

ООО Издательская группа
«Медиа Сфера»

Акционерное общество
«ЭКОлаб»

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

Д КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Том 70
9 • 2025

Russian Clinical Laboratory Diagnostics

Е Ж Е М Е С Я Ч Н Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Ж У Р Н А Л

СЕНТЯБРЬ

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 15.08.2025
Подписано в печать 25.08.2025
Формат 60 × 88½
Печать офсетная
Печ. л. 8,00
Уч.-изд. л. 8,95

WWW страница: <https://clinlabdia.ru/>

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

Все права защищены. Ни 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 Российско-
го 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 Biologi-
cal 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://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=7849;](https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=7849)
<https://www.pressa-rf.ru/rucnt/edition/331548/>

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

Клин. лаб. диагностика. 2025. Том 70. № 9.
589-656

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 Халил 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 iagnostika

Volume 70
9 • 2025

Russian Clinical Laboratory Diagnostics

SCIENTIFIC PRACTICAL MONTHLY JOURNAL

SEPTEMBER

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/>

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 Rus-
sian index of scientific quotation (RiNZ) and in fol-
lowing 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 Litera-
ture, 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 (Nakh-
chivan, Azerbaijan);

Igor S. Tartakovskiy, 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

БИОХИМИЯ

Гаджиев Н.Дж., Гаджиев Дж.Н., Аллахвердиев В.А., Гаджиев Дж.Н. (мл.)

Влияние местной и системной озонотерапии на эндогенную интоксикацию при распространенном перитоните. 593

ГЕМАТОЛОГИЯ

Аскерова Т.А., Гасанзаде Н.Ч., Маммадова Х.Р.

Показатели метаболизма железа у пациентов с гемоглобинопатиями и эритроцитарными энзимопатиями 600

ЦИТОЛОГИЯ

Крысалова Т.И., Калаева Е.А., Калаев В.Н.

Атрофический кольпит - фактор риска повышения цитогенетической нестабильности клеток цервикального эпителия у женщин в постменопаузе 606

МИКРОБИОЛОГИЯ

Семёнова Н.В., Гаращенко Н.Е., Смурова Н.Е., Белькова Н.Л., Немченко У.М., Клименко Е.С., Зугеева Р.Е., Колесников С.И., Мадаева И.М., Колесникова Л.И.

Сравнительная оценка состояния микробиоты кишечника микробиологическими и молекулярно-генетическими методами на примере нарушений сна 614

Ребещенко А.П., Калашникова Ю.Н., Колотова О.Н., Степанова К.Б.

Результаты молекулярно-генетического мониторинга бактериальных изолятов, циркулирующих в организациях родовспоможения 623

КЛИНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бондарева О.С., Кайсаров И.Д., Батулин А.А., Миронова А.В.

Молекулярно-генетическая диагностика лихорадки Западного Нила на современном этапе (обзор литературы) 629

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

Леонова М.А., Андриевская И.Ю., Пименова А.С., Гадуа Н.Т., Чагина И.А., Борисова О.Ю., Миронов А.Ю., Подопригора И.В.

Комплексная оценка эффективности ПЦР-диагностики в условиях подъёма заболеваемости коклюшем в 2023-2024 годах 636

Кочетов А.Г.

Администрирование и документирование системы мер биологической безопасности в медицинской лаборатории. Часть 2. Делопроизводство 644

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

BIOCHEMISTRY

Hajiyev N.J., Hajiyev J.N., Allahverdiyev V.A., Hajiyev J.N. (Jr.)

Influence of local and systemic ozone therapy on endogenous intoxication in disseminated peritonitis593

HEMATOLOGY

Askerova T.A., Gasanzade N.Ch., Mammadova H.R.

Iron metabolism indices in patients with hemoglobinopathies and erythrocyte enzymopathies600

CYTOLOGY

Krysalova T.I., Kalaeva E.A., Kalaev V.N.

Atrophic colpitis - a risk factor for increased cytogenetic instability of cervical epithelial cells in postmenopausal women606

MICROBIOLOGY

Semenova N.V., Garashchenko N. E., Smurova N.E., Belkova N.L., Nemchenko U.M., Klimenko E.S., Zugeeva R.E., Kolesnikov S.I., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I.

Comparative assessment of the gut microbiome by microbiological and molecular-genetic methods in sleep disorders614

Rebeshchenko A.P., Kalashnikova Yu.N., Kolotova O.N., Stepanova K.B.

Results of molecular genetic monitoring of bacterial isolates circulating in maturity organizations.623

CLINICAL MOLECULAR STUDIES

Bondareva O.S., Kaisarov I.D., Baturin A.A., Mironova A.V.

Molecular genetic diagnostics of West Nile fever at the present stage (review of literature)629

ORGANIZATION OF THE LABORATORY SERVICE

Leonova M.A., Andrievskaya I.Yu., Pimenova A. S., Gadua N. T., Chagina I.A., Borisova O. Yu., Mironov A. Yu., Podoprighora I.V.

Comprehensive evaluation of PCR diagnostic effectiveness during the increased incidence of pertussis in 2023-2024636

Kochetov A.G.

Administration and documentation of biological safety measures in medical laboratory settings. Part 2. Records management.644

БИОХИМИЯ



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Гаджиев Н.Дж., Гаджиев Дж.Н., Аллахвердиев В.А., Гаджиев Дж.Н. (мл.)

<https://elibrary.ru/agfopv>

ВЛИЯНИЕ МЕСТНОЙ И СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ НА ЭНДОГЕННУЮ ИНТОКСИКАЦИЮ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ

Азербайджанский Медицинский Университет, AZ1022, Баку, Азербайджан

Цель исследования - изучение влияния озонотерапии на эндогенную интоксикацию, уровень общего белка, альбумина, транспортную функцию сывороточного альбумина при распространенных перитонитах (РП).

Материал и методы. Исследованы 280 больных с РП. Больные разделены на 2 группы: I группа (группа сравнения) - 180 больных, получавших традиционное лечение. II группа (основная группа) - 100 больных дополнительно получавших озонотерапию (ОТ): местную и внутривенную ОТ (43 больных - I подгруппа); местную и эндолимфатическую ОТ (57 больных - II подгруппа).

Результаты и обсуждение. У всех больных при поступлении, на 1, 3, 5, 7, 10, 14-е сутки брали кровь для определения общего белка, общей концентрации альбумина (ОКА), эффективной концентрации альбумина (ЭКА), связывающей способности альбумина (ССА), оценивали уровень эндогенной интоксикации (ЭИ) - среднемолекулярных пептидов (СМП) по В.В. Николайчук.

Заключение. Анализ изученных показателей крови доказывает, что применение озонотерапии в комплексном лечении РП является эффективным методом коррекции нарушений белкового состава крови и снижения ЭИ.

