $p=0,033$). Статистический анализ сывороточного уровня оментина-1, TyG, ИМТ свидетельствует, что данные биомарёры являются независимыми предикторами МС. По результатам ROC-анализа показано, что пороговое значение оментина-1 при прогнозировании МС составляет $62,20$ нг/мл, AUC - 0,880 (95% доверительный интервал от 0,817 до 0,942, $p<0,001$). Оментин-1 может быть использован для оценки метаболических и ССЗ, связанных с ожирением.

Показано снижение сывороточного уровня оментина-1 у пациентов с атеросклеротическим аортальным стеноэзом (AAC) относительно лиц из контрольной группы ($78,16 \pm 44,95$ нг/мл против $163,57 \pm 59,84$ нг/мл, $p<0,001$) [43]. Определено, что при сывороточной концентрации оментина-1 $<92,45$ нг/мл повышается риск возникновения AAC (90,5% чувствительность и 71,4% специфичность, AUC: 0,697, $p<0,001$). Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что низкое содержание оментина-1 свидетельствует о высоком риске AAC.

Концентрация оментина-1 положительно ассоциирована с концентрацией адипонектина ($r=0,29$, $p=0,005$) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($r=0,31$, $p=0,003$) и отрицательно с содержанием лептина ($r=-0,41$, $p=<0,0001$), увеличением окружности талии ($r=-0,35$, $p=0,0005$), ИМТ ($r=-0,34$, $p=0,0007$) [7, 10]. Высокое содержание концентрации сывороточного оментина-1 при ожирении снижает риск развития АГ и атеросклероза [8].

Показана способность оментина-1 оказывать вазодилатирующий эффект за счёт стимуляции Akt/eNOS-зависимого сигнального пути [41], что позволило рассматривать оментин-1 как потенциальный биомаркер ЭД.

Адипсин - адипокин с молекулярной массой 28 кДа, продуцируемый адипоцитами. Впервые описан в 1987 году. Адипсин идентифицирован как фактор комплемента D, активирующий альтернативный путь комплемента. В этом процессе адипсин интегрируется в ферментативный каскад, высвобождающий мембранатакующий комплекс C₅-C₉ и анафилатоксины: C_{3a}, C_{5a} [44]. Адипсин катализирует высвобождение компонента комплемента C_{3a}, стимулирующего выработку инсулина в β-клетках поджелудочной железы [44,45].

Показано повышенное содержание сывороточного адипсина у больных ожирением по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,001$). Продемонстрирована положительная корреляция уровня сывороточного адипсина с ИМТ ($r=0,264$, $p<0,001$), препрандиальной концентрацией глюкозы ($r=0,136$, $p=0,006$), лептина ($r=0,362$, $p<0,001$) [46]. Высокий уровень адипсина может усугублять метаболическое воспаление в белой ЖТ на фоне ожирения, за счет активации системы комплемента и последующей инфильтрации ЖТ иммунокомпетентными клетками.

При обследовании пациентов с ИБС показано, что при среднем уровне сывороточного адипсина, равным 2,43 мкг/мл, наблюдается его отрицательная корреляция с толщиной фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки и положительная корреляция с показателем уязвимости бляшки [46]. Полученные данные позволили предложить адипсин в качестве биомаркера для диагностики уязвимых бляшек у пациентов с ИБС (AUC: 0,710, 95%, CI: 0,602-0,817, $p<0,001$).

Продемонстрирован сниженный уровень сывороточного адипсина у пациентов с СД 2 типа, относительно здоровых лиц ($p<0,001$) [45]. Экспериментально на мышах, содержащихся на высокожировой диете, показано протекторное влияние адипсина на инсулинпродуцирующий аппарат ПЖ, заключающееся в снижении гибели β-клеток на фоне ожирения и СД. Эти исследования подтвердили связь между белой ЖТ и функцией β-клеток через сигнальный путь адипсин/C_{3a}. Определение уровня сывороточного адипсина может быть полезно для оценки функции β-клеток ПЖ у пациентов с СД 2 типа.

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) - гормон, секретируемый преимущественно печенью и в меньшей степени бурой ЖТ, участвующий в регулировании энергетического, углеводного, липидного обмена. Физиологический эффект FGF21 реализует путём взаимодействия с гетеродимерным рецепторным комплексом 1 FGF (FGFR1) и b-klotho [47, 48].

Экспериментально показано, что инъекция FGF21 мышам линии DIO или приматам с ожирением вызывает потерю веса и снижает уровень гликемии и ТГ крови [49]. Мыши с дефицитом печеночно-специфического FGF21, содержащиеся на высококалорийной диете, демонстрируют повышенную резистентность к инсулину и снижают массу бурой ЖТ по сравнению с «диким» типом [50].

Секреция FGF21 бурой ЖТ необходима для защиты от ССЗ, обусловленных метаболическими нарушениями, поскольку экспериментально на модели мышей с гипертонией продемонстрировано, что хирургическая аблация бурой ЖТ ускоряет ремоделирование сердца и гипертрофию левого желудочка, но эти изменения корректируются

путём введения рекомбинантного FGF21 [48].

У молодых лиц (возраст - $37,59 \pm 6,35$ года), разделенных на группы: условно здоровых, с метаболически здоровым абдоминальным ожирением (МЗАО), с МС в группах лиц с МЗАО и МС, сывороточный уровень FGF21 достоверно выше, чем у условно здоровых лиц (294,4 пг/мл и 245,7 пг/мл, против 110,2 пг/мл, $p=0,04$ и $p=0,05$, соответственно) [51]. Пороговое значение сывороточного FGF21 $\geq 345,8$ пг/мл свидетельствует о высоком риске развития МС (AUC 0,74, чувствительность 78,6%, специфичность 75,0%, $p<0,0001$), содержание FGF21 $\geq 294,4$ пг/мл является маркером высокого риска МЗАО (AUC 0,70, чувствительность 67,4%, специфичность 75,0%, $p<0,0001$). Полученные результаты позволили сделать вывод, что концентрация сывороточного FGF21 может быть использована для оценки риска развития МС, поскольку сывороточный FGF21 увеличивается на фоне ухудшения метаболического фенотипа.

По результатам метаанализа [52] выявлено, что высокая сывороточная концентрация FGF21 является достоверным предиктором ИБС ($p<0,001$), риска развития МС ($p<0,001$) и СД 2 типа ($p<0,002$), диабетической нефропатии ($p<0,016$). FGF21 предсказывает смертность от ССЗ, связанных с метаболическими нарушениями [53, 54]. У пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) повышен уровень циркулирующего FGF21 по сравнению с контролем ($p<0,05$) и дальнейшее его повышение является независимым предиктором повторного инфаркта миокарда в течение 30 дней [53, 55]. Это исследование позволило предположить, что уровень сывороточного FGF21 может быть использован в качестве прогностического маркера клинических исходов у пациентов с ОИМ.

Заключение. Широкое распространение в человеческой популяции алиментарного ожирения требует активного использования в клинической практике скрининговых обследований, направленных на прогнозирование и раннюю диагностику метаболических, воспалительных и сердечно-сосудистых осложнений, ожирения, оценки стабильности его фенотипа. Используемая в настоящее время рутинная лабораторная диагностика ожирения позволяет выявить его осложнения только на клинической стадии. Необходимо исследовать и внедрять в клиническую практику биомаркеры с высоким предиктивным и прогностическим потенциалом с целью стратификации риска. Биомаркеры необходимы для мониторинга и оценки эффективности проводимой терапии ожирения и его осложнений.

Поскольку ЖТ является эндокринным органом,рабатывающим адипокины с про- и противовоспалительной активностью, оказывающими модулирующее влияние на энергетический обмен, следовательно, изменение их секреции представляет собой связь между дисфункциональной ЖТ и кардио- и метаболическими нарушениями. Резистин и висфатин широко используются в экспериментальных и клинических исследованиях в качестве биомаркеров, отражающих метаболическое воспаление при ожирении. Адипонектин и лептин, считаются наиболее изученными среди всех известных адипокинов и для них определён референтный интервал, они широко используются при изучении патогенеза ожирения и его осложнений. Адипокины могут быть включены в новые диагностические стратегии

в качестве биомаркеров различных метаболических, воспалительных, ССЗ, поскольку многочисленные исследования демонстрируют их связь с традиционными факторами риска, клиническими характеристиками и тяжестью симптомов ожирения и связанных с ним заболеваний. Результаты исследований последних лет позволяют рассматривать некоторые адипокины в качестве перспективных биомаркеров-предикторов, позволяющих на доклинической стадии выявлять осложнения ожирения. Для большинства адипокинов необходимо определение референтных интервалов в различных возрастно-половых группах, поскольку проводимые исследования адипокинов в биологических жидкостях были направлены на установление корреляции их уровня у пациентов с ожирением и заболеваниями, ассоциированными с ним, с уровнем таковых у клинически здоровых лиц контрольных групп, и не могут рассматриваться в качестве референтного интервала.

ЛИТЕРАТУРА (п. 7, 10, 13, 24, 36, 41, 53 с.м. REFERENCES)

7. Тимофеев Ю.С., Джоева О.Н., Драпкина О.М. Циркулирующие биологические маркеры ожирения: на пути к системному подходу. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22(4):3551. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3551.
10. Тимофеев Ю.С., Джоева О.Н., Драпкина О.М. Биологические маркеры при ожирении: фундаментальные и клинико-лабораторные аспекты. М.: ООО «Силицея-Полиграф»; 2024.
13. Фаргиеva X.R., Гусейнова Р.М., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Роль системы апелин/APJ в регуляции водного обмена. *Ожирение и метаболизм*. 2022; 19(3):340-7. DOI: 10.14341/omet12752.
24. Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В., Байкова И.Е., Шнахова Л.М., Котикова И.А. и др. Хемерин в качестве кардиоваскулярного биологического маркёра: настоящее и будущее. *Российский медицинский журнал*. 2023; 29(3):199-216. DOI: 10.17816/medjrf255397.
36. Пылаев Т.Е., Смышляева И.В., Попыхова Э.Б. Регенерация β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы. Обзор литературы. *Сахарный диабет*. 2022; 25(4):395-404. DOI: 10.14341/DM12872.
41. Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В., Байкова И.Е., Макеева Л.М., Котикова И.А. и др. Диагностические и прогностические аспекты оментина при сердечно-сосудистой патологии. *Кардиологический вестник*. 2024; 19(1):16-22. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20241901116.
53. Железнova Е.А., Жернакова Ю.В., Шария М.А. Связь фактора роста фибробластов 21 с метаболическим фенотипом и жировыми депо у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (12):23-30. DOI: 10.26442/20751753.

REFERENCES

1. Jin X., Qiu T., Li L., Yu R., Chen X., Li C. et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm. Sin. B*. 2023; 13(6):2403-24. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.01.012.
2. Lin X., Li H. Obesity: epidemiology, pathophysiology and therapeutics. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021; 12:706978. DOI: 10.3389/fendo.2021.706978.
3. Rohm T.V., Meier D.T., Olefsky J.M., Donath M.Y. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022; 55(1):31-55. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.12.013.
4. Hagberg C.E., Spalding K.L. White adipocyte dysfunction and obesity-associated pathologies in humans. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2024; 25(4):270-89. DOI: 10.1038/s41580-023-00680-1.
5. Schulze M.B., Stefan N. Metabolically healthy obesity: from epidemiology and mechanisms to clinical implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2024; 20:633-46. DOI: 10.1038/s41574-024-01008-5.

6. Maturana F.M., Rolf R., Schweda S., Reimer M., Widmann M., Burgstahler C. et al. Adipokines as predictive biomarkers for training adaptation in subjects with multimorbidity - a hypothesis-generating study. *J. Clin. Med.* 2023; 12:4376. DOI: 10.3390/jcm12134376.
7. Timofeev Yu.S., Dzhioeva O.N., Drapkina O.M. Circulating biological markers of obesity: towards a systems approach. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2023; 22(4):3551. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3551. (in Russian)
8. Pestel J., Blangero F., Watson J., Pirola L., Eljaafari A. Adipokines in obesity and metabolic-related-diseases. *Biochimie.* 2023; 212:48-59. DOI: 10.1016/j.biochi.2023.04.008.
9. Würfel M., Blüher M., Stumvoll M., Ebert T., Kovacs P. et al. Adipokines as clinically relevant therapeutic targets in obesity. *Biomedicines.* 2023; 11:1427. DOI: 10.3390/biomedicines11051427.
10. Timofeev Yu.S., Dzhioeva O.N., Drapkina O.M. Biological markers for obesity: fundamental and clinical laboratory aspects [Biologicheskie markery pri ozhireni: fundamental'nye i kliniko-laboratornye aspekty]. Moscow: Silitseya-Poligraf; 2024. (in Russian)
11. Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S., Essack M., Arya S., Stewart A.J. et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front. Endocrinol/ (Lausanne).* 2021; 12:585887. DOI: 10.3389/fendo.2021.585887.
12. Flier J.S., Ahima R.S. Leptin physiology and pathophysiology: knowns and unknowns 30 years after its discovery. *J. Clin. Invest.* 2024; 134(1):e174595. DOI: 10.1172/JCI174595.
13. Fargieva Kh.R., Guseynova R.M., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. The role of the apelin/APJ system in water homeostasis regulation. *Ozhirenie i metabolism.* 2022; 19(3):340-7. DOI: 10.14341/omet12752. (in Russian)
14. Mehrban A., Hajikolaei F.A., Karimi M., Khademi R., Ansari A., Qujeq D. et al. Evaluation of elevated serum apelin-13 and D-dimer concentrations in individuals diagnosed with pulmonary embolism. *Int. J. Emerg. Med.* 2024; 17(1):48. DOI: 10.1186/s12245-024-00619-z.
15. Yin C., Zhang H., Zhang M., Xiao Y. Adropin and apelin-12 efficiently predict metabolic syndrome in obese children. *Pediatr. Diabetes.* 2020; 21(7):1132-9. DOI: 10.1111/pedi.13101.
16. Kamiński M., Mierzyński R., Poniedziałek-Czajkowska E., Sadowska A., Sotowski M., Leszczyńska-Gorzelak B. Comparative evaluation of adipokine metrics for the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25(1):175. DOI: 10.3390/ijms25010175.
17. Ren Y., Zhao H., Yin C., Lan X., Wu L. et al. Adipokines, hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13:873699. DOI: 10.3389/fendo.2022.873699.
18. Zhou L., Li J.Y., He P.P., Yu X.H., Tang C.K. Resistin: potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta.* 2021; 512:84-91. DOI: 10.1016/j.cca.2020.11.010.
19. Askin L., Abus S., Tanrıverdi O. Resistin and cardiovascular disease: a review of the current literature regarding clinical and pathological relationships. *Curr. Cardiol. Rev.* 2022; 18(1):e290721195114. DOI: 10.2174/1573403X17666210729101120.
20. Fiorotti A.M., Gomes A.C.A., Bortoli A.M., Brito B.Bd., Nunes K.Z., Haraguchi F.K., Bolsoni-Lopes A. Dynamic changes in adiponectin and resistin drive remission of cardiometabolic risk biomarkers in individuals with obesity following bariatric surgery. *Pharmaceutics.* 2024; 17(2):215. DOI: 10.3390/ph17020215.
21. Lan Y., Guo W., Chen W., Chen M., Li S. Resistin as a potential diagnostic biomarker for sepsis: insights from DIA and ELISA analyses. *Clin. Proteomics.* 2024; 21(1):46. DOI: 10.1186/s12014-024-09498-1.
22. Erten M. Visfatin as a promising marker of cardiometabolic risk. *Acta Cardiol. Sin.* 2021; 37(5):464-72. DOI: 10.6515/ACS.202109_37(5).20210323B.
23. Abdalla M.M.I. Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance. *World J. Clin. Cases.* 2022; 10(30):10840-51.
24. Alieva A.M., Reznik E.V., Teplova N.V., Baykova I.E., Shnakhova L.M., Kotikova I.A. et al. Chemerin as a cardiovascular biological marker: Present and future. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2023; 29(3):199-216. DOI: 10.17816/medjrf255397. (in Russian)
25. Luo J., He Z., Li Q., Lv M., Cai Y., Ke W. et al. Adipokines in atherosclerosis: unraveling complex roles. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023; 10:1235953. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1235953.
26. Ulus S.A., Özkul E. The importance of low visfatin values in osteoid osteoma patient: a prospective study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* 2023; 27(23):11543-9. DOI: 10.26355/eurrev_202312_34592.
27. Sood S., Mittal N., Singh T.G., Devi S. Pathogenesis of obesity-associated cardiovascular diseases: Key role of biomolecules. *Health Sciences Rev.* 2023; 7:100098.
28. Alnoggah S.Z., Salem A., Ahmad B.H. Study of serum levels of visfatin amongst pre-diabetic obese patients. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2022; 86:306-11. DOI: 10.21608/ejhm.2022.212014.
29. Ali S., Alam R., Ahsan H., Khan S. Role of adipokines (omentin and visfatin) in coronary artery disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2023; 33(3):483-93. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.11.023.
30. Harikrishnan Sh., Shyam S., Khoo S. Ph. Serum visfatin in Type 2 Diabetes Mellitus - A systematic review and meta-analysis. *International e-Journal of Science Medicine & Education.* 2021; 15 (3): 5-20.
31. Gilcă-Blanariu G.E., Budur D.S., Mitrică D.E., Gologan E., Timofte O. et al. Advances in noninvasive biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolites.* 2023; 13(11):1115. DOI: 10.3390/metabolites1311115.
32. Radzicka-Mularczyk S., Zaborowski M.P., Brązert J., Pietryga M. Serum visfatin as a metabolic biomarker in obese patients with gestational diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol. (Torino).* 2021; 46(4):396-405. DOI: 10.23736/S2724-6507.20.03280-0.
33. Wnuk A., Stangret A., Wątroba M. Can adipokine visfatin be a novel marker of pregnancyrelated disorders in women with obesity? *Obesity Reviews.* 2020; 21(7):e13022. DOI: 10.1111/obr.13022.
34. Tahir N.T., Falih I.Q., Khudhair F., Husaini A.L., Zeghair S.A. Study The effect of chemerin level in type Ii diabetic patients with and without retinopathy. *Sys. Rev. Pharm.* 2020; 11(11):1856-63.
35. Mukherji A.B., Idouw V., Zhao L., Leung L.L.K., Shen S. et al. Chemerin levels in individuals with type 2 diabetes and a normal weight versus individuals with type 2 diabetes and obesity: an observational, cross-sectional study. *Biomedicines.* 2024; 12(5):983. DOI: 10.3390/biomedicines12050983.
36. Pylaev T.E., Smyshlyaeva I.V., Popykhova E.B. Regeneration of β -cells of the islet apparatus of the pancreas. Literature review. *Sakharinyi diabet.* 2022; 25(4):395-404. DOI: 10.14341/DM12872. (in Russian)
37. Maeda N., Funahashi T., Matsuzawa Y., Shimomura I. Adiponectin, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones. *Atherosclerosis.* 2020; 292:1-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.021.
38. Lei X., Qiu S., Yang G., Wu Q. Adiponectin and metabolic cardiovascular diseases: Therapeutic opportunities and challenges. *Genes. Dis.* 2022; 10(4):1525-36. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.10.018.
39. Fontanella R.A., Scisciola L., Rizzo M.R., Surina S., Sardu C., Marfella R. et al. Adiponectin related vascular and cardiac benefits in obesity: is there a role for an epigenetically regulated mechanism? *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8:768026. DOI: 10.3389/fcvm.2021.768026.
40. da Silva Rosa S.C., Liu M., Sweeney G. Adiponectin Synthesis, Secretion and Extravasation from Circulation to Interstitial Space. *Physiology (Bethesda).* 2021; 36(3):134-49. DOI: 10.1152/physiol.00031.2020.
41. Alieva A.M., Teplova N.V., Reznik E.V., Baykova I.E., Makeeva L.M., Kotikova I.A. et al. Diagnostic and prognostic aspects of omentin in cardiovascular diseases. *Kardiologicheskiy vestnik.* 2024; 19(1):16-22. (in Russian)
42. Sanlialp S.C., Nar G., Nar R. Relationship between circulating serum omentin-1 levels and nascent metabolic syndrome in patients with hypertension. *J. Invest. Med.* 2022; 70(3):780-5. DOI: 10.1136/jim-2021-002071.
43. Dogdus M., Dindas F., Cekici Y., Yildirim A., Kucukosmanoglu M., Koyunsev N.Y. et al. Association between circulating omentin-1 levels and aortic valve sclerosis. *Acta cardiologica Sinica.* 2022; 38(5):584- 90.
44. Tafer G.G., Wondafrash D.Z., Zewdie K.A., Assefa B.T., Ayza M.A. Plasma adiponectin as a biomarker and its implication in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020; 13:1855-61.
45. Park J.H., Nguyen T.N., Shim H.M., Yu G.I., Ha E.Y., Cho H. Identification of adiponectin as a biomarker of beta cell function in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Med.* 2024; 13(23):7351. DOI: 10.3390/jcm13237351.
46. Sun R., Qiao Y., Yan G., Wang D., Zuo W., Ji Z. et al. Association between serum adiponectin and plaque vulnerability determined by optical coherence tomography in patients with coronary artery disease. *J. Thorac. Dis.* 2021; 13(4):2414-25. DOI: 10.21037/jtd-21-259.
47. Su X., Peng D. Adipokines as novel biomarkers of cardio-metabolic disorders. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 507:31-8. DOI: 10.1016/j.

- cca.2020.04.009.
- 48. Tan H., Yue T., Chen Z., Wu W., Xu S., Weng J. Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanism to medicine. *Int. J. Biol. Sci.* 2023; 19(1):66-88. DOI: 10.7150/ijbs.73936.
 - 49. Velingkar A., Vuree S., Prabhakar P.K., Kalashikam R.R., Banerjee A. Fibroblast growth factor 21 as a potential master regulator in metabolic disorders. *American J. Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2023; 324(5): E409-E424.
 - 50. Negroiu C.E., Tudorașcu R.I., Beznă M.C., Ungureanu A.I., Honțaru S.O., Dănoiu S. The role of FGF21 in the interplay between obesity and non-alcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2024; 65(2):159-72. DOI: 10.47162/RJME.65.2.02.
 - 51. Zheleznova E.A., Zhernakova Yu.V., Shariya M.A. Association of fibroblast growth factor 21 with metabolic phenotype and fat depots in young adults with abdominal obesity. *Consilium Medicum.* 2020; 22(12):23-30. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200560. (in Russian)
 - 52. Salgado J.V., Goes M.A., Filho N.S. FGF21 and chronic kidney disease. *Metabolism.* 2021; 118:154738. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154738.
 - 53. Yan B., Ma S., Yan C., Han Y. Fibroblast growth factor 21 and prognosis of patients with cardiovascular disease: A meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023; 14:1108234. DOI: 10.3389/fendo.2023.1108234.
 - 54. Negroiu C.E., Riza A.-L., Streașă I., Tudorașcu I., Beznă C.M., Ungureanu A.I. Connecting the dots: FGF21 as a potential link between obesity and cardiovascular health in acute coronary syndrome patients. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2024; 46:8512-25. DOI: 10.3390/cimb46080501.
 - 55. Koprulu D., Toprak K., Genc Tapar G., Ocak M. FGF-21: a novel biomarker predicting no-reflow in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2024; 28(8):3024-9. DOI: 10.26355/eurrev_202404_36016.

ГЕМАТОЛОГИЯ



<https://elibrary.ru/gkskjg>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Фомичева Д.А.¹, Евсеенко О.В.¹, Жибурт Е.Б.²

ПЦР-СКРИНИНГ ИНФЕКЦИЙ У ДОНОРОВ КРОВИ

¹ГКУЗ «Центр крови Ленинградской области», 187000, Ленинградская область, г. Тосно, Россия;

²ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 105203, Москва, Россия

Для выявления гемотрансмиссивных инфекций в период серологического окна донорскую кровь тестируют на вирусы методами амплификации нуклеиновых кислот (NAT). В России с этой целью используют два «равноправных» метода NAT – полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и транскрипционно-опосредованную амплификацию (ТМА).

Цель исследования: определить частоту выявления гемотрансмиссивных инфекций методом ПЦР у первичных и повторных доноров.

Материал и методы. В лаборатории Центра крови Ленинградской области установленным порядком обследуются доноры крови с использованием метода мультиплексной ПЦР real-time в пулах из 6 образцов, для одновременной детекции РНК ВИЧ-1, ВИЧ-2, вируса гепатита С, ДНК вируса гепатита В (Cobas TaqScreen MPX test 2.0, Roche Diagnostics, Швейцария). Заявленная чувствительность метода в МЕ/мл составляет: для ВИЧ-1 50,3 (95% ДИ 43,3-59,9), для ВИЧ-2 7,9 (95% ДИ 5,6-13,8), для ВГС 6,8 (95% ДИ 5,8-8,3), ВГВ 2,3 (95% ДИ 2,0-2,8). Заявленная специфичность - 99,98% (95% ДИ 99,97-99,98%). С 2011 по 2024 годы обследованы 165 216 доноров. По результатам тестирования определили частоту выявления гемотрансмиссивных инфекций методом NAT у первичных и повторных доноров в 2011-2024 годах. Результаты оценивали с использованием дескриптивной статистики при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты. Нуклеиновые кислоты вирусов выявлены у 55 доноров. Идентифицированы: ВИЧ - 2, ВГВ - 33, ВГС - 15. Еще 5 положительных результатов были зафиксированы до внедрения идентификации в 2011 году. У первичных и повторных доноров маркеры инфекции выявлялись с равной частотой: 3,80% и 3,13% соответственно ($p>0,05$).

Заключение. В течение исследования выявляемость ПЦР-маркеров инфекций радикально изменилась: в 2011-2017 гг. ПЦР-маркеров инфекций меньше среди повторных доноров ($p<0,05$); в 2018-2024 гг. ПЦР-маркеров инфекций больше среди повторных доноров ($p<0,05$). Причины этого феномена предстоит установить. Можно предположить повышение ответственности и снижение материальной заинтересованности первичных доноров. Не обнаружено отличий частоты выявления маркеров ВГВ и ВГС у первичных и повторных доноров. 2 случая ВИЧ выявили у повторных доноров, у первичных доноров ВИЧ не выявлен. В целом ВГВ выявляется методом ПЦР чаще, чем ВГС ($p<0,02$), ВИЧ – реже, чем ВГС ($p<0,003$). ВГВ-положительные доноры в среднем на 16,4 года старше ВГС-положительных доноров ($p<0,001$), что позволяет предположить выявление скрытых (оккультных) форм вирусного гепатита В. Отличий донорского стажа и интервала со времени последней донации у доноров с разными инфекциями не выявлено.

Ключевые слова: кровь; донор; амплификация нуклеиновых кислот; вирус иммунодефицита человека; вирус гепатита В; вирус гепатита С

Для цитирования: Фомичева Д.А., Евсеенко О.В., Жибурт Е.Б. ПЦР-скрининг инфекций у доноров крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (5): 334-339.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-334-339>

EDN: GSKJG

Для корреспонденции: Жибурт Евгений Борисович, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой трансфузиологии; e-mail: ezhiburt@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 07.02.2025
Принята к печати 20.03.2025
Опубликовано 25.04.2025

Fomicheva D.A.¹, Evseenko O.V.¹, Zhiburt E.B.²

PCR SCREENING OF INFECTIONS IN BLOOD DONORS

¹Blood Center of Leningrad Region, 187000, Leningrad Region, Tosno, Russia;

²Pirogov National Medical and Surgical Center, 105203, Moscow, Russia

To detect blood-borne infections during the serological window, donor blood is tested for viruses using polymerase chain reaction (PCR). The aim of the study: to determine the frequency of detection of blood-borne infections by PCR in primary and repeat donors.

Material and methods. The laboratory of Leningrad Region Blood Center used for screening donors the real-time multiplex PCR method in pools of 6 samples, for simultaneous detection and discrimination of HIV-1, HIV-2, hepatitis C virus, hepatitis B virus DNA (Cobas TaqScreen MPX test 2.0, Roche Diagnostics, Switzerland). The claimed sensitivity of the method in IU/ml is for HIV-1 50.3 (95% CI 43.3-59.9), for HIV-2 7.9 (95% CI 5.6-13.8), for hepatitis C 6.8 (95% CI 5.8-8.3), for hepatitis B 2.3 (95% CI 2.0-2.8). The claimed specificity was 99.98% (95% CI 99.97-99.98%). From 2011 to 2024, 165,216 donors were screened. Based on the test results, the frequency of detection of blood born infections by NAT in primary and repeat donors in 2011-2024 was determined. The results

were evaluated using descriptive statistics at a significance level of $p < 0.05$.

Results. Nucleic acids of viruses were detected in 55 donors. The following were identified: HIV - 2, HBV - 33, HCV - 15. Another 5 positive results were recorded before the introduction of identification in 2011. In primary and repeat donors, infection markers were detected with equal frequency: 3.80% and 3.13%, respectively. ($p > 0.05$).

Conclusion. During the study, the detection rate of PCR-positive infections changed radically: in 2011-2017, PCR+ was lower among repeat donors ($p < 0.05$); in 2018-2024, PCR+ decreased by 1.5%. NAT+ was higher among repeat donors ($p < 0.05$). The reasons for this phenomenon remain to be determined. It can be assumed that first-time donors have become more responsible and have less financial incentive. There are no differences in the frequency of detection of HBV and HCV in first-time and repeat donors. 2 cases of HIV were detected in repeat donors, and HIV was not detected in first-time donors. In general, HBV is detected by the PCR method more often than HCV ($p < 0.02$), and HIV is detected less often than HCV ($p < 0.003$). HBV-positive donors are on average 16.4 years older than HCV-positive donors ($p < 0.001$), which suggests the detection of latent (occult) forms of viral hepatitis B. No differences in donor experience and the interval since the last donation were found in donors with different infections.

Key words: blood; donor; nucleic acid amplification; human immunodeficiency virus; hepatitis B virus; hepatitis C virus

For citation: Fomicheva D.A., Evseenko O.V., Zhiburt E.B. PCR screening of infections in blood donors. *Klinicheskaya Laboratoriya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (5): 334-339 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-334-339>

EDN: GSKJG

For correspondence: Zhiburt E.B., Dr. Sci. Med., Prof., head of the blood transfusion department; e-mail: ezhiburt@yandex.ru

Information about authors:

Fomicheva D.A., <https://orcid.org/0009-0007-1397-1577>;

Evseenko O.V., <https://orcid.org/0009-0007-5533-1236>;

Zhiburt E.B., <https://orcid.org/0000-0002-7943-6266>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interest.

Funding. The study had no sponsor support.

Received 07.02.2025

Accepted 20.03.2025

Published 25.04.2025

Введение. Инфекционная безопасность - непременное условие гемотрансфузионной терапии [1-4]. Строгий надзор со стороны регулирующих органов, отбор доноров, тестиирование и производство компонентов крови, включающее инактивацию патогенов, сделали переливание крови в России достаточно безопасным: в течение 5 лет не регистрируются случаи инфицирования реципиентов крови основными гемотрансмиссивными вирусами (вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусами гепатита В и С (ВГВ и ВГС соответственно) [5]. Патогены продолжают выявляться в донорском контингенте: в 2020 году у 1 205 295 российских доноров выявлено 9194 случаев инфекции: ВИЧ - у 863, ВГВ - у 1727, ВГС - у 3476, сифилис - у 3128 доноров. При этом не указывался диагностический метод выявления инфекции [6].

Для обследования доноров используют серологические и молекулярно-биологические исследования (методы геномной амплификации - nucleic acid amplification technologies, NAT). Последние проводятся для идентификации нуклеиновых кислот ВИЧ, ВГВ и ВГС, допускается проведение исследования в формате мультиплексного анализа. Молекулярно-биологическое исследование проводится в единичных постановках индивидуально или в минипуле не более, чем из 6 образцов. Для проведения исследования в минипуле рекомендуется применять наборы реагентов с чувствительностью: ВИЧ - не ниже 10 тыс. МЕ/мл в расчете на одну донацию, ВГС - 5 тыс. МЕ/мл в расчете на одну донацию, ВГВ - 100 МЕ/мл.¹

Наличие нуклеиновой кислоты вируса в отсутствие

¹Приказ Минздрава РФ от 28 октября 2020 г. № 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов».

серологических маркеров характерно для начального периода инфекции. В этот период вирус не связан специфическими антителами и кровь донора особенно инфекционно опасна [7-10].

Стремление к материальным благам (деньги, отгулы и другие льготы) в ряде случаев мотивирует донора скрыть противопоказания и факторы риска [11]. Значимость NAT возрастает при обследовании регулярных доноров, которые могли заразиться в период между донациями [12-18].

По данным международного исследования частота серологически негативных, но NAT-позитивных случаев составляет:

ВИЧ - 1,6 на миллион донаций (3,9 - у первичных и 1,2 - у повторных доноров),

ВГС - 2,0 на миллион донаций (6,2 - у первичных и 1,3 - у повторных доноров),

ВГВ - 6,3 на миллион донаций (13,2 - у первичных и 5,2 - у повторных доноров) [19].

В Казахстане частота серологически негативных, но NAT-позитивных случаев существенно выше: три инфекции суммарно - 0,1% [20], в Хабаровском крае - 0,01% [21].

Цель исследования: определить частоту выявления гемотрансмиссивных инфекций методом NAT у первичных и повторных доноров.

Материал и методы. В лаборатории Центра крови Ленинградской области установленным порядком обследуются доноры крови с использованием метода мультиплексной ПЦР real-time в пулах из 6 образцов для одновременной детекции РНК ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВГС, ДНК ВГВ (Cobas TaqScreen MPX test 2.0, Roche Diagnostics, Швейцария). Заявленная чувствительность метода в МЕ/мл составляет для ВИЧ-1 50,3 (95% ДИ 43,3-59,9), для ВИЧ-2 7,9 (95% ДИ 5,6-13,8), для ВГС

6,8 (95% ДИ 5,8-8,3), для ВГВ 2,3 (95% ДИ 2,0-2,8). Заявленная специфичность - 99,98% (95% ДИ 99,97-99,98%). С 2011 по 2024 годы обследованы 165 216 доноров. По результатам тестирования определена частота выявления гемотрансмиссивных инфекций методом

NAT у первичных и повторных доноров в 2011-2024 годах. Результаты оценены с использованием дескриптивной статистики при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты. Нуклеиновые кислоты (НК) ВИЧ, ВГВ и ВГС выявлены у 55 доноров (табл. 1).