Ключевые слова: распространенный перитонит; общая концентрация альбумина; эндогенная интоксикация

Для цитирования: Гаджиев Н.Дж., Гаджиев Дж.Н., Аллахвердиев В.А., Гаджиев Дж.Н. (мл.). Влияние местной и системной озонотерапии на эндогенную интоксикацию при распространенном перитоните. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (9): 593-599.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-593-599>

EDN: AGFOPV

Для корреспонденции: Гаджиев Новруз Джаббар оглы, д-р мед. наук, проф. каф. общей хирургии; e-mail: novruz.gadjiev@rambler.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 07.01.25

Принята к печати 21.07.25

Опубликовано 25.08.25

Hajiyev N.J., Hajiyev J.N., Allahverdiyev V.A., Hajiyev J.N. (Jr)

EFFECT OF LOCAL AND SYSTEMIC OZONE THERAPY ON ENDOGENOUS INTOXICATION IN DISSEMINATED PERITONITIS

Azerbaijan Medical University, AZ1022, Baku, Azerbaijan

The aim of this study was to investigate the effect of ozone therapy on endogenous intoxication, the level of total protein, albumin and the transport function of serum albumin in common peritonitis (CP).

Material and methods. The results of a study of 280 patients with CP are presented. The patients were divided into 2 groups: Group 1 (comparison group) – 180 patients who received traditional treatment. Group 2 (main group) – 100 patients additionally received ozone therapy (OT): local and intravenous OT (43 patients – subgroup I); local and endolymphatic OT (57 patients – subgroup II).

Results and discussion. From all patients upon admission, on days 1, 3, 5, 7, 10 and 14, blood was taken to study total protein, total albumin concentration (TAC), effective albumin concentration (ECA), albumin binding ability (ABA), and also assessed level of endogenous intoxication (EI) using medium molecular peptides (MMP) according to V.V. Nikolaychuk. **Conclusion.** Analysis of the studied blood parameters proves that the use of ozone therapy in the complex treatment of CP is an effective method for correcting protein metabolism disorders.

Key words: common peritonitis; total albumin concentration; endogenous intoxication

For citation: Hajiyev N.J., Hajiyev J.N., Allahverdiyev V.A., Hajiyev J.N. (Jr). Influence of local and systemic ozone therapy on endogenous intoxication in disseminated peritonitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (9): 593-599 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-593-599>

EDN: AGFOPV

For correspondence: Novruz Jabbar Hajiyev, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General Surgery of Azerbaijan Medical University, E-mail: novruz.gadjiev@rambler.ru

Information about authors:

Hajiyev N. J., <https://orcid.org/0000-0001-9820-4746>;

Hajiyev J.N., <https://orcid.org/0009-0009-7849-5019>;

Allahverdiyev V.A., <https://orcid.org/0000-0002-4996-3583>;

Hajiyev J.N., <https://orcid.org/0009-0000-1849-1838>.

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 07.01.2025

Accepted 21.07.2025

Published 25.08.2025

Введение. При хирургическом лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости частота развития распространенного перитонита (РП) остается высокой и показатель летальности при этом варьирует от 25 до 41,5%, а при развитии септического шока возрастает до 70% [1-3]. Такие показатели связаны со значительным увеличением числа пациентов пожилого возраста, имеющих сопутствующую патологию [4].

Отмечено, что «при перитоните с самого начала наблюдается синдром эндотоксикоза, который вначале активно компенсируется функционированием тканевых, органных и клеточных систем организма [5]. При ослаблении этих функций организм перестает справляться с токсемией, развиваются необратимые нарушения гомеостаза или сепсис, а затем и септический шок, который является результатом некомпенсированной токсемии».

Энтеральная поддержка в послеоперационном периоде лечения РП является важнейшим компонентом ликвидации синдрома кишечной недостаточности (СКН). Показаниями к проведению энтеральной поддержки являются ранний послеоперационный период, отсутствие перистальтики, СКН, невозможность пероральной поддержки [6].

Медицинский озон - озонкислородная смесь, состоящая из 0,05-10% озона и 90-99,95% кислорода - обладает антибактериальным, противовоспалительным, детоксирующим, иммуностимулирующим действием [7-9]. Механизм лечебного действия на организм озона связан с его высоким окислительно-восстановительным потенциалом. Молекулы озона взаимодействуют с разными биоорганическими субстратами, в том числе и со структурами клетки, образуя озониды - соединения озона с органическими веществами, содержащие двойные связи. Ненасыщенные жирные кислоты, ароматические аминокислоты и пептиды с наличием SH-групп, содержащие двойные связи, находящиеся в разных структурах организма при взаимодействии с озоном, происходит образование органических озонидов, оказывающих бактерио-, фунги- и вирицидное действие [10, 11]. Озон обладает иммуномодулирующим эффектом, связанным со стимулирующим действием Т- и В-звена иммунитета, повышением активности нейтрофилов [12, 13].

Благодаря стимуляции антиоксидантной системы умеренными концентрациями озона происходит и стимуляция кислородного метаболизма. Образовавшиеся активные формы кислорода, действуя как мессенджеры на фоне активации ядерного фактора транскрипции NF- κ B, индуцируют экспрессию генов и в результате усиливают синтез белков [14]. Для купирования местных и системных проявлений микробного воспалительного процесса при РП применение местных и системных методов озонотерапии (ОТ) является патогенетически обоснованным и целесообразным.

Цель исследования - изучение влияния местной и системной озонотерапии на общую и эффективную концентрацию, транспортную функцию сывороточного альбумина при эндогенной интоксикации на фоне распространенного перитонита.

Материал и методы. Изучено влияние местной и системной ОТ на выраженность эндогенной интоксикации, общую и эффективную концентрацию и транспортную функцию сывороточного альбумина у 280 больных с РП в возрасте от 16 до 82 лет. В исследовании приняли участие 184 мужчины и 96 женщин. Тяжесть патологии оценивали по Мангеймскому перитонеальному индексу (МПИ) [15]. Согласно поставленной цели больные разделены на 2 группы. В I группу (группа сравнения) включили 180 больных распространенным перитонитом, получивших традиционное комплексное лечение, с МПИ-I - 81, МПИ-II - 49, МПИ-III - 50 больных. Признаки синдрома системной воспалительной реакции (ССВР - SIRS) не выявлены у 61 (33,9%), выявлялись у 81 (45,0%), наличие ССВР+ПОН - у 38 (21,1%) больных. В исследование включены пациенты, давшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Больные группы сравнения получали общепринятый комплекс лечебных мероприятий, соответствующий стандартам лечения данной патологии (антибиотики, анальгетики, противовоспалительная и инфузионно-детоксикационная терапия). В послеоперационном периоде у больных сравнительной группы с МПИ-II и МПИ-III применяли перитонеальный лаваж с антисептиками, у пациентов с назоинтестинальной интубацией - энтеральный лаваж и детоксикацию с энтеродезом.

Во II группу (основная группа) включены 100 больных. Распределение больных по тяжести перитонита, согласно МПИ: МПИ-I - 31, МПИ-II - 29, МПИ-III - 40. Признаки ССВР не выражены у 34, выявлялись - у 39, ССВР+ПОН наблюдались у 27 пациентов.

Эффективность методов ОТ в комплексном лечении больных с РП изучена у 100 больных основной группы. В стандартный лечебный комплекс у них включены местная и внутривенная ОТ (I подгруппа), местная и эндолимфатическая ОТ (II подгруппа). С целью определения эффективности ОТ, результаты лечения основной группы пациентов сопоставлены с аналогичными показателями больных группы сравнения, рандомизированной с основной группой по основным клиническим параметрам.

В I подгруппу основной группы включены 43 больных с РП (МПИ-I - 11, МПИ-II - 13, МПИ-III - 19 больных). Этим больным во время операции и в послеоперационном периоде через день проводили системную ОТ путем внутривенного введения 400 мл озонированного физиологического раствора (ОФР) с концентрацией озона 2,5-5 мг/л. Внутривенную системную ОТ проводили в зависимости от тяжести РП по МПИ и выраженности ЭИ, всего 5-7 сеансов. Для интраопера-

ционной санации брюшной полости использован ОФР с концентрацией озона 4-5 мг/л. В послеоперационном периоде у всех больных с МПИ-II и МПИ-III, с фибринозно-гнойным перитонитом с МПИ-I перитонеальную санацию на фоне уменьшения выраженности воспалительного процесса и микробной обсемененности осуществляли путем введения через дренажные трубки 400,0 мл ОФР с концентрацией озона 4 мг/л.

ОФР получали барботированием озono-кислородной смеси в 200 мл физиологического раствора в течение 15 мин в озонаторной установке «МЕДЕЗОН-4» МП - 02, в которой предусмотрено измерение концентрации озона в жидкости. Период полураспада озона в ОФР после насыщения составляет 10-15 мин.

Во II подгруппу вошли 57 больных: с МПИ-I - 20, МПИ-II - 16, МПИ-III - 21. Этим больным параллельно с местной ОТ по вышеуказанной схеме проводили системную ОТ путем введения до 50 мл ОФР с концентрацией озона 4-5 мг/л 2 раза в сутки через микроирригатор в депульпированном лимфоузле тонкого кишечника (регионарная интраабдоминальная эндолимфатическая озонотерапия (РИАЭЛ ОТ) с ОФР по способу Дж. Н. Гаджиева) [16]. По завершении основного этапа операции выделяли один из лимфоузлов корня брыжейки тонкого кишечника, резецировали один из его полюсов, депульпировали его, катетеризировали и фиксировали микрокатетер к капсуле узла кисетным швом. Другой конец микрокатетера выводили наружу и прикрепляли к коже передней брюшной стенки. Системная эндолимфатическая санация (СЭС) путем РИАЭЛ ОТ непосредственно в лимфатическую систему брыжейки тонкого кишечника проводилась в течение 5-7 сут (рис. 1).



Рис. 1. Катетеризация мезентерального лимфатического узла для проведения РИАЭЛ-терапии по Дж. Н. Гаджиеву [16].

28 пациентам I подгруппы и 33 пациентам II подгруппы основной группы, у которых оперативные вмешательства сопровождались назоинтестинальной интубацией, в послеоперационном периоде осуществлена энтеральная детоксикация и деконтаминация с ОФР. С этой целью после кишечного лаважа физраствором (или раствором Рингера) внутрикишечно 3 раза в сутки в течение 3-5 дней каждые 8 час в дробной дозе с экспозицией 40-60 мин больным вводили 800-1500 мл ОФР с концентрацией озона 3-4 мг/л. По мере улучшения показателей функционального состояния тонкой кишки и

уменьшения энтерогенной интоксикации кратность проведения процедур и объем вводимого ОФР уменьшали.

Необходимо учесть, что местная ОТ не ограничивается только локальным бактерицидным, некролитическим, противовоспалительным и детоксирующим эффектами. При местной ОТ озон, всасываясь через обширную поверхность брюшины и стенку кишечника, одновременно оказывает и общее действие. Для предупреждения передозировки озона внутривенную системную ОТ проводили через день.

Учитывая небольшой объем (30-50 мл) ОФР, вводимого в брыжеечную лимфатическую систему, перитонеально-энтеральную санацию с озонотерапией проводили одновременно.

Системную и местную ОТ в послеоперационном периоде больным проводили в зависимости от тяжести РП по МПИ и клинико-лабораторных показателей ЭИ.

В обеих группах у больных при поступлении в клинику на 1, 3, 5, 7, 10 и 14-е сутки после операции в динамике в сыворотке крови определяли содержание общего белка, общую (ОКА) и эффективную концентрацию альбумина (ЭКА). Определение ОКА проводили бромкрезоловым методом с применением реактивов «Human» (Германия), ЭКА определяли модифицированным методом с использованием Конго красного [17]. Учитывая, что альбумин как резервная система депонирования токсинов играет важную роль в доставке субстратов токсинов к органам детоксикации, компонентам антиоксидантной защиты и регуляторам протеолитической активности плазмы, изучали связывающую способность альбумина (ССА) - соотношение ЭКА к ОКА (в %). Уровень ЭИ оценивали путем определения концентрации среднемолекулярных пептидов (СМП) в сыворотке крови по методу [18]: сыворотку обрабатывали раствором трихлоруксусной кислоты, центрифугировали для осаждения грубодисперсных белков, в надосадочной жидкости после разведения дистиллированной водой детекцию СМП осуществляли спектрофотометрированием. Оптическую плотность образцов измеряли на спектрофотометре СФ-46 при $\lambda=254$ нм относительно дистиллированной воды. Результаты выражали в условных единицах (у.е.)

В качестве контроля исследовали вышеуказанные показатели у 15 здоровых лиц. Вариационные ряды проверены на нормальность распределения критерием Шапиро-Уилка, для всех рядов гипотеза H_0 была принята. Для сравнения и статистической оценки межгрупповых и внутригрупповых данных использованы параметрические методы анализа [19].

Результаты и обсуждение. Лабораторные показатели у больных группы сравнения в зависимости от тяжести РП по МПИ представлены в табл. Как следует из табл., из-за повышенного катаболизма белка при РП и его потерь через кишечную стенку и брюшину, сниженного синтеза в первые трое суток после операции наблюдается снижение уровня общего белка, ОКА и ЭКА в сыворотке крови, степень которого зависит от тяжести перитонита. Спустя 3 суток наблюдения, отмеченные показатели начали повышаться.

У больных из группы сравнения с МПИ-I до операции содержание общего белка в крови снижено на 10,9% ($p<0,001$) по сравнению с контрольным значением. В раннем послеоперационном периоде снижение

общего белка в крови продолжалось, и только начиная с третьих суток наблюдалась тенденция к повышению его уровня, который на 14-е сутки составил $65,4 \pm 0,5$ г/л (на 4,9% ниже, чем у здоровых людей, $p < 0,001$).

У больных с МПИ-II нарушения белкового обмена более выражены: до операции содержание общего белка снижено на 16,8% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. В первые трое суток после операции снижение составило 8,4% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным. Впоследствии уровень белка возрастал и на 14-е сутки после операции ниже контрольного всего на 8,6% ($p < 0,001$).