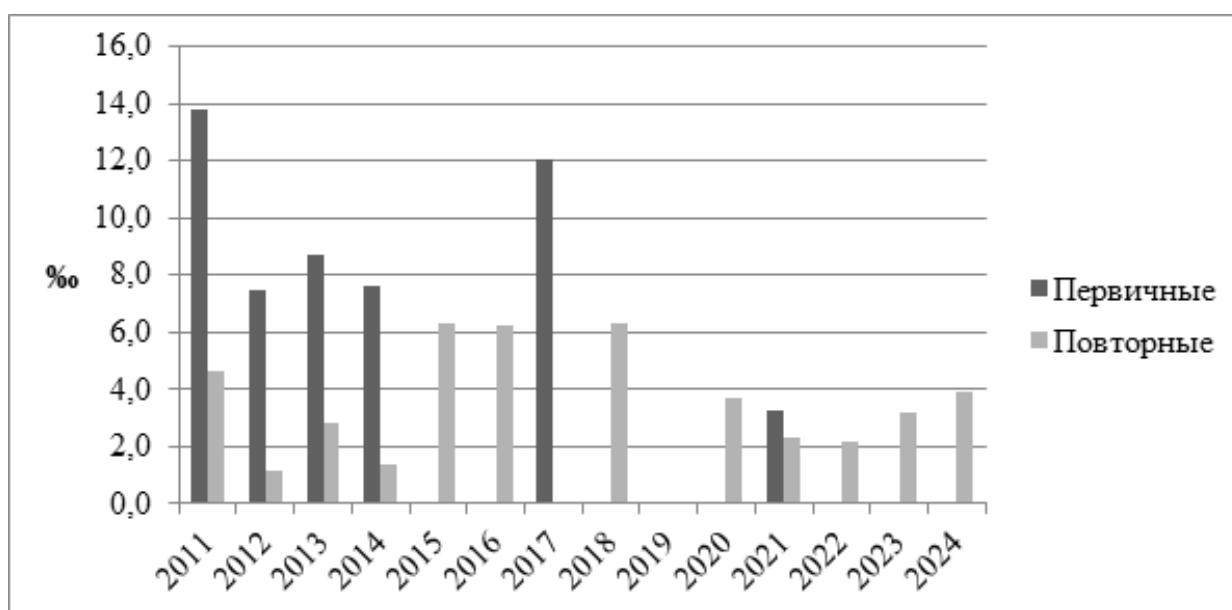
Таблица 1
Выявление нуклеиновых кислот ВИЧ, ВГВ, ВГС у доноров методом ПЦР в 2011-2024 гг.

Год	Категории доноров			Доноры с инфекциями		Выявленные НК вирусов		
	Первичные	Повторные	Всего	Первичные	Повторные	ВГВ	ВГС	ВИЧ
2011	2172	6485	8657	3*	3*	1	0	0
2012	4003	8514	12517	3	1	3	1	0
2013	4576	7149	11725	4	2	5	1	0
2014	5259	7298	12557	4	1	4	1	0
2015	4773	7966	12739	0	5	3	1	1
2016	4094	7973	12067	0	5	3	2	0
2017	3329	8043	11372	4	0	4	0	0
2018	4083	7916	11999	0	5	1	3	1
2019	3906	7967	11873	0	0	0	0	0
2020	3494	8131	11625	0	3	3	0	0
2021	3056	8734	11790	1	2	2	1	0
2022	2718	9156	11874	0	2	0	2	0
2023	2228	9468	11696	0	3	2	1	0
2024	2352	10283	12635	0	4	2	2	0
Всего	50043	115083	165126	19	36	33	15	2

Примечание. * - До декабря 2011 г. идентификация инфекций не проводилась.

NAT-методом гемотрансмиссивные инфекции в течение всего периода исследования выявлены с частотой 3,80% и 3,13% у первичных и повторных доноров, соответственно ($p>0,05$) (см. табл. 1). В расчёте на 10

тыс. обследованных ежегодная частота выявления инфекций в период исследования изменялась у первичных доноров – от 0 до 13,8 случаев, у повторных – от 0 до 6,3 случаев (см. рисунок).



Частота выявления инфекций у первичных и повторных доноров.

Во второй половине периода исследования (2017-2024 гг.) среди первичных доноров с помощью NAT

выявлен лишь один случай инфицирования, тогда как среди повторных – 19 (см. рисунок, табл. 2).

Таблица 2

Выявление инфекций у доноров методом NAT в разные периоды исследования

Период, годы	Доноры		Из них инфицированы	
	Первичные	Повторные	Первичные	Повторные
2011-2017	28206	53428	18	17
2018-2024	21837	61655	1	19
Всего	50043	115083	19	36

Выявляемость ПЦР-положительных (на ВИЧ, ВГВ и ВГС суммарно) донаций радикально изменилась:

В 2011-2017 гг. ПЦР-маркеров инфекций меньше среди повторных доноров (ОШ 0,5, ДИ 95% от 0,26 до 0,97, $\chi^2=4,41, p<0,05$),

в 2018-2024 гг. ПЦР-маркеров инфекций больше среди повторных доноров (ОШ 6,73, ДИ 95% от 0,9 до 50,29, $\chi^2=4,64, p<0,05$).

Инфицированные первичные доноры в среднем на 7,1 года старше повторных ($p<0,03$) (табл. 3).

Таблица 3

Характеристики инфицированных первичных ($n=19$) и повторных ($n=36$) доноров

Показатель	Первичные доноры		Повторные доноры			
	Возраст, годы	Донаций в анамнезе	Дни после предыдущей донации	Возраст, годы	Донаций в анамнезе	Дни после предыдущей донации
Возраст, годы	47,5±4,8	-	-	40,4±4,0	8,4±2,5	196,4±90,6
Донаций в анамнезе	-	-	-	-	-	-
Дни после предыдущей донации	-	-	-	-	-	-

Не было отличий частоты выявления ВГВ и ВГС у первичных и повторных доноров. 2 случая ВИЧ выявили у повторных доноров, у первичных доноров ВИЧ не выявлен (табл. 4). В целом ВГВ выявлялся чаще,

чем ВГС (отношение шансов (ОШ) 2,13, 95% доверительный интервал (ДИ 95%) от 1,16 до 3,94, $\chi^2=6,15, p<0,02$), а ВИЧ – реже, чем ВГС (ОШ 0,13, ДИ 95% от 0,03 до 0,58, $\chi^2=9,94, p<0,003$).

Таблица 4

Выявление инфекций у первичных ($n=50\ 043$) и повторных ($n=115\ 083$) доноров методом NAT

Категория	ВГВ		ВГС		ВИЧ	
	n	%	n	%	n	%
Первичные	15	3,00	2	0,40	0	0,00
Повторные	18	1,56	13	1,13	2	0,17
Всего	33	2,00	15	0,91	2	0,12

ВГВ-положительные доноры в среднем на 16,4 года старше ВГС-положительных доноров (t -критерий = 5,536, $p<0,001$) (табл. 5). Отличий до-

норского стажа и интервала со времени последней донации у доноров с разными инфекциями не выявлено.

Таблица 5

Характеристики доноров с ПЦР-маркерами инфекций

Инфекция	Возраст, годы	Донаций в анамнезе	Дни от предыдущей донации
ВГВ	47,3±4,3	7,9±4,3	257,8±187,1
ВГС	30,9±4,3	9,5±4,0	140,8±58,0
ВИЧ	39	12	106

Заключение. Частота выявления в 2011-2024 гг. гемотрансмиссивных инфекций методом NAT среди доноров Ленинградской области на 1-2 порядка выше аналогичных результатов по данным международного исследования [17].

Гемотрансмиссивные инфекции с равной частотой выявляются методом NAT у первичных и повторных доноров: 3,80% и 3,13%, соответственно ($p>0,05$).

В течение исследования выявляемость ПЦР-маркеров инфекций радикально изменилась:

в 2011-2017 гг. ПЦР-маркеров инфекций выявлено меньше среди повторных доноров ($p<0,05$),

в 2018-2024 гг. ПЦР-маркеров инфекций выявлено больше среди повторных доноров ($p<0,05$).

Причины этого феномена предстоит установить. Можно предположить повышение ответственности и снижение материальной заинтересованности первичных доноров.

2 случая ВИЧ выявили у повторных доноров, у первичных доноров ВИЧ не выявлен. Не определено

значимых отличий частоты выявления ВГВ и ВГС у первичных и повторных доноров. В целом ВГВ выявляется методом NAT чаще, чем ВГС ($p<0,02$), а ВИЧ – реже, чем ВГС ($p<0,003$). ВГВ-положительные доноры в среднем на 16,4 года старше ВГС-положительных доноров ($p<0,001$), что позволяет предположить выявление скрытых (оккультных) форм вирусного гепатита В. Отличий донорского стажа и интервала со времени последней донации у доноров с разными инфекциями не выявлено.

Настоящее исследование ограничено отличием российского норматива от других развитых стран. Российский норматив не предполагает повторное обследование донора:

«23. В случае получения положительного результата при молекулярно-биологическом исследовании на наличие вирусов иммунодефицита человека, гепатитов В и С в первой постановке в минипуле результат расценивается как промежуточный. Выполняется индивидуальное исследование всех образцов, входящих в минипул.

Выявленный положительный образец при индивидуальном исследовании на наличие вирусов иммунодефицита человека, гепатитов В и С признается положительным, донору, которому принадлежал данный образец, оформляется постоянный медицинский отвод»¹.

Европейский норматив предполагает повторное обследование донора:

«Должны быть внедрены алгоритмы, обеспечивающие последовательное разрешение повторно реактивных образцов и связанных донаций.

9.1.1.11. В случае подтверждения положительного результата повторно реактивного образца, донор должен быть уведомлен и должен быть получен дополнительный образец для повторного подтверждения результатов и идентификации донора или, в качестве альтернативы, донор направляется к стороннему врачу для подтверждения»².

Логично предложить и в России получать дополнительный образец крови от того же донора. Это позволит исключить ошибку, как минимум, на пре- и постаналитических этапах ПЦР-тестирования. Результаты настоящего исследования могут послужить стимулом для сопоставления результатов обследования доноров в лабораториях других регионов.

ЛИТЕРАТУРА

- Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Жибурт Е.Б. Переливание крови: история и современность (к 100-летию переливания крови в России). *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2019; 14(4):4-11. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.29.78.001.
- Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Кузьмин Н.С., Вергопуло А.А. Гемотрансмиссивные инфекции у населения и доноров крови. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2016; 11(1):88-90.
- Губанова М.Н., Мадзаев С.Р., Жибурт Е.Б. Распространенность и встречаемость инфекций у доноров крови в России. *Вопросы вирусологии*. 2015; 60(6):29-31.
- Полунина Н.В., Губанова М.Н., Жибурт Е.Б. Риск передачи инфекции при переливании крови. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22(6):284-6.
- Тураева Р.Р., Тураев Р.Г., Хамитов Р.Г., Жибурт Е.Б. Особенности переливания крови в субъектах Российской Федерации. *Менеджер здравоохранения*. 2025; 1:16-25. DOI: 10.21045/1811-0185-2025-1-16-25.
- Гапонова Т.В., Капранов Н.М., Тихомиров Д.С., Булгаков А.В., Одиноченко Ю.А., Шайдурова К.В. и др. Характеристика основных тенденций в работе службы крови Российской Федерации в 2016-2020 годах. *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(3): 388-97. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-388-397.
- Жибурт Е.Б., Федоров Н.А., Рейzman П.В. NAT скрининг вирусных инфекций у доноров повышает безопасность крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006; (2):22-3.
- Федуленко Д.А., Евсеенко О.В., Жибурт Е.Б. Результаты скрининга нуклеиновых кислот гемотрансмиссивных вирусов у доноров крови. *Справочник заведующего КДЛ*. 2021; (6):65-70.
- Буркитбаев Ж.К., Есенбаева Г.А., Абдрахманова С.А., Бибеков Ж.Ж., Жибурт Е.Б. Аланинаминотрансфераза и специфические маркеры вирусных гепатитов в крови доноров. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2018; 28(1):50-4. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-50-54.
- Савчук Т.Н., Буркитбаев Ж.К., Скорикова С.В., Жибурт Е.Б. Эффективность различных систем скрининга маркеров инфекций у доноров крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(2):91-4.
- Клюева Е.А., Спирина Е.В., Жибурт Е.Б. Социология и мотивация доноров Ивановской области. Часть I. Общая характеристика. *Вестник службы крови России*. 2010; (3):5-7.
- Танкаева Х.С., Илуева А.К., Жибурт Е.Б. Гемотрансмиссивные инфекции у доноров крови и пациентов в Республике Дагестан. *Трансфузиология*. 2020; 21(1):50-6.
- Скорикова С.В., Буркитбаев Ж.К., Савчук Т.Н., Жибурт Е.Б. Распространенность ВИЧ-, ВГС-, ВГВ-инфекций у доноров крови г. Астаны. *Вопросы вирусологии*. 2015; 60(1):34-6.
- Аюпова Р.Ф., Султанбаев У.С., Абсалаимова Л.А., Тимофеева И.Е., Ракипова Ю.Р., Каюмова Л.И. и др. Ложноположительные результаты скрининга инфекций у доноров крови. *Трансфузиология*. 2017; 18(4):63-9.
- Танкаева Х.С., Губанова М.Н., Жибурт Е.Б. Новое в профилактике гемотрансмиссивного вирусного гепатита С. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2016; 2(19):17-20.
- Чемоданов И.Г., Гореликова Л.Г., Чос О.В., Жибурт Е.Б. Опрос инфицированного донора. *Трансфузиология*. 2018; 19(3):55-60.
- Germain M., Grégoire Y., Custer B.S., Goldman M., Bravo M., Kamel H. et al. An international comparison of HIV prevalence and incidence in blood donors and general population: a BEST Collaborative study. *Vox Sang*. 2021; 116(10):1084-93. DOI: 10.1111/vox.13107.
- Аюпова Р.Ф., Хамитов Р.Г., Жибурт Е.Б. Риск гемотрансмиссивных инфекций в «период окна». *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2019; 5(3):260-3.
- Roth W.K., Busch M.P., Schuller A., Ismay S., Cheng A., Seed C.R. et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox. Sang*. 2012; 102(1):82-90.
- Буркитбаев Ж.К., Абдрахманова С.А., Савчук Т.Н., Жибурт Е.Б. Внедрение NAT-скрининга инфекций у доноров крови Республики Казахстан. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(3):154-6. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-3-154-156.
- Кривоносова Н.В., Зейлер Е.И., Работа В.Я., Кожемяко О.В. Опыт проведения NAT-скрининга серонегативных образцов крови доноров в КГБУЗ КСПК в 2013-2016 годах. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2017; 1(71): 94-7.

REFERENCES

- Shevchenko Yu.L., Karpov O.E., Zhiburt E.B. Blood transfusion: history and modernity (on the 100th anniversary of blood transfusion

¹ Приказ Минздрава РФ от 28 октября 2020 г. № 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов».

² Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 21 ed. Council of Europe Publishing. Strasbourg; 2023.

- in Russia). *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2019; 14(4):4-11. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.29.78.001. (in Russian)
2. Zhiburt E.B., Madzaev S.R., Kuz'min N.S., Vergopulo A.A. Blood-transmitted infections in the population and blood donors. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2016; 11(1):88-90. (in Russian)
 3. Gubanova M.N., Madzaev S.R., Zhiburt E.B. Prevalence and incidence of infections in blood donors in Russia. *Voprosy virusologii*. 2015; 60(6):29-31. (in Russian)
 4. Polunina N.V., Gubanova M.N., Zhiburt E.B. Risk of infection transmission during blood transfusion. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 22(6):284-6. (in Russian)
 5. Turaeva R.R., Turaev R.G., Khamitov R.G., Zhiburt E.B. Features of blood transfusion in the constituent entities of the Russian Federation. *Menedzher zdravookhraneniya*. 2025; 1:16-25. DOI: 10.21045/1811-0185-2025-1-16-25. (in Russian)
 6. Gaponova T.V., Kapranov N.M., Tikhomirov D.S., Bulgakov A.V., Odinochenko Yu.A., Shaidurova K.V. et al. Characteristics of the main trends in the work of the blood service of the Russian Federation in 2016-2020. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(3): 388-97. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-388-397. (in Russian)
 7. Zhiburt E.B., Fedorov N.A., Reyzman P.V. NAT screening of viral infections in donors improves blood safety. *Klinicheskaya Laboratornaa Diagnostika*. 2006; (2):22-3. (in Russian)
 8. Fedulenko D.A., Evseenko O.V., Zhiburt E.B. Results of screening of nucleic acids of blood-borne viruses in blood donors. *Spravochnik zaveduyushchego KDL*. 2021; (6):65-70. (in Russian)
 9. Burkibaev Zh.K., Esenbaeva G.A., Abdrahmanova S.A., Bibekov Zh.Zh., Zhiburt E.B. et al. Alanine aminotransferase and specific markers of viral hepatitis in the blood of donors. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii i koloproktologii*. 2018; 28(1):50-4. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-50-54. (in Russian)
 10. Savchuk T.N., Burkibaev Zh.K., Skorikova S.V., Zhiburt E.B. Efficiency of various systems for screening markers of infections in blood donors. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2017; 62(2):91-4. (in Russian)
 11. Klyueva E.A., Spirina E.V., Zhiburt E.B. Sociology and motivation of donors in the Ivanovo region. Part I. General characteristics. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2010; (3):5-7. (in Russian)
 12. Tankaeva H.S., Ilueva A.K., Zhiburt E.B. Hemotransmissible infections in blood donors and patients in the Republic of Dagestan. *Transfuziologiya*. 2020; 21(1):50-6. (in Russian)
 13. Skorikova S.V., Burkibaev Zh.K., Savchuk T.N., Zhiburt E.B. Prevalence of HIV, HCV, HBV infections in blood donors in Astana. *Voprosy virusologii*. 2015; 60(1):34-6. (in Russian)
 14. Ayupova R.F., Sultanbaev U.S., Absalyamova L.A., Timofeeva I.E., Rakipova Yu.R., Kayumova L.I. et al. False positive results of screening for infections in blood donors. *Transfuziologiya*. 2017; 18(4):63-9. (in Russian)
 15. Tankaeva H.S., Gubanova M.N., Zhiburt E.B. New in the prevention of hemotransmissible viral hepatitis C. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2016; 2(19):17-20. (in Russian)
 16. Chemodanov I.G., Gorelikova L.G., Chos O.V., Zhiburt E.B. Survey of an infected donor. *Transfuziologiya*. 2018; 19(3):55-60. (in Russian)
 17. Germain M., Grégoire Y., Custer B., Goldman M., Bravo M., Kamel H. et al. An international comparison of HIV prevalence and incidence in blood donors and general population: a BEST Collaborative study. *Vox. Sang.* 2021; 116(10):1084-93. DOI: 10.1111/vox.13107.
 18. Ayupova R.F., Khamitov R.G., Zhiburt E.B. Risk of hemotransmissible infections in the "window period". *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. 2019; 5(3):260-3. (in Russian)
 19. Roth W.K., Busch M.P., Schuller A., Ismay S., Cheng A., Seed C.R. et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox. Sang.* 2012; 102(1):82-90.
 20. Burkibaev Zh.K., Abdrahmanova S.A., Savchuk T.N., Zhiburt E.B. Implementation of NAT screening of infections in blood donors of the Republic of Kazakhstan. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2017; 62(3):154-6. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-3-154-156. (in Russian)
 21. Krivonosova N.V., Zeyler E.I., Rabota V.Ya., Kozhemyako O.V. Experience of conducting NAT screening of seronegative blood samples of donors in the KGBUZ KSPK in 2013-2016. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2017; 1(71):94-7. (in Russian)

ИММУНОЛОГИЯ



<https://elibrary.ru/rkmmup>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Климанов И.А.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115522
Москва, Россия

Введение. Существует единое мнение, что хроническое воспаление и его медиаторы, в частности IL-6, могут способствовать возникновению злокачественной опухоли и ее прогрессированию.

Цель - оценка концентрации IL-6 в периферической крови у онкологических пациентов в зависимости от стадии заболевания.

Материал и методы. Проведено исследование содержания IL-6 в плазме периферической крови иммуноферментным методом у 82 онкологических пациентов (колоректальный рак, рак лёгкого, рак почки) на разных стадиях заболевания до лечения. Контрольную группу составили 50 человек соответствующего возраста и пола, без онкопатологии и с отсутствием острых, хронических, аутоиммунных заболеваний.

Результаты. Отмечено статистически значимое увеличение концентрации IL-6 у онкологических пациентов с III-IV стадией по сравнению с показателями пациентов с I-II стадией заболевания и контрольной группой.

Выводы. Анализ данных литературы и собственного материала подтвердил необходимость исследования в деталях вовлечения IL-6 в прогрессию злокачественных заболеваний.

Ключевые слова: интерлейкин-6; онкологические пациенты; стадия заболевания

Для цитирования: Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Климанов И.А. Концентрация интерлейкина-6 в периферической крови у онкологических пациентов в зависимости от стадии заболевания. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (5): 340-343.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-340-343>

EDN: RKMMUP

Для корреспонденции: Блиндарь Валентина Николаевна, д-р биол. наук, науч. консультант; e-mail: bld51@list.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 18.09.2024
Принята к печати 06.03.2025
Опубликовано 25.04.2025

Blindar V. N., Zubrikhina G. N., Klimanov I.A.

INTERLEUKIN-6 CONCENTRATION IN PERIPHERAL BLOOD IN CANCER PATIENTS DEPENDING ON THE STAGE OF THE DISEASE

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology N.N. Blokhin» Ministry of Health of the Russian Federation, 115522, Moscow, Russia

Background. Currently, there is a consensus that chronic inflammation and its mediators, in particular interleukin-6 (IL-6), can contribute to the development of malignant tumors and their progression.

Aim. Evaluation of IL-6 concentration indicators in peripheral blood of cancer patients depending on the stage of the disease.

Material and methods. A study of the content of IL-6 in the peripheral blood plasma was conducted using ELISA in 82 cancer patients (colorectal cancer, lung cancer and kidney cancer) at different stages of the disease before treatment. The control group consisted of 50 people of the corresponding age and gender, without oncopathology and with the absence of acute, chronic and autoimmune diseases.

Results. A statistically significant increase in the concentration of IL-6 was noted in cancer patients with stage III-IV compared with the indicators of patients with stage I-II of the disease and the control group.

Conclusions. The analysis of literary data and our own material confirmed the need for a detailed study of the involvement of IL-6 in the progression of malignant diseases.

Key words: interleukin-6; cancer patients; stage of disease

For citation: Blindar V. N., Zubrikhina G. N., Klimanov I.A. Concentration of interleukin-6 in peripheral blood of cancer patients depending on the stage of the disease. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (5): 340-343 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-340-343>

EDN: RKMMUP

For correspondence: Blindar Valentina Nikolaevna, Dr. biol. sciences, scientific consultant;

e-mail: bld51@list.ru

Information about authors:

Blindar V.N., <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>;
Zubrikhina G.N., <https://orcid.org/0000-0002-5854-9755>;
Klimanov I.A., <https://orcid.org/0000-0001-8593-1098>.

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interest.*

Received 18.09.2024

Accepted 06.03.2025

Published 25.04.2025

Введение. Интерлейкин-6 (IL-6) является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления, это гликопротеид с молекулярной массой 19-24 кДа. В конце 1960-х годов сообщено о важной роли Т-клеток в выработке антител. Обнаружена способность Т-клеток, индуцировать пролиферацию и дифференцировку В-клеток. Фактор, индуцирующий В-клетки к выработке иммуноглобулинов, назван В-клеточным стимулирующим фактором (BSF) [1]. Позже доказано, что фактор роста гибридомы/плазмоцитомы и гепатоцитостимулирующий фактор представляют собой ту же молекулу, что и BSF-2. Для этой молекулы использовались различные названия из-за ее множественной биологической активности, и впоследствии эти названия объединены как IL-6 и описаны в 1989 году [2].

Существует единое мнение, что хроническое воспаление и его медиаторы, в частности IL-6, могут способствовать возникновению злокачественной опухоли и ее прогрессированию. Концепция о том, что хроническое воспаление вовлекается в возникновение злокачественных заболеваний, сегодня принята всеми. Являясь основным игроком воспаления, IL-6 не только поддерживает воспаление внутри опухоли, но и создает иммуносупрессивное окружение, защищающее опухоль от уничтожения [3,4].

Доказано, что IL-6 может оказывать значительное влияние на прогрессирование рака через сигнальные каскады. Среди них IL-6/janus kinase 2 (JAK2)/преобразователь сигнала и активатор сигнальных путей транскрипции 3 (STAT3) может играть ключевую роль в развитии злокачественных опухолей, участвуя в процессе инвазии и метастазирования. Избыточное высвобождение IL-6 в ответ на воспалительную стимуляцию является мощным активатором сигнального пути JAK/STAT. IL-6 может играть провоспалительную роль, активируя этот путь для стимулирования процесса эпителиально-мезенхимального перехода [5]. Большое количество исследований показало, что сигнальный путь IL-6/JAK2/STAT3 аномально активирован при различных видах рака, таких как колоректальный рак [6,7], рак толстой кишки [8], рак легких и другие [9].

В настоящее время возобновился интерес к исследованию уровня IL-6 у онкологических пациентов, поскольку блокада сигнального пути IL-6 стала мишенью для терапии различных видов рака. Изучение содержания IL-6 в периферической крови у онкологических пациентов и связь его со стадией заболевания является актуальной проблемой, позволяющая понять ключевые параметры процесса онкогенеза [10].

Цель исследования - оценка показателей концентрации IL-6 в периферической крови у онкологических пациентов в зависимости от стадии заболевания.

Материал и методы. Обследованы 82 онкологических пациента при случайной выборке с гистологически доказанным диагнозом до лечения, из них: колоректальный рак - 46 пациентов; рак лёгких - 28 пациентов; рак почки - 8 пациентов. В исследование включены 48 мужчин и 34 женщины в возрасте от 41 до 77 лет ($62,9 \pm 3,1$). Исследование проведено в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Контрольную группу составили 50 лиц соответствующего возраста и пола, без онкологии и с отсутствием острых, хронических, аутоиммунных заболеваний. Содержание IL-6 определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа с помощью наборов Bender MedSystem (Австрия) на планшетном фотометре «Multiskan Spectrum» (Финляндия). Статистическую обработку полученных данных (определение среднего значения, среднеквадратического отклонения или стандартной ошибки, статистической значимости результатов, границы доверительных интервалов в диаграмме) проводили с использованием программных пакетов MS Excel Biostat. Для оценки достоверности результатов использовали t-критерий Стьюдента, а при непараметрическом распределении - критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали менее 0,05. Исследования выполняли в соответствии с принципами Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации [12].

Результаты и обсуждение. Уровень IL-6 в контрольной группе не превышал 4,6 пг/мл и в среднем составил $1,7 \pm 0,3$ пг/мл с колебаниями от 0,1 до 4,6 пг/мл (табл.1).

Таблица 1

Показатели концентрации IL-6 (пг/мл) у онкологических пациентов

Показатели	Контрольная группа	Онкологические пациенты
<i>n</i>	50	82
$X \pm m$	$1,7 \pm 0,3$	$16,7 \pm 12,4^*$

Примечание. **p*- различия достоверны по отношению к контролю; *n* – число пациентов.

В среднем по всей группе пациентов уровень IL-6 составил $16,7 \pm 12,4$ пг/мл, почти в 10 раз превышая значения контрольной группы и колебался от 0,8 до 51,3 пг/мл.

В зависимости от стадии заболевания пациенты распределились следующим образом: I-II стадия заболевания установлена у 35 пациентов, III-IV стадия - у 47 (табл. 2).

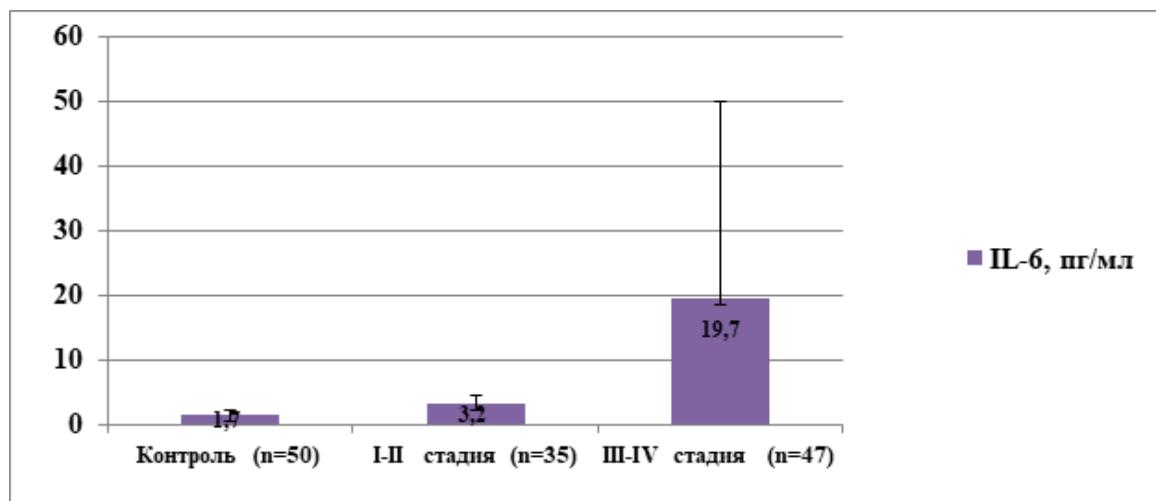
Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания

Показатели	Число пациентов	I-II стадия	III-IV стадия
Колоректальный рак	46	16	30
Рак лёгкого	28	14	14
Рак почки	8	5	3
ВСЕГО:	82	35	47

Уровень IL-6 при I-II стадии заболевания составил $3,2 \pm 0,7$ пг/мл, при III-IV стадии он оказался более чем

в 6 раз выше и составил $19,7 \pm 15,2$ пг/мл ($p < 0,05$) (см. рисунок).



Концентрация IL-6 у онкологических пациентов в зависимости от стадии заболевания.

Концентрация IL-6 выше 4,6 пг/мл выявлена у 45 человек, преобладали пациенты с III-IV стадией заболевания (43 человека - 95,6%). При этом у пациентов с I-II

стадией незначительное повышение уровня IL-6 (5,8 и 4,9 пг/мл) наблюдалось только у 2-х пациентов (рак легкого и колоректальный рак) - 4,4% (табл. 3.)

Таблица 3

Распределение пациентов с повышенным значением IL-6 (более чем 4,6 нг/мл) в зависимости от стадии заболевания

Показатели	Число пациентов	I-II стадия	III-IV стадия
Колоректальный рак	29	1 (3,4%)	28 (96,6%)
Рак лёгкого	14	1 (7,1%)	13 (92,9%)
Рак почки	2	0	2 (100%)
ВСЕГО	45	2(4,4%)	43 (95,6%)

Полученные результаты не противоречат данным литературы. Ряд авторов в своих публикациях показывают, что IL-6 связан со многими типами опухолей, такими, как: рак молочной железы; колоректальный рак; рак легких; рак яичников; меланома, лимфомы [13-14]. Выявлена положительная корреляция между уровнем экспрессии IL-6 в периферической крови и уровнем экспрессии в опухоли с негативным прогнозом для пациентов, характеризующимся снижением показателей выживаемости, устойчивостью к терапии или с метастатической болезнью [15].

В последние годы большое количество исследований показали, что лекарственная терапия, нацеленная на сигнальный путь IL-6 /JAK/STAT, эффективна при различных видах рака. Конкретное целенаправленное

вмешательство родственных белков и ферментов в этот путь может привести к появлению новых идей по лечению рака. Сигнальный путь IL-6 /JAK/STAT может стать эталоном для исследования механизма развития опухоли и разработки лекарств, стать одним из направлений исследований в области лечения рака [16,17]. Появились моноклональные антитела против IL-6 (Силтуксимаб) и рецептора IL-6 (IL-6R) (Тоцилизумаб) в качестве потенциальных средств иммунотерапии, отдельно и в комбинации для лечения рака [11,18].

Заключение. Представленные данные подтверждают зависимость уровня IL-6 у онкологических пациентов от стадии заболевания. Отмечено статистически значимое увеличение концентрации IL-6 у онкологических пациентов с III-IV стадией по сравнению

с показателями пациентов с I-II стадией заболевания и контрольной группой. Анализ данных литературы и собственного материала подтвердил необходимость исследования в деталях вовлечения IL-6 в прогрессию злокачественных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-12, 14-18 см. REFERENCES)

13. Дмитриева О.С., Шиловский И.П., Хайтов М.Р., Гриненников С.И. Интерлейкин 1 и Интерлейкин 6 как главные медиаторы воспаления при развитии рака. *Биохимия*. 2016; 81 (2): 166-78. DOI: 10.1134/S0006297916020024.

REFERENCES

1. Hirano T.K., Yasukawa K., Harada H., Taga T., Watanabe Y., Matsuda T, et al Complementary DNA for a moved human interleukin (BSF-2) that induce B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*. 1986; 324:73-6. DOI: 10.1038/324073a0.
2. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood*. 1989; 74: 1-10. DOI:10.1182/BLOOD.V74.1.1.BLOODJOURNAL7411 Corpus ID: 16861486.
3. Li L., Yu R., Cai T., Chen Z., Lan M., Zou T. et al. Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 88:106939. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106939.
4. Huang B, Lang H, Li H. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancer. *Front. Oncol.* 2022; 12:1023177. DOI: 10.3389/fonc.2022.1023177.
5. Xiao J., Gong W., Chen W., Yu D., Wang H., Zhang H., et al. IL-6 promotes epithelial-to-mesenchymal transition of human peritoneal mesenchymal cells, possibly via the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2017; 313(2): F310–f8. DOI: 10.1152/ajprenal.00428.2016.
6. Zhang X., Hu F., Li G., Li G., Yang X., Liu L. et al. Human colorectal cancer-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression via IL-6/JAK2/STAT3 signaling. *Disorder of cell death*. 2018; 9(2): 25. DOI: 10.1038/s41419-017-0176-3.
7. Raj V., Bhaduria A.S., Singh A.K., Kumar U., Rai A., Keshari A.K. et al. Novel 1,3,4-thiadiazoles inhibit colorectal cancer via blockade of IL-6/COX-2-mediated JAK2/STAT3 signaling as confirmed by data-driven mathematical modeling. *Cytokine*. 2019; 118:144-59. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.03.026.
8. Fang X., Hong Y., Dai L., Qian Y., Zhu C., Wu B. et al. CRH promotes human colon cancer cell proliferation via IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway and VEGF-induced tumor angiogenesis. *Mol. Carcinogene*. 2017; 56(11): 2434-45. DOI: 10.1002/mc.22691
9. Sun C., Yang J., Cheng H.B., Shen W.X., Jiang Z.Q., Wu M.J. et.al. 2-Hydroxy-3-methylanthraquinone inhibits lung carcinoma cells via modulation of IL-6-induced JAK2/STAT3 pathway. *Phytomed: Int. J. phytother phytopharmacol*. 2019. 61:152848. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152848.
10. Nengroo M.A., Verma A., Datta D. Cytokine chemokine network in tumor microenvironment: Impact on CSC properties and therapeutic applications. *Cytokine*. 2022; 156:155916. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155916.
11. Arashi M., Mangani R., Heydarnejad Maleki A., Hamidi A., Rostami S., Safe Sh. et al. Recent advances in targeted therapy for non-small cell lung cancer; an updated review. *Cancer Cell Int*. 2023; 23(1):162. DOI: 10.1186/s12935-023-02990-y.
12. World Medical Association, Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013; 310 (20): 2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.
13. Dmitrieva O.S., Shilovskiy I.P., Khaïtov M.P. Grivennikov S.I. Interleukin-1 and interleukin-6 as main mediators of inflammation and cancer. *Biochimia*. 2016; 81 (2):166-78. DOI: 10.1134/S0006297916020024. (in Russian)
14. Grivennikov S.I. Inflammation and colorectal cancer. *Semin. Immunopathol.* 2013; 35: 229-44. DOI: 1017/s00281-012-0352-6.
15. Browning L., Patel M.R., Horvath E.B., Tawara K., Djorcik K.L. IL-6 and ovarian cancer: inflammatory cytokines in promotion and metastasis. *Cancer Manag. Res.* 2018; 10: 6685-93. DOI: 10.2147/CMAR.SI.79189.R.S179189. eCollection 2018.
16. Manore S.G., Doheny D., Wang G.L., Hui-Wen Lo. L-6/JAK/STAT3 Signaling in Breast Cancer Metastasis: Biology and Treatment. *Front. Oncol.* 2022; 12, article 866014. DOI: 10.3389/fonc.2022.866014.
17. Rašková M, Lacina L, Kejík Z, Venhauerová A, Skaličková M, Kolář M. et al. The role of IL-6 in cancer cell invasiveness and metastasis—overview and therapeutic opportunities. *Cells*. 2022; 11 (22): 3698. DOI: 10.3390/cells11223698.
18. Eskandari F., Dürr M., Buddy K., Dober K., Reindl-Schwaighofer R., Weiser J. et al. Clazakizumab in late antibody-mediated rejection: study protocol of a randomized controlled pilot trial. *Trials*. 2019; 20 (37): 3158-6. DOI: 10.1186/s13063-018-3158-6.