В дооперационном периоде содержание общего белка в крови у больных с МПИ-III снижено на 26,2% ($p < 0,001$) по сравнению с показателями у здоровых лиц. Из-за усиленного катаболизма белков его уровень

на третьи сутки после операции снизился еще на 6,1% ($p < 0,001$) от дооперационного показателя. Несмотря на последующее повышение его содержания, к концу наблюдения уровень оставался на 14,7% ($p < 0,001$) меньше, чем контрольное значение.

На фоне снижения содержания общего белка у больных с МПИ-I до операции уровни ОКА и ЭКА снижены соответственно на 17,3% ($p < 0,001$) и 20,7% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. В послеоперационном периоде (до 3-х суток) продолжилось снижение ОКА и ЭКА соответственно на 17,0% ($p < 0,001$) и 11,9% ($p < 0,001$) от исходного. В последующие сроки отмечено повышение их уровня, но и на 14-е сутки ОКА и ЭКА оставались ниже показателей контроля на 15,8% ($p < 0,001$) и 13,9% ($p < 0,001$).

Показатели общего белка, ОКА, ЭКА и СМП у больных группы сравнения в зависимости от тяжести РП по МПИ

Время	Тяжесть по МПИ	Показатель			
		Общий белок, г/л	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	СМП, у.е.
До операции	МПИ-I	$61,3 \pm 0,5$ ***	$35,1 \pm 0,6$ ***	$28,2 \pm 0,5$ ***	$0,76 \pm 0,03$ ***
	МПИ-II	$57,2 \pm 0,2$ ***	$33,2 \pm 0,5$ ***	$22,8 \pm 1,3$ ***	$0,89 \pm 0,03$ ***
	МПИ-III	$50,7 \pm 0,5$ ***	$26,7 \pm 1,4$ ***	$17,6 \pm 1,6$ ***	$1,04 \pm 0,04$ ***
1-е сутки	МПИ-I	$59,3 \pm 0,6$ ***, ^	$33,3 \pm 0,5$ ***, ^	$27,9 \pm 0,5$ ***	$0,8 \pm 0,04$ ***
	МПИ-II	$55,3 \pm 0,2$ ***, ^ ^ ^	$29,8 \pm 0,5$ ***, ^ ^ ^	$18,9 \pm 1,2$ ***, ^	$0,95 \pm 0,03$ ***
	МПИ-III	$48,4 \pm 0,6$ ***, ^ ^	$24,4 \pm 1,3$ ***	$15,2 \pm 1,5$ ***	$1,26 \pm 0,04$ ***, ^ ^ ^
3-и сутки	МПИ-I	$57,6 \pm 0,6$ ***, ^ ^ ^	$29,1 \pm 0,5$ ***, ^ ^ ^	$24,8 \pm 0,5$ ***, ^ ^	$0,75 \pm 0,03$ ***
	МПИ-II	$52,4 \pm 0,2$ ***, ^ ^ ^	$26,7 \pm 0,6$ ***, ^ ^ ^	$17,8 \pm 1,0$ ***, ^ ^	$0,86 \pm 0,03$ ***
	МПИ-III	$47,6 \pm 0,7$ ***, ^ ^ ^	$23,6 \pm 0,8$ ***	$15,1 \pm 1,3$ ***	$1,09 \pm 0,04$ ***
7-е сутки	МПИ-I	$58,1 \pm 0,6$ ***, ^ ^ ^	$32,5 \pm 0,6$ ***, ^ ^	$28,2 \pm 0,4$ ***	$0,63 \pm 0,04$ *, ^
	МПИ-II	$57,3 \pm 0,3$ ***	$30,9 \pm 0,6$ ***, ^ ^	$20,9 \pm 1,0$ ***	$0,78 \pm 0,03$ ***, ^
	МПИ-III	$49,7 \pm 0,6$ ***	$27,1 \pm 0,9$ ***	$17,5 \pm 1,2$ ***	$0,95 \pm 0,04$ ***
14-е сутки	МПИ-I	$65,4 \pm 0,5$ ***, ^ ^ ^	$35,8 \pm 0,6$ ***	$30,6 \pm 0,4$ ***, ^ ^	$0,55 \pm 0,03$ ^ ^ ^
	МПИ-II	$62,8 \pm 0,4$ ***, ^ ^ ^	$33,5 \pm 0,6$ ***	$23,7 \pm 0,5$ ***	$0,72 \pm 0,03$ ***, ^ ^ ^
	МПИ-III	$58,6 \pm 0,9$ ***, ^ ^ ^	$31,8 \pm 0,5$ ***, ^ ^	$21,1 \pm 1,1$ ***	$0,8 \pm 0,04$ ***, ^ ^ ^
Контроль		$68,7 \pm 0,4$	$42,5 \pm 1,4$	$35,5 \pm 0,9$	$0,52 \pm 0,02$

Примечание. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; ^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,01$; ^^ ^ - $p < 0,001$ по сравнению с дооперационными показателями.

У больных с МПИ-II до операции ОКА и ЭКА были меньше контроля на 21,8% ($p < 0,001$) и 36,0% ($p < 0,001$) соответственно. После операции в первые трое суток продолжалось их снижение, при этом ОКА было на 37,2% ($p < 0,001$), а ЭКА – на 50% ($p < 0,001$) меньше контрольного показателя. На фоне традиционной интенсивной терапии в последующие сроки наблюдалась тенденция к повышению их значений, но и на 14-е сутки ОКА оставалась на 21,2% ($p < 0,001$), а ЭКА – на 33,3% ($p < 0,001$) ниже уровня контроля (см. таблицу).

У больных с МПИ-III из группы сравнения еще до

операции ОКА была на 37,1% ($p < 0,001$), а ЭКА – на 50,6% ($p < 0,001$) ниже контрольного показателя. Их снижение продолжалось в первые трое суток, причем ОКА упало на 44,5% ($p < 0,001$), а ЭКА – на 57,6% ($p < 0,001$) от контрольных значений. В дальнейшем показатели несколько повышались, но не достигали уровня контроля: ОКА и ЭКА оставались на 25,1% ($p < 0,001$) и на 40,5% ($p < 0,001$) ниже контрольного показателя (см. таблицу).

У всех больных до операции ССА была снижена, но выраженность изменений зависела от тяжести перитонита. Так, ССА у больных при МПИ-I была ниже кон-

троля на 4,6% ($p<0,01$), у пациентов с МПИ-II и МПИ-III – соответственно на 19,5% ($p<0,001$) и 25,2% ($p<0,001$).

На первые сутки после операции у больных с МПИ-I отмечался некоторый рост ССА по сравнению с исходным показателем. В последующие дни ССА постепенно повышалась и на 14-е сутки составила 85,7%, превысив на 1,9% контрольное значение.

В первые сутки после операции ССА у больных с МПИ-II уменьшалась, но, начиная с 3-х суток, имела тенденцию к повышению. Несмотря на это, на 14-е сутки ССА была на 15,6% ($p<0,001$) ниже контрольного значения.

При МПИ-III ССА, сниженная до операции на 25,2% ($p<0,001$) по сравнению с контрольным показателем, начиная с 3-х суток после операции повышалась, но к концу наблюдения была ниже контроля на 21,4% ($p<0,001$).

Таким образом, из-за токсичных метаболитов ССА значительно уменьшилась, что вносит существенный вклад в развитие ЭИ.

При МПИ-I исходная концентрация интегрального показателя СЭИ – СМП в сыворотке крови превышала уровень контроля на 48,0% ($p<0,001$), при МПИ-II – на 72,7% ($p<0,001$) и при МПИ-III – в 2,1 раза ($p<0,001$). На фоне повышения содержания метаболитов липопероксидации в крови у больных с перитонитом (МПИ-I) в первые сутки после операции продолжался рост содержания СМП, которое начинало снижаться с 3-х суток и к концу наблюдения было на 28,5% ($p<0,001$)

меньше, чем исходное значение.

Содержание СМП в сыворотке крови у больных группы сравнения с тяжестью перитонита МПИ-II и МПИ-III, хотя в динамике и снижалось, но в течение всего срока наблюдения было достоверно выше, чем у здоровых лиц. На 14-е сутки концентрация СМП при МПИ-II составляла $0,72\pm 0,03$ у.е. (при уровне в контрольной группе $0,52\pm 0,02$ у.е.), при МПИ-III оставалась на 55,1% выше уровня контроля ($p<0,001$) (см. таблицу).

Для оценки влияния комбинированной ОТ на показатели ЭИ у пациентов, которым проводилась ОТ, определялось содержание общего белка, ОКА, ЭКА и ССА в динамике. Системная внутривенная ОТ в сочетании с перитонеально-энтеральной детоксикацией, благодаря многочисленным эффектам медицинского озона, значительно снижает глубину ЭИ. В результате проведения комбинированной ОТ к концу срока исследования содержание общего белка было на 4,9% ($p_1<0,001$) при МПИ-I, на 6,2% ($p_1<0,001$) – при МПИ-II и на 9,5% ($p_1<0,001$) – при МПИ-III больше по сравнению с дооперационным показателем.

СЭС и перитонеально-энтеральная детоксикация с ОФР способствовало повышению содержания общего белка в сыворотке крови в динамике. Степень повышения у больных II подгруппы основной группы составила соответственно при МПИ-I – 11,6% ($p<0,001$), при МПИ-II – 17,0% ($p<0,001$) и при МПИ-III – 12,5% ($p<0,001$) по сравнению с исходным уровнем.

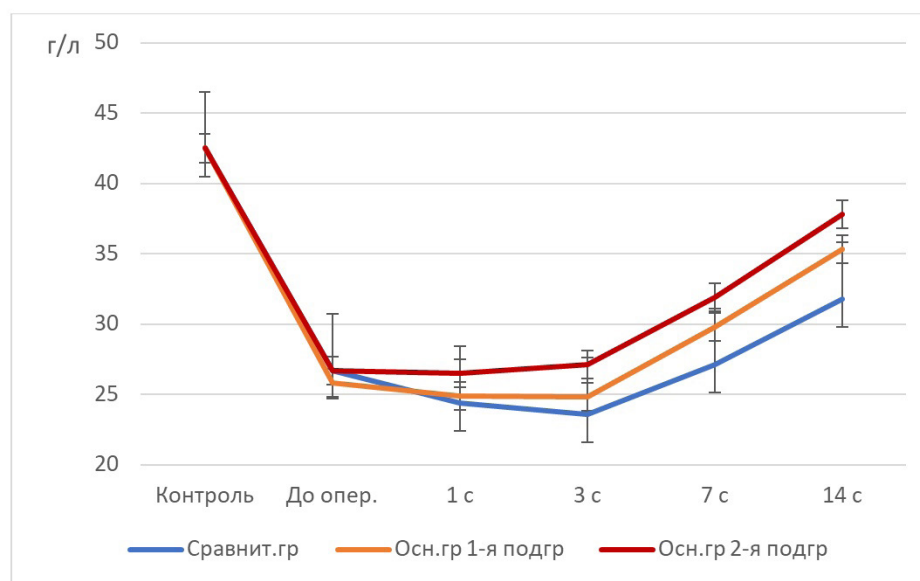


Рис. 2. Уровень ОКА в сыворотке крови у больных перитонитом с МПИ-III.

При изучении ОКА и ЭКА у пациентов в зависимости от тяжести перитонита по МПИ и способа лечения установлено, что в послеоперационном периоде регионарная интраабдоминальная эндолимфатическая озонотерапия с медицинским озоном на фоне перитонеально-энтеральной детоксикации способствовала повышению ОКА в сыворотке крови по сравнению с пациентами группы сравнения и I подгруппы основной группы (рис. 2). Это может быть связано как с детоксирующим эффектом медицинского озона путем снижения избыточной интенсификации липопероксидации

восстановлением антиоксидантной защиты организма, окислением токсических продуктов, экзо- и эндотоксинов, усилением почечной фильтрации, так и с активацией альбумин-синтезирующей функции печени в результате ОТ.

Следует также отметить, что у выздоровевших больных 1-й и 2-й подгрупп основной группы при МПИ-II и МПИ-III происходило повышение ОКА и ЭКА, начиная с 3-х суток, с тенденцией к нормализации к 14 суткам наблюдения.

Динамика ЭКА у больных основной и сравнитель-

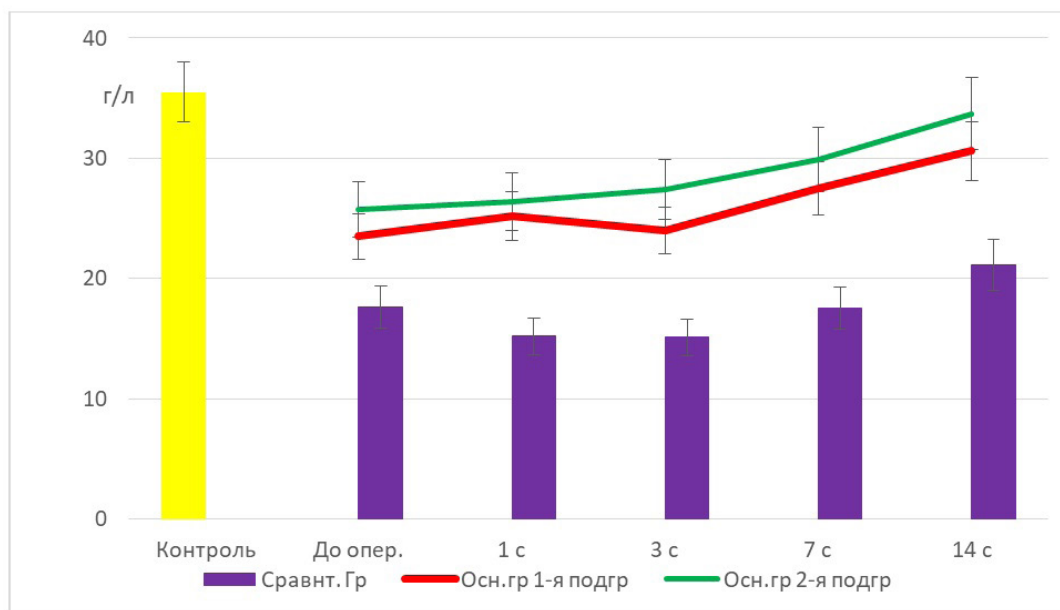


Рис. 3. Динамика ЭКА у больных основной и сравнительной групп при МПИ-III.