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Боронина Л.Г.^{1,2}, Кочнева Н.А.², Саматова Е.В.², Асновская А.Г.², Устюгова С.С.²,
Панова С.А.², Степанова А.Ю.², Захарчук К.В.²



<https://elibrary.ru/fnvnvf>

МИКРОБИОТА НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ОСНОВНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 620028, Екатеринбург, Россия;

²ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», 620149, Екатеринбург, Россия

Цель исследования: обосновать диагностическую ценность изучения микробиоты дыхательных путей у больных муковисцидозом (МВ) детей, наблюдающихся в областном центре муковисцидоза города Екатеринбурга.

Материал и методы. Исследовано 300 проб глубокого мазка из зева и 37 проб мокроты от 91 больного в возрасте от 1 мес до 18 лет. Посев проводили на питательные среды: Эндо, желточно-солевой агар, кровяно-сывороточный агар, шоколадный агар, Сабуро агар. Клинические изолятами микроорганизмов идентифицировали общепринятым методом и на MALDI-ToF масс-спектрометре «Autoflex MS 1000» (Autoflex Diagnostics Co., KHP). Антибиотикочувствительность к антимикробным препаратам (АМП) определяли диско-диффузионным методом и на бактериологическом анализаторе «Phoenix M50» (Becton Dickinson, США).

Результаты. Среди выделенных клинически значимых микроорганизмов, чаще обнаруживали *Staphylococcus aureus* (56,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (26,6%), представителей порядка *Enterobacterales* (7,9%). Доля метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* составила 4,7%. Фенотип множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) демонстрировали 5 из 111 (4,5%) клинических изолятов *P. aeruginosa*. 27,3% штаммов энтеробактерий обладали продукцией бета-лактамаз расширенного спектра.

Обсуждение. Проведённый микробиологический мониторинг выявил снижение частоты обнаружения *S. aureus* и *P. aeruginosa*; не обнаружено увеличения доли резистентных к АМП штаммов.

Заключение. Применение в комплексном лечении МВ патогенетической терапии в 2021-2023 годах привело к уменьшению выделения *S. aureus* и *P. aeruginosa*, что является косвенным доказательством положительного влияния корректоров CFTR-протеина на снижение хронического воспалительного процесса в дыхательных путях у пациентов с МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз; дети; патогенетическая терапия; антибиотикорезистентность; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*

Для цитирования: Боронина Л.Г., Кочнева Н.А., Саматова Е.В., Асновская А.Г., Устюгова С.С., Панова С.А., Степанова А.Ю., Захарчук К.В. Микробиота нижних дыхательных путей и антибиотикорезистентность к антимикробным препаратам основных бактериальных патогенов у детей с муковисцидозом. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (5): 344-351.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-344-351>

EDN: FNVN VF

Для корреспонденции: Боронина Любовь Григорьевна, д-р мед. наук, проф. каф. мед. микробиологии и клин. лаб. диагностики; e-mail: boroninalg@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарность. Выражаем благодарность за предоставленную информацию сотрудникам педиатрического отделения и областного центра муковисцидоза г. Екатеринбурга при Областной детской клинической больнице зав. отделением Бахаревой Людмиле Ивановне и врачу педиатру/пульмонологу Бегляниной Ольге Александровне.

Поступила 18.04.2024

Принята к печати 22.01.2025

Опубликовано 25.04.2025

Boronina L.G.^{1,2}, Kochneva N.A.², Samatova E.V.², Asnovskaya A.G.², Ustuygova S.S.², Panova S.A.²,
Stepanova A.Yu.², Zakharchuk K.V.²

MICROBIOTA OF THE LOWER RESPIRATORY TRACT AND ANTIBIOTIC RESISTANCE TO ANTIMICROBIAL DRUGS OF THE MAIN BACTERIAL PATHOGENS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

¹Urals State Medical University, chair of medical microbiology and clinical laboratory diagnostics, 620028, Ekaterinburg, Russia;

²Regional Children's Clinical Hospital, clinical microbiology laboratory, 620149, Ekaterinburg, Russia

The purpose of the study was to substantiate the diagnostic value of studying the microbiota of the respiratory tract in children with cystic fibrosis observed in the regional center of cystic fibrosis in Ekaterinburg.

Material and methods. We studied 300 deep throat smear samples and 37 sputum samples from 91 patients over 1 month of age up

to 18 years old. Sowing was carried out on media: Endo, yolk-salt, blood serum, chocolate, Sabouraud agar. Microorganisms were identified using the traditional method and on a MALDI-ToF mass spectrometer «Autof MS 1000» (Autobio Diagnostics Co., China). Antibiotic sensitivity was determined using the disk diffusion method and a «Phoenix M50» analyzer (Becton Dickinson, USA).

Results. Among pathogenically significant microorganisms isolated from deep throat smear and sputum samples, the leaders are *Staphylococcus aureus* (56.7%), *Pseudomonas aeruginosa* (26.6%), and representatives of the order *Enterobacterales* (7.9%). The proportion of methicillin-resistant *S. aureus* strains was 4.7%. Five of 111 (4.5%) *P. aeruginosa* isolates exhibited a multidrug resistance (MDR) phenotype. 27.3% of *Enterobacteriaceae* strains produced extended-spectrum beta-lactamases.

Discussion. During the study, a decrease in the frequency of detection of *S. aureus* and *P. aeruginosa* was revealed and no increase in the proportion of resistant strains was found. **Conclusion.** The use of pathogenetic therapy in the complex treatment of cystic fibrosis in 2021-2023 led to a decrease in the release of *S. aureus* and *P. aeruginosa*, this is indirect evidence of the positive effect of CFTR protein correctors on reducing the chronic inflammatory process in the respiratory tract in patients with cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis; children; pathogenetic therapy; antibiotic resistance; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*

For citation: Boronina L.G., Kochneva N.A., Samatova E.V., Asnovskaya A.G., Ustuygova S.S., Panova S.A., Stepanova A.Yu., Zakharchuk K. V. Microbiota of the lower respiratory tract and antibiotic resistance to antimicrobial drugs of the main bacterial pathogens in children with cystic fibrosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2025; 70 (5): 344-351 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-344-351>

EDN: FNVNVF

For correspondence: Boronina Lyubov Grigorievna, Doctor of Medical Sciences, Professor of chair of medical microbiology and clinical laboratory diagnostics; e-mail: boroninalg@mail.ru

Information about authors:

Boronina L.G., <https://orcid.org/0000-0003-0152-962X>;
Kochneva N.A., <https://orcid.org/0009-0009-4020-0959>;
Samatova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-3154-6201>;
Asnovskaya A.G., <https://orcid.org/0000-0003-1649-1310>;
Stepanova A.Yu., <https://orcid.org/0009-0006-2502-9055>;
Ustuygova S.S., <https://orcid.org/0000-0002-0053-4884>;
Panova S.A., <https://orcid.org/0000-0003-4347-0929>;
Zakharchuk K.V., <https://orcid.org/0009-0008-9714-4436>.

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

Funding. The study had no sponsor support.

Acknowledgment. We would like to express our gratitude to the staff of the pediatric department and the regional cystic fibrosis center in Ekaterinburg at the Regional Children's Clinical Hospital, head department Bakhareva Lyudmila Ivanovna and pediatrician/pulmonologist Beglyanova Olga Aleksandrovna.

Received 18.04.2024

Accepted 21.01.2025

Published 25.04.2025

Введение. Кистозный фиброз (муковисцидоз, МВ) – частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранныго регулятора проводимости муковисцидоза (МВТР, Cystic Fibrosis Transmembrane conduct ance Regulator – CFTR), являющемся каналом для активного перемещения ионов хлора, регулятором обратного всасывания ионов натрия, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем организма человека, имеющее обычно тяжёлое течение и неблагоприятный прогноз без адекватного лечения. Клинические проявления МВ отличаются разнообразием и в большинстве случаев начинаются в раннем детском возрасте. Тяжесть заболевания, продолжительность и качество жизни такого пациента, в первую очередь, зависит от состояния бронхолёгической системы, частоты рецидивов хронической инфекции нижних дыхательных путей (НДП). Прогрессирование лёгочной и сердечной недостаточности в 95% случаев может закончиться неблагоприятным исходом [1, 2]. Спектр микроорганизмов, связанных с инфекциями НДП у пациентов с МВ, продолжает неуклонно расширяться, что связано как с совершенствованием клинической лабораторной диагностики, так и с увеличением продолжительности жизни таких пациентов. Чаще всего в отделении НДП выделяются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Burkholderia cepacia complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp. Безусловна роль таких респираторных патогенов, как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. У пациентов с МВ могут выделяться представители порядка *Enterobacterales*. К микроорганизмам, имеющим этиологическое значение при МВ относят нетуберкулёзные микобактерии, грибы (*Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp., *Trichosporon* spp.), вирусы (респираторно-синцитиальный вирус, гриппа и др.).

Достижением в лечении МВ стало открытие и внедрение в клиническую практику новых медикаментозных препаратов, восстанавливающих процессы синтеза, транспорта к мемbrane клеток экзокринных желез и функцию неполноценного белка CFTR [3]. Несмотря на внедрение в клиническую практику препаратов для патогенетической терапии МВ, основные мероприятия должны быть направлены на эрадикацию респираторных патогенов, что требует контроля за микрофлорой дыхательного тракта пациентов с МВ для оценки прогноза дальнейшего течения заболевания и возможно только при адекватной микробиологической диагностике.

Цель – обосновать диагностическую ценность изучения микробиоты дыхательных путей у больных МВ детей, наблюдающихся в областном центре муковисци-

доза города Екатеринбурга.

Материал и методы. Проанализированы результаты микробиологического исследования 300 проб глубокого мазка из зева¹ и 37 проб мокроты от 91 пациента в возрасте от 1 мес до 18 лет, с подтверждённым диагнозом МВ, наблюдающихся в областном центре муковисцидоза города Екатеринбурга при Областной детской клинической больнице (ГАУЗ СО ОДКБ) за период с 2021 по 2023 год.

Взятие глубокого мазка из зева осуществляется на-тощак или через 2-3 часа после еды в соответствии с утверждёнными рекомендациями¹.

Взятие и доставка образцов биоматериала для микробиологического исследования производилось с использованием стерильной одноразовой ёмкости согласно действующей нормативной документации².

Посев биоматериала глубокого мазка из зева проводили ручным полукаличественным методом, кашлевой мокроты ручным количественным методом на питательные среды Эндо, желточно-солевой агар, кровяно-сывороточный агар, шоколадный агар (последний помещался в капнофильную атмосферу, обогащённую 5% CO_2), агар Сабуро. Посевы инкубировали 24-48 ч при +37 °C в аэробных условиях и в CO_2 -инкубаторе.

Видовую идентификацию выделенных микроорганизмов проводили культуральным методом, и на полуавтоматическом бактериологическом анализаторе Phoenix M50 (Becton Dickinson, США), а с 2022 года на MALDI-ToF масс-спектрометре «Autof MS 1000» (Autobio Diagnostics Co., КНР).

Определение антибиотикочувствительности проводили диско-диффузионным методом с использованием прибора ADAGIO («BIO-RAD», США) и на бактериологическом анализаторе «Phoenix M50» (Becton Dickinson, США) с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК). Тестирование микроорганизмов к antimикробным препаратам (АМП) проводилось согласно клиническим рекомендациям³. Наличие карабапенемаз определяли с помощью тестов в панелях для Phoenix M50 и иммунохроматографического теста NG-Test CARBA 5 («НГ Биотех», Франция).

Статистическая обработка выполнена с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты. Согласно клиническим рекомендациям⁴ микробиологическому обследованию подлежат все больные с МВ не реже 1 раза в квартал. В течение всего периода наблюдения с 2021 по 2023 год ежегодно обследовали 18 детей; 46 детей в течение двух лет (6 детей только в 2021-2022 гг. и 40 - в 2022-2023 гг.); 27 детей только один год (2 - 2021 г., 17 - 2022 г., 8 - 2023 г.). Нарушение регулярности обследования связано с

¹ Муковисцидоз (кистозный фиброз): эпидемиология и контроль хронической инфекции. Клинические рекомендации. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НПП «НАСКИ»). Москва; 2018.

² Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания 4.2.2039-05. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2005.

³ Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и antimикробной химиотерапии. Клинические рекомендации. Версия-2021-01. М.: Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и antimикробной химиотерапии; 2021.

⁴ Муковисцидоз (кистозный фиброз). Клинические рекомендации. Союз педиатров России, ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, ассоциация детских врачей Московской области. Москва; 2021.

пандемией COVID-19 и/или невозможностью попасть на плановый приём своевременно. У детей 5 лет и старше, при невозможности собрать мокроту проводилась диагностика микрофлоры, полученной с помощью глубокого мазка из зева; исследовано 89% таких проб. В лабораторию клинической микробиологии на исследование в 2021 году поступило 29 проб от 27 пациентов (25 из них обследовались однократно, 2 - двукратно), в 2022 году - 178 проб от 80 детей (четырёхкратно - 5 детей, трёхкратно - 21, двукратно - 24, однократно - 30) и в 2023 году 130 от 67 больных (четырёхкратно - 4 детей, трёхкратно - 9, двукратно - 23, однократно - 31). Микрофлора респираторного тракта у детей с МВ за 2021-2023 годы представлена на рис. 1.

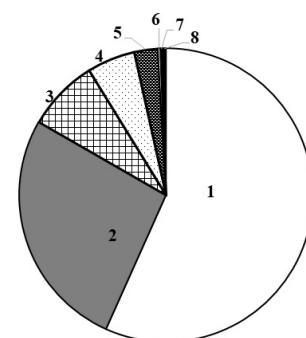


Рис. 1. Частота встречаемости (в %) клинически значимых микроорганизмов, выделенных из респираторного тракта у детей с МВ в 2021-2023 гг. (n=416).

1 - *S. aureus* (56,7%); 2 - *P. aeruginosa* (26,6%); 3 - *Enterobacteriales* (7,9%);
4 - неферментирующие грамотрицательные бактерии (5,3%); 5 - *H. influenzae* (2,6%);
6 - *S. pneumoniae* (0,3%); 7 - *S. pyogenes* (0,3%); 8 - *Enterococcus* sp. (0,3%).

Первое место среди клинически значимых штаммов, выделенных из дыхательных путей у детей с МВ, занимал *S. aureus* – выделено 236/416 (56,7%) штаммов. В 2022 году ($p=0,04$) и в 2023 г. ($p=0,02$) *S. aureus* достоверно чаще встречалась по сравнению с 2021 годом. Согласно данным Е.Л. Амелиной и соавт. [3], его обнаружение может наблюдаться более чем у 50% пациентов с МВ. Второе место среди клинических изолятов занимала *P. aeruginosa* – 111/416 (26,6%) клинических штаммов. В 2022 году ($p=0,01$) и 2023 г. ($p=0,005$) *P. aeruginosa* достоверно чаще встречалась по сравнению с 2021 годом, что вероятно связано с большим количеством обследованных пациентов после эпидемии COVID-19. Среди детей в возрасте до 18 лет уровень выделения *P. aeruginosa* варьировал от 2 до 43% [4]. На третьем месте находились представители порядка *Enterobacteriales* - 33/416 (7,9%), включающие следующие виды: *Escherichia coli* (n=9 штаммов), *Enterobacter cloacae* (n=9 штаммов), *Klebsiella pneumoniae* (n=6 штаммов), *Serratia marcescens* (n=4 штамма), *Klebsiella oxytoca* (n=2 штамма), *Citrobacter koseri* (n=1 штамм), *Citrobacter amalonaticus* (n=1 штамм), *Citrobacter freundii* (n=1 штамм). Ряд видов микроорганизмов порядка *Enterobacteriales*, такие как *E. cloacae*, *S. marcescens* обладают природной резистентностью к ингибиторам пенициллином, а *S. marcescens* ещё к

полимиксину В, колистину, поэтому их выделение из биоматериала требует скорейшей корректировки антибиотикотерапии из-за возможности утяжеления течения инфекции.

На четвертом месте по частоте выделения расположились НГОБ 22/416 (5,3%). Лидером этой группы стала *Stenotrophomonas maltophilia* (n=9 штаммов). Обнаружение *S. maltophilia* является маркёром тяжёлого течения инфекционного процесса при МВ, частота выделения её в респираторных образцах составляет 16-19% [4]. В группу НГОБ входят *Achromobacter xylosoxidans* (n=6 штаммов). Согласно данным Ю.А. Бочаровой [4], 8% детей с МВ до 18 лет колонизированы представителями рода *Achromobacter*, несмотря на незначительную их долю, считается что они приводят к быстрому снижению функции лёгких, поэтому их обнаружение считается прогностически неблагоприятным. К представителям НГОБ относятся и *Acinetobacter baumannii* (n=2 штамма), *Burkholderia cepacia* (n=2 штамма), по 1 штамму – *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas fulva*, *Acinetobacter pittii*. Согласно данным российских авторов, бактерии группы *B. cepacia* колонизируют до 6,7% детей с МВ в возрасте до 18 лет [4]. Более типичные для респираторного тракта пато-

гены *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* встречались значительно реже – от 0,3 до 2,6% (1-11 штаммов из 416). Опубликованные исследования свидетельствуют, что стойкий инфекционно-воспалительный процесс в НДП, *H. influenzae* вызывает у 28% детей с МВ в возрасте до 5 лет, затем снижается до 10% при взрослении [4].

Считается, что особенностью хронической инфекции у больных МВ является то, что данная инфекция в 2/3 случаев вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов [5]. В нашем исследовании в 29,6% (100/337) выделялась ассоциация клинически значимых микроорганизмов, наиболее частое сочетание бактерий представлено *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

Микробиологические исследования показали, что с увеличением возраста пациентов с МВ увеличивается и доля колонизации дыхательных путей клинически значимыми микроорганизмами от 6,5% у детей до года до 70,3% у детей и подростков 8-14 лет, что, вероятно, обусловлено увеличением контактов с людьми, частотой госпитализаций, применением АМП и появлением резистентных к АМП патогенов. Чувствительность к АМП 236 клинических изолятов *S. aureus* представлена на рис. 2.

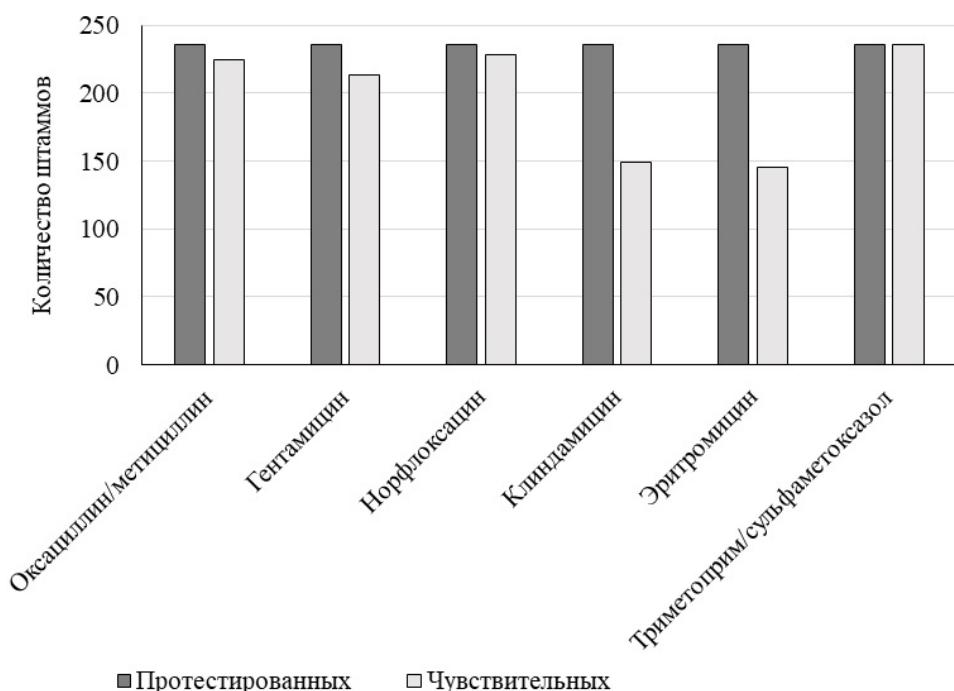


Рис. 2. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *S. aureus* к АМП (n=236).

Доля метициллинорезистентных штаммов (MRSA) составила 4,7%, контроль их уровня важен, поскольку элиминация MRSA штаммов представляет более сложную задачу, чем эрадикация штаммов чувствительных к АМП стафилококков. β -лактамы, фторхинолоны, аминогликозиды остаются в отношении *S. aureus* высоко активными АМП. Доля штаммов резистентных к макролидам 38,6% и линкозамидам 36,9% в основном обусловлена индуциальным MLSb фено-

тиром (одновременная устойчивость ко всем макролидам, линкозамидам). Статистически достоверных различий по годам между чувствительными штаммами *S. aureus* к АМП не обнаружено (рис. 3). Чувствительность клинических изолятов *S. aureus* к АМП по годам представлена на рис. 3. Важным является наблюдение за долей MRSA штаммов в динамике. За период наблюдений количество MRSA штаммов существенно не изменилось.

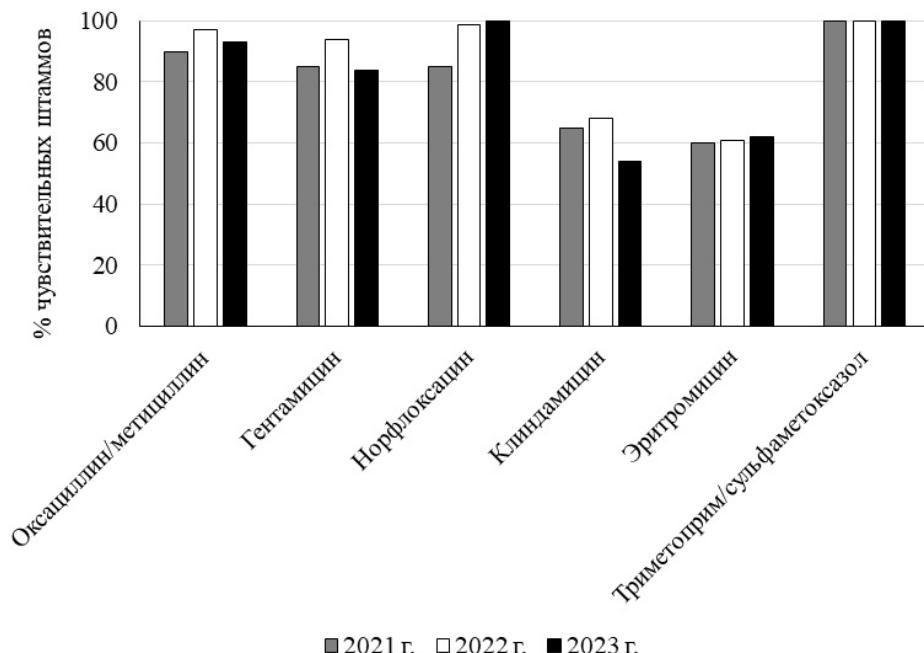


Рис. 3. Мониторинг антибиотикочувствительности штаммов *S. aureus* к АМП по годам (всего протестировано в 2021 г. – 20, в 2022 г. – 135, в 2023 г. – 81 штамм).

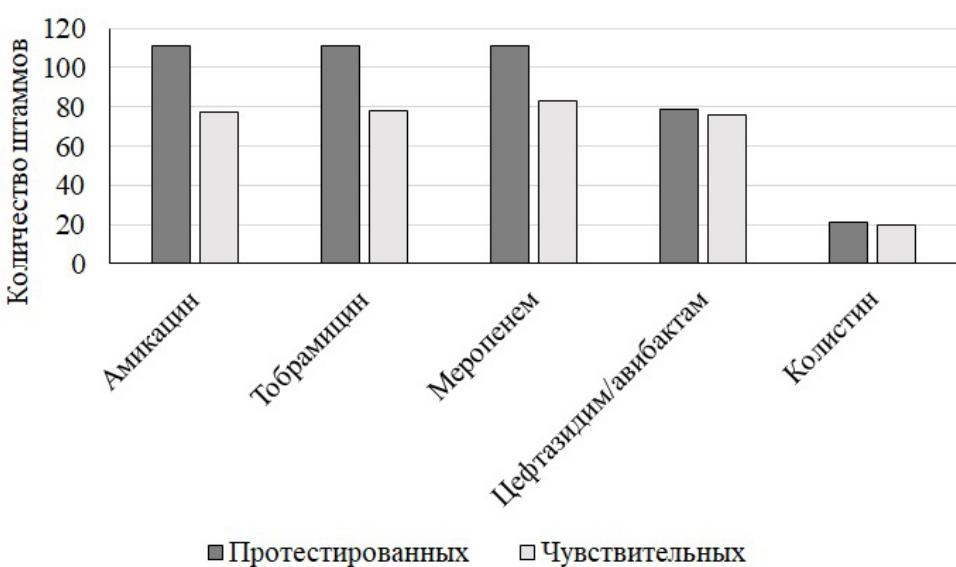


Рис. 4. Антибиотикорезистентность штаммов *P. aeruginosa* к АМП ($n=111$).

Чувствительность к АМП 111 клинических изолятов *P. aeruginosa* представлена на рис. 4.

Нечувствительность к тобрамицину и амикацину проявляли соответственно 33 из 111 (29,7%) и 34 из 111 (30,6%) штаммов, что соответствует результатам отечественных работ предыдущих лет, но ниже чем в Европе [6]. Фенотип множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) демонстрировали 5 из 111 (4,5%) клинических изолятов. Не все штаммы *P. aeruginosa* тестировались к цефтазидиму/авибактаму и колистину, что зависело от запроса клинициста/лечащего врача. Согласно действующей нормативной документации

в Российской Федерации¹ при определении чувствительности к ряду АМП, таким как имипенем, пиперациллин/тазобактам, левофлоксацин, цефтазидим, цефепим, диско-диффузионным методом в отношении *P. aeruginosa* выдается только ответ: чувствительный при увеличенной экспозиции АМП (Susceptible increased exposure, I), при высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции

¹ Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации. Версия-2021-01. М.: Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; 2021.

препарата путём коррекции режима дозирования или благодаря его концентрации в очаге инфекции, или резистентный (Resistant, R) – при высокой вероятности терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции препарата. На наш взгляд, это сделано для того, чтобы клиницист/лечащий врач оценивал состояние каждого пациента индивидуально. В настоящее время не удалось найти достаточного количества до-

казательств взаимосвязи между результатами определения чувствительности *in vitro* ко всем специфичным АМП и клиническими исходами. Возможно, это связано с несоответствием между экспрессией механизмов резистентности *in vitro* и *in vivo*⁵.

Статистической достоверных различий при определении чувствительности к АМП у штаммов *P. aeruginosa* в разные годы не обнаружено (рис. 5).

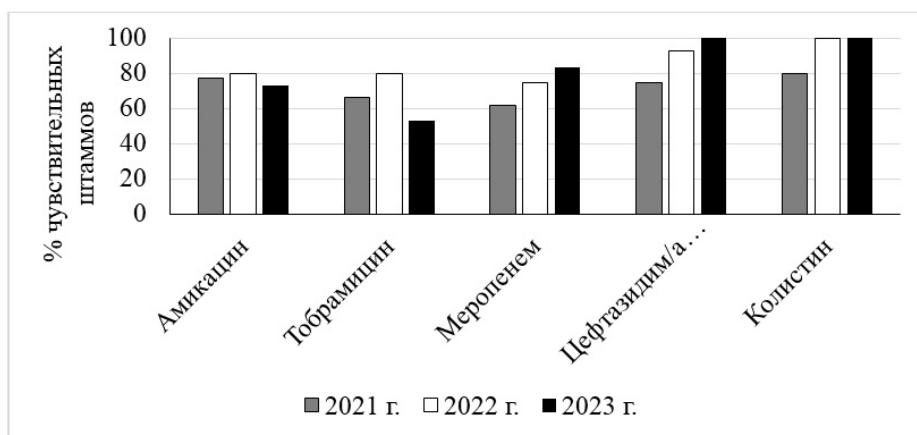


Рис. 5. Мониторинг антибиотикочувствительности штаммов *P. aeruginosa* к АМП по годам.

По результатам нашего исследования резистентны к имипенему 33 из 111 клинических изолятов (29,7%), пиперациллину/тазобактаму 14 из 111 клинических изолятов (12,6%), левофлоксацину 26 из 111 клинических изолятов (23,4%), цефтазидиму 16 из 111 клинических изолятов (14,4%), цефепиму 39

из 111 клинических изолятов (35,1%), в остальных случаях клинические изоляты *P. aeruginosa* чувствительны при увеличенной экспозиции (I) к данным АМП.

Чувствительность к АМП представителей порядка *Enterobacteriales* представлена на рис. 6.

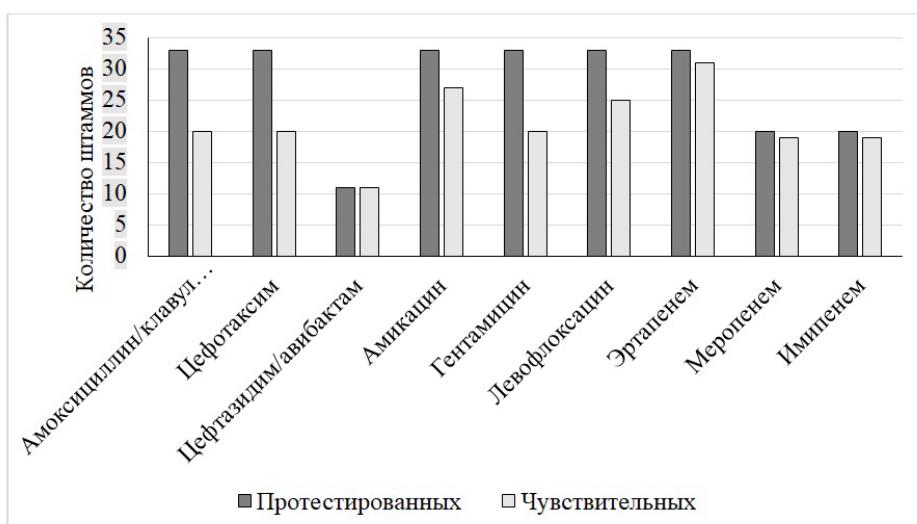


Рис. 6. Антибиотикорезистентность представителей порядка *Enterobacteriales* к АМП.

27,3% клинических штаммов порядка *Enterobacteriales* обладали продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Цефтазидим/авибактам и карбапенемы остаются высокоэффективными в отношении этой группы микроорганизмов, и могут быть использованы как АМП резерва при резистентности к ингибиторозащищенным пенициллинам.

Обсуждение. Помимо этиологической антимикробной терапии, назначенной на основании микробиологического исследования и результатов определения антибиотикочувствительности выделенных штаммов, 53 пациента, исходя из клинических показаний стали получать патогенетическую терапию. 14 детей принимали препарат оркамби, 30 – трикафту, 9 пациентов на-

чинали терапию с оркамби, затем их перевели на трикафту, что связано с клиническими показаниями. Первые назначения препарата оркамби пришлись на осень 2021 года, более массово патогенетическая терапия начала применяться с апреля-мая 2022 года. Препарат оркамби включает два основных компонента: ивакафтор и лумакафтор. Таблетки трикафта включают три главных компонента: ивакафтор, тезакафтор, элексакафтор. Совместное действие компонентов таргетных препаратов заключается в увеличении количества и повышении функциональности CFTR на поверхности клетки, что приводит к повышению активности CFTR, которую измеряют на основании CFTR-опосредованного транспорта ионов хлора [7], что способствует усилиению клиренса и элиминации бактериальных клеток. По результатам ретроспективного анализа результатов микробиологического исследования образцов биоматериала из дыхательных путей при включении таргетного препарата в программу патогенетической терапии

у детей с МВ, статистически достоверно уменьшилась частота выделения в 2023 г. по сравнению с 2022 г. *S. aureus* ($p=0,01$) и *P. aeruginosa* ($p=0,04$) (рис. 7), снизилось число обострений инфекционного процесса дыхательных путей, что позволило существенно снизить потребность в назначении антимикробной терапии и улучшить качество жизни пациентов. Отмечается тенденция в 2023 году к увеличению доли чувствительных штаммов *P. aeruginosa* к меропенему, цефтазидиму/авибактаму, колистину (см. рис. 6), что также вероятно обусловлено применением патогенетической терапии. Несмотря на успешные результаты от внедрения новых корректоров CFTR-протеина, МВ еще долгое время будет оставаться актуальной проблемой здравоохранения, что обусловлено возрастными ограничениями применения корректоров, а также тем, что корректоры CFTR-протеина способны восстанавливать функцию трансмембранных регулятора проводимости не при всех типах мутаций гена CFTR.

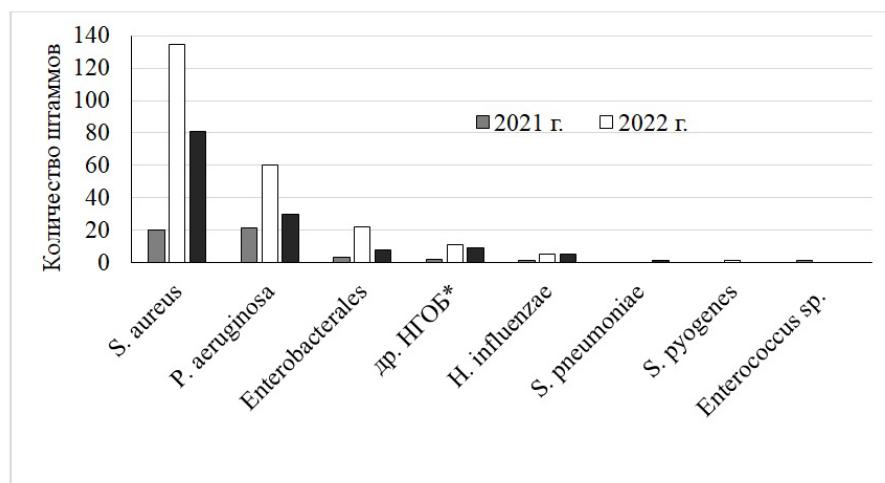


Рис. 7. Динамика выявления клинически значимых микроорганизмов из респираторного тракта у больных МВ детей в период с 2021 по 2023 год. * НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии.