ной групп представлена на рис. 3.

Анализ динамики изменения ССА показал, что значения ее были достоверно выше у больных основной группы, особенно у пациентов II подгруппы. Наоборот, у больных из группы сравнения ССА вплоть до 3-х суток после операции оставалась низкой и в дальнейшем увеличивалась, не достигнув уровня контроля.

Уровень СМП сыворотки крови у больных группы сравнения, особенно при МПИ-II и МПИ-III, не имел отчетливой тенденции к снижению вплоть до 14-х суток после операции. В то же время, в обеих подгруппах основной группы, особенно при СЭС и париетально-энтеральной детоксикации с ОФР, снижение уровня СМП сыворотки крови было сравнительно быстрым, начиная с 3-х суток после операции.

Таким образом, применение методов ОТ, особенно эндолимфатической ОТ, в комплексном лечении РП является эффективным методом коррекции токсических нарушений. Системная и местная ОТ в комплексе лечебных мероприятий при РП сопровождается выраженным детоксирующим, антимикробным и противовоспалительным эффектом и способствует снижению уровня эндогенной интоксикации путем воздействия на:

- 1) очаг инфекции – очаги деструкции брюшины и кишечника;
- 2) токсины, поступающие из брюшной полости в мезентериальные лимфатические узлы;
- 3) токсины, поступающие через воротную вену в печень, легкие и кровь;
- 4) токсины, скапливающиеся в тканях и в интерстициальном пространстве.
- 5) транспорт токсических продуктов (в связи с альбумином).

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Ф.В. Лечение пациентов с распространенным перитонитом.

нито. *Современные проблемы науки и образования*. 2024; 1:1-6. DOI: 10.17513/spno.33275.

2. Clements T.W., Tolonen M., Ball C.G., Kirkpatrick A.W. Secondary peritonitis and intra-abdominal sepsis: an increasingly global disease in search of better systemic therapies. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2021; 110(2):139-49. DOI: 10.1177/1457496920984078.
3. Bass G.A., Dzierba A.L., Taylor B., Lane-Fall M., Kaplan L.J. Tertiary peritonitis: considerations for complex team-based care. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2022; 48(2):811-25. DOI: 10.1007/s00068-021-01750-9.
4. Sartelli M., Chichom-Mefire A., Labricciosa F.M., Hardcastle T, Abu-Zidan F.M., Adesunkanmi A.K. et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J. Emerg. Surg.* 2017; 12:29. DOI: 10.1186/s13017-017-0141-6
5. Сараев А.Р. Назаров Ш.К. Патогенез и классификация распространенного перитонита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 12:106-10. DOI: 10.17116/hirurgia201912106.
6. Дибиров М.Д., Исаев А.И., Магомедалиев А.М., Шихавов А.Р., Абдуллаев А.А. Роль энтеральной терапии при лечении распространенного перитонита. *Инфекции в хирургии*. 2024; 1:12-6.
7. Абдуллаев И.А. Сравнительная оценка влияния сочетанного применения озонированного перфторана и глутоксима на процессы перекисного окисления липидов и эндогенной интоксикации при распространенных перитонитах. *Украинский Журнал Хирургии*. 2013; 4:25-8.
8. Якимов С.В., Винник Ю.С. Возможности применения газообразного озона в лечении распространенного перитонита. *Биорадикалы и Антиоксиданты*. 2020; 3:264-7.
9. Абдукаримова Э.Э. Эффективность озонотерапии в лечении эндотоксикоза у больных с эмпиемами плевры. *Вестник Кыргызского Российского Славянского Университета*, 2023; 23 (5):4-8. DOI: 10.36979/1694-500X-2023-23-5-4-8.
10. Маматов А.М., Жапаров К.А., Анарбаев Н.А. Эффективность оперативного лечения острого гематогенного остеомиелита у детей в комплексе с озонотерапией и лимфогенной технологией. *Бюллетень науки и практики*. 2023; 9 (10):176-80. DOI: 10.33619/2414-2948/95/16.
11. Винник Ю.С., Кочетова Л.В., Куликова А.Б., Медведева Н.Н. Эффективность озонотерапии и ультразвука при регенерации инфицированной раны в эксперименте. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022; 3 (135):100-4. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-100-104.
12. Жукембаева А.М., Латкина К.С., Капарова К.М., Куат А.К., Ат-