Заключение. Проведенный микробиологический мониторинг проблемных бактериальных патогенов НДП и их чувствительности к АМП показывает диагностическую ценность изучения микробиоты дыхательных путей у больных с МВ и применения целенаправленной антибиотикотерапии на основании выявленной чувствительности клинических изолятов к АМП. Среди клинически значимых микроорганизмов, выделенных из проб глубокого мазка зева и мокроты, лидируют *S. aureus* (56,7%), *P. aeruginosa* (26,6%), представители порядка *Enterobacteriales* (7,9%).

Доля MRSA штаммов составила 4,7%. Фенотип МЛУ демонстрировали 5 из 111 (4,5%) клинических изолятов *P. aeruginosa*. 27,3% клинических штаммов энтеробактерий обладали продукцией БЛРС.

Изменения в микробиоте связаны с уменьшением выделения *S. aureus* и *P. aeruginosa*, что является косвенным доказательством положительного влияния корректоров CFTR-протеина на снижение хронического воспалительного процесса в дыхательных путях при комплексной терапии с учетом антибиотикорезистентности

выделенных микроорганизмов у пациентов с МВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Степаненко Т.А. Сравнительная характеристика и особенности клинической картины заболевания взрослых больных муковисцидозом с хроническим инфицированием нижних дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* и другой грамотрицательной неферментирующей флорой. *Русский медицинский журнал*. 2020; 4(4): 186-91. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-186-191.
2. Яковлев Я.Я., Бурнышева О.В., Готлиб М.Л., Пересадина М.А., Лавринова О.В., Соловьева А.Н. Микробиота нижних дыхательных путей и её чувствительность к антибактериальным препаратам у больных муковисцидозом детей. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2022; 90(3):41-7.
3. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019; 29(2): 235-8. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238.
4. Бочарова Ю.А. Особенности диагностики основных легочных патогенов при муковисцидозе (обзор литературы). *Клиническая*

- ская лабораторная диагностика. 2023; 68 (12): 751-60. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-12-751-760.
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Кучев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2022; 19(2):153-95. DOI: 10.15690/pf.v19i2.2417.
 6. Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Лямин А.В., Кондратенко О.В., Поликарпова С.В., Жилина С.В. и др. Особенности геномов и антибиотикорезистентные свойства штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(10): 629-34. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-10-629-634.
 7. Справочник лекарственных средств - VIDAL. <https://www.vidal.ru>.

REF E R E N C E S

1. Makhmutova V.R., Gembitskaya T.E., Chermenskiy A.G., Titova O.N., Kuzubova N.A., Stepanenko T.A. Comparative characteristics and features of the clinical picture of the disease in adult patients with cystic fibrosis with chronic infection of the lower respiratory tract with *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative non-fermenting flora. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 4(4):186-91.
2. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-186-191. (in Russian)
3. Yakovlev Ya.Ya., Burnysheva O.V., Gotlib M.L., Peresadina M.A., Lavrinova O.V., Solov'eva A.N. Microbiota of the lower respiratory tract and its sensitivity to antibacterial drugs in children with cystic fibrosis. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2022; 90(3): 41-7. (in Russian)
4. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L., Krylova N.A. Targeted therapy for cystic fibrosis by genotype F508del/F508del. *Pul'monologiya*. 2019; 29(2): 235-8. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238. (in Russian)
5. Bocharova Yu.A. Features of diagnosis of the main pulmonary pathogens in cystic fibrosis (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023; 68 (12): 751-60. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-12-751-760. (in Russian)
6. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kucev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V., Belevskiy A.S. et al. Modern approaches to the management of children with cystic fibrosis *Pediatriccheskaya farmakologiya*. 2022; 19(2): 153-95. DOI: 10.15690/pf.v19i2.2417. (in Russian)
7. Bocharova Yu.A., Savinova T.A., Lyamin A.V., Kondratenko O.V., Polikarpova S.V., Zhilina S.V. et al. Features of genomes and antibiotic-resistant properties of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66(10): 629-34. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-10-629-634. (in Russian)
7. Directory of Medicines - VIDAL. <https://www.vidal.ru>. (in Russian)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Чесноков В.А.¹, Чеснокова М.Г.^{2,3}, Миронов А.Ю.^{4,5}, Рогачев Е.А.³



<https://elibrary.ru/rjlqhh>

АНАЛИЗ РЕЛЬЕФА ПОВЕРХНОСТИ БАЗИСНОГО МАТЕРИАЛА СЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ С ПОМОЩЬЮ СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ И АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ В ДИНАМИКЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

¹ООО «Стоматология доктора Жеребцова», 644024, Омск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 644099, г. Омск, Россия;

³ФГБОУ «Омский государственный технический университет» Министерства науки и высшего образования, 644050, Омск, Россия;

⁴Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

⁵Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, 115682, Москва, Россия

Представляет актуальность изучение особенности поверхности базисных пластмасс съёмных конструкций зубных протезов, являющихся распространённым материалом в стоматологической ортопедической практике. Особенности рельефа поверхности стоматологического базисного материала в ортопедической стоматологии играют важнейшую роль в образовании биоплёнки представителей микробиома. Формирующиеся микробные популяции способствуют деструктивным процессам и развитию осложнений при ортопедической реабилитации. Процесс развития биодеструкции зубного протеза является достаточно сложным, обусловленным воздействием составных компонентов базисного материала, микроорганизмов биотопа, факторами окружающей среды.

Цель исследования: анализ рельефа поверхности базисного материала съёмных зубных протезов с помощью сканирующей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии в динамике ортопедической реабилитации.

Материал и методы. Изучены особенности рельефа поверхности образцов базисной пластмассы горячего типа полимеризации с применением методов сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и атомно-силовой микроскопии (АСМ) при реабилитации.

Результаты. Зарегистрировано наличие глубоких борозд, трещин, углублений на фоне сегментов при длительных сроках использования. Проведена оценка высоты рельефа поверхности образцов материала, визуализация двух- и трёхмерного изображения с подтверждением результатов исследований.

Обсуждение. Формирование поверхностных дефектов базисного материала протеза создает оптимальные условия для адгезии и колонизации разнообразной микробиоты. **Заключение.** Полученные результаты подтверждают необходимость проведения динамического наблюдения пациентов в процессе реабилитации с целью осуществления профилактических мероприятий.

Ключевые слова: конструкционные акриловые полимерные материалы; сканирующая электронная микроскопия; атомно-силовая микроскопия; рельеф поверхности; съёмные зубные протезы; микробиота

Для цитирования: Чесноков В.А., Чеснокова М.Г., Миронов А.Ю., Рогачев Е.А. Анализ рельефа поверхности базисного материала съёмных зубных протезов с помощью сканирующей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии в динамике проведения ортопедической реабилитации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (5): 352-358.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-352-358>

EDN: RJLQHH

Для корреспонденции: Чеснокова Марина Геннадьевна, д-р мед. наук, проф. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии; e-mail: chesnokova_marin@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.01.2025

Принята печати 10.03.2025

Опубликовано 25.04.2025

Chesnokov V. A.¹, Chesnokova M. G.^{2,3}, Mironov A. Yu.^{4,5}, Rogachev E. A.³

ANALYSIS OF THE SURFACE RELIEF OF BASE MATERIAL OF REMOVABLE DENTURES USING SCANNING ELECTRON MICROSCOPY AND ATOMIC FORCE MICROSCOPY IN THE DYNAMICS OF ORTHOPEDIC REHABILITATION

¹LLC «Dentistry of Doctor Zherebtsov», 644024, Omsk, Russia;

²FGBOU VO «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 644099, Omsk, Russia;

³FGBOU VO «Omsk State Technical University», of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 644050, Omsk, Russia;

⁴FBUN G. N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology. Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia;

⁵Federal scientific and clinical center for specialized types of medical care & medical technologies FMBA, 125371, Moscow, Russia

It is relevant to study the features of the surface of base plastics of removable denture structures, which are a common material in dental orthopedic practice. Features of the surface relief of dental base material in orthopedic dentistry play a critical role in the formation of biofilm of microbiome representatives. Emerging microbial populations contribute to destructive processes and the development of complications during orthopedic rehabilitation. The process of development of biodestruction of a dental prosthesis is quite complex, caused by the influence of the constituent components of the base material, biotope microorganisms, and environmental factors.

Purpose of the study: to analyze the surface relief of the base material of removable dentures using scanning electron microscopy and atomic force microscopy in the dynamics of orthopedic rehabilitation.

Material and methods. We studied the features of the surface relief of hot polymerization base plastic samples using scanning electron microscopy (SEM) and atomic force microscopy (AFM) methods at the stages of orthopedic rehabilitation.

Results. The presence of deep grooves, cracks, and depressions on the background of segments during long periods of use was registered. The relief height of the surface of the material samples was assessed, and two- and three-dimensional images were visualized with confirmation of the research results.

Discussion. The formation of surface defects in the base material of the prosthesis creates optimal conditions for adhesion and colonization of diverse microbiota.

Conclusion. The results obtained confirm the need for dynamic monitoring of patients at the stages of orthopedic rehabilitation in order to implement preventive measures.

Key words: structural acrylic polymer materials; scanning electron microscopy; atomic force microscopy; surface topography; removable dentures; microbiota

For citation: Chesnokov V. A., Chesnokova M. G., Mironov A. Yu., Rogachev E. A. Analysis of the surface relief of base material of removable dentures using scanning electron microscopy and atomic force microscopy in the dynamics of orthopedic rehabilitation.

Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2025; 70 (5): 350-356 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-352-358>

EDN: RJLQHH

For correspondence: Chesnokova Marina Gennad'evna, doctor of medicine; e-mail: chesnokova_marin@mail.ru

Information about authors:

Chesnokov V. A., <https://orcid.org/0000-0003-4100-9354>;

Chesnokova M. G., <https://orcid.org/0000-0001-9055-977X>;

Mironov A. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;

Rogachev E. A., <https://orcid.org/0000-0003-2622-7492>.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interest.

Received 30.01.2025

Accepted 10.03.2025

Published 25.04.2025

В стоматологической ортопедической практике акриловые пластмассы являются наиболее распространённым материалом изготовления съёмных конструкций зубных протезов, в связи с этим представляет актуальность изучение особенности поверхности базисных пластмасс на этапах процесса реабилитации [1,2]. Следует учитывать, что негативным фактором конструкционных материалов из акриловых полимеров является частое превышение количества остаточного мономера, его содержание более 1% в полимерах горячего отверждения, что обуславливает снижение прочности, повышение водо-, маслопоглощения, ускоряет деградацию и активизацию адгезивного и колонизационного процессов микробиоты [3].

Исследованиями установлено, что адгезия поверхности материала определяет целый ряд его физических свойств, таких как капиллярность, смачиваемость, поверхностное натяжение, влияет на природу трения со-прикасающихся поверхностей. При взаимодействии поверхностей с низкой адгезией трение оказывается минимальным [4].

Проведены комплексные исследования, основанные на применении современных методов морфологического и микробиологического анализа на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях, в ходе которых изучен процесс адгезии микроорганизмов. Рассматриваемый процесс является многоступенчатым и ассоциативным и начинается с прикрепления микроор-

ганизмов, изменения заряда клеток микроорганизмов и возникновения электростатических и гидрофобных взаимодействий микробиоты [5-8].

Исследования по изучению биоплёнки клинических штаммов дрожжеподобных грибов, проведённые на образцах базисных пластмасс горячего типа полимеризации с применением сканирующей электронной микроскопии и лазерной интерференционной микроскопии подтверждают формирование мощной биоплёнки клинических штаммов дрожжеподобных грибов [9,10]. Установлены особенности характеристики топографии поверхности, морфологические варианты биоплёнки, внешний вид и плотность биоплёнки, наличие и характер трещин.

Развитие и интенсивность процесса деструкции базисного материала определяется длительностью воздействия ключевых факторов, обуславливающих процесс разрушения материала [11,12]. Процесс развития биодеструкции зубного протеза является достаточно сложным, обусловленным воздействием составных компонентов базисного материала, микроорганизмов биотопа, факторов окружающей среды. На скорость деструкции базисного материала влияют молекулярный состав и особенность кристаллической структуры составных молекул материала, интенсивность и частота воздействия определенных внешних факторов. Разрушение синтетических полимеров является необратимым процессом, приводящим к изменению структуры материала, кото-

рому предшествует изменение свойств материала – его механической прочности, целостности, молекулярной массы [13]. Участие микроорганизмов, протекание реакций гидролиза и окисления, механическое воздействие вызывают дальнейшие фрагментацию и минерализацию с развитием деполимеризации базисного материала.

В начальную фазу (лаг-фазу) деструкции материала протеза, развивающуюся на начальном этапе ортопедической реабилитации отмечается влияние внешних факторов среды в полости рта пациента (оптимальные температура, pH среды, влажность), что значительным образом ускоряет процесс деградации и вызывает появление первых необратимых изменений физико-химических свойств материала протеза, обесцвечивание, охрупчивание, фрагментации с развитием минерализации [14,15].

Происходит преобразование пластиковых фрагментов в молекулярные формы, образуются конечные продукты метаболизма в виде диоксида углерода, воды, метана [16]. Выраженная метаболическая активность микроорганизмов сформированной биопленки сопровождается синтезом ферментов.

Особенности рельефа поверхности стоматологического базисного акрилового полимера играют важнейшую роль в образовании биопленки представителей микробиома. Особую актуальность представляет анализ рельефа поверхности базисного материала съемных зубных протезов с помощью сканирующей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии, проведенный при реабилитации.

Цель исследования: анализ рельефа поверхности базисного материала съемных зубных протезов с помощью сканирующей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии в динамике ортопедической реабилитации.

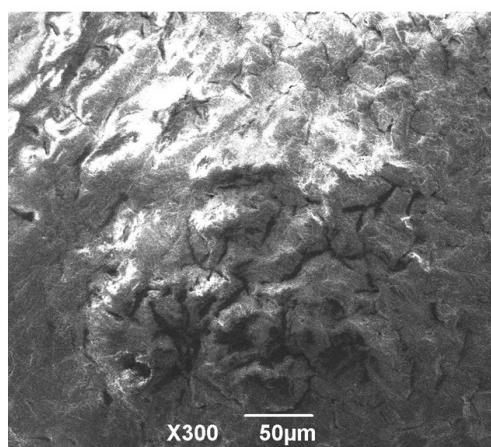


Рис. 1. Микрофотография рельефа поверхности образца пластмассы горячего типа полимеризации (СЭМ). Увеличение x300.

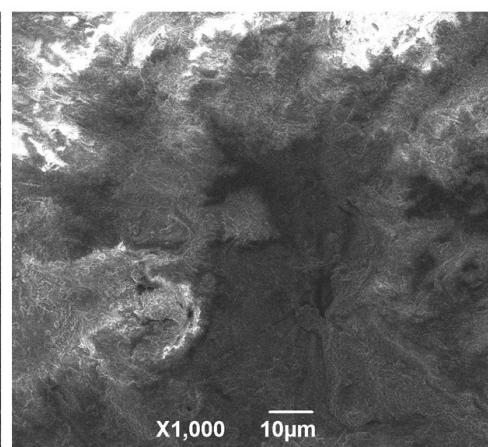


Рис.2. Микрофотография рельефа поверхности образца пластмассы горячего типа полимеризации (СЭМ). Увеличение x1000.

Изучение рельефа поверхности образца пластмассы сроком использования протеза до 1 года позволило установить присутствие сегментов полимера неправильной формы различных размеров, имеющих среднее значение 10 мкм (рис. 1, 2). Между сегментами регистрировали наличие границ раздела, ширина которых варьировала со средним значением 1,2 мкм.

На фоне пористой структуры при микроскопии

установлена разноуровневая поверхность, выявлены выраженные точечные вкрапления поверхности различной величины со средним размером 2,9 мкм и округлой и овальной формы (рис. 3, а, б). Регистрировали конгломераты из склеенных мелких сегментов зерновидной формы. Видны участки образца, находящиеся на различном уровне высоты, регистрировали углубления средней величины 0,36 микрометров, отсутствие трещин.

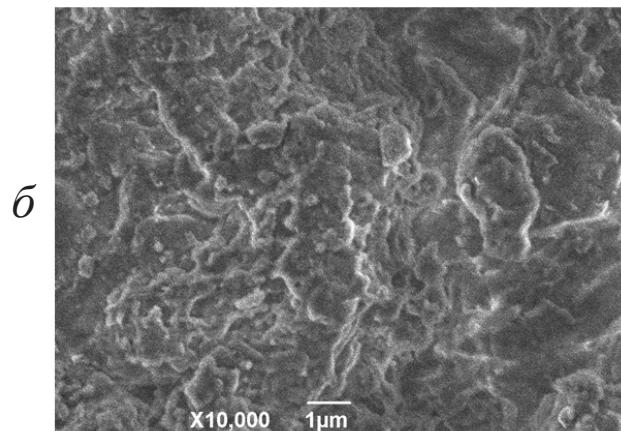
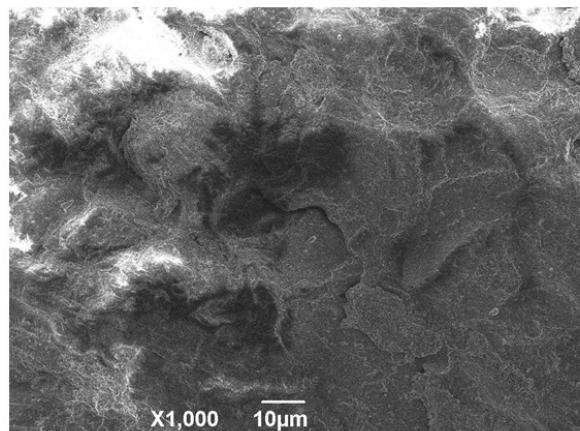


Рис. 3. Микрофотография рельефа поверхности участка образца пластмассы горячего типа полимеризации (СЭМ). *а* - увеличение $\times 1000$, *б* - увеличение $\times 10\,000$.

В основе метода сканирующей зондовой микроскопии (СЗМ) лежит контролируемое взаимодействие зонда и образца, возможность получения топографии поверхности образцов с высоким пространственным разрешением и изучения различных физических характеристик. Анализ рельефа поверхности образца базис-

ной пластмассы при длительности использования при проведении зондовой атомно-силовой микроскопии до 1 года показал присутствие на исследованном участке микроскопии поверхностных составляющих, представленных в виде неглубоких слаженных борозд с характерной односторонностью (рис. 4).

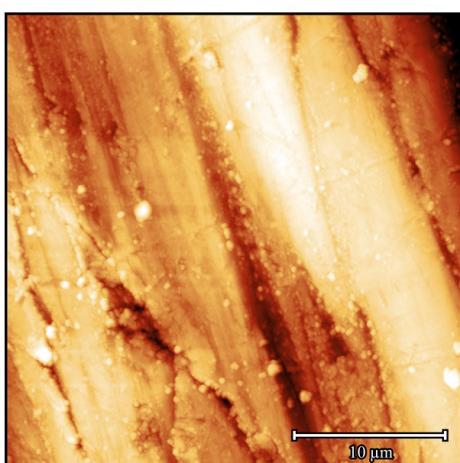


Рис. 4. Топография участка поверхности образца пластмассы (ACM).

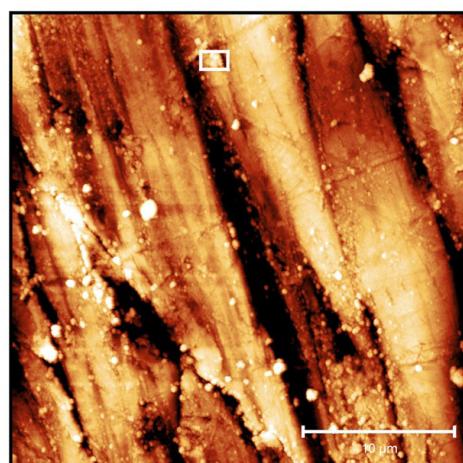


Рис. 5. Топография участка поверхности образца пластмассы (ACM)

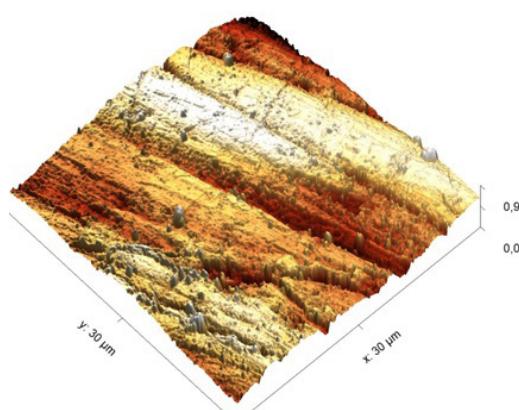


Рис. 6. 3D-изображение поверхности участка образца пластмассы (ACM).

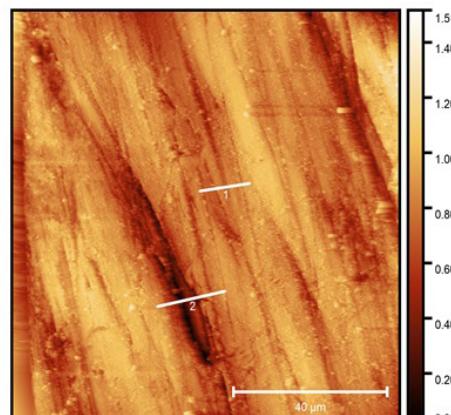


Рис. 7. Топография участка поверхности образца пластмассы (ACM).

Справа на рис. 4 и на рис. 5 - шкала псевдоцвета, указывающая на уровень высоты элементов поверхности относительно самой нижней точки в данной области (в нм).

Отмечается визуализация зерен округлой и овальной формы, которые могут быть хаотично разбросаны или объединяться в сферические конгломераты, характеризующиеся фрагментарностью. Зерна, образующие составные конгломераты, имеют средние размеры 0,17 мкм (рис. 5). Дальнейшая 3D визуализация фазового портрета поверхности рассмотренного участка образца пластмассы, представленная на рис. 6 подтверждает полученные результаты микроскопии.

Справа на рис. 7 и на рис. 8 - шкала псевдоцвета, указывающая на уровень высоты элементов поверхности относительно самой нижней точки в данной области (в нм).

Изучение поверхностных углублений, возникающих при длительности использования протеза более 2-х лет представлено на рис. 7. Регистрировали присутствующие односторонние борозды, расположенные вдоль на участке микроскопии, представленные на уровне линии 1 и линии 2, что позволило получить информацию топографии участка поверхности образца пластмассы на основании исследования соответствующих профилограмм.

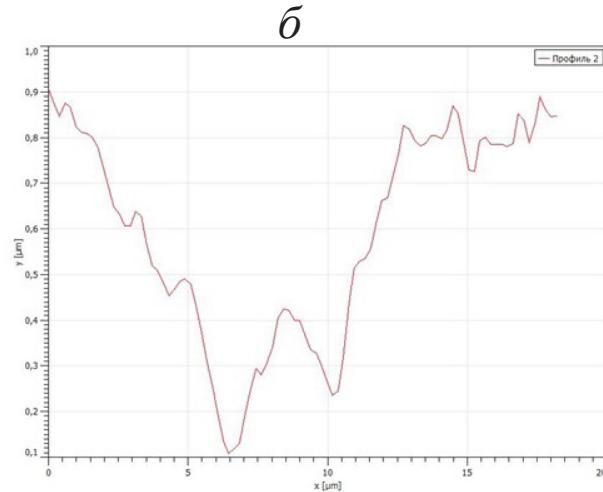
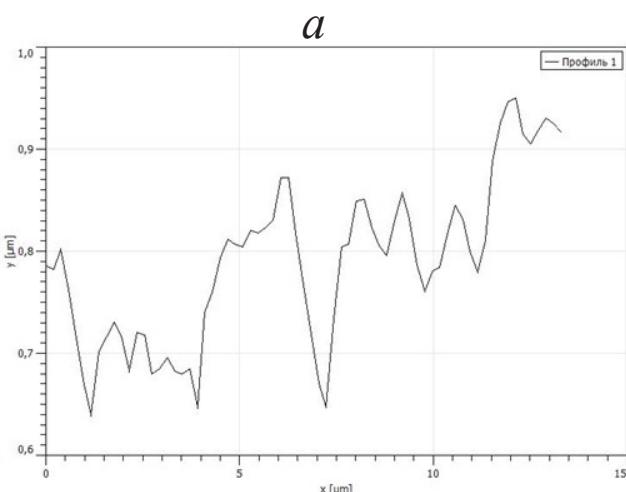


Рис. 8. Профили поверхности участка образца (а, б). По оси абсцисс - координаты точек образца вдоль линии, по которой проведен профиль (в мкм), по оси ординат - координаты точек поверхности образца (в мкм).

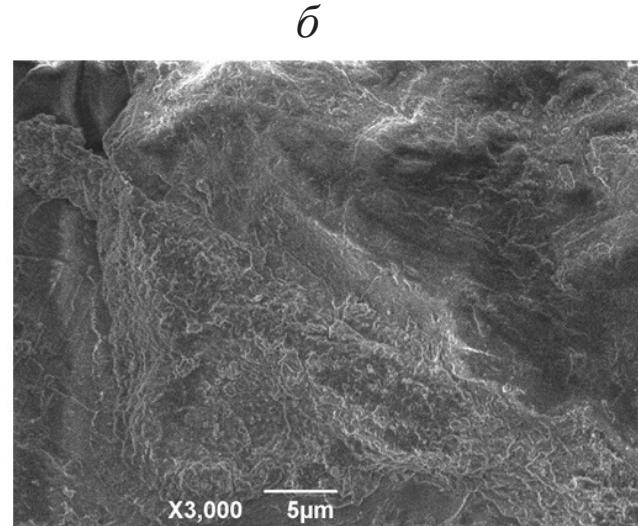
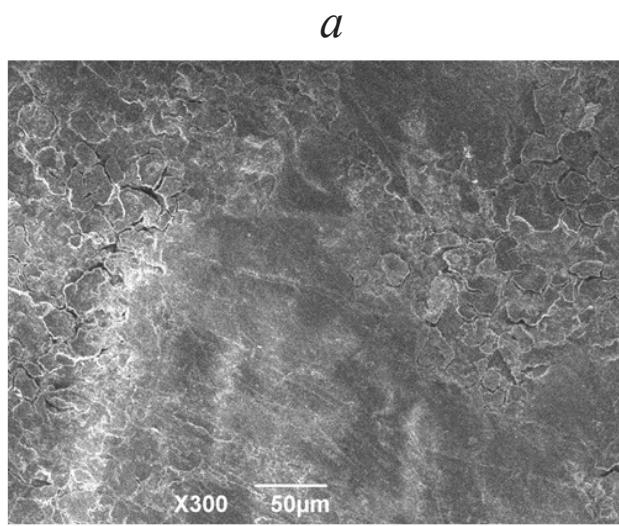


Рис. 9. Микрофотография рельефа поверхности образца пластмассы горячего типа полимеризации (СЭМ). а - увеличение х300, б - увеличение х3000.

На рис. 8, а, б представлены профили поверхности участка образца, характеризующие различные по протяженности и глубине борозды. Профилограмма на рис. 8, а демонстрирует особенности морфологии поверхности углубления - ширина которого составляла 0,5 мкм, глубина 0,34 мкм. Особенности характеристики профиля сечения линии двухфазового портрета

поверхности участка образца при проведении микроскопии наглядно демонстрирует профилограмма на рис. 8, б, свидетельствующая об имеющемся углублении - шириной 10,85 мкм и глубиной 0,7 мкм. Полученная информация топографии о присутствии достаточно глубоких борозд на поверхности базисного материала подтверждает наличие эксплуатационных поверхностей

ных изменений, возникающих в ходе ортопедической реабилитации.

Анализ рельефа поверхности образца протеза после длительного использования, проведённый с помощью СЭМ, показал наличие углублений различной степени выраженности и массивности, трещин различной величины, располагающихся на фоне сегментов. На рис. 9, а наглядно видно появление трещин на поверхности материала, разделяющих сегменты на фоне неоднородной структуры. Детальная визуализация трещин позволила установить среднюю величину 36 мкм и длину 5 мкм. Сопутствующие мелкие трещины сформированы по периферии сегмента со средней величиной в длину 17 мкм и ширину 1,4 мкм. На рис. 9, б отмечали визуализацию глубокой трещины, разделяющей сегменты, средней длины около 10 мкм, присутствие поверхностных дефектов в виде отдельных углублений.

Обсуждение. Изучение особенности рельефа поверхности образцов базисного материала протеза с использованием СЭМ и АСМ на раннем сроке эксплуатации позволило установить разноуровневую поверхность на фоне пористой структуры, точечные вкрапления различной величины округлой и овальной формы, конгломераты из сегментов зерновидной формы, сглаженные борозды, отсутствие трещин. Получены информационные данные о совокупности неровностей поверхности образцов базисного материала при длительных сроках использования, регистрировали наличие углублений различной степени выраженности и массивности, глубоких кратерообразных борозд, крупных и мелких трещин различной величины, располагающихся на фоне сегментов. При применении АСМ проведена оценка высоты рельефа поверхности образцов материала с высоким латеральным разрешением, получен двухмерный профиль с изучением профилограмм, проведена визуализация трёхмерного изображения поверхности, что позволило оценить её сегментарность и подтвердить результаты исследований. Выявлены значительно выраженные изменения поверхности образцов базисного материала при длительном сроке эксплуатации протеза по сравнению с образцами раннего срока пользования.

Заключение. Анализ детализации рельефа поверхности исследованных образцов показал наличие поверхностных дефектов в виде отдельных углублений, борозд, трещин, приобретающих в процессе ортопедической реабилитации более выраженный характер. Формирование поверхностных дефектов базисного материала различной величины и формы создает оптимальные условия для возникновения многочисленных экологических ниш для адгезии и колонизации разнообразной микробиоты. В процессе длительной эксплуатации съемных пластинчатых акриловых протезов происходит выраженная колонизация слизистой оболочки полости рта условно-патогенными микроорганизмами с развитием биодеструкции базисного материала. Полученные результаты исследований подтверждают проведенные исследования, свидетельствующие о значительном увеличении концентрации ассоциантов микробиома поверхности протезов пациентов при ортопедической реабилитации *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae*,

Enterococcus faecalis, грибов *Candida albicans*, селекция представителей микробиоты, обладающих факторами патогенности [4,11,17].

Полученные результаты подтверждают необходимость проведения динамического наблюдения пациентов на этапах ортопедической реабилитации с целью профилактики осложнений.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 12-16 см. REFERENCES)

1. Перемышленко А.С., Иорданишвили А.К., Беделов Н.Н., Керимханов К.А. Возможности коррекции реакции слизистой оболочки рта на съемные зубные протезы. *Институт стоматологии*. 2023; 100(3): 27-9.
2. Комарова Ю.Н., Каливраджиян Э.С. Полимеры стоматологического назначения. *Современная ортопедическая стоматология*. 2020; 33/34: 6-22.
3. Ершов К.А., Севбитов А.В., Шакарянц А.А., Дорофеев А.Е. Анализ качества жизни пациентов пожилого возраста со съемными ортопедическими конструкциями на этапе реабилитации. *Российский стоматологический журнал*. 2017; 21(5): 285-7.
4. Чесноков В.А., Чеснокова М.Г. Микробиота слизистой оболочки полости рта и поверхности съемных акриловых пластиночных протезов при ортопедической реабилитации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(2): 126-8.
5. Чесноков В.А., Чеснокова М.Г., Леонтьев В.К., Миронов А.Ю., Ломиашвили Л.М., Крига А.С. Микробиологические аспекты ортодонтического лечения детей с зубочелюстными аномалиями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(3): 55-8.
6. Чесноков В.А., Чеснокова М.Г., Миронов А.Ю., Турчанинов Д.В., Крига А.С. Байесовские подходы к определению карiesогенных стрептококков в зубной бляшке у детей с дистальной окклюзией при ортодонтическом лечении. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 8: 54-8.
7. Миронов А.Ю., Шепелин И.А. Биоплёнки: Справочник бактериолога. М.: ООО «Типография-Копиинг»; 2021.
8. Харссеева Г.Г., Фролова Я.Н., Миронов А.Ю. Биоплёнки патогенных бактерий: биологические свойства и роль в хронизации инфекционного процесса. *Успехи современной биологии*. 2015; 135(4): 346-54.
9. Чеснокова М.Г., Чесноков В.А., Миронов А.Ю. Оценка поверхности биоплёнки клинических штаммов дрожжеподобных грибов на зубных протезах с применением сканирующей электронной микроскопии и лазерной интерференционной микроскопии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (6): 278-85.
10. Чеснокова М.Г., Чесноков В.А., Миронов А.Ю. Применение сканирующей электронной микроскопии с целью изучения биоплёнок *Candida albicans* на поверхности базисных пластмасс съемных ортопедических конструкций. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(5): 308-13.
11. Чеснокова М.Г., Чесноков В.А., Миронов А.Ю., Блесман А.И., Плонянкин Д.А. Анализ микрорельефа биоплёнки грибов *Candida albicans* базисных пластмасс методом лазерной модуляционной интерференционной микроскопии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(7): 407-13.
12. Чеснокова М.Г., Чесноков В.А., Жеребцов В.В., Миронов А.Ю. Анализ состояния слизистой оболочки полости рта пациентов с кандидозным стоматитом и микробиома поверхности съемных зубных протезов при ортопедической реабилитации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(12): 693-9.

REFERENCES

1. Peremyshlenko A.S., Iordanishvili A.K., Bedelov N.N., Kerimhanov K.A. Possibilities for correcting the reaction of the oral mucosa to removable dentures. *Institut stomatologii*. 2023; 100(3): 27-9. (in Russian)
2. Komarova Yu.N., Kalivradzhian E.S. Polymers for dental purposes.

- Sovremennaya ortopedicheskaya stomatologiya.* 2020; 33(34): 6-22. (in Russian)
3. Ershov K.A., Sevbitov A.V., Shakar'yants A.A., Dorofeev A.E. Analysis of the quality of life of elderly patients with removable orthopedic structures at the rehabilitation stage. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal.* 2017; 21(5): 285-7. (in Russian)
 4. Chesnokov V.A., Chesnokova M.G. Mycrobiota of the oral mucosa and the surface of removable acrylic laminar prostheses for orthopedic rehabilitation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2016; 61(2): 126-8. (in Russian)
 5. Chesnokov V.A., Chesnokova M.G., Leontiev V.K., Mironov A.Yu., Lomiashvili L.M., Kriga A.S. Microbiological aspects of orthodontic treatment of children with dentoalveolar anomalies. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2015; 60(3): 55-8. (in Russian)
 6. Chesnokov V.A., Chesnokova .G., Mironov A.Yu., Turchaninov D.V., Kriga A.S. Bayesian approaches to the determination of cariogenic streptococci in dental plaque in children with distal occlusion during orthodontic treatment. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2013; 8: 54-8. (in Russian)
 7. Mironov A.Yu., Shepelin I.A. Biofilms: A bacteriologist's handbook [Bioplyonki: Spravochnik bakteriologa]. Moscow: OOO «Tipografiya-Kopiring»; 2021. (in Russian)
 8. Kharseeva G.G., Frolova Ya.N., Mironov A.Yu. Biofilms of pathogenic bacteria: biological properties and role in the chronicity of the infectious process. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2015; 135(4): 346-54. (in Russian)
 9. Chesnokova M.G., Chesnokov V.A., Mironov A.Yu. Evaluation of the biofilm surface of clinical strains of yeast-like fungi on dentures using scanning electron microscopy and laser interference microscopy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2024; 69(6): 278-85. (in Russian)
 10. Chesnokova M. G., Chesnokov V. A., Mironov A. Yu. Application of scanning electron microscopy to study the biofilms of *Candida albicans* on the surface of base plastics of removable orthopedic structures. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2019; 64(5): 308-13. (in Russian)
 11. Chesnokova M.G., Chesnokov V.A., Mironov A.Yu., Blesman A.I., Polonyankin D.A. Analysis of the microrelief of the *Candida albicans* biofilm of base plastics using laser modulation interference microscopy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2022; 67(7): 407-13. (in Russian)
 12. Caballero K.P., Karel S.F., Register R.A. Biosynthesis, and characterization of hydroxybutyratehydroxycaproate copolymers. *International journal of biological macromolecules.* 1995; 17: 86-92.
 13. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms clinically relevant microorganisms. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15 (2): 167-93.
 14. Rimondini L., Fare S., Brambilla E. The effect of surface roughness on early in vivo plaque colonization on titanium. *J. Periodontol.* 1997; 68: 556.
 15. Rimondini L., Cerroni L., Carrassi A., Torricelli P. Bacterial colonization of zirconia ceramic surfaces: an in-vitro and an in-vivo study. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 2002; 17: 793-8.
 16. Quirynen M., Bollen C.M. The influence of surface roughness and surface-free energy on supra- and subgingival plaque formation in man. *J. Clin. Periodontol.* 1995; 22: 1-14.
 17. Chesnokova M.G., Chesnokov V.A., Zherebtsov V.V., Mironov A.Yu. Analysis of the state of the oral mucosa of patients with candidal stomatitis and the microbiome of the surface of removable dentures during orthopedic rehabilitation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2024; 69 (12): 693-9. (in Russian)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Давидович Н.В.¹, Галиева А.С.¹, Кукалевская Н.Н.¹, Сабанаев М.А.¹, Вайгачев И.В.²,
Башилова Е.Н.¹, Бажукова Т.А.¹



<https://elibrary.ru/psikwo>

ГЕНЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ ОРАЛЬНЫХ СТРЕПТОКОККОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ

¹ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава РФ, 163000, г. Архангельск, Россия;

²ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента России, 121359, г. Москва, Россия

Оральные стрептококки, инициируя процесс микробной сукцессии и создания сложного микробного консорциума, обеспечивают колонизацию поздних и некоторых пародонтопатогенных видов микроорганизмов, могут являться резервуаром генетических детерминант устойчивости.

Цель исследования: оценка распространенности генов антибиотикорезистентности у клинических изолятов оральных стрептококков при хроническом пародонтите.

Материал и методы. 364 клинических изолятов стрептококков выделены из смыков зубодесневого/пародонтального кармана у пациентов с хроническим пародонтитом и интактным пародонтом. Видовая идентификация стрептококков проведена с помощью микробиологического анализатора «BactoSCREEN» на базе масс-спектрометра MALDI-ToF. Гены резистентности ermB, mef, tetM детектированы методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. У пациентов с хроническим пародонтитом наиболее часто выделялись *Streptococcus gordonii* (*S. gordonii* и *S. sanguinis*), *S. mitis*, тогда как у пациентов с интактным пародонтом преобладали изоляты филогенетической группы *S. salivarius* (*S. salivarius* и *S. vestibularis*) и, в равной степени, *S. mitis*. Все изоляты стрептококков в группе хронического пародонтита имели хотя бы одну детерминанту устойчивости. Наиболее частыми носителями генов резистентности у пациентов с хроническим пародонтитом являлись *S. pneumoniae* (56,25% изолятов ermB⁺) и группа *S. gordonii* (48,0% изолятов tetM⁺), среди которых встречалась комбинация всех трёх определяемых генов. У пациентов с интактным пародонтом наибольшим количеством детерминант устойчивости обладала группа *S. mitis*.

Заключение. Более высокая частота встречаемости генов резистентности стрептококков у пациентов с хроническим пародонтитом согласуется с данными предыдущих исследований и может свидетельствовать об адаптации бактерий под селективным давлением антибиотиков, а также способствовать переносу генов другим бактериям, колонизирующими те же локусы организма, но обладающих более высоким патогенным потенциалом.

Ключевые слова: оральные стрептококки; гены резистентности ermB, mef, tetM; пародонтопатогены; хронический пародонтит

Для цитирования: Давидович Н.В., Галиева А.С., Кукалевская Н.Н., Сабанаев М.А., Вайгачев И.В., Башилова Е.Н., Бажукова Т.А. Гены резистентности клинических изолятов оральных стрептококков при хроническом пародонтите. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (5): 359-364.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-359-364>

EDN: PSIKWO

Для корреспонденции: Давидович Наталья Валерьевна, канд. мед. наук, доц. каф. клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики; e-mail: nvdavidovich@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке «Внутреннего конкурса грантов для молодых ученых по приоритетным направлениям развития ФГБОУ ВО СГМУ г. Архангельск» № 162 от 05.02.2021, проект «Мониторинг формирования антибиотикорезистентности микробных биотопов полости рта и оптимизация патогенетических подходов в лечении воспалительных заболеваний пародонта».

Поступила 30.01.2025

Принята к печати 10.04.2025

Опубликовано 25.04.2025

Davidovich N.V.¹, Galieva A.S.¹, Kukalevskaya N.N.¹, Sabanaev M.A.¹, Vaigachev I.V.², Bashilova E.N.¹, Bazhukova T.A.¹

RESISTANCE GENES OF CLINICAL ISOLATES OF ORAL STREPTOCOCCI IN CHRONIC PERIODONTITIS

¹FSBEI HE Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 163000, Arkhangelsk, Russia;

²FSBI CPE Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russia

Oral streptococci, initiating the process of microbial succession and creation of a complex microbial consortium, provide colonization of late and some periodontopathogenic species of microorganisms, and can also be one of the reservoirs of genetic determinants of resistance.

The aim of our study was to assess the prevalence of antibiotic resistance genes in clinical isolates of oral streptococci in chronic periodontitis.

Material and methods. A total of 364 microbial streptococcal isolates were isolated from washings of the periodontal pocket of patients with chronic periodontitis and intact periodontium. Species identification of streptococci was carried out using the BactoSCREEN microbiological analyzer based on the MALDI-ToF mass spectrometer. Resistance genes ermB, mef, tetM were isolated by real-time

PCR.

Results. In patients with chronic periodontitis, *S. gordonii* (*S. gordonii* and *S. sanguinis*) and *S. mitis* were the most frequently isolated, whereas in patients with intact periodontium, isolates of the *S. salivarius* phylogenetic group (*S. salivarius* and *S. vestibularis*) and, to an equal extent, *S. mitis* predominated. All streptococcal isolates in the chronic periodontitis group had at least one resistance determinant. The most frequent carriers of resistance genes in patients with chronic periodontitis were *S. pneumoniae* (56.25% of *ermB*⁺ isolates) and the *S. gordonii* group (48.0% of *tetM*⁺ isolates), among which a combination of all three determined genes was found. In patients with intact periodontium, the *S. mitis* group had the greatest number of resistance determinants.

Conclusion. The higher frequency of streptococcal resistance genes in patients with chronic periodontitis is consistent with previous studies and may indicate bacterial adaptation under the selective pressure of antibiotics, as well as facilitate gene transfer to other bacteria colonizing the same loci of the macroorganism, but possessing a higher pathogenic potential.

Key words: oral streptococci; *ermB*, *mef*, *tetM* resistance genes; periodontopathogens; chronic periodontitis

For citation: Davidovich N.V., Galieva A.S., Kukalevskaya N.N., Sabanaev M.A., Vaigachev I.V., Bashilova E.N., Bazhukova T.A. Resistance genes of clinical isolates of oral streptococci in chronic periodontitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (5): 359-364 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-359-364>

EDN: PSIKWO

For correspondence: Davidovich N.V., candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Clinical Biochemistry, Microbiology and Laboratory Diagnostics; e-mail: nvdavidovich@gmail.com

Information about authors:

Davidovich N.V.,	https://orcid.org/0000-0002-6414-9870 ;
Galieva A.S.,	https://orcid.org/0000-0002-7037-7730 ;
Kukalevskaya N.N.,	https://orcid.org/0000-0003-3371-1485 ;
Sabanaev M.A.,	https://orcid.org/0000-0001-5642-3019 ;
Vaigachev I.V.,	https://orcid.org/0009-0006-9535-120X ;
Bashilova E.N.,	https://orcid.org/0000-0002-9247-6633 ;
Bazhukova T.A.,	https://orcid.org/0000-0002-7890-2341 .

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. This work was financially supported by the «Internal competition of grants for young scientists in priority areas of development of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, NSMU, Arkhangelsk» № 162 dated 02/05/2021, the project «Monitoring the formation of antibiotic resistance of microbial biotopes of the oral cavity and optimization of pathogenetic approaches in the treatment of inflammatory periodontal diseases».

Received 30.01.2025

Accepted 10.04.2025

Published 25.04.2025

Введение. Полость рта представляет уникальную и многогранную среду обитания бактерий с обилием экологических ниш, обусловленных наличием различных поверхностей для колонизации, колебаниями параметров внутренней среды полости рта (температура, pH, окислительно-восстановительный потенциал, доступность питательных веществ), которые в сочетании с поведенческими факторами организма-хозяина (гигиена полости рта, характер питания, курение), генетической предрасположенностью, формируют состав резидентных микробных сообществ [1].

Первыми колонизаторами полости рта являются различные виды стрептококков, которые, формируя микробные биоценозы, выступают как микроорганизмы-комменсалы, стимулирующие иммунный ответ за счет колонизационной резистентности, например, штаммы *Streptococcus salivarius* подавляют образование биопленки *S. pyogenes* и *S. mutans*, адгезию *Candida albicans*. Метагеномный анализ показал, что *Streptococcus* является преобладающим родом у пациентов с гингивитом и другими воспалительными заболеваниями пародонта [2].

Оральные стрептококки, инициируя процесс микробной сукцессии и создания сложного микробного консорциума, обеспечивают колонизацию поздних и некоторых пародонтопатогенных видов микроорганизмов, таких как *Actinomyces*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Neisseria*, причем в дополнение к ранней колонизации

в основе биопленки *Streptococcus* spp. обнаружены радиально в самом внешнем слое биопленки, обеспечивая микросреду для строгих анаэробов, потребляя присутствующий кислород [3]. Стрептококки могут ассоциироваться с развитием одонтогенных инфекций, инфекционного эндокардита, пневмонии, воспалительных заболеваний кишечника, инфекционно-токсического шока (у иммунокомпетентных пациентов) [4].

Широкое назначение антимикробных препаратов (АМП) в общей врачебной практике и практике врача-стоматолога создает условия для накопления и горизонтальной передачи детерминант резистентности в различные популяции микроорганизмов. Наиболее часто встречающимися в полости рта генами резистентности являются гены, кодирующие устойчивость к тетрациклину (*tet*) и макролидам (*erm* или *mef*). Гены *tet* обеспечивают устойчивость к тетрациклину, к родственным АМП и делятся на группы в зависимости от их способа действия и генетического родства. Устойчивость к макролидам может быть обусловлена метилированием рибосомы, обычно кодируемой генами, называемыми эритромициновой рибосомальной метилазой (*erm*), или оттоком макролида (кодируемым *mef*). Одним из резервуаров генетических детерминант устойчивости являются оральные стрептококки [5, 6].

Цель исследования: оценка распространенности генов антибиотикорезистентности у клинических изолятов оральных стрептококков при хроническом паро-

донтите.

Материал и методы. Проведено комплексное стоматологическое обследование 82 пациентов мужского и женского пола от 18 до 45 лет (молодой возраст по ВОЗ), из которых 54 пациента с установленным диагнозом «хронический пародонтит» (по МКБ-10 - K05.3) и 28 лиц с интактным пародонтом (группа сравнения). Дизайн исследования – поперечный. Каждый пациент ознакомлен с процедурой проведения исследования и каждым респондентом подписано добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 8/11 от 28.11.2018 г.).

Критериями включения в исследование являлись: письменное информированное согласие, возраст от 18 до 45 лет, установленный диагноз «хронический пародонтит», отсутствие приема АМП в течение последних 6 месяцев, удовлетворительный уровень гигиены полости рта.

Критерии невключения: отсутствие информированного согласия пациента, возраст до 18 лет и старше 45 лет.

Критерии исключения: другие воспалительные заболевания полости рта, прием АМП в течение последних 6 месяцев.

Материалом исследования служило отделяемое пародонтального (зубодесневого) кармана, собираемое с помощью бумажного абсорбирующего штифта в ходе стоматологического обследования. Полученные образцы с транспортной средой Стюарта (Condalab, Испания) доставлялись в лабораторию в термоконтейнере в течение 1-2 часов.

Для культурального метода использованы дифференциально-диагностические среды: агар с сердечно-мозговым экстрактом и кровяной агар (Condalab, Испания). Видовая идентификация выделенных микроорганизмов проведена на микробиологическом анализаторе «BactoSCREEN» на базе масс-спектрометра MALDI-TOF (ООО «Литех», Россия).

Молекулярно-генетическое исследование клини-

ческих изолятов стрептококков проведено с целью детекции генов резистентности к тетрациклину и макролидам. Выделение нуклеиновых кислот проведено с помощью набора реагентов «ДНК-экспресс» (ООО «Литех», Россия). На амплификаторе «ДТлайт-48» (ООО «ДНК-технология», Россия) проведена ПЦР в режиме реального времени с использованием набора реагентов «Резистом.ErmB», «Резистом.tetM» и «Резистом.Mef» («Литех», Россия).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета программ для статистической обработки данных STATA v.14 (College Station, TX: StataCorp LP., США). Категориальные переменные представлены в виде долей (в %) и абсолютных чисел (n), для оценки достоверности различий между группами использован критерий χ^2 Пирсона. Различие между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты. В ходе исследования получены и идентифицированы 364 клинических изолятов стрептококков, из них *S. mitis* - 82 штамма, *S. pneumoniae* - 42 штамма, *S. oralis* - 35 штаммов, *S. peroris* - 11 штаммов, *S. parasanguinis* - 33 штамма, *S. gordonii* - 52 штамма, *S. sanguinis* - 48 штаммов, *S. salivarius* - 33 штамма, *S. vestibularis* - 28 штаммов. Среди всех клинических изолятов преобладала филогенетическая группа *S. mitis*, включающая в себя *S. mitis*, *S. pneumoniae*, *S. oralis*, *S. peroris*, *S. parasanguinis*.

В группе пациентов с хроническим пародонтитом выделен и идентифицирован 241 клинический изолят оральных стрептококков, в группе с интактным пародонтом – 123 клинических изолятов. У пациентов с интактным пародонтом преобладали штаммы филогенетической группы *S. salivarius* (*S. salivarius* 22,8% и *S. vestibularis* 22,8%) и *S. mitis* (*S. mitis* 22,8%), у пациентов с хроническим пародонтитом наиболее часто выделялись *S. gordonii* (*S. gordonii* 21,6% и *S. sanguinis* 19,1%) и в равной степени *S. mitis* (*S. mitis* 22,4%) (табл. 1).

Таблица 1

Виды оральных стрептококков у пациентов с хроническим пародонтитом и лиц с интактным пародонтом

Вид	Хронический пародонтит, 241 изолят		Интактный пародонт, 123 изолят	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>S. mitis</i>	54	22,4	28	22,7
<i>S. pneumoniae</i>	32	13,3	10	8,1
<i>S. oralis</i>	22	9,1	13	10,6
<i>S. peroris</i>	6	2,5	5	4,1
<i>S. parasanguinis</i>	24	9,9	9	7,3
<i>S. gordonii</i>	52	21,6	0	0
<i>S. sanguinis</i>	46	19,1	2	1,6
<i>S. salivarius</i>	5	2,1	28	22,8
<i>S. vestibularis</i>	0	0	28	22,8

У всех клинических изолятов стрептококков определены гены устойчивости к макролидам (*ermB*, *mef*) и тетрациклину (*tetM*). У пациентов с хроническим пародонтитом наиболее часто выявлялся ген устойчивости к тетрациклину *tetM* – 101 штамм (41,9%), тогда как гены устойчивости к макролидам *ermB* и *mef* выявлены у 83 (34,4%) и у 76 штаммов (31,5%), соответственно. Среди пациентов с интактным пародонтом преобладал

ген *ermB* – у 27 штаммов (21,9%), гены *mef* и *tetM* выявлены в равном количестве штаммов (19 штаммов – 15,4%).

Среди клинических изолятов стрептококков от пациентов с хроническим пародонтитом наиболее часто встречалась комбинация генов устойчивости *ermB*⁺ и *mef*⁺ у 20 штаммов (8,3%), тогда как гены сочетанной устойчивости к макролидам и тетрациклину выявлены

у 8 штаммов (3,3%) – в комбинации *ermB⁺ tetM⁺* и у четырёх штаммов (1,7%) в комбинации *ermB⁺ mef⁺ tetM⁺*. Среди лиц с интактным пародонтом комбинации генов устойчивости не выявлены.

При анализе генов устойчивости оральные стрептококки разделены на подгруппы в соответствии с филогенетической классификацией (группы *S. mitis*, *S. gordonii* и *S. salivarius*), *S. pneumoniae*, относящийся к филогенетической группе *S. mitis*, имел различия с остальными представителями данной группы по встречающимся генам, поэтому описан отдельно.

Наиболее частыми носителями генов резистентности у пациентов с хроническим пародонтитом были *S. pneumoniae* (56,25% изолятов *ermB⁺*) и группа *S. gordonii* (48,0% изолятов *tetM⁺*). Сочетание генов устой-

чивости *ermB⁺ mef⁺* было обнаружено в подгруппе *S. mitis* (10,4% изолятов) и у *S. pneumoniae* (18,75% изолятов), тогда как комбинация *ermB⁺ mef⁺ tetM⁺* среди всех оральных стрептококковых изолятов была выявлена только у 4 изолятов подгруппы *S. gordonii*. Из небольшого количества выделенных изолятов подгруппы *S. salivarius*, 60,0-100,0% изолятов обладали носительством хотя бы одного из определяемых генов лекарственной устойчивости (табл. 2).

У лиц с интактным пародонтом гены резистентности выявлялись не у всех штаммов оральных стрептококков. Ген *tetM* не выявлен в подгруппах *S. pneumoniae* и *S. gordonii*, ген *mef* – в подгруппе *S. pneumoniae*. Все клинические изоляты подгруппы *S. gordonii* несли гены *ermB* и *mef*.

Таблица 2

Гены резистентности к макролидам (*ermB* и *mef*) и тетрациклину (*tetM*) оральных стрептококков от пациентов с хроническим пародонтитом и лиц с интактным пародонтом

Вид	<i>ermB</i>		<i>mef</i>		<i>tetM</i>	
	ХП	Интактный пародонт	ХП	Интактный пародонт	ХП	Интактный пародонт
<i>S. mitis</i>						
<i>S. oralis</i>	32 (30,2%)	12 (21,8%)	26 (24,5%)	9 (16,4%)	41 (38,7%) ¹	8 (14,5%)
<i>S. peroris</i>						
<i>S. parasanguinis</i>						
<i>S. pneumoniae</i>	18 (56,25%) ²	1 (10,0%)	13 (40,6%) ³	0 (0%)	9 (28,1%) ⁴	0 (0%)
<i>S. gordonii</i>						
<i>S. sanguinis</i>	28 (28,6%) ⁵	2 (100%)	34 (34,7%) ⁶	2 (100%)	47 (48,0%) ⁷	0 (0%)
<i>S. salivarius</i>	5 (100%)	12 (21,4%)	3 (60,0%)	8 (14,3%)	4 (80,0%) ⁸	11 (18,6%)
<i>S. vestibularis</i>						

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые уровни достоверности различий по встречаемости генов резистентности стрептококков при хроническом пародонтите: ¹*p*=0,030; ²*p*=0,015; ³*p*=0,017; ⁴*p*=0,011; ⁵*p*=0,042; ⁶*p*=0,008; ⁷*p*=0,009, ⁸*p*=0,048 в сравнении с группой лиц с интактным пародонтом.

Обсуждение. Комменсальные стрептококки являются ведущей составляющей полимикробного сообщества полости рта, модулирующей его гомеостаз. Род *Streptococcus* насчитывает около 72 идентифицированных видов, из которых, по крайней мере, 36 выделены из организма человека, при этом 18 видов колонизируют полость рта. Род разделен на 8 групп: *mitis*, *sanguinis*, *anginosus*, *salivarius*, *downei*, *mutans*, *pyogenes*, *bovis*. В род входят комменсальные виды микроорганизмов и патогены, такие как *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*. Многие оральные стрептококки, считающиеся комменсалами, такие как *S. mitis*, *S. parasanguinis*, *S. salivarius*, способны вызывать заболевания: бактериемию и эндокардит, в особенности у иммунокомпетированных пациентов [7].

Учитывая неоднородность тканей, метаболитов и питательных веществ в полости рта, виды стрептококков различаются по биотопам полости рта. При исследовании отдельного зубодесневого/пародонтального кармана у пациентов с хроническим пародонтитом и лиц с интактным пародонтом, удалось выделить и идентифицировать представителей 3 филогенетических групп: *S. mitis* (*S. mitis*, *S. pneumoniae*, *S. oralis*, *S. peroris*, *S. parasanguinis*), *S. gordonii* (*S. gordonii*, *S. sanguinis*), *S. salivarius* (*S. salivarius*, *S. vestibularis*). Стрептококки группы *mitis* составляют основу микробиоты полости рта, что подтверждается в нашем исследова-

нии: как в группе пациентов с хроническим пародонтитом, так и в группе лиц с интактным пародонтом это наиболее встречающиеся клинические изоляты.

Спектр микробных взаимодействий в структуре биоценоза полости рта чрезвычайно велик: физические, химические, синергические или антагонистические. Особое значение имеют взаимодействия оральных стрептококков, как ранних колонизаторов полости рта, с поздними колонизаторами. У большинства оральных стрептококков присутствуют на клеточной стенке антигены I/II (AgI/II), относящиеся к семейству адгезинов, распознающие несколько белков хозяина, тем самым облегчая образование сахарозо-независимой биопленки, агрегацию тромбоцитов, инвазию тканей и взаимодействие с иммунокомпетентными клетками. В нашем исследовании у пациентов с хроническим пародонтитом наиболее часто выделялась подгруппа *S. gordonii* (*S. gordonii* и *S. sanguinis*), тогда как в группе лиц с интактным пародонтом данные представители выделялись в меньшей степени. В исследованиях J. Abranches и соавторов [7] показано, что белки *S. gordonii* AgI/II облегчают взаимодействие с оральными видами *Actinomyces* и *P. gingivalis*, что позволяет пародонтопатогенам проникать в дентинные канальцы, способствуя развитию и прогрессированию заболеваний пародонта. Другой вид, с которым часто ассоциируется *S. gordonii*, – *Fusobacterium nucleatum*. Коагрегация не только при-

водит к изменениям транскрипции внутри обеих бактерий, но влияет на их выживание в макрофагах и снижает экспрессию провоспалительных цитокинов и, влияет на вирулентность бактерий и их персистенцию в организме хозяина [9]. Стреptококки обладают выраженным иммуномодулирующими эффектами, в частности, путем снижения выработки провоспалительных цитокинов. Ассоциированный с пародонтопатогенами *S. gordonii* может подавлять секрецию IL-6 и IL-8 в эпителиальных клетках, тем самым снижая колонизацию пародонтопатогенов.

Другие комменсальные виды, такие как *S. salivarius* или *S. mitis*, способствуют сбалансированному иммунному статусу, ослабляя провоспалительные иммунные реакции по отношению к себе, а также к патогенным видам [7]. В нашем исследовании у лиц с интактным пародонтом преобладали штаммы филогенетической группы *S. salivarius* и *S. mitis*. *S. mitis* может способствовать высвобождению антимикробного катионного пептида человеческого β -дефензина 2, не оказывающего влияния на *S. mitis*, но влияющего на другие бактерии [4] и тем самым противодействующего колонизации патогенными видами.

Многими исследователями полость рта рассматривается как ведущий резервуар генов резистентности, а комменсальные стрептококки могут обмениваться R-генами с другими бактериями, колонизирующими те же локусы организма, но обладающими более высоким патогенным потенциалом. Стреptококки обладают способностью адгезироваться к компонентам пелликулы, к другим бактериям через белки-адгезины, экспрессирующиеся на поверхности клеток, и вместе с другими микроорганизмами полости рта образуют смешанные биопленки [10]. В этих биопленках различные виды микроорганизмов располагаются в непосредственной близости, что часто приводит к установлению взаимодействий: система кворум-сенсинга и обмен генами патогенности и устойчивости к АМП [11].

Несмотря на то, что β -лактамные АМП являются препаратами выбора для лечения многих воспалительных заболеваний пародонта, макролиды и линкозамиды являются альтернативными АМП для пациентов с аллергией на β -лактамы. Для лечения заболеваний полости рта ранее широко использовался тетрациклин. Поэтому резистентность к не- β -лактамным препаратам стала серьезной клинической проблемой [12].

Ген *tetM*, член семейства *tet*, кодирующий рибосомальный защитный белок, обеспечивающий устойчивость к тетрациклину, наиболее распространенный R-ген, присутствующий у 41,9% клинических изолятов у лиц с хроническим пародонтитом. Эти данные совпадают с данными предыдущих исследований, показывающих ген *tet* наиболее распространенным геном в микробиоте полости рта [10] и присутствующим в преобладающем числе образцов слюны и отделяемого зубодесневых карманов [11]. Ген *tet* присутствует на транспозонах семейства Tn916/Tn1545 [12], обычно содержащих ген *ermB* из семейства *erm*, придающий устойчивость к макролидам посредством метилирования рибосомы [5]. В нашем исследовании ген *ermB* - второй по распространенности R-ген (34,4%) и встречался одновременно с *tetM* у 3,3% клинических изолятов, причем наиболее часто носителями данных

генов являлись представители филогенетической группы *S. gordonii*. Вероятно, данные стрептококки, ассоциируясь с пародонтопатогенными бактериями в составе биопленок полости рта, могут являться одним из ключевых резервуаров генов резистентности при хроническом пародонтите. Как и *S. pneumonia*, являющийся в нашем исследовании наиболее распространенным клиническим изолятом с наличием генов устойчивости к макролидам *ermB* и *tetM* у пациентов с хроническим пародонтитом, что можно объяснить адаптацией бактерий под селективным давлением АМП, примером которого может послужить высокая частота применения макролидов в клинической практике. Высокая распространенность генов *ermB*, *tetM*, *tetM* согласуется с данными исследований, показывающих, что бактериальная нагрузка в субgingивальных биопленках у пациентов с хроническим пародонтитом выше по сравнению с лицами с интактным пародонтом [13], что может свидетельствовать о более высокой частоте применения АМП, в том числе не только для лечения заболеваний полости рта именно в данной группе.

Наши данные подтверждают, что оральные комменсальные стрептококки несут разнообразный набор генов антибиотикорезистентности. Это имеет важное клиническое значение и вызывает беспокойство по ряду причин. Во-первых, имеется достаточно доказательств меж- и внутриродового переноса микробных генов в полости рта: перенос микробных генов между различными родами является двунаправленным; это показано между *S. gordonii* и *Enterococcus faecalis* в корневых каналах [14]. Присутствуя в одной и той же нише, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. gordonii* могут предоставлять *Streptococcus pneumoniae* «новые гены».

Заключение. Перенос генов между видами способствует активации патогенности указанных выше представителей и выявляемые профили резистентности некоторых стрептококков можно использовать в качестве маркёров риска возникновения резистентности в другой популяции бактерий, например, *Streptococcus ryogenes*. Оральные стрептококки могут не только являться резервуаром генов резистентности и обеспечивать их передачу, но и сами могут выступать в качестве патобионтов, способствуя развитию тяжелых инфекций вне полости рта: инфекционный эндокардит, пневмония, септициемия [15].

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-5, 7-12, 14-15 см. REFERENCES)

6. Давидович Н.В., Галиева А.С., Давыдова Н.Г., Малыгина О.Г., Кукалевская Н.Н., Симонова Г.В. и др. Спектр и детерминанты резистентности клинических изолятов оральных стрептококков. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(10): 632-7. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-10-632-637.
13. Арутюнян А.А., Царева Т.В., Ипполитов Е.В., Саркисян М.А., Пономарева А.Г. Распространенность устойчивости к антибиотикам среди штаммов бактерий, выделенных при хроническом пародонтите и у здоровых людей. *Российская стоматология*. 2023; 16(1): 19-23. DOI: 10.17116/rostmot20231601119.

REFERENCES

1. William G. W. The oral microbiome in health and disease.

- Pharmacological Research.* 2013; 69(1): 137-43. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.11.006.
2. Yoshizawa J.M., Schafer C.A., Schafer J.J., Farrell J.J., Paster B.J., Wong D.T. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013; 26: 781-91. DOI: 10.1128/CMR.00021-13.
3. Costalanga M., Herzberg M.C. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol. Lett.* 2014; 162(2): 22-38. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.08.017.
4. Bloch S., Hager-Mair F.F., Andrukhow O., Schaffer C. Oral streptococci: modulators of health and disease. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2024; 14: 1357631. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1357631.
5. Morales-Dorantes V., Dominguez-Perez R.A., Perez-Serrano R.M., Solis-Sainz J.C., Garcia-Solis P., Espinosa-Cristobal L.F. et al. The Distribution of eight antimicrobial resistance genes in Streptococcus oralis, Streptococcus sanguinis, and Streptococcus gordonii strains isolated from dental plaque as oral commensals. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2023; 8(11): 499. DOI: 10.3390/tropicalmed8110499.
6. Davidovich N.V., Galieva A.S., Davydova N.G., Malygina O.G., Kukalevskaya N.N., Simonova G.V. et al. Spectrum and resistance determinants of oral streptococci clinical isolates. *Klinicheskaya Laboratoriynaya Diagnostika.* 2020; 65 (10): 632-7. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-10-632-637. (in Russian)
7. Abranches J., Zeng L., Kajfasz J.K., Palmer S.R., Chakraborty B., Wen Z.T. et al. Biology of oral Streptococci. *Microbiol Spectr.* 2018; 6(5): 33-45. DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018.
8. Baty J.J., Stoner S.N., Scoffield J.A. Oral commensal Streptococci: gatekeepers of the oral cavity. *J. Bacteriol.* 2022; 204 (11): e0025722. DOI: 10.1128/jb.00257-22.
9. Liu T., Liu J., Liu J., Yang R., Lu X., He X. et al. Interspecies interactions between *Streptococcus Mutans* and *Streptococcus Agalactiae* *in vitro*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 344. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00344.
10. Brooks L., Narvekar U., McDonald A., Mullany P. Prevalence of antibiotic resistance genes in the oral cavity and mobile genetic elements that disseminate antimicrobial resistance: A systematic review. *Mol. Oral. Microbiol.* 2022; 37(4): 133-53. DOI: 10.1111/omi.12375.
11. Milanovic V., Aquilanti L., Tavoletti S., Garofalo C., Osimani A., De Filippis F. et al. Distribution of antibiotic resistance genes in the saliva of healthy omnivores, ovo-lacto-vegetarians, and vegans. *Genes (Basel).* 2020; 11(9): 1088. DOI: 10.3390/genes11091088.
12. Lancaster H., Bedi R., Wilson M., Mullany P. The maintenance in the oral cavity of children of tetracycline-resistant bacteria and the genes encoding such resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56(3): 524-31. DOI: 10.1093/jac/dki259.
13. Arutyunyan A.A., Tsareva T.V., Ippolitov E.V., Sarkisyan M.A., Ponomareva A.G. Prevalence of antibiotic resistance among bacterial strains isolated in chronic periodontitis and in healthy people. *Rossiyskaya stomatologiya.* 2023; 16(1): 19-23. DOI: 10.17116/rossostomat20231601119. (in Russian)
14. Sedgley C.M., Lee E.H., Martin M.J., Flannagan S.E. Antibiotic resistance gene transfer between *Streptococcus gordonii* and *Enterococcus faecalis* in root canals of teeth ex vivo. *J. Endod.* 2008; 34(5): 570-4. DOI: 10.1016/j.joen.2008.02.014.
15. Yumoto H., Hirota K., Hirao K., Ninomiya M., Murakami K., Fujii H. et al. The pathogenic factors from oral Streptococci for systemic diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(18): 4571. DOI: 10.3390/ijms20184571.

ОБОРУДОВАНИЕ



<https://elibrary.ru/avcheq>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Тимофеев А.В.¹, Колесникова Е.А.¹, Галимов Р.Р.¹, Архипкин А.А.²

ОПЕРАЦИОННЫЕ ПАРАМЕТРЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИМЕНЯЮЩИХСЯ В РОССИИ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИМ АНТИГЕНАМ ОСТРОВКОВЫХ КЛЕТОК

¹Российская детская клиническая больница (РДКБ) – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ (Пироговский Университет), 119571, Москва, Россия;

²ООО «Научный Центр ЭФиС», 105037, Москва, Россия

Антитела к цитоплазматическим антигенам островковых клеток (Islet Cell Antibodies, ICA) – один из основных серологических маркеров сахарного диабета 1 типа (СД1) – заболевания, обусловленного аутоиммунной деструкцией β -клеток в островках поджелудочной железы. В России применяется несколько тест-систем (ТС) для определения ICA. Операционные параметры этих ТС различаются и, следовательно, различается их клиническая значимость.

Цель – установить операционные параметры четырёх ТС для определения ICA, применяемых в России: Medizym ICAscreen, ICA-iif-hp, ImmunoGlo AntiIslet Cell Antibody и Isletest-ICA ELISA.

Материал и методы. Для оценки диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС) и других операционных параметров ТС протестировали ICA в 1314 сыворотках пациентов с впервые выявленным СД1 и в 447 сыворотках здоровых лиц. Операционные параметры ТС оценивали по таблицам сопряжённости признаков и по характеристическим кривым (Receiver Operating Characteristic curves).

Результаты. ДЧ и ДС Medizym ICAscreen, ICA-iif-hp, ImmunoGlo AntiIslet Cell Antibody и Isletest-ICA ELISA составили, соответственно, 87 и 100%; 92,6 и 98,9%; 81,5 и 75,9% и 6,1 и 87,8%.