- хан Ж.К., Атхан К.Г. и др. Влияние озонотерапии на динамику показателей гуморального иммунитета при обострении ХОБЛ. *Фармация Казахстана*. 2021; 4: 60–4.
13. Сусллова Е.В. Воздействие озонотерапии на состояние иммунитета у пациентов с тяжёлым течением детской формы атопического дерматита. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2020; 7 (4):33–46.
14. Галеева Н.В., Фазылов В.Х., Чиждова М.А. Физико-химические свойства озона и его применение в медицине (клинико-экспериментальное обоснование). *Вестник технологического университета*. 2016; 19 (17):172–5.
15. Linder M.M., Wacha H. The Mannheim peritonitis index. An instrument for the intraoperative prognosis of peritonitis. *Chirurg*. 1987; 58(2):84–92.
16. Гаджиев Дж.Н., Тагиев Э.Г., Гаджиев Н.Дж. Способ регионарной интраабдоминальной стимуляции паралитического кишечника. Евразийский патент № 006943; 2006.
17. Мельник И.А., Барановский П.В., Нестеренко Л.И. Новый способ оценки транспортной функции сывороточного альбумина. *Лабораторное дело*. 1985; 4:202–4.
18. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В., Мазур Л.И., Лобачева Г.А. Способ определения «средних молекул». *Лабораторное дело*. 1991; 10:13–8.
19. Qafarov I.A. Biostatistika. Baku: Tabib; 2022. ISBN: 978-9952-37-813-9.
6. Dibirow M.D., Isaev A.I., Magomedaliyev A.M. SHihavov A.R., Abdullaev A.A. The role of enteral therapy in the treatment of generalized peritonitis. *Infektsii v khirurgii*. 2024; 1:12–6. (in Russian)
7. Abdullaev I.A. Comparative assessment of the effect of combined use of ozonized perfluorane and glutoxim on the processes of lipid peroxidation and endogenous intoxication in widespread peritonitis. *Ukrainskiy zhurnal khirurgii*. 2013; 4:25–8. (in Russian)
8. Yakimov S.V., Vinnik Yu.S. Possibilities of using gaseous ozone in the treatment of generalized peritonitis. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2020; 3:264–7. (in Russian)
9. Abdukarimova E.E. The effectiveness of ozone therapy in the treatment of endotoxemia in patients with pleural empyema. *Vestnik Kyrgyzskogo Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta*. 2023; 23(5):4–8. DOI: 10.36979/1694-500X-2023-23-5-4-8. (in Russian)
10. Mamatov A.M., Zhaparov K.A., Anarbayev N.A. The effectiveness of surgical treatment of acute hematogenous osteomyelitis in children in combination with ozone therapy and lymphogenic technology. *Bulleten` nauki i praktiki*. 2023; 9 (10):176–80. DOI: 10.33619/2414-2948/95/16. (in Russian)
11. Vinnik Yu.S., Kochetova L.V., Kulikova A.B., Medvedeva N.N. The effectiveness of ozone therapy and ultrasound in the regeneration of an infected wound in an experiment. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2022; 3 (35): 100–4. DOI: 10.20333/25000136-2022-3- 100-104. (in Russian)
12. Zhukembayeva A.M., Latkina K.S., Kaparova K.M., Kuat A.K., Athan Zh.K., Athan K.G. et al. The effect of ozone therapy on the dynamics of indicators of humoral immunity in exacerbation of COPD. *Farmatsiya Kazakhstana*. 2021; (4):60–4. (in Russian)
13. Suslova E.V. The effect of ozone therapy on the state of immunity in patients with severe childhood atopic dermatitis. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2020; 7 (4):33–46. (in Russian)
14. Galeeva N.V., Fazylov V.H., Chizhova M.A. Physicochemical properties of ozone and its use in medicine (clinical and experimental justification). *Vestnik tekhnologicheskogo universiteta*. 2016; 19 (17):172–5. (in Russian)
15. Linder M.M., Wacha H. The Mannheim peritonitis index. An instrument for the intraoperative prognosis of peritonitis. *Chirurg*. 1987; 58(2):84–92.
16. Gadzhiev Dzh.N., Tagiev E.G., Gadzhiev N.Dzh. Method of regional intra-abdominal stimulation of paralytic intestine. Евразийский патент № 006943, 2006.
17. Mel'nik I.A., Baranovskiy P.V., Nesterenko L.I. A new method for assessing the transport function of serum albumin. *Laboratornoe delo*. 1985; 4:202–4. (in Russian)
18. Nikolaychik V.V., Moyn V.M., Kirkovskiy V.V., Mazur L.I., Lobacheva G.A. Method for determining "average molecules". *Laboratornoe delo*. 1991; 10:13–8. (in Russian)
19. Qafarov I.A. Biostatistika. Baku: Tabib; 2022. ISBN: 978-9952-37-813-9
-
- ## REFERENCES
1. Ivanov F.V. Treatment of patient with advanced peritonitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2024; 1:1–6. DOI: 10.17513/spno.33275. (in Russian)
2. Clements T.W., Tolonen M., Ball C.G., Kirkpatrick A.W. Secondary peritonitis and intra-abdominal sepsis: an increasingly global disease in search of better systemic therapies. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2021; 110(2):139–49. DOI: 10.1177/1457496920984078.
3. Bass G.A., Dzierba A.L., Taylor B., Lane-Fall M., Kaplan L.J. Tertiary peritonitis: considerations for complex team-based care. *Eur. J. Trauma. Surg*. 2022; 48(2):811–25. DOI: 10.1007/s00068-021-01750-9.
4. Sartelli M., Chichom-Mefire A., Labricciosa F.M., Hardcastle T, Abu-Zidan F.M., Adesunkanmi A.K. et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J. Emerg. Surg*. 2017; 12:29. DOI: 10.1186/s13017-017-0141-6.
5. Saraev A.R., Nazarov Sh.K. Pathogenesis and classification peritonitis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019; 12:106–10. DOI: 10.17116/hirurgia2019121106. (in Russian)



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Аскерова Т.А.¹, Гасанзаде Н.Ч.¹, Маммадова Х.Р.²

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОГЛОБИНОПАТИЯМИ И ЭРИТРОЦИТАРНЫМИ ЭНЗИМОПАТИЯМИ

¹ Кафедра биологической химии, Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, Баку, Азербайджан;

² Кафедра медицинской и биологической физики, Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, Баку, Азербайджан

Цель исследования - изучение показателей метаболизма железа у пациентов с гемоглобинопатиями и эритроцитарными энзимопатиями. **Материал и методы.** Изучены показатели метаболизма железа у пациентов с эритроцитарными энзимопатиями и гемоглобинопатиями, в частности, с β -талассемией и серповидно-клеточной анемией, в Азербайджане. С использованием биохимических и генетических методов проанализирован 241 образец крови от пациентов в возрасте от 2 до 40 лет, и 20 образцов от практически здоровых лиц.

Результаты. Показано, что у пациентов с гомозиготной и гетерозиготной формой β -талассемии уровень сывороточного железа ($33,7 \pm 2,5$ и $33,0 \pm 2,9$ мкмоль/л) выше по сравнению со здоровыми лицами ($21,1 \pm 0,7$ мкмоль/л). Максимальный уровень сывороточного железа ($49,6 \pm 3,5$ мкмоль/л) наблюдался у пациентов с гемоглобинами S, D, E. Сывороточная концентрация ферритина при гомозиготной β -талассемии ($2254,6 \pm 186,3$ нг/мл) увеличена в 30 раз по сравнению с контролем, тогда как у гетерозиготных пациентов она возрастала в меньшей степени ($287,5 \pm 48,4$ нг/мл).

Обсуждение. При гомозиготной β -талассемии выявлено значительное повышение уровня гепсидина ($1093,5 \pm 108,7$ нг/мл), что может свидетельствовать о существовании компенсаторного механизма, активирующегося в ответ на перегрузку железом и ограничивающего его всасывание в кишечнике.

Заключение. Выявленные изменения уровней трансферрина и лактоферрина сыворотки крови могут дополнительно влиять на метаболизм железа при данных заболеваниях, что указывает на необходимость детального клинического мониторинга этих пациентов.

Ключевые слова: гемоглобинопатии; β -талассемия; энзимопатии; железо; ферритин; гепсидин; трансферрин

Для цитирования: Аскерова Т.А., Гасанзаде Н.Ч., Маммадова Х.Р. Показатели метаболизма железа у пациентов с гемоглобинопатиями и эритроцитарными энзимопатиями. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (9): 600-605
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-600-605>.

EDN: AJQBZQ

Для корреспонденции: Аскерова Т.А., профессор кафедры биологической химии Азербайджанский медицинский университет; e-mail: tahira.askarova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 20.03.2025
Принята к печати 04.08.2025
Опубликовано 25.08.2025

Askerova T.A.¹, Gasanzade N.Ch.¹, Mammadova H.R.²

IRON METABOLISM INDICES IN PATIENTS WITH HEMOGLOBINOPATHIES AND ERYTHROCYTE ENZYMOPATHIES

¹ Department of Biological Chemistry, Azerbaijan Medical University, AZ1022, Baku, Azerbaijan;

² Department of Medical and Biological Physics, Azerbaijan Medical University, AZ1022, Baku, Azerbaijan

Objective. The aim of this study was to investigate iron metabolism parameters in patients with hemoglobinopathies and erythrocyte enzymopathies.