Заключение. Поскольку ТС Medizym ICAscreen и ICA-iif-hp обладают высокими ДЧ и ДС, их можно использовать как для скрининга и ранней диагностики, так и для подтверждающей и дифференциальной диагностики СД1. ТС ImmunoGlo AntiIslet Cell Antibody имеет высокую ДЧ, но невысокую ДС, поэтому её целесообразно использовать преимущественно для подтверждающей диагностики СД1. ТС Isletest-ICA ELISA имеет очень низкую ДЧ и невысокую ДС, и её не рекомендуется использовать в клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет; сахарный диабет 1 типа; дифференциальный диагноз; антитела к островковым клеткам; тест-система; операционные параметры; непрямая реакция иммунофлюоресценции; иммуноферментный анализ

Для цитирования: Тимофеев А.В., Колесникова Е.А., Галимов Р.Р., Архипкин А.А. Операционные параметры и клиническая значимость применяющихся в России тест-систем для определения антител к цитоплазматическим антигенам островковых клеток. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (5): 365-375.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-365-375>

EDN: AVCHEQ

Для корреспонденции: Тимофеев Алексей Валентинович, руководитель диабетологической группы клинико-диагностической лаборатории РДКБ – филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ (Пироговский Университет); e-mail: alvaltim@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Тимофеев А.В., Колесникова Е.А. и Галимов Р.Р. участвуют в изготовлении тест-системы ICA-iif-hp в РДКБ.

Финансирование. Исследование проведено на средства РДКБ и ООО НЦ ЭФиС.

Поступила 18.01.2025

Принята к печати 05.03.2025

Опубликовано 25.04.2025

Timofeev A.V.¹, Kolesnikova E.A.¹, Galimov R.R.¹, Arkhipkin A.A.²

PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND CLINICAL VALUE OF ISLET CELL ANTIBODY ASSAYS USED IN RUSSIA

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²SC EFiS LLC, Moscow, Russia

Islet cell antibodies (ICA) is one of the main serological markers of type 1 diabetes (T1D), the disease caused by autoimmune destruction of pancreatic β -cells. Several ICA assays are currently being used in Russia. As these assays differ in performance characteristics, they have different clinical values.

Purpose. To estimate performance characteristics of the four ICA assays used in Russia: Medizym ICAscreen, ICA-iif-hp, ImmunoGlo AntiIslet Cell Antibody Kit, and Isletest-ICA ELISA.

Material and methods. Diagnostic sensitivity (DS_e) and specificity (DS_p), and other measures of assay performance were assessed by testing ICA in sera samples of 1314 patients with new-onset T1D and 447 subjects without the disease. Performance measures were calculated with contingency tables for qualitative data and with receiver operator curves for quantitative data.

Results. DSe and DS_p of Medizym ICAscreen, ICA-iif-hp, ImmunoGlo AntiIslet Cell Antibody Kit, and Isletest-ICA ELISA assays were 87 and 100%; 92.5 and 98.2%; 81.5 and 75.9%, and 6.1 and 87.8%, respectively.

Conclusion. Medizym ICAscreen and ICA-iif-hp assays exhibit high DSe and DS_p and may be used for T1D screening and early diagnostics as well as for T1D confirmation and differential diagnosis between the T1D and other types of diabetes. The ImmunoGlo AntiIslet Cell Antibody Kit has high DSe but low DS_p and hence may be used preferentially for T1D confirmation. The Isletest-ICA ELISA has very low DSe and may not be recommended for clinical practice.

Key words: diabetes mellitus; type 1 diabetes mellitus; diagnostic test; islet cell antibody; assay; indirect fluorescent; Elisa; validity and reliability

For citation: Timofeev A.V., Kolesnikova E.A., Galimov R.R., Arkhipkin A.A. Performance characteristics and clinical value of islet cell antibody assays used in Russia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (5): 365-375 (in Russ).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-365-375>

EDN: AVCHEQ

For correspondence: Timofeev A.V., Head of Diabetology Group, Pathology Department, Russian Children's Clinical Hospital with the Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: alvaltim@gmail.com

Information about authors:

Timofeev A.V.,	https://orcid.org/0000-0002-6861-9630 ;
Kolesnikova E.A.,	https://orcid.org/0000-0002-8329-407X ;
Galimov R.R.,	https://orcid.org/0009-0001-1230-092X ;
Arkhipkin R.R.,	https://orcid.org/0000-0001-7814-8409 .

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests. A. Timofeev, E. Kolesnikova, and R. Galimov participate in manufacturing of the ICA-iif-hp test system at the Russian Children's Clinical Hospital.

Funding. The study was supported by the Russian Children's Clinical Hospital and SC EFiS LLC.

Received 18.01.2025

Accepted 05.03.2025

Published 25.04.2025

Введение. Сахарный диабет 1 типа (СД1) – тяжёлое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, обусловленной абсолютным дефицитом инсулина. Дефицит инсулина при СД1 вызван аутоиммунной деструкцией β -клеток островков поджелудочной железы (ПЖ). Лабораторными маркерами деструкции β -клеток служат сывороточные аутоантитела (АТ) к их антигенам, поэтому тесты на АТ являются важнейшим инструментом ранней, подтверждающей и дифференциальной диагностики СД1.

Первый тест на АТ, разработанный G.F. Bottazzo и соавт. [1] в 1974 году, был основан на непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ). В этом тесте антигеном служили смонтированные на предметных стёклах криостатные срезы ПЖ человека. На срезы наносили тестируемые сыворотки, затем конъюгат анти-АТ против иммуноглобулинов человека с флюоресценцией-изотиоцианатом. При анализе под люминесцентным микроскопом на срезах, покрытых АТ-позитивными сыворотками, на тёмном фоне экзокринной части ПЖ наблюдалась яркая флюоресценция цитоплазмы β -клеток и других клеток островков. Авторы назвали выявляемые в этом тесте АТ *антителами к островковым клеткам* (Islet Cell Antibodies, ICA). Тест выявлял ICA у 70-80% пациентов с впервые выявленным СД1 (ДЧ=70 - 80%) и всего у 1-5% здоровых людей (ДС=95 - 99%). Таким образом, ICA оказались чувствительным и специфичным серологическим маркером СД1.

НРИФ-тест G.F. Bottazzo вскоре был воспроизведён клинико-диагностическими лабораториями (КДЛ) разных стран. В России этот тест был освоен в начале 2000-х годов [2-4]. Поскольку далеко не все КДЛ могли получать ткань ПЖ человека, предпринимались попытки использовать ПЖ животных разных видов. Оказалось, что тесты с применением ПЖ обезьян близки по ДЧ и ДС к тесту с ПЖ человека [5].

Со временем выяснилось, что ICA, обнаруживаемые в НРИФ-тесте, являются «смесью» АТ к различным антигенам β -клеток – мишениям аутоиммунной реакции. К таким антигенам относятся, прежде всего, инсулин и ферменты, участвующие в его синтезе и экзоцитозе – глутаматдекарбоксилаза, тирозинфосфатаза и транспортёр цинка 8. Для выявления АТ к этим антигенам разработаны радиоиммунные, иммуноферментные и хемилюминесцентные ТС, в которых антигенами служат соответствующие рекомбинантные белки.

В настоящее время тесты на АТ к «конкретным» антигенам применяются шире, чем НРИФ-тест на ICA, по следующим причинам:

- для НРИФ-теста нужны криостатные срезы ПЖ, а их изготовление технически сложно, и для этого требуется криостатный микротом;

- не каждая КДЛ располагает люминесцентным микроскопом;

- поскольку интенсивность флюоресценции оценивается визуально, результат теста сильно зависит от квалификации сотрудника-микроскописта;

- ДЧ и ДС НРИФ-теста полностью определяются качеством антигенного субстрата (разнообразием и сохранностью молекул β -клеток в срезах ПЖ), а оно зависит от вида и возраста донора ПЖ и от метода изготовления срезов ПЖ. По этой же причине НРИФ-ТС на ICA трудно стандартизируются.

Тем не менее, НРИФ-тест на ICA сохраняет свою значимость, поскольку обладает достаточно высокими ДЧ и ДС. С помощью этого теста удается выявлять сыворотки, в которых отсутствуют АТ к инсулину, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе и транспортёру цинка 8, но имеются АТ к каким-то другим, неидентифицированным антигенам β -клеток [6]. Кроме того, НРИФ-ТС на ICA дешевле ТС на АТ к «конкретным» антигенам.

Разработаны иммуноферментные и хемилюминес-

центные ТС для выявления ICA, в которых антигеном служат очищенные белки островковых клеток ПЖ приматов [6] либо комбинации «конкретных» антигенов [7, 8].

В настоящее время ТС для определения ICA применяют в следующих целях:

- скрининг на латентный СД1 (доклинический период болезни) среди населения и ранняя диагностика СД1 у лиц из групп риска (например, у ближайших родственников больных) с целью предупреждения внезапной манифестации болезни и её острых осложнений – диабетического кетоацидоза и комы [9, 10];

- подтверждение диагноза СД1 [11];

- дифференциальный диагноз между СД1 и другими формами гипергликемии (СД 2 типа, моногенным СД, транзиторной и пограничной гипергликемией) [11-13];

- мониторинг аутоиммунной реакции против β -клеток в клинических испытаниях новых средств профилактики и терапии СД1 и в фундаментальных исследованиях этиологии и патогенеза этого заболевания.

Тест на ICA внесён в номенклатуру медицинских услуг, утверждённую Минздравом РФ, под кодом А12.06.020¹. В российских КДЛ используется несколько ТС для определения ICA, в том числе НРИФ-ТС и ТС на основе иммуноферментного анализа (ИФА). Операционные параметры этих ТС неодинаковы и, следовательно, неодинакова их клиническая значимость.

Цель работы: установить операционные параметры четырёх ТС для определения ICA, используемых в российских КДЛ, и сформулировать рекомендации по применению этих ТС.

Материал и методы. В период с 2017 по 2024 год тестировали ICA с помощью ТС, перечисленных в табл. 1, в сыворотках групп пациентов с максимальной вероятностью наличия СД1 (группы СД1) и групп лиц с максимальной вероятностью отсутствия СД1 (группы К, контрольные). Тестирование ICA проводили в соответствии с инструкциями изготовителей ТС. Использовали остаточные образцы сывороток, взятых у пациентов при плановых клинико-лабораторных обследованиях, поэтому разрешение этического комитета на проведение исследования не требовалось.

Критерии включения пациентов в группы СД1:

- возраст от 1 месяца до 18 лет, пол любой;
- клинический диагноз «сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный» (МКБ-10 E10.9 или E10.1), установленный в эндокринологическом стационаре по общепринятым критериям [11];
- длительность заболевания от момента постановки диагноза ≤ 3 месяца;
- перед госпитализацией наблюдался как минимум один симптом СД1 из следующих: полидипсия, полиурия, потеря веса;
- кетоз или кетоацидоз при госпитализации;
- инсулинотерапия назначена в первые 3 дня после постановки диагноза;
- до начала инсулинотерапии уровень глюкозы в плазме венозной крови ≥ 7 ммоль/л натощак или $\geq 11,1$ ммоль/л в любое время;
- уровень С-пептида натощак в сыворотке, измеренный

в стационаре до начала инсулинотерапии ≤ 200 пмоль/л.

Критерии включения пациентов в группы К:

- возраст любой, пол любой;

- отсутствие ближайших родственников с СД1;

- здоровый взрослый донор крови или практически здоровый пациент, проходивший лабораторное обследование в целях диспансеризации в амбулаторных или стационарных условиях или пациент с избыточным весом (индекс массы тела ≥ 28 кг/м²) или пациент с клиническим диагнозом «сахарный диабет 2 типа» (МКБ-10 E11), установленным в эндокринологическом стационаре или амбулаторно по общепринятым критериям [11], с длительностью заболевания не менее года от постановки диагноза, не получающий инсулинотерапию, с уровнем инсулина натощак в сыворотке ≥ 50 пмоль/л и/или с уровнем С-пептида натощак в сыворотке ≥ 800 пмоль/л или пациент с моногенным СД, доказанным при молекулярно-генетическом исследовании (МКБ-10 E13) или пациент с неонатальным СД (МКБ-10 P70.2) или пациент с гипергликемией, вызванной лечением глюкокортикоидами или пациент с гипогликемией органического генеза (МКБ-10 E16.2).

Рассчитаны следующие операционные параметры ТС:

- $D\chi$ – вероятность положительного результата теста у пациента с СД1;

- $D\bar{\chi}$ – вероятность отрицательного результата теста у пациента без СД1;

- PPR_D – предсказательная ценность положительного результата теста при его использовании в целях диагностики СД1 – вероятность того, что у пациента с положительным результатом теста действительно есть СД1;

- PPR_C – предсказательная ценность положительного результата теста при его использовании в целях скрининга на СД1 – вероятность того, что у произвольно взятого из популяции человека с положительным результатом теста есть СД1;

- $PPOR_D$ – предсказательная ценность отрицательного результата теста при его использовании в целях диагностики СД1 – вероятность того, что у пациента с отрицательным результатом теста действительно нет СД1;

- $PPOR_C$ – предсказательная ценность отрицательного результата теста при его использовании в целях скрининга на СД1 – вероятность того, что у произвольно взятого из популяции человека с отрицательным результатом теста нет СД1;

- KP_{II} – коэффициент правдоподобия положительного результата теста – отношение вероятности истинноположительного результата (положительного результата у пациента с СД1), к вероятности ложноположительного результата (положительного результата у пациента без СД1);

- KP_O – коэффициент правдоподобия отрицательного результата теста – отношение вероятности ложноотрицательного результата (отрицательного результата у пациента с СД1) к вероятности истинноотрицательного результата (отрицательного результата у пациента без СД1);

- DT_{KQ} – диагностическая точность качественного теста – вероятность того, что любой результат теста – истинный, то есть доля истинных результатов среди всех результатов теста в группе СД1 и в соответствующей группе К;

- DT_{KL} – диагностическая точность количественного

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017 г. N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (с изменениями и дополнениями от 16 апреля 2019 г., 5 марта, 24 сентября 2020 г.). <https://base.garant.ru/71805302, 06.01.2025>.

Таблица 1

Описание ТС, охарактеризованных в настоящем исследовании

Полное название	Краткое название	Изготовитель	Метод	Антигенный субстрат	Интерпретация результата	ДЧ и ДС по данным изготовителя, %	Аналитическая специфичность по данным изготовителя	Ссылки на литературу
Medizym® ICAscreen	ICAscreen	MEDIPAN GMBH, Германия	Мостиковый ИФА, полукаличесственный	Смесь белков островковых клеток примата	Индекс связывания <0,7: «» ^a ; 0,7-1: «±» ^b >1,0: «+» ^b	ДЧ 98,3 ДС 100	Нет перекрестной реакции с АТ к тиреопероксидазе, тиреоглобулину, тканевой трансглутаминазе, глиадину, антинуклеарными АТ	[6]
ICA-iif-hp	ICAhp	КДЛ РДКБ РНИМУ, Москва, Россия	НРИФ, качественный, полукаличесственный	Криостатные срезы ПЖ человека	Титр ICA <10 JDFU: «» ^г ≥10 JDFU: «+»	ДЧ 87,7-91,7 ДС 98,2-98,3	То же	[12, 13]
ImmunoGlo Antisllet Cell Antibody Kit	ImmunoGlo	IMMCO Diagnostics Inc., США	НРИФ, качественный, полукаличесственный	Срезы ПЖ обезьяны	Титр ICA <5 JDFU: «» ≥5 JDFU: «+»	ДЧ 50-80 ДС 98,3-99,75	То же	
Isletest™-ICA ELISA	Isletest	Biomerica, Inc., США	ИФА, качественный, полукаличесственный	Смесь белков панкреатических клеток	Индекс связывания <0,95: «» 0,95-1,05: «±» >1,05: «+»	Не указаны	То же	[2, 14-19]

Примечание. ^a – результат отрицательный, ^b – результат сомнительный (пограничный, «серая зона»), ^в – результат положительный, ^г – Juvenile Diabetes Foundation Unit, единица измерения титра ICA, предложенная Международным Фондом Юношеского Диабета.

теста – способность теста различать состояния «СД1 есть» и «СД1 нет»;

– F_{ICA} – частота выявления ICA в группе СД1 и в соответствующей группе К;

– ПостТВ – посттестовые вероятности СД1 при положительном и отрицательном результатах теста для различных претестовых вероятностей (ПртТВ) СД1.

ДЧ, ДС, ПЦПР_Д, ПЦПР_С, ПЦОР_Д, ПЦОР_С, ДТ_{КЧ}, КП_Д, КП_С и ПостТВ рассчитывали по таблицам сопряжённости признаков. В таблицы вносили качественные результаты тестов на ICA («1» – результат положительный, «0» – результат отрицательный) и бинарные данные о наличии СД1 («1» – СД1 есть, «0» – СД1 нет). При расчётах ПостТВ опирались на теорему Байеса. При расчётах ПЦПР_С, ПЦОР_С, и ДТ_{КЧ} распространённость СД1 среди населения считали равной 0,191% [20]. ДТ_{КЛ} оценивали по площадям под характеристическими кривыми (AUC, Area Under Receiver Operating Characteristic Curve). Для их построения использовали количественные (как непрерывные, так и дискретные) и качественные (бинарные) данные тестов на ICA. При интерпретации результатов оценки ДТ_{КЛ} использовали общепринятые критерии [21]:

AUC	ДТ _{КЛ}
≥0,9	очень высокая
0,8–0,89	высокая
0,7–0,79	приемлемая
0,6–0,69	низкая
<0,6	отсутствует.

Теоретические основы расчётов вышеперечисленных параметров и соответствующие формулы детально описаны в наших предыдущих публикациях [12, 13].

Оценили также конкордантность качественных ре-

зультатов определения ICA в одних и тех же пробах сыворотки с помощью ТС ICAscreen и ICAhp и с помощью ТС ICAhp и Isletest. Мерой конкордантности служила степень совпадения оценок (inter-rater agreement), численно выражаемая коэффициентом кappa [22]:

Каппа	Конкордантность
0,81–1	очень высокая
0,61–0,8	высокая
0,41–0,6	умеренная
0,21–0,4	низкая
<0,2	отсутствует.

Желаемую статистическую мощность оценок операционных параметров всех ТС задали следующим образом:

– нулевая гипотеза: F_{ICA} в группах СД1 и К не различаются;

– уровень значимости для двустороннего статистического *t*-теста (α)=0,05;

– вероятность ошибки II рода (β)=0,05.

Статистическая мощность оценок $= (1-\beta) = 0,95$ (95%).

Минимальная численность групп СД1 и К, обеспечивающая заданную статистическую мощность, рассчитанная по D. Machin и соавт. [23], составила по 57 пациентов в каждой группе. Нормальность распределений данных в группах проверяли методом Шапиро–Уилка. При статистическом описании данных, не подчиняющихся нормальному распределению, указывали их медиану (*Me*), 95% доверительный интервал (ДИ), минимальное (*Min*) и максимальное (*Max*) значения. Межгрупповые различия данных, не подчиняющихсяциальному распределению, анализировали с помощью критерия Манна–Уитни. F_{ICA} в группах СД1 и К сравнивали с помощью критерия "N-1" χ^2 для четырехпольных таблиц. Во всех случаях уровень значимости различий выбирали равным

5% (различия считали достоверными при вероятностях справедливости нулевых гипотез об отсутствии различий ($p \leq 0,05$). Для всех статистических расчётов, построения характеристических кривых и вычислений AUC использовали пакет статистических программ MedCalc® Statistical Software version 23.1.1 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2025).

Результаты. Демографические характеристики групп СД1 и К, а также F_{ICA} в этих группах представлены в табл. 2. Как следует из этой таблицы, для всех ТС F_{ICA} в группах СД1 и К достоверно различались. При этом для ТС Isletest получен парадоксальный результат: F_{ICA} в группе СД1 оказалась ниже, чем в группе К. Это объясняется отсутствием у данной ТС диагностической точности (см. ниже).

Таблица 2
Характеристики пациентов в группах СД1 и К

ТС	Группы пациентов	<i>n</i>	М/Ж (%/%)	Возраст, годы <i>Me</i> (ДИ); <i>Min</i> , <i>Max</i>	<i>P_B</i>	<i>N_{ICA+}</i>	<i>N_{ICA-}</i>	<i>F_{ICA}</i> , %	χ^2	<i>P_{FICA}</i>
ICAscreen	СД1	106	62/44 (58,5/41,5)	7,62 (5,7-9,22); 0,85, 17,93	0,809	92	14	86,79	166	< 0,001
	К	110	51/59 (46,4/53,6)	8,04 (6,1-9,94) 0,01, 65,94		0	110	0		
ICAhp	СД1	1314	679/635 (51,7/48,3)	8,73 (8,47-9,08); 0,15, 17,93	0,001	1217	97	92,62	1498	< 0,001
	К	447	227/220 (50,8/49,2)	10,13 (9-11,27) 0,01, 73		5	442	1,19		
ImmuGlo	СД1	262	142/120 (54,2/45,8)	8,39 (7,67-9,01); 0,8, 17,93	0,736	212	50	80,92	83	< 0,001
	К	68	30/38 (44,1/55,9)	9,23 (5,53-9,23) 0,01, 65,94		16	52	23,53		
Isletest	СД1	141	73/67 (51,8/48,2)	7,72 (6,42-9,043) 0,92, 17,93	0,728	5	136	3,55	5,66	0,0174
	К	96	50/46 (52,1/47,9)	8,04 (6,73-9,81) 0,95, 17,98		11	85	11,46		

Примечание. *n* – число пациентов; P_B – вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между *Me* возраста в группах СД1 и К; N_{ICA+} – количество ICA-положительных результатов в группе; N_{ICA-} – количество ICA-отрицательных результатов в группе; χ^2 – значение χ^2 с поправкой Йейтса; P_{FICA} – вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между F_{ICA} в группах СД1 и К.

Значения операционных параметров ТС представлены в табл. 3. Характеристические кривые и AUC соответствующих тестов показаны на рис. 1. Результаты

расчётов ПостТВ представлены в табл. 4. Результаты оценки конкордантности ТС ICAscreen и ICAhp и ТС ICAhp и Isletest представлены в табл. 5.

Таблица 3
Операционные параметры ТС

ТС	ДЧ (ДИ), %	ДС (ДИ), %	ПЦПР _д (ДМ), %	ПЦПР _с (ДИ), %	ПЦОР _д (ДИ), %	ПЦОР _с (ДИ), %	ДТ _{кп} (ДИ), %	КП _п (ДИ)	КП _о (ДИ)
ICAscreen	86,8 (78,8-92,6)	100 (96,7-100)	100 (96,1-100)	100 (96-100)	88,7 (82,8-92,8)	99,98 (99,95-99,98)	99,98 (98,3-100)	∞	0,13 (0,1-0,2)
ICAhp	92,6 (91,1-94,0)	98,9 (97,4-99,6)	99,6 (99,0-99,8)	13,7 (6,2-27,5)	82,0 (79,0-84,7)	99,99 (99,98-99,99)	94,2 (93,0-95,3)	82,8 (34,6-198)	0,075 (0,062-0,09)
Immuglo	81,5 (72,9-88,3)	75,9 (56,5-89,7)	92,6 (86,8-96,0)	0,6 (0,3-1,2)	52,4 (41,3-63,2)	99,95 (99,93-99,97)	80,3 (72,6-86,6)	3,4 (1,8-6,5)	0,244 (0,156-0,38)
Isletest	3,54 (1,2-8,1)	88,5 (80,4-94,1)	31,3 (14,0-55,9)	0,06 (0,02-0,2)	38,5 (36,6-40,3)	99,8 (99,78-99,81)	38,0 (31,8-44,5)	0,31 (0,1-0,9)	1,09 (1,0-1,18)

ТС ICAscreen и ICAhp обладали наилучшими и очень близкими операционными параметрами, ТС Immuglo имела приемлемые, ТС Isletest – неприемлемые операционные параметры. Наибольшую ДЧ имела ТС ICAhp, наибольшую ДС – ТС ICAscreen. ТС ICAscreen и ICAhp продемонстрировали очень высокие ДТ_{кп}

(99,98 и 94,2%, соответственно) и ДТ_{кл} (AUC 0,966 и 0,961, соответственно). ТС Immuglo имела приемлемую ДТ_{кп} (80,3%) и высокую ДТ_{кл} (AUC 0,863). Самый высокий КП_п отмечен у ТС ICAscreen, самый высокий КП_о – у ТС ICAhp. ТС Isletest вообще не имела диагностической точности, поскольку её AUC равнялась 0,501

и достоверно не отличалась от площади под диагональю на графике характеристической кривой. Наиболее информативные значения ПостТВ СД1 при его разных ПретВ имели ТС ICAscreen и ICAhp. При тестирова-

нии ICA в одних и тех же образцах сыворотки конкордантность результатов ТС ICAscreen и ICAhp оказалась очень высокой, а конкордантность между ТС ICAhp и Isletest вообще отсутствовала.

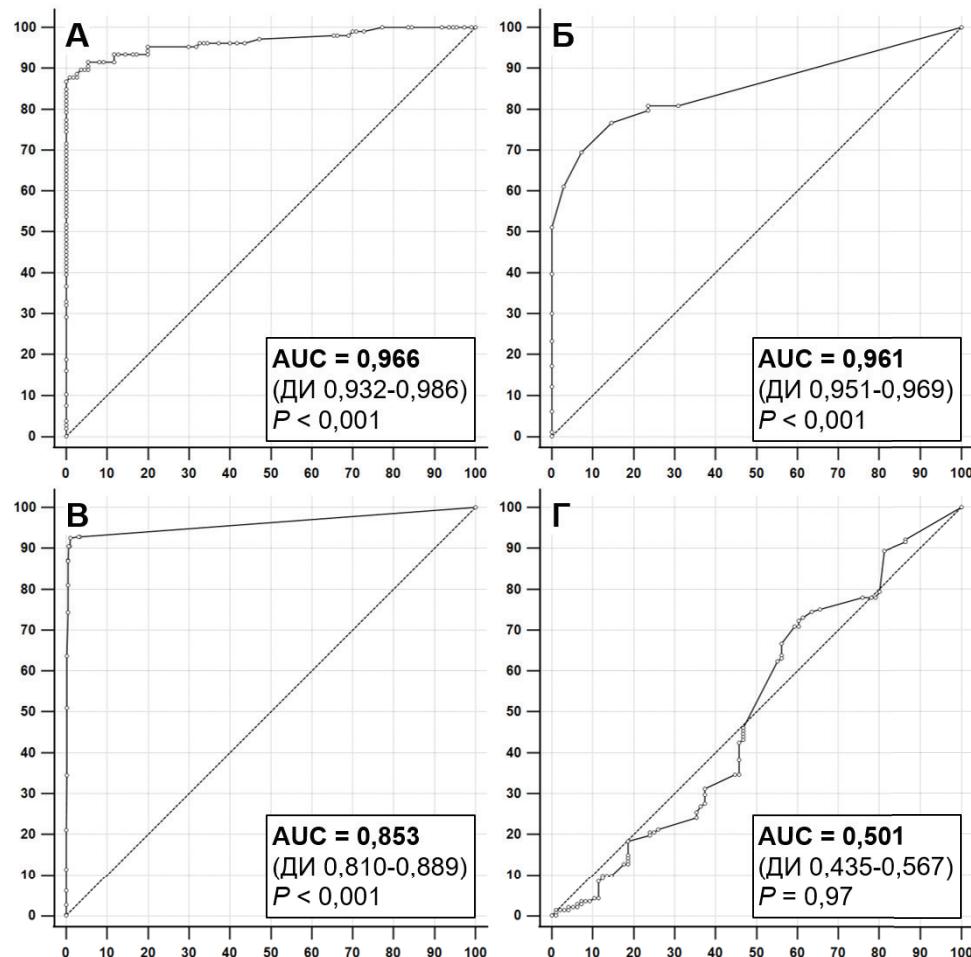


Рис. 1. Характеристические кривые и AUC для ТС ICAscreen (А), ICAhp (Б), ImmuGlo (В) и Isletest (Г). По оси абсцисс – ДЧ (в %); по оси ординат – 100–ДС (в %).

Таблица 4

ПостТВ СД1 при различных ПретВ СД1 при использовании разных ТС

ТС	Результат теста на ICA	При ПретВ СД1			
		80%	50%	20%	0,191%
		ПостТВ СД1 равна, %			
ICAscreen	Положительный	99,8	99,1	96,2	16,1
	Отрицательный	34,2	11,5	3,2	0,02
ICAhp	Положительный	99,7	98,8	95,4	13,7
	Отрицательный	23,1	7,0	1,8	0,01
ImmuGlo	Положительный	93,2	77,3	46,0	0,7
	Отрицательный	49,4	19,6	5,8	0,05
Isletest	Положительный	55,4	23,7	7,2	0,06
	Отрицательный	81,3	52,2	21,4	0,2

Таблица 5

Конкордантность ТС ICAscreen и ICAhp и ТС ICAhp и Isletest

Сравниваемые ТС	Каппа (ДИ)	Конкордантность
ICAscreen и ICAhp	0,97 (0,94-1,00)	Очень высокая
ICAhp и Isletest	-0,04 (-0,11-0,02)	Отсутствует

Мы сравнили паспортные (заявляемые изготовителями ТС) значения ДЧ и ДС со значениями этих

параметров, установленными в нашем исследовании (табл. 6).

Таблица 6

Сравнение паспортных операционных параметров ТС с параметрами, установленными в исследовании

ТС	ДЧ, %		ДС, %	
	Паспортная	Установленная	Паспортная	Установленная
ICAscreen	98,3	86,8	100	100
ICAhp	87,7-91,7	92,6	98,2-98,3	98,9
ImmunoGlo	50-80	81,5	98,3-99,75	75,9
Isletest	Не указана	3,54	Не указана	88,5

У ТС ICAscreen установленная ДС совпала с паспортной, а установленная ДЧ была ниже паспортной. Мы не знаем, как объяснить это различие, однако отметим, что в исследовании C. Andersson и соавт. [6] ДЧ у этой ТС составила 90%, т. е. тоже была меньше паспортной. У ТС ICAhp установленные ДЧ и ДС практически совпали с паспортными. У ТС ImmunoGlo паспортная и установленная ДЧ совпали, а установленная ДС оказалась намного ниже паспортной. Мы объясняем это различие ошибками персонала нашей КДЛ, а именно большой частотой ложнопозитивных результатов тестирования ICA в сыворотках группы К. Для ТС Isletest сравнение установленных ДЧ и ДС с паспортными невозможно, поскольку в инструкции изготовителя этой ТС таких сведений нет. Подчеркнём, что отсутствие данных о ДЧ и ДС в инструкции к ТС Isletest является очень серьёзным недостатком этой ТС.

Обсуждение. Тесты на ICA применяются в клинической практике уже полвека, и за это время накопилось множество разноречивых данных об операционных параметрах разных тестов. Наиболее информативны данные, полученные в рамках международных программ стандартизации тестов на АТ к β -клеткам. КДЛ, участвующие в таких программах, тестируют одни и те же образцы сывороток, полученные от пациентов с СД1 и от здоровых людей. По результатам тестирования рассчитываются параметры тестов для каждой КДЛ и усреднённые параметры для каждого метода определения АТ. В одной из первых таких программ участвовали 20 КДЛ, в которых для тестирования ICA применялись НРИФ-ТС, аналогичные ТС ICAhp (антигенный субстрат – ПЖ человека). В разных КДЛ ДЧ варьировала от 44 до 100%, ДС – от 64 до 100%. В этой же программе одна КДЛ протестировала ICA с помощью НРИФ-ТС, аналогичной ТС ImmunoGlo (антигенный субстрат – ПЖ обезьяны) и получила такие результаты: ДЧ=89%, ДС=72% [24].

Самая авторитетная программа – Islet Antibody Standardization Program (IASP) – регулярно проводится Обществом по изучению иммунологии диабета (Immunology of Diabetes Society). КДЛ РДКБ является участником IASP (номер КДЛ в реестре IASP – 1301). В раунде IASP в 2003 году для ТС, аналогичных ТС ICAhp, зарегистрированы ДЧ в интервале 68-90% и ДС в интервале 98-100% [25]. В раунде IASP 2020 года ИФА-ТС, аналогичная ТС ICAscreen, дала такие результаты: ДЧ=90%, ДС=98,9%, ДТ_{кц}=95,7%, AUC=0,966 (эти данные можно запросить у А.В. Тимофеева). Эти ре-

зультаты хорошо совпадают с результатами нашего исследования (см. табл. 3 и рис. 1).

Мы сравнили наши результаты оценок операционных параметров ТС ICAhp с результатами оценок аналогичных НРИФ-ТС (антигенный субстрат – ПЖ человека), найденными в публикациях российских исследователей. По данным Н.Л. Вартанян и соавт. (НИИ гриппа, Санкт-Петербург), полученным в 2000 году, у аналогичной НРИФ-ТС ДЧ составляла 83,3% [3]. В исследовании В.Ф. Митрейкина и А.В. Луговой (Первый медицинский университет им. Павлова, Санкт-Петербург) [26] у аналогичной ТС ДЧ и ДС составили, соответственно, 76,5 и 100%.

Большая вариабельность операционных параметров разных НРИФ-ТС обусловлена многими факторами, но главный из них – качество антигенного субстрата (ткани ПЖ). Это зависит, прежде всего от видовой принадлежности ПЖ. Морфология ПЖ человека и обезьян весьма сходна, но характер окрашивания их островков в НРИФ-тестах сильно отличается. На рис. 2 показаны срезы ПЖ человека (ТС ICAhp) и обезьяны (ТС ImmunoGlo), окрашенные одними и теми же ICA-положительными сыворотками с высоким и низким титром ICA.

Как видно, интенсивность флюоресценции островков, окрашенных высокотитровой сывороткой, намного сильнее фоновой флюоресценции экзокринной части ПЖ как в ТС ICAhp, так и в ТС ImmunoGlo, т. е. положительный результат теста в обоих случаях не вызывает сомнений. Если же анализируется низкотитровая сыворотка, то флюоресценция островка человека явно сильнее фоновой флюоресценции, а флюоресценция островка обезьяны лишь слегка выше фоновой. В первом случае результат ТС ImmunoGlo будет, несомненно, зарегистрирован как положительный, а во втором случае «вердикт» будет зависеть от опыта сотрудника-микроскописта.

Операционные параметры НРИФ-ТС зависят и от метода приготовления срезов ПЖ, в частности, от времени между смертью донора ПЖ и её криоконсервацией. Например, невысокая ДЧ ТС Митрейкина и Луговой [26] скорее всего обусловлена тем, что в этой ТС использовался аутопсийный материал ПЖ, полученный через значительное время после смерти донора, за которое часть антигенов β -клеток могла разрушиться. В тест-системе ICAhp используется ткань ПЖ, полученная от посмертного донора органов в первые минуты после констатации смерти мозга. Поэтому эта ТС имеет очень высокую ДЧ.

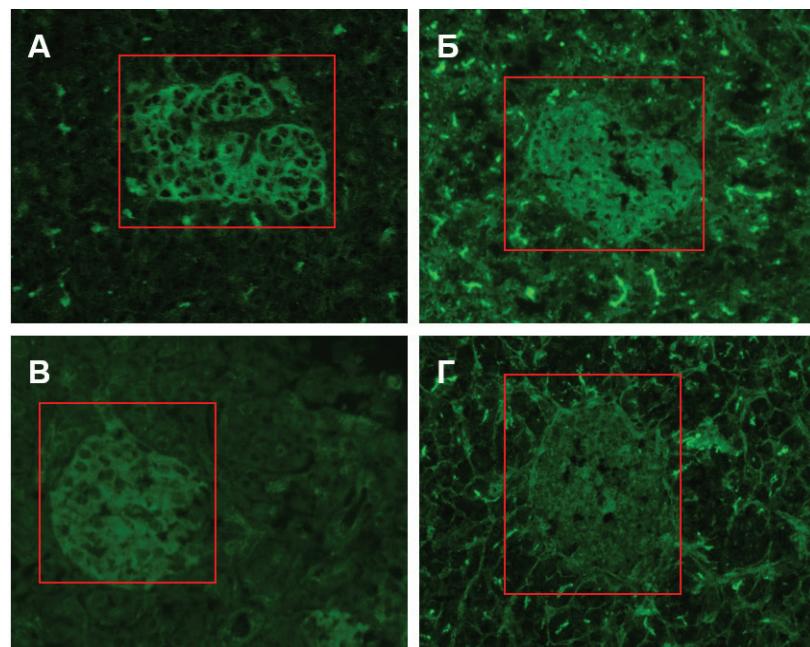


Рис. 2. Микрофотографии островков ПЖ человека (А и В: ТС ICAhP) и обезьяны (Б и Г: ТС ImmunoGlo) после инкубации с ICA-положительными сыворотками с титрами 320 JDFU (А и Б) и 20 JDFU (В и Г). Микроскоп Olympus CX43, увеличение x200.

Поскольку ТС Isletest в нашем исследовании продемонстрировала неудовлетворительные операционные параметры ($\Delta\text{Ч}=3,54\%$ и $\Delta\text{С}=88,5\%$), мы уделили особое внимание анализу данных литературы именно об этой ТС. В 1995 году K.D. Kohnert и соавт. [14] проверили 6 партий ТС Isletest и показали, что конкордантность между ней и классической НРИФ-ТС отсутствует. При этом в разных партиях $\Delta\text{Ч}$ колебалась между 4 и 9%, а $\Delta\text{С}$ – между 68 и 82%. В исследовании E.J. Baron и соавт. [15] у тест-системы Isletest $\Delta\text{Ч}$ составила 7,7%, а $\Delta\text{С}$ равнялась 100% и оказалась гораздо выше, чем в исследовании Kohnert и соавт. [14]. Однако данные Baron и соавт. малоинформативны из-за малой численности групп СД1 и К (26 и 15 пациентов, соответственно). В исследовании T.B. Никоновой и соавт. [16] с помощью ТС Isletest определяли ICA у 74 взрослых пациентов (средний возраст 38 лет) с предположительным диагнозом «медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых» (latent autoimmune diabetes of adults, LADA). ICA выявили у 8 из 74 пациентов ($\Delta\text{Ч} 10,8\%$). Этот результат близок к результату аналогичного исследования T. Lohmann и соавт. [27], в котором участвовали 312 пациентов с LADA. В этой работе ICA определяли с помощью классической НРИФ-ТС, и $\Delta\text{Ч}$ составила 12,5%. Поскольку $\Delta\text{Ч}$ любой НРИФ-ТС для определения ICA заведомо выше $\Delta\text{Ч}$ ТС Isletest как минимум в 5 раз, данные о $\Delta\text{Ч}$ ТС Isletest, полученные Никоновой и соавт., представляются слегка завышенными. В исследовании K.G. Корневой и соавт. [18] определяли ICA с помощью ТС Isletest у 260 детей и подростков с впервые выявленным СД1 и у 164 пациентов без этого заболевания, ICA обнаружили у 42 пациентов с СД1 ($\Delta\text{Ч}=16,2\%$) и у 25 пациентов контрольной группы ($\Delta\text{С}=84,7\%$). E.M. Романенкова и соавторы [19] протестировали ICA с помощью ТС Isletest в трёх группах детей и подростков с разным стажем СД1 (<1 года, 1–5 лет, >5 лет; общая численность

всех групп составила 492 человека) и выявили ICA в среднем у 64% этих пациентов ($\Delta\text{Ч}=64\%$) [19]. Если данные Корневой и соавт. выглядят несколько сомнительными, то данные Романенковой и соавт. вызывают немалое удивление. Дело в том, что частота выявления ICA прогрессивно снижается по мере увеличения длительности СД1. Ещё в пионерской работе A. Lernmark и соавт. [28] было показано, что у детей и подростков с длительностью СД1 ≤ 1 мес, 6 мес и 18 мес частота выявления ICA (с помощью НРИФ-ТС) составляет 59, 27 и 25%, соответственно. В обзоре C. Ross и соавторов [29] был проведён метаанализ частот выявления ICA с помощью самых разных ТС у 8678 пациентов со стажем СД1 от 0 до 12 месяцев и у 1816 пациентов со стажем СД1 >12 месяцев. Средние частоты выявления ICA составили, соответственно, 68 и 14,5%.

Полученные нами данные об операционных параметрах ТС Isletest более или менее близки к данным Kohnert и соавт., Baron и соавт. и Никоновой и соавт., заметно отличаются от данных Корневой и соавт., и весьма далеки от данных Романенковой и соавт. Возникают вопросы: насколько валидны наши результаты и каковы же на самом деле операционные параметры ТС Isletest? Ответ на первый вопрос мы можем сформулировать так: «вполне допустимо, что в нашей КДЛ при определении ICA с помощью ТС Isletest были допущены технические ошибки, приведшие к занижению $\Delta\text{Ч}$ ». Ответить на второй вопрос можно, отбросив «крайние» результаты (полученные в нашем исследовании и в исследовании Романенковой и соавт.). Тогда резонно предположить, что $\Delta\text{Ч}$ ТС Isletest варьирует между 7,7 и 16,2%, а $\Delta\text{С}$ находится между 82 и 89%. Но в любом случае придётся заключить, что ТС Isletest имеет неприемлемую $\Delta\text{Ч}$ и неудовлетворительную $\Delta\text{С}$.

Заключение. Выбор ТС для определения ICA зависит от того, для решения какой задачи – скрининга на СД1, подтверждения диагноза СД1, дифференциаль-

го диагноза между СД1 и другими типами СД – планируется применять эту ТС. Для скрининга на СД1 вполне подходит ТС ICAscreen, поскольку она имеет очень высокие ПЦПР_С, ПЦОР_С, КП_П и КП_О и информативна даже при ПретВ СД1, равной 0,191 (эта ПретВ равна распространённости СД1 среди населения России). Например, если результат определения ICA с помощью этой ТС у произвольно выбранного из популяции субъекта окажется отрицательным, то ПостТВ СД1 (вероятность наличия латентного СД1) у этого субъекта будет составлять всего 0,02% (т. е. будет ниже ПретВ в 10 раз). Если же результат будет положительным, то вероятность СД1 у этого субъекта составит 16,1% (т. е. превысит ПретВ в 84 раза). В первом случае субъекта можно с уверенностью исключить из дальнейшего скрининга, во втором потребуется пристально наблюдать за субъектом и протестировать у него АТ к глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе и транспортеру цинка 8 для подтверждения аутоиммунной реакции против β-клеток. ТС ICAhp тоже пригодна для скрининга на СД1, но в меньшей степени, чем ТС ICAscreen, поскольку она имеет не такие высокие ПЦПР_С и КП_П, как ТС ICAscreen. ТС ImmunoGlo совсем не подходит для скрининга из-за очень низких ПЦПР_С и КП_П.

Для подтверждения диагноза СД1 и для дифференциального диагноза между СД1 и другими типами СД и другими формами гипергликемии лучше всего применять ТС ICAscreen и ICAhp, поскольку они обеспечивают высокие ПостТВ СД1 при его больших ПретВ и низкие ПостТВ СД1 при его маленьких ПретВ. Рассмотрим клинические ситуации, в которых применение таких тест-систем, например ТС ICAhp, существенно повышает эффективность диагностики и позволяет лечащему врачу принять верное решение:

– врач обследует пациента с неуточнённым СД (МКБ-10 E14) и оценивает ПретВ СД1 у этого пациента как 50%. Если результат теста на ICA окажется положительным, то ПостТВ СД1 будет равна 98,8% (см. табл. 4), и врач сможет с большой уверенностью поставить диагноз СД1 (МКБ-10 E10). При отрицательном результате теста ПостТВ СД1 будет равна всего 7%, и врач скорее всего исключит СД1;

– у ребенка или подростка есть симптомы СД, уровни глюкозы и гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} в крови сильно повышены, уровень С-пептида в сыворотке существенно ниже нормы, но нет кетоза. Из-за последнего обстоятельства врач надеется, что у пациента не СД1, а какой-то вариант моногенного СД, и оценивает ПретВ СД1 не как 100%, а как 80%. При положительном результате теста на ICA ПостТВ СД1 составит 99,7%, при отрицательном – 23,1%. В первом случае врач поставит диагноз СД1, во втором – назначит тесты на другие виды АТ к антигенам β-клеток и молекулярно-генетическое обследование на предмет выявления мутаций, вызывающих моногенные варианты СД;

– у ребенка или подростка при диспансеризации однократно выявлена гипергликемия натощак 12 ммоль/л (МКБ-10 74.9), симптомов СД нет, кетоза нет, уровни глюкозы, HbA_{1c} и С-пептида нормальные. Врач предполагает, что гипергликемия случайная (транзиторная), или это ошибка лаборатории, и оценивает ПретВ СД1 как 20%. При положительном результате теста ПостТВ СД1 составит 95,4%, при отрицательном – 1,8%. В первом

случае врач поставит предварительный диагноз СД1 и рекомендует госпитализировать пациента, во втором – рекомендует провести тесты на другие виды АТ к антигенам β-клеток для исключения либо подтверждения СД1 или будет наблюдать пациента.

Рекомендации. В целях скрининга на СД1 рекомендуется применять ИФА-ТС ICAscreen или её аналоги либо НРИФ-ТС ICAhp. Для подтверждения диагноза СД1 и дифференциальной диагностики СД лучше всего подходят ТС ICAscreen и ТС ICAhp, в меньшей степени – ТС ImmunoGlo. Тест-систему Isletest категорически не рекомендуется применять в клинической практике.

Ограничения исследования. Недостатки: общая численность групп СД1 и К, в которых ICA определяли с помощью ТС Isletest, невелика (237 человек), что снижает достоверность оценок операционных параметров этой ТС; из-за большого срока исследования возможна вариабельность операционных параметров всех ТС (из-за неоднородности реагентов, применявшихся в разные годы). **Достоинства:** применены жёсткие критерии включения пациентов в группы СД1, которые сводят до минимума «контаминацию» этих групп пациентами с другими типами и вариантами СД, что повышает достоверность оценок операционных параметров тестов на ICA; для оценки информативности результатов тестов на АТ применены расчеты КП_П, КП_О и ПостТВ; полученные нами сведения об операционных параметрах ТС ICAscreen и ТС ICAhp хорошо совпадают с данными других исследователей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bottazzo G.F., Florin-Christensen A., Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*. 1974; 1(7892):1279–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)90140-8.
2. Никонова Т.В., Дедов И.И., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Смирнова О.М., Дубинкин И.В. Прогнозирование СД 1 типа в группах высокого риска. *Сахарный диабет*. 2000; 3(2):2-6. DOI: 10.14341/2072-0351-5877.
3. Вартанян Н.Л., Соминина А.А., Зарубаев В.В., Страйкова А.С., Острецова И.Н., Киселев О.И. Определение аутоантител к антигенам поджелудочной железы у больных сахарным диабетом типа 1 и детей из групп риска. *Проблемы эндокринологии*. 2000; 46(3):3-7. DOI: 10.14341/probl11845.
4. Яновская Э.Ю., Одуд Е.А., Попенко В.И., Жулева Л.Ю., Тимофеев А.В. Оценка риска сахарного диабета типа 1 у детей с пограничной гипергликемией натощак путем определения аутоантител к островковым клеткам. *Проблемы эндокринологии*. 2005; 51(1):125-7. DOI: 10.14341/probl200551125-27.
5. Gleichmann H., Bottazzo G.F. Progress toward standardization of cytoplasmic islet cell-antibody assay. *Diabetes*. 1987; 36(5):578-84. DOI: 10.2337/diab.36.5.578.
6. Andersson C., Kolmodin M., Ivarsson S.-A., Carlsson A., Forsander G., Lindblad B. et al. Islet cell antibodies (ICA) identify autoimmunity in children with new onset diabetes mellitus negative for other islet cell antibodies. *Pediatr. Diabetes*. 2013; 15(5):336-44. DOI: 10.1111/pedi.12093.
7. Savvateeva E.N., Yukina M.Yu., Nuralieva N.F., Filippova M.A., Gryadunov D.A., Troshina E.A. Multiplex autoantibody detection in patients with autoimmune polyglandular syndromes. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(11):5502. DOI: 10.3390/ijms22115502.
8. Zecevic-Pasic L., Tihic-Kapidzic S., Hasanbegovic S., Begovic E., Gojak R., Dzananovich N. Presence of type 1 Diabetes-Related auto-antibodies in pediatric population in Bosnia and Herzegovina. *Mater. Sociomed.* 2023; 35(3):190-5. DOI: 10.5455/msm.2023.35.190-195.
9. Pollanen P., Lempainen J., Laine A.-P., Toppari J., Veijola R., Ilonen

- J. et al. Characteristics of slow progression to type 1 diabetes in children with increased HLA-conferred disease risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 104(11):5585-94. DOI: 10.1210/jc.2019-01069.
10. Philip M., Achenbach P., Addala A., Albanese-O'Neill A., Battelino T., Bell K.J. et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2024; 67(9):1731-59. DOI: 10.1007/s00125-024-06205-5.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, ред.. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023; 26(2S):1-157. DOI: 10.14341/DM13042.
12. Тимофеев А.В., Горст К.А., Уваров В.Ю., Пронина Е.А., Витебская А.В., Попович А.В. и др. Диагностическая ценность применяющихся в России методов исследования антител к антигенам β -клеток. Классический иммунофлюоресцентный метод определения антител к островковым клеткам, радиоиммунный метод определения антител к глутаматдекарбоксилазе и иммуноферментные методы определения антител к тирозинфосфатазе и инсулину. *Сахарный диабет*. 2016; 19(4):331-40. DOI: /10.14341/DM8032.
13. Тимофеев А.В., Колтунов И.Е., Петряйкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Самсонова Л.Н., Тюльпаков А.Н. и др. Дифференциально-диагностическая ценность комбинаций иммунофлюоресцентного теста на антитела к островковым клеткам, радиоиммунного теста на антитела к глутаматдекарбоксилазе и иммуноферментного теста на антитела к тирозинфосфатазе. *Сахарный диабет*. 2018; 21(2):74-83. DOI: 10.14341/DM9364.
14. Kohnert K.D., Besch W., Rjasanowski I. Discordant results in the assay of cytoplasmic islet cell autoantibodies with ELISA and immunohistochemical techniques. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1995; 33(7):447-9. PubMed PMID: 7548454.
15. Baron E.J., Weber D.E., Weide L.G. Lack of agreement among two commercial enzyme-linked immunosorbent antibody assays and a conventional immunofluorescence-based method for detecting islet cell autoantibodies. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1996; 3(4):429-31. DOI: 10.1128/cdl.3.4.429-431.1996.
16. Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., Горельшева В.А., Степанова С.М., Тишина Ю.В. и др. Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета у взрослых (LADA). *Сахарный диабет*. 2011;14(1):28-34. DOI: 10.14341/2072-0351-6247.
17. Горбатенко Е.В., Кошмелева М.В., Олейник О.А., Филиппова Т.А., Самойлова Ю.Г. Доклинический сахарный диабет 1 типа: случай из практики. *Лечачий врач*. 2019; 9:38-9. DOI: 10.26295/OS.2019.48.84.007.
18. Корнева К.Г., Стронгин Л.Г., Колбасина Е.В., Будылина М.В., Макеева Н.В., Загайнов В.Е. Диагностические возможности островковых аутоантител у детей с впервые выявленным сахарным диабетом 1-го типа и здоровых сибсов. *Современные технологии в медицине*. 2020;12(6):29-35. DOI: 10.17691/stm2020.12.6.04.
19. Романенкова Е.М., Еремина И.А., Титович Е.В., Сечко Е.А., Никанкина В.А., Петеркова В.А. и др. Уровень С-пептида и распространенность панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания. *Сахарный диабет*. 2022; 25(2):155-65. DOI: 10.14341/DM12843.
20. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023; 26(2):104-23. DOI: 10.14341/DM13035.
21. Corbacioglu S.K., Gokhan A. Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. *Turk. J. Emerg. Med.* 2023; 23(4):195-8. DOI: 10.4103/tjem.tjem_182_23.
22. Fleiss J.L., Levin B., Paik M.C. Statistical Methods for Rates and Proportions, 3rd ed. Wiley-Interscience; 2003. ISBN 0-471-52629-0. Available at: <https://www.wiley.com/en-in/Statistical+Methods+for+Rates+and+Proportions%2C+3rd+Edition-p-9780471526292>.
23. Machin D., Campbell M.J., Tan S.B., Tan S.H. Sample Size Tables for Clinical Studies, 3rd ed. Wiley-Blackwell 2009. ISBN: 978-1-4051-4650-0. DOI: 10.1002/9781444300710. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781444300710>.
24. Verge C.F., Stenger D., Bonifacio E., Colman P.G., Pilcher S., Bingley P. et al. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes*. 1998; 47(12):1857-66. DOI: 10.2337/diabetes.47.12.1857.
25. Bingley P.J., Bonifacio E., Mueller P.W. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes*. 2003; 52(5):1128-36. DOI: 10.2337/diabetes.52.5.1128.
26. Митрейкин В.Ф., Луговая А.В. Диагностическое значение определения аутоантител к островкам поджелудочной железы у лиц с высоким риском развития сахарного диабета 1 типа. *Colloquium-Journal*. 2019; 25(1):26-7. Available at: <https://colloquium-journal.org/zhurnal/solloquium-journal-1-25-2019>.
27. Lohmann T., Kellner K., Verloren H.J., Krug J., Steindorf J., Scherbaum W.A. et al. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia*. 2001; 44(8):1005-10. DOI: 10.1007/s001250100602.
28. Lernmark A., Hagglöf B., Freedman Z., Irvine J., Ludwigsson J., Holmgren G. A prospective analysis of antibodies reacting with pancreatic islet cells in insulin-dependent diabetic children. *Diabetologia*. 1981; 20(4):471-4. DOI: 10.1007/BF00253410.
29. Ross C., Ward Z.J., Gomber A., Owais M., Yeh J.M., Reddy C-L. et al. The Prevalence of Islet Autoantibodies in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: A Global Scoping Review. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13:815703. DOI: 10.3389/fendo.2022.815703.

REFERENCES

1. Bottazzo G.F., Florin-Christensen A., Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*. 1974; 7892(2):1279-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)90140-8.
2. Nikonova T.V., Dedov I.I., Alekseev L.P., Boldyreva M.N., Smirnova O.M., Dubinkin I.V. Prognozirovanie SD 1 tipa v gruppakh vysokogo riska. *Sakharnyi diabet*. 2000; 3(2):2-6. DOI: 10.14341/2072-0351-5877. (in Russian)
3. Vartanyan N.L., Sominina A.A., Zarubaev V.V., Stroikova A.S., Osretsovskaya I.N., Kiselev O.I. Determination of autoantibodies to pancreatic antigens in patients with type 1 diabetes mellitus and children from risk groups. *Problemy endokrinologii*. 2000; 46(3):3-7. DOI: /10.14341/probl11845/. (in Russian)
4. Yanovskaya E.Y., Odud E.A., Popenko V.I., Zhuleva L.Y., Timofeev A.V. Assessment of the risk of type 1 diabetes mellitus in children with borderline fasting hyperglycemia by determining islet-cell autoantibodies. *Problemy endokrinologii*. 2005; 51(1):125-7. DOI: 10.14341/probl200551125-27. (in Russian)
5. Gleichmann H., Bottazzo G.F. Progress toward standardization of cytoplasmic islet cell-antibody assay. *Diabetes*. 1987; 36(5):578-84. DOI: 10.2337/diab.36.5.578.
6. Andersson C., Kolmodin M., Ivarsson S.-A., Carlsson A., Forsander G., Lindblad B. et al. Islet cell antibodies (ICA) identify autoimmunity in children with new onset diabetes mellitus negative for other islet cell antibodies. *Pediatr. Diabetes*. 2013; 15(5):336-44. DOI: 10.1111/pedi.12093.
7. Savvateeva E.N., Yukina M.Yu., Nuralieva N.F., Filippova M.A., Gryadunov D.A., Troshina E.A. et al. Multiplex autoantibody detection in patients with autoimmune polyglandular syndromes. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(11):5502. DOI: 10.3390/ijms22115502.
8. Zecevic-Pasic L., Tihic-Kapidzic S., Hasanbegovic S., Begovic E., Gojak R., Dzananovich N. Presence of type 1 diabetes-related autoantibodies in pediatric population in Bosnia and Herzegovina. *Mater. Sociomed.* 2023; 35(3):190-5. DOI: 10.5455/msm.2023.35.190-195.
9. Pollanen P., Lempainen J., Laine A.-P., Toppari J., Veijola R., Ilonen J. et al. Characteristics of slow progression to type 1 diabetes in children with increased HLA-conferred disease risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 104(11):5585-94. DOI: 10.1210/jc.2019-01069.
10. Philip M., Achenbach P., Addala A., Albanese-O'Neill A., Battelino T., Bell K.J. et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2024; 67(9):1731-59. DOI: 10.1007/s00125-024-06205-5.
11. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G.,

- Andreeva E.N., Bezlepkins O.B. et al. Standards of specialized diabetes care. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. 11th ed. *Sakharnyi diabet*. 2023; 26(2S):1-157. DOI: 10.14341/DM13042. (in Russian).
12. Timofeev A.V., Gorst K.A., Uvarov V.Yu., Pronina E.A., Vitebskaya A.V., Popovich A.V. et al. Diagnostic value of islet autoantibody assays practised in Russia. 1. Classic immunofluorescence islet cell antibody assay, immunoradiometric glutamic acid decarboxylase antibody assay, and ELISA tyrosine phosphatase antibody and insulin antibody assays. *Sakharnyi diabet*. 2016; 19(4):331-40. DOI: 10.14341/DM8032. (in Russian)
13. Timofeev A.V., Koltunov I.E., Petriakina E.E., Rybkina I.G., Samsonova L.N., Tiulakov A.N. et al. Differential diagnostic utilities of combined testing for islet cell antibody, glutamic acid decarboxylase antibody, and tyrosine phosphatase antibody. *Sakharnyi diabet*. 2018; 21(2):74-83. DOI: 10.14341/DM9364. (in Russian)
14. Kohnert K.D., Besch W., Rjasanowski I. Discordant results in the assay of cytoplasmic islet cell autoantibodies with ELISA and immunohistochemical techniques. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1995; 33(7):447-9. PubMed PMID: 7548454.
15. Baron E.J., Weber D.E., Weide L.G. Lack of agreement among two commercial enzyme-linked immunosorbent antibody assays and a conventional immunofluorescence-based method for detecting islet cell autoantibodies. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1996; 3(4):429-31. DOI: 10.1128/cdli.3.4.429-431.1996.
16. Nikanova T.V., Apanovich P.V., Pekareva E.V., Gorelysheva V.A., Stepanova S.M., Tishina Yu.V. et al. Immunogenetic characteristics of LADA. *Sakharnyi diabet*. 2011; 14(1):28-34. (in Russian)
17. Gorbatenko E.V., Koshmeleva M.V., Oleynik O.A., Filippova T.A., Samoilova Yu.G. Preclinical type 1 diabetes: a case report. *Lechashchii Vrach*. 2019; 9:38-9. DOI: 26295/OS.2019.48.84.007. (in Russian)
18. Korneva K.G., Strongin L.G., Kolbasina E.V., Budylna M.V., Makeeva N.V., Zagainov V.E. Diagnostic capabilities of islet autoantibodies in children with new-onset type 1 diabetes mellitus and healthy siblings. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2020; 12(6):29-35. DOI: 10.17691/stm2020.12.6.04. (in Russian)
19. Romanenkova E.M., Eremina I.A., Titovich E.V., Sechko E.A., Nikankina V.A., Peterkova V.A. et al. C-peptide levels and the prevalence of islets autoantibodies in children with type 1 diabetes mellitus with different duration of the disease. *Sakharnyi diabet*. 2022; 25(2):155-65. DOI: 10.14341/DM12843. (in Russian)
20. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of diabetes mellitus for the period 2010–2022. *Sakharnyi diabet*. 2023; 26(2):104-23. DOI: 10.14341/DM13035. (in Russian)
21. Corbacioglu S.K., Gokhan A. Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. *Turk. J. Emerg. Med.* 2023; 23(4):195-8. DOI: 10.4103/tjem.tjem_182_23.
22. Fleiss J.L., Levin B., Paik M.C. Statistical methods for rates and proportions, 3rd ed. Wiley-Interscience; 2003. ISBN 0-471-52629-0. Available at: <https://www.wiley.com/en-in/Statistical+Methods+for+Rates+and+Proportions%2C+3rd+Edition-p-9780471526292>.
23. Machin D., Campbell M.J., Tan S.B., Tan S.H. Sample size tables for clinical studies. 3rd ed. Wiley-Blackwell; 2009. ISBN: 978-1-4051-4650-0. DOI: 10.1002/9781444300710. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781444300710>.
24. Verge C.F., Stenger D., Bonifacio E., Colman P.G., Pilcher S., Bingley P. et al. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes*. 1998; 47(12):1857-66. DOI: 10.2337/diabetes.47.12.1857.
25. Bingley P.J., Bonifacio E., Mueller P.W. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes*. 2003; 52(5):1128-36. DOI: 10.2337/diabetes.52.5.1128.
26. Mitreikin V.Ph., Lugovaya A. The diagnostic value of the islet cell autoantibodies determination in patients with high risk of type 1 diabetes mellitus. *Colloquium-Journal*. 2019; 25(1):26-7. Available at: <https://colloquium-journal.org/zhurnal/solloquium-journal-1-25-2019>. (in Russian)
27. Lohmann T., Kellner K., Verlohren H.J., Krug J., Steindorf J., Scherbaum W.A. et al. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia*. 2001; 44(8):1005-10. DOI: 10.1007/s001250100602.
28. Lernmark A., Hagglof B., Freedman Z., Irvine J., Ludwigsson J., Holmgren G. A prospective analysis of antibodies reacting with pancreatic islet cells in insulin-dependent diabetic children. *Diabetologia*. 1981; 20(4):471-4. DOI: 10.1007/BF00253410.
29. Ross C., Ward Z.J., Gomber A., Owais M., Yeh J.M., Reddy C-L. et al. The prevalence of islet autoantibodies in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a global scoping review. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13:815703. DOI: 10.3389/fendo.2022.815703.

БИБЛИОТЕКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Борисова О.Ю.^{1,3}, Полосенко О.В.², Чагина И.А.¹, Гадуа Н.Т.¹, Пименова А.С.¹,
Андреевская И.Ю.¹, Миронов А.Ю.^{1,4}, Леонова М.А.¹, Кашина А.И.³, Кафарская Л.И.³, Храмов М.В.²

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСЕВАЕМОСТИ *CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE* НА ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕДАХ ПЕРВИЧНОГО ПОСЕВА

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, г. Москва, Россия;

²ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, 142279, Московская область, п. Оболенск, Россия;

³ФГАОУ ВО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, г. Москва, Россия;

⁴Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, 115682, г. Москва, Россия

Микробиологическая лабораторная диагностика не осуществима без современных питательных сред, качество которых во многом определяет информативность и точность микробиологического анализа. Работа с питательными средами является отправной стадией, как для научных исследований, так и для рутинной лабораторной диагностики в медицине, ветеринарии и др. Страгое соблюдение правил приготовления, хранения питательных сред, грамотное их использование оказывает важное влияние на результат клинической лабораторной диагностики дифтерии. На пути к получению корректного результата при лабораторной диагностике дифтерии и правильному использованию питательных сред в ходе проведения исследований обнаруживаются сложности, обусловленные рядом ошибок.

Цель: оценка факторов, влияющих на эффективность высеиваемости *Corynebacterium diphtheriae* на питательных средах первичного посева

Материал и методы. Использованы питательные среды лабораторного приготовления с применением отечественных коммерческих реактивов и сухие стандартизованные отечественные питательные среды промышленного производства, используемые для первичного посева биологического материала на дифтерию.

Результаты. Для повышения эффективности исследований, проводимых в бактериологических лабораториях Российской Федерации даны разъяснения, рекомендации и примеры ошибок, связанные с хранением и приготовлением первичных питательных сред, внесением теллурита калия и крови. Полнота бактериологическая диагностика дифтерийной инфекции возможна только при строгом соблюдении всех методик приготовления и использования питательных сред.

Заключение. Тщательный анализ возможных ошибок, связанных с приготовлением и использованием питательных сред первичного посева, контроль всех процедур и процессов лабораторного исследования существенно уменьшает количество слабых сторон и уязвимых этапов и, соответственно, улучшает качество бактериологической диагностики дифтерии.

Ключевые слова: дифтерия; *Corynebacterium spp.*; качество лабораторной диагностики; питательные среды первичного посева

Для цитирования: Борисова О.Ю., Полосенко О.В., Чагина И.А., Гадуа Н.Т., Пименова А.С., Андреевская И.Ю., Миронов А.Ю., Леонова М.А., Кашина А.И., Кафарская Л.И., Храмов М.В. Факторы, влияющие на эффективность высеиваемости *Corynebacterium diphtheriae* на питательных средах первичного посева. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (5): 376-384.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-376-384>

EDN: BSFWBU

Для корреспонденции: Борисова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, проф., И.О. директора ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; e-mail: olgborisova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Поступила 15.01.2025

Принята 17.03.2025

Опубликовано 25.05.2025

Borisova O.Yu.^{1,3}, Polosenko O.V²., Chagina I.A.¹, Gadua N.T.¹, Pimenova A.S.¹, Andrievskaya I.Yu¹., Mironov A.Yu.^{1,4}, Leonova M.A.¹, Kashina A.I.³, Kafarskaya L.I.³, Khramov M.V²

FACTORS INFLUENCING THE CULTURING EFFICACY OF *CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE* USING PRIMARY CULTURE MEDIA

¹G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 125212, Moscow, Russia;

²FBIS «State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology» Rospotrebnadzor, 142279, Obolensk, Moscow region, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia;

⁴Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, 115682, Moscow, Russia

Microbiological laboratory diagnostics is not feasible without modern culture media, the quality of which largely determines the informative value and accuracy of microbiological analysis. Strict adherence to the rules for the preparation and storage of culture media, and their competent use has an important impact on the result of clinical laboratory diagnosis of diphtheria. On the way to obtaining the correct result in the laboratory diagnosis of diphtheria and the correct use of culture media in the course of research, difficulties are found due to a number of errors.

Objective: to evaluate factors influencing the culturing efficacy of *Corynebacterium diphtheriae* using primary culture media.

Material and methods. Laboratory-prepared media using commercial domestic reagents, as well as dry standardized commercial domestic culture media for initial culturing of biological material for diphtheria were used.

Results. To increase the efficacy of research being conducted in bacteriological laboratories RF, there are explanations, recommendations and examples of errors associated with the storage and preparation of primary culture media as well as with introducing potassium tellurite and blood. A full-fledged bacteriological diagnosis of diphtheria infection is possible only with strict observance of all methods of preparation and use of culture media.

Conclusion. A thorough analysis of possible errors related to the preparation and use of initial culture media and control of all procedures and processes of laboratory testing will significantly reduce the number of vulnerable steps improving consequently the quality of bacteriological diagnosis of diphtheria.

Key words: diphtheria; *Corynebacterium spp.*; laboratory diagnostics quality; primary culture media

For citation: Borisova O.Yu., Polosenko O.V., Chagina I.A., Gadua N.T., Pimenova A.S., Andrievskaya I.Yu., Mironov A. Yu., Leonova M.A., Kashina A.I., Kafarskaya L.I., Khramov M.V. Factors influencing the culturing efficacy of *Corynebacterium diphtheriae* using primary culture media. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (5): 376-384 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-5-376-384>

EDN: BSFWBU

For correspondence: Borisova Olga Yurievna, Dr. Sci. Med., Professor, acting director G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; e-mail: olgborisova@mail.ru

Information about authors:

Borisova O. Yu.,	https://orcid.org/0000-0001-6316-5046 ;
Polosenko O.V.,	https://orcid.org/0000-0001-5961-9041 ;
Chagina I.A.,	https://orcid.org/0000-0003-2867-9548 ;
Gadua N.T.,	https://orcid.org/0000-0001-6247-6176 ;
Pimenova A.S.,	https://orcid.org/0000-0002-6914-3531 ;
Andrievskaya I.Yu.,	https://orcid.org/0000-0003-2997-942X ;
Mironov A. Yu.,	https://orcid.org/0000-0002-8544-5230 ;
Leonova M.A.,	https://orcid.org/0009-0006-4425-4376 ;
Kashina A.I.,	https://orcid.org/0009-0006-3182-3917 ;
Kafarskaya L.I.,	https://orcid.org/0000-0002-5488-5786 ;
Khramov M.V.,	https://orcid.org/0000-0002-4553-3826 .

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interest.

Financing. The research was carried out under the Rosпотребнадзор industry program.

Received 15.03.2025

Accepted 17.03.2025

Published 00.05.2025

Введение. Видовая идентификация микроорганизмов основана на изучении их культуральных, морфологических, тинкториальных, ферментативных и антигенных свойств. Залогом успеха микробиологических исследований при проведении исследований на дифтерию является не только использование высококачественных питательных сред, но и строгое соблюдение алгоритма лабораторного исследования, в значительной степени зависящей от корректной постановки всех ключевых тестов, что в повседневной работе практических бактериологических лабораторий зачастую сталкивается с определёнными сложностями.

Бактериологическое исследование на дифтерию проводят с целью лабораторной диагностики дифтерийной инфекции, выявления источника возбудителя инфекции, подтверждения эпидемиологических связей, наблюдения за циркуляцией штаммов токсигенных *Corynebacterium diphtheriae*. Умение выделять ко-

ринеформные микроорганизмы (*Corynebacterium spp.*) служит критерием оценки качества работы бактериологических лабораторий, особенно в период снижения и спорадической заболеваемости дифтерией [1, 2].

Выбор питательных сред для культивирования патогена основывается на точном знании биологических свойств каждого вида микроорганизмов. Выделение коринебактерий из клинического материала некоторыми отечественными бактериологическими лабораториями проводится недостаточно эффективно, что проявляется в отсутствии возможности индикации патогена, особенно при низких его концентрациях как культуральным, так и аппаратными методами. Решение данной проблемы лежит в сфере объединения профессиональных знаний, компетенций и навыков врачей-бактериологов, систематизация теоретических знаний, совершенствование практической подготовки вкупе с профессиональным мастерством специалистов-средо-

варов. Референс-центр по мониторингу за дифтерией ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора совместно с ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора с 2014 г. ежегодно проводят внешний контроль качества лабораторной диагностики дифтерии и коклюша для бактериологических лабораторий субъектов РФ с последующей публикацией информационно-методических писем. По результатам внешнего контроля качества (ВКК), проведенного в 2023-2024 годах, на 40% территорий Российской Федерации допускаются нарушения при приготовлении чашек с питательными средами первичного посева (процентный состав необходимых реагентов, добавление не регламентированных реагентов).