Material and methods. Iron metabolism indicators were assessed in patients from Azerbaijan diagnosed with erythrocyte enzymopathies and hemoglobinopathies, particularly β -thalassemia and sickle cell anemia. A total of 241 blood samples from patients aged 2 to 40 years and 20 samples from apparently healthy individuals were analyzed using biochemical and genetic methods.

Results. It was found that serum iron levels in patients with homozygous and heterozygous forms of β -thalassemia (33.7 ± 2.5 and 33.0 ± 2.9 $\mu\text{mol/L}$, respectively) were higher compared to healthy individuals (21.1 ± 0.7 $\mu\text{mol/L}$). The highest serum iron concentration (49.6 ± 3.5 $\mu\text{mol/L}$) was observed in patients with hemoglobins S, D, and E. Serum ferritin concentration in patients with homozygous β -thalassemia (2254.6 ± 186.3 ng/mL) was increased 30-fold compared to the control group, whereas in heterozygous patients, the increase was less pronounced (287.5 ± 48.4 ng/mL).

Discussion. A marked elevation of hepcidin levels (1093.5 ± 108.7 ng/mL) was detected in patients with homozygous β -thalassemia, suggesting the presence of a compensatory mechanism activated in response to iron overload, aimed at limiting iron absorption in the intestines.

Conclusion. Altered levels of serum transferrin and lactoferrin may further influence iron metabolism in these conditions, highlighting the need for detailed clinical monitoring of affected patients.

Key words: hemoglobinopathies; β -thalassemia; enzymopathies; iron; ferritin; hepcidin; transferrin

For citation: Askerova T.A., Gasanzade N.Ch., Mammadova H.R. Iron metabolism indices in patients with hemoglobinopathies and erythrocyte enzymopathies. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(9): 600-605 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-600-605>

EDN: AJQBZQ

For correspondence: Askerova T.A., Full Professor, Department of Biological Chemistry, Azerbaijan Medical University; e-mail: tahira.askarova@mail.ru

Information about authors:

Askerova T.A., <https://orcid.org/0009-0006-5528-0136>;

Gasanzade N.Ch., <https://orcid.org/0009-0008-5186-1552>;

Mammadova H.R., <https://orcid.org/0000-0002-2843-0112>.

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

Funding. The study had no sponsor support.

Received 20.03.2025

Accepted 04.08.2025

Published 25.08.2025

Введение. В последние годы наблюдается заметное увеличение интереса к проблеме перегрузки организма железом при различных видах патологии. К таким заболеваниям относятся α - и β -талассемические синдромы, серповидно-клеточная анемия (HbS), дрепаноталассемия, энзимопатии, наследственный гемохроматоз (НГ), анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов, и другие [6-11, 19]. Такие патологические состояния, как α - и β -талассемия, серповидно-клеточная анемия (HbS) и связанные с ними энзимопатии, включая дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД), могут сопровождаться чрезмерным накоплением железа в организме и вести к серьезным осложнениям, включая гемосидероз и повреждение органов вследствие оксидативного стресса, индуцированного избытком железа [12, 13, 17, 20].

Исследования, проведенные в последние годы, показали высокую распространенность β -талассемии, серповидно-клеточной анемии (HbS) и дефицита фермента Г6ФД среди населения Республики Азербайджан [18]. Широкая распространенность β -талассемии в республике (в некоторых регионах до 15%) и дефицита фермента Г6ФД (в некоторых регионах до 11%) при одновременном наличии генов других гематологических заболеваний способствует неблагоприятному течению болезни. В литературе недостаточно освещены особенности метаболизма железа при сочетании β -талассемии, носительства HbS и дефицита Г6ФД с другими патологическими состояниями, ведущими к избыточному накоплению железа в организме [14, 15]. Исследований, посвященных изучению метаболизма железа при носительстве генов гемоглинопатии и эритроцитарных энзимопатий, немного [16].

Исходя из вышеизложенного, изучение метаболизма железа у пациентов с носительством HbS, β -талассемией, дрепаноталассемией, промежуточной β -талассемией и α -талассемией позволяет уточнить особенности их динамики, и продемонстрировать важную роль нарушений обмена железа в дифференциальной диагностике, прогнозе течения заболевания и выборе тактики лечения.

Цель исследования - изучение показателей метаболизма железа у пациентов с гемоглинопатиями и эритроцитарными энзимопатиями.

Материал и методы. Исследовали 241 образец ве-

нозной крови от детей и взрослых с гемоглинопатиями и эритроцитарными энзимопатиями (116 женщин и 125 мужчин, в возрасте от 2 до 40 лет), 20 образцов крови от здоровых доноров, различных по полу и возрасту. Диагнозы гемоглино- и энзимопатий пациентам поставлены врачами центра талассемии г. Баку. В соответствии с диагнозом пациенты распределены по группам (табл. 1).

Таблица 1

Пациенты с гемоглинопатиями и эритроцитарными энзимопатиями

Заболевания	Число пациентов	%
Гомозиготная β -талассемия	125	51,9
Гетерозиготная β -талассемия	53	22,0
Аномальные варианты гемоглобина S, D, E	34	14,1
α -Талассемия	8	3,32
Промежуточная β -талассемия	5	2,1
Дрепаноталассемия	8	3,32
Дефицит Г6ФД	8	3,32

Все участники исследования выразили добровольное информированное письменное согласие на участие в нем. Исследование контролировалось этическим комитетом Азербайджанского медицинского университета.

Для определения уровня сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), ненасыщенной железосвязывающей способности (НЖСС), коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ) использована тест-система компании Human (Германия), для определения количества сывороточного ферритина (SF), сывороточного трансферрина (ST), сывороточного лактоферрина (SLF), сывороточного гепсидина (SH) - метод иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов Cloud-Clone Corp./Elisa (США). Церулоплазмин в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом [2] в модификации [1], уровень сывороточной меди - с использованием тест-систем компании Human (Германия). Образцы сыворотки крови после получения замораживали и хранили при -20 °С. Перед анализом образцы размораживали и готовили к исследованию в соответствии с инструкциями производителя.

Распределение полученных данных проверено на нормальность с использованием критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде средних значений и их стандартного отклонения. Различия оценены с использованием критерия Стьюдента, признаком значимости различий был уровень $p < 0,05$.

Результаты. Согласно нашим данным, у гомозиготных пациентов с β -талассемией отмечено увеличение уровня СЖ до $33,7 \pm 2,5$ мкмоль/л (в контроле

$21,1 \pm 0,7$ мкмоль/л). Среди 53 пациентов с гетерозиготной β -талассемией изменения содержания СЖ сходные ($33,0 \pm 2,9$ мкмоль/л). Гетерозиготная β -талассемия, по сравнению с гомозиготной формой, вызывает незначительные нарушения эритропоэза и не ассоциируется с серьезным риском перегрузки железом. Наивысший уровень СЖ