Несмотря на то, что в Российской Федерации с 30.03.2023 г. утверждены и введены в действие методические указания МУК 4.2.3852-23¹ «Лабораторная диагностика дифтерийной инфекции», в большинстве микробиологических лабораторий не соблюдаются процедуры, регламентированные этим документом. В Национальном стандарте РФ ГОСТ Р 70393-2022 «Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Приготовление, производство, хранение и испытания питательных сред»², утверждённом и введенном в действие 13 октября 2022 года Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии подробно описаны манипуляции для операций с сухими питательными средами, отдельными ингредиентами питательных сред/добавками, содержащими токсичные вещества и прочими селективными агентами, указаны общие требования к контролю качества питательных сред.

Трудоёмкий процесс проведения лабораторной микробиологической диагностики дифтерии требует приготовления и использования большого количества питательных сред, добавок к питательным средам и реактивов [3-5, 7, 9]. При исследовании клинического материала на наличие возбудителя дифтерии на процесс работы могут влиять ошибки, способные привести к неправильной интерпретации полученных данных, что в дальнейшем отразится на достоверности результатов микробиологического исследования. Чтобы помочь избежать типичных ошибок, в статье даны разъяснения, примеры и рекомендации по правильному использованию питательных сред и реактивов при проведении бактериологической диагностики дифтерии.

Цель работы: оценка факторов, влияющих на эффективность высеиваемости *Corynebacterium diphtheriae* на питательных средах первичного посева.

Материал и методы. В исследовании использованы контрольные токсигенные штаммы *C. diphtheriae* биовара *gravis* № 665, *C. ulcerans* № 675 (из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов «ГКПМ-Оболенск»), токсигенные штаммы *C. diphtheriae* биовара *gravis* №№ 1-18, 30-15, токсигенные штаммы *C. diphtheriae* биовара *mitis* №№ 89-18, 57-18, 55-18, токсигенные штаммы *C. ulcerans* №№ 258-03, 85-18 (из

рабочей коллекции клинических изолятов лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора). Изучение штаммов проводили согласно МУК 4.2.3852-23 «Лабораторная диагностика дифтерийной инфекции». Исследуемый материал засевали на два вида питательных сред первичного посева: 1) кровяной теллуритовый агар (КТА) на основе 2% агара (ГРМ-агар, ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск) с добавлением 7% крови крупного рогатого скота (НПО «Лейтран», Москва) и теллурита калия (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск); 2) Коринебакагар (КБА) согласно инструкции производителя (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск) [8, 9]. Посевы инкубировали в термостате в течение 24-48 часов при температуре 37 °C.

Результаты. *C. diphtheriae* также, как и другие коринебактерии, растут на питательных средах, сбалансированных по своему составу, и не растут на простых питательных средах. Для культивирования *C. diphtheriae* и некоторых других видов коринебактерий, в частности *C. ulcerans* и *C. pseudotuberculosis*, используются кровяные теллуритовые среды и среда Коринебакагар, остающиеся на первом этапе лабораторной диагностики дифтерии основными селективными дифференциально-диагностическими средами [2, 6, 8].

Кровяной теллуритовый агар готовится в лабораторных условиях. В качестве основы для его приготовления используются различные агаровые основы отечественного или импортного производства: коммерческий сухой питательный агар (ГРМ-агар, питательная среда № 1 ГРМ), сухой питательный агар, Основа кровяного агара (англ. Blood agar base), Колумбийский агар (англ. Columbia agar base), агар Хойла (англ. Hoyle Medium Agar), среда для определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (среда АГВ). В данные агаровые основы после охлаждения до температуры 45-50 °C, добавляют в асептических условиях кровь и 2% раствор калия теллурита из расчёта 12,5 мл раствора на 1 л основы, тщательно перемешивают, разливают в стерильные чашки Петри. [5].

Анализ качества проведения лабораторной диагностики дифтерии показал, что бактериологические лаборатории могут допускать ошибки уже на этапе приготовления питательной среды первичного посева.

Одной из таких ошибок является фильтрация приготовленной агаровой основы. В составе коммерческой отечественной питательной среды Коринебакагара существует СРГМ (стимулятор роста гемофильтрных микроорганизмов), поэтому питательная среда является непрозрачной, коричневого цвета с тёмно-коричневыми вкраплениями (рис. 1, А).

При фильтрации питательная среда КБА, лишившись стимулятора роста (рис. 1, Б), не даёт соответствующей динамики развития популяции коринебактерий. Только правильное приготовление питательной среды КБА гарантирует эффективный рост искомых патогенов (рис. 2, А). При посеве тест-штаммов *C. diphtheriae* биовара *gravis* № 665 и *C. ulcerans* 675 на питательной среде КБА с этапом фильтрации, на первые сутки инкубации посевов роста коринебактерий не обнаруживалось; на вторые сутки - демонстрировался замедленный рост тест-штаммов с нетипичной морфологией колоний (рис. 2, Б).

¹ МУК 4.2.3852-23. Утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А.Ю. Поповой 30 марта 2023 г.

² ГОСТ Р 70393-2022. Утв. и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 октября 2022 г. № 1132-ст.

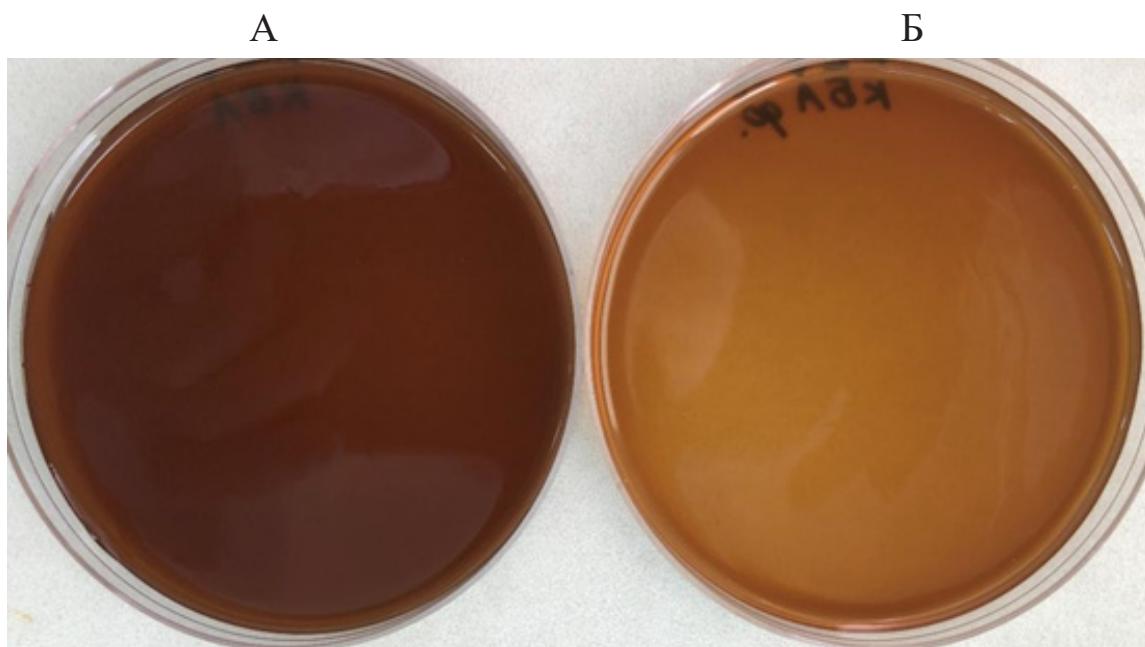


Рис. 1. Внешний вид готовой питательной среды Коринебакагара.
А - приготовленного согласно инструкции по применению (без фильтрации); Б - после фильтрации.

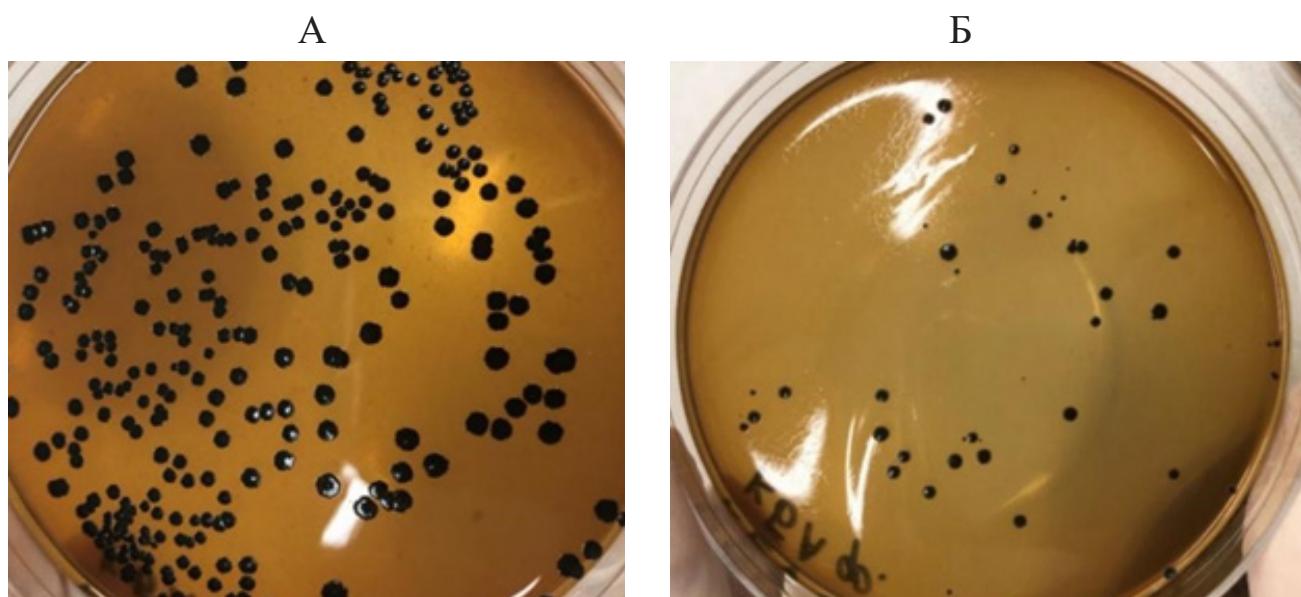


Рис. 2. Результат фильтрации Коринебакагара.
А - рост тест-штамма *C. diphtheriae* биовара *gravis* № 665 на нефильтрованном Коринебакагаре, Б - рост тест-штамма *C. diphtheriae* биовара *gravis* № 665 на Коринебакагаре после фильтрации.

При приготовлении любой коммерческой сухой питательной среды необходимо, чтобы питательная среда была приготовлена строго в соответствии с инструкцией производителя и использовалась правильная навеска препарата, поскольку при достаточно высоких концентрациях питательных веществ в результате метаболической активности растущей популяции состав среды изменится настолько, что условия культивирования станут неблагоприятными и рост популяции искомого микрорганизма будет ингибиран или он просто погибнет [8]. В процессе приготовления питательной среды изменение навески в любую сторону, приведёт к нарушению сбалансированности состава питательной среды и

приостановлению жизнедеятельности коринебактерий. Примером тому служит результат посева тест-штамма *C. ulcerans* № 675: на Коринебакагаре при визуальном просмотре чашек колонии должны выглядеть следующим образом - серовато-чёрные, круглые, выпуклые, блестящие диаметром 1,0-1,5 мм (рис. 3, А). Ошибки в приготовлении питательной среды КБА приводят к снижению её эффективности (более чем в 5 раз) и уменьшению диаметра колоний *C. ulcerans* № 675 (рис. 3, Б). К такому же результату может привести предварительное кипячение питательной среды КБА в ёмкости с открытой пробкой или крышкой (выкипание воды).

Следующей типовой ошибкой является добавление

крови. В кровяном теллуритовом агаре (КТА) обязательным является добавление крови крупного рогатого скота (ККРС) и бараньей крови, как источников аминокислот, ростовых факторов, железа. Не допускается использование донорской крови, поскольку это противоречит Феде-

ральному закону № 125 статья 16 «О донорстве крови и её компонентов». Количество крови в КТА регламентировано МУК 4.2.3852-23. Снижение количества добавленной крови приведет к снижению ростовых свойств и ухудшению всхожести бактериальной культуры (рис. 4, А, Б).

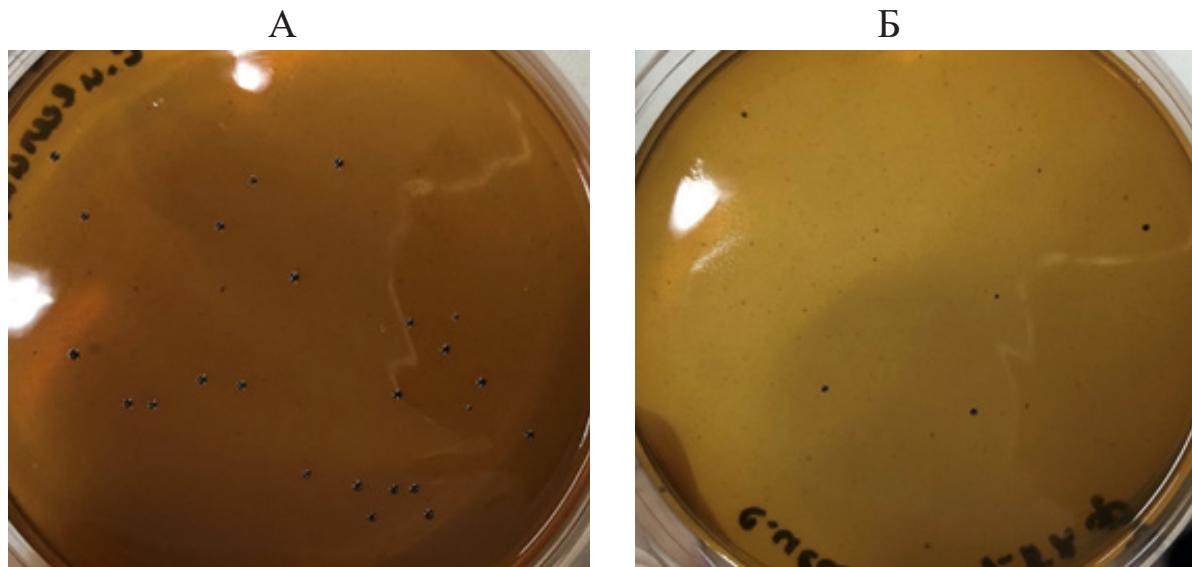


Рис. 3. Нарушение приготовления среды.
А - рост тест-штамма *C. ulcerans* № 675 на Коринебакагаре с соблюдением технологии приготовления; Б - при уменьшении навески Коринебакагара.

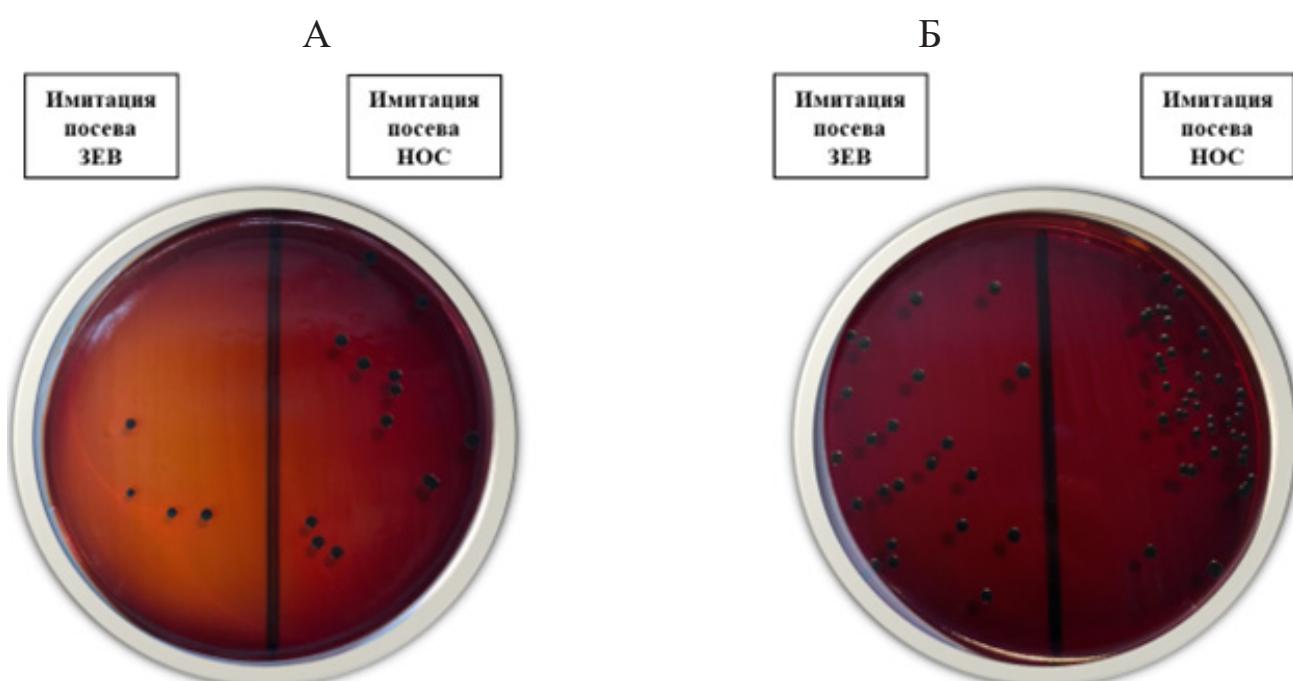


Рис. 4. Рост тест-штамма *C. diphtheriae* биовара *gravis* № 665.
А - при снижении количества добавленной крови, Б - при правильной концентрации крови.

В коммерческую отечественную питательную среду Коринебакагар не требуется добавление крови [9]. Однако, по результатам ВКК и результатов проведения региональных практических семинаров в 2022-2024 г. некоторые лаборатории добавляют в Коринебакагар кровь, аргументируя это тем, что улучшаются росто-

вые свойства. Правомочность таких действий целесообразна только в том случае, если данный факт зарегистрирован в лабораторном журнале контроля качества питательных сред, где фиксируется снижение ростовых свойств питательной среды, приготовленной по инструкции производителя, и улучшение росто-

вых свойств серии питательной среды при добавлении крови. С другой стороны, добавление крови является нарушением инструкции производителя и требуется обратная связь с производителем для урегулирования выявленного факта. Добавление крови ведет к практически полному нарушению дифференциации колоний коринебактерий по морфологии.

Следующей типовой ошибкой является количество добавленного в питательную среду теллурита калия. Добавление теллурита калия в питательную среду является обязательным и строго дозированным, поскольку коринебактерии устойчивы к нему, в отличие от многих микроорганизмов других видов, и он придает колониям *C. diphtheriae* характерные культуральные свойства. В кровяные теллуритовые питательные среды регламентировано добавление 2 мл 2% раствора теллурита калия и в Коринебакагар - 1,25 мл 2% раствора теллурита калия (из расчета на 100 мл основы) [5]. Однако в бактериологических лабораториях РФ допускаются нарушения по

количеству добавленного теллурита калия – добавляется меньшее количество в КТА или, наоборот, больше в Коринебакагар. Внесение меньшего количества теллурита калия приводит к ухудшению выраженности характерных культуральных свойств – колонии выглядят более светлыми, что, следовательно, может привести к недовыявлению подозрительных колоний *C. diphtheriae*. При уменьшении количества добавленного теллурита калия у питательной среды снижается ингибирующая активность в отношении сопутствующей микрофлоры (МУК 4.2.3852-23, п. 8.19.1), что приводит к усиленному росту контаминирующей микрофлоры, колонизирующей ротоглотку организма человека, и невозможности выявить единичные подозрительные колонии *C. diphtheriae*. Увеличение концентрации теллурита калия может оказать бактерицидное действие не только на рост микроорганизмов-ассоциантов, но и на рост самих коринебактерий и привести к отсутствию роста на чашках первичного посева (рис. 5, А, Б).

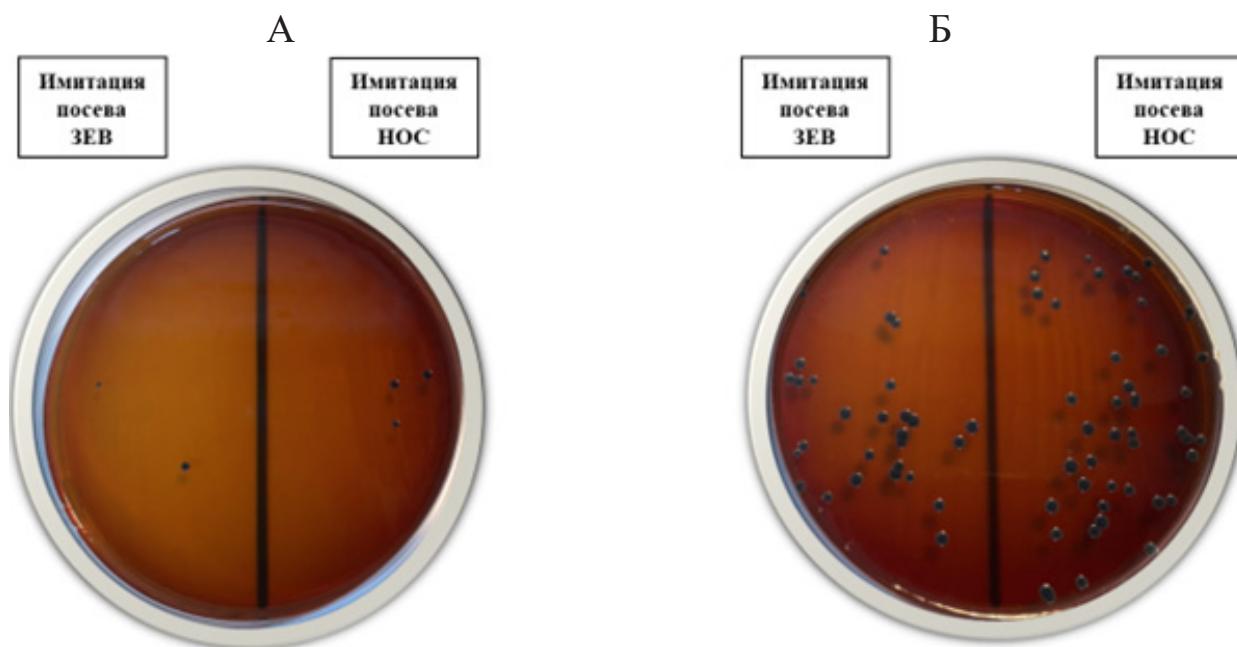


Рис. 5. Рост тест-штамма *C. diphtheriae* биовара *gravis* № 665.
А - при нарушениях по количеству добавленного в среду теллурита калия, Б - при правильной концентрации теллурита калия в КТА.

Немаловажное значение для эффективного выявления коринебактерий на средах первичного посева имеет качество розлива питательных сред в стерильные чашки Петри. Розлив питательных сред должен производиться на разливочных столиках или столах, поверхность которых должна быть выровнена по уровню, чтобы питательная среда равномерно распределялась по чашке Петри. Если питательная среда будет разлита неравномерно, это приведет к тому, что в месте, где будет тонкий слой агаровой основы, рост коринебактерий будет отсутствовать или колонии не будут обладать характерными культуральными свойствами (рис. 6, А, Б). Другим фактом может служить наличие «пузырей» на поверхности агара, что может привести к тому, что подозрительные колонии коринебактерий появятся в углублении и не будут иметь характерных культураль-

ных свойств (рис. 6, В, Г).

Ещё одной ошибкой может служить внесение ингредиентов в остывшую агаровую основу, что приводит к появлению агаровых кусочков в структуре разлитой питательной среды и изменению процентного содержания агара.

Немаловажное значение на качество выявления возбудителя дифтерии оказывают условия хранения и транспортировки питательных сред, условия хранения готовых сред в чашках Петри [8]. Сухие питательные среды в упаковке производителя хранят на складе в сухом защищенном от света месте при температуре от 2 °C до 30 °C и относительной влажности воздуха не более 60% [8]. После вскрытия банку с питательной средой хранят до истечения срока годности плотно закрытой, в сухом месте при температуре от 2 °C до 30 °C, из-

бегая попадания влаги [8]. Банки с сухими питательными средами транспортируют всеми видами крытого транспорта при температуре их хранения. Допускается транспортировать сухие питательные среды при температуре от -18 °C до +40 °C не более 3 суток. Перед приготовлением питательной среды необходимо убедиться, чтобы питательная среда визуально соответствует заявленным производителем характеристикам, отсутствием «комочеков» и т. д. Неправильное хранение питательных сред может привести к их порче (к росту нежелательных

микроорганизмов), либо к потере активности питательной среды [8]. Готовые питательные среды, должны храниться в определённые производителем сроки в тёмном и прохладном месте, вдали от прямых солнечных лучей и высокой влажности в соответствии с МУК 4.2.3852-23. Не допускается использование готовых питательных сред в чашках Петри с просроченным сроком хранения. Визуально, такие питательные среды могут иметь вид высохших, с истонченными краями и неровной поверхностью гелевой пластины (рис. 7).

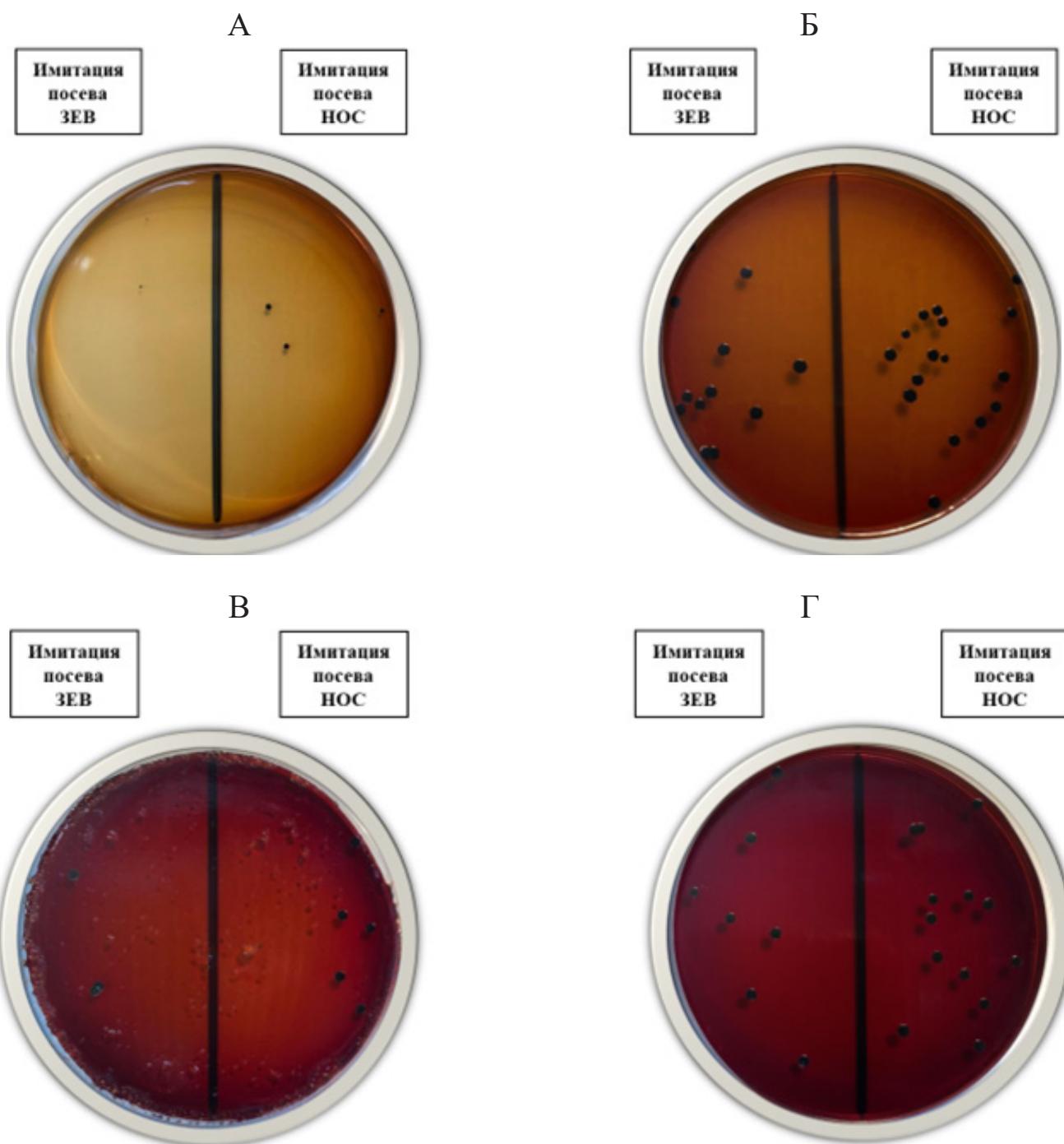


Рис. 6. Результат неправильного розлива питательной среды – толщина агара.
А – тонкий слой агара, Б – правильное количество агара, В - наличие «пузырей», Г - отсутствие «пузырей».

Серии питательной среды, не прошедшие повторный контроль, пришедшие в негодность (нарушение

целостности упаковки), а также в связи с истекшим сроком годности, утилизируются в соответствии с Сан-



Рис. 7. Факт нарушения хранения питательной среды в чашках Петри.

ПиН 2.1.3684-21¹ как медицинские отходы, принадлежащие к классу «А» – эпидемиологически безопасные отходы, любым способом, предотвращающим повторное использование, например, сжиганием. Обеззараживать отходы, образовавшиеся в процессе подготовки проб и проведения исследования, а также неиспользованный исследуемый материал, следует в соответствии с СанПиН 2.1.3684-21 как уничтожение отходов, принадлежащих к классу «Б» с обязательным предварительным обезвреживанием путем автоклавирования в течение 90 мин при температуре $(126\pm1)^\circ\text{C}$ и последующим сжиганием.

Заключение. Работа с питательными средами является важным аспектом, требующим тщательного подхода и понимания. От неправильного выбора и подхода к приготовлению питательных сред до неправильного их использования зависит исход микробиологических исследований. Ошибки часто могут приводить к искаженным или недостоверным результатам микробиологических исследований и могут стать препятствием на пути к постановке этиологического диагноза и тем самым дезориентировать врачей-клиницистов и эпидемиологов.

Тщательный анализ возможных ошибок, связанных с приготовлением и использованием отечественных питательных сред первичного посева, контроль всех процедур и процессов лабораторного исследования существенно уменьшает количество слабых сторон и уязвимых этапов и, соответственно, улучшает качество бактериологической диагностики дифтерии, что внесёт существенный вклад в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации.

¹ СанПиН 2.1.3684-21. Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организаций и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий. Утв. постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 3 от 28 января 2021 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова О.Ю., Пименова А.С., Гадуа Н.Т., Чагина И.А., Донских Е.Е., Кафарская Л.И. Ошибки, допущенные лабораториями при выполнении внешнего контроля качества по лабораторной диагностике дифтерии. *Проблемы медицинской микологи*. 2023; 25(2): 92.
2. Харссеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю., Миронов А.Ю. Дифтерия: характеристика возбудителя и лабораторная диагностика (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(11): 699-706. DOI: 10.51620/0869-2084-2020-65-11-699-706.
3. Борисова О.Ю., Гадуа Н.Т., Пименова А.С., Шепелин А.П., Полосенко О.В., Требунских И.П., Сидорова Н.А., Борисова А.Б., Миронов А.Ю., Афанасьев С.С. Возможности практического применения разных питательных сред для первичного посева при лабораторной диагностике дифтерии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (7): 428-37. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-7-428-437.
4. Харссеева Г.Г., Шепелин А.П., Алутина Э.Л., Полосенко О.В., Садовниченко В.Н., Гасретова Т.Д. Питательная среда для культивирования дифтерийных микробов Патент РФ № 2549707 С1; 2015.
5. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н., Иванова С.М., ред. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. *Руководство по медицинской микробиологии*. 2022: 183-95. ISBN 978-5-9518-0412-9.
6. Борисова О.Ю., Пименова А.С., Чагина И.А., Гадуа Н.Т., Андриевская И.Ю., Миронов А.Ю., Полосенко О.В., Храмов М.В., Требунских И.П., Сидорова Н.А. Обзор новых методических указаний по лабораторной диагностике дифтерийной инфекции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (4): 169-73. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-169-173.
7. Дятлов И. А., Миронов А. Ю., Шепелин А. П., Алешкин В. А. Состояние и тенденции развития клинической и санитарной микробиологии в Российской Федерации и проблема импортозамещения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(8): 61-5.
8. Миронов А.Ю., Шепелин И.А., Иванов А.В. Питательные среды: Справочник микробиолога. М.: ООО Эпидбиомед-диагностика; 2024. ISBN 978-5-600-04208-7.
9. Шепелин А.П., Домотенко Л.В., Дятлов И.А., Миронов А.Ю., Алешкин В.А. Современные подходы к проблеме импортозамещения в области производства питательных сред. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(6): 63-5.

REFENCES

1. Borisova O.Yu., Pimenova A.S., Gadua N.T., Chagina I.A., Donskikh E.E., Kafarskaya L.I. Errors made by laboratories when performing external quality control on laboratory diagnostics of diphtheria. *Problemy meditsinskoy mikrobiologii*. 2023; 25(2): 92. (in Russian)
2. Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu., Mironov A.Yu. Diphtheria: characteristics of the causative agent and laboratory diagnostics (lecture). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 65(11): 699-706. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-699-706. (in Russian)
3. Borisova O.Yu., Gadua N.T., Pimenova A.S., Shepelin A.P., Polosenko O.V., Trebunskich I.P., Sidorova N.A., Borisova A. B., Mironov A.Yu., Afanasiev S.S. Possibilities of practical application of different culture media for laboratory diagnostic of diphtheria. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66 (7): 428-37. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-7-428-437. (in Russian)
4. Kharseeva G.G., Shepelin A. P., Alutina E. L., Polosenko O.V., Sadvornichenko V.N., Gasretova T. D. Nutrient medium for culturing diphtheria microbes. Patent RF № 2 549 707 C1; 2015. (in Russian)
5. Labinskaya A.S., Kostyukova N.N., Ivanova S.M. edit. Private medical microbiology and etiological diagnosis of infections. *Rukovodstvo po medicinskoj mikrobiologii*. 2022: 183-95. ISBN 978-5-9518-0412-9 (in Russian)
6. Borisova O.Yu., Pimenova A.S., Chagina I.A., Gadua N.T., Andrievskaya I.Yu., Mironov A.Yu., Polosenko O.V., Khramov M.V., Trebunsky I.P., Sidorova N.A. Overview of new guidelines for laboratory diagnosis of diphtheria. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69 (4): 169-73. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-169-173. (in Russian)
7. Dyatlov I.A., Mironov A.Yu., Shepelin A.P., Aleshkin V.A. Status and Trends in the Development of Clinical and Sanitary Microbiology in the Russian Federation and the Problem of Import Substitution. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60(8): 61-5. (in Russian)
8. Mironov A.Yu., Shepelin I.A., Ivanov A.V. Culture media: A Microbiologist's Handbook. Moscow: OOO Epidbiomed-diagnostika; 2024. ISBN 978-5-600-04208-7. (in Russian)
9. Shepelin A.P., Domotenko L.V., Dyatlov I.A., Mironov A.Yu., Aleshkin V.A. Modern approaches to the problem of import substitution in the field of culture media production. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60(6): 63-5. (in Russian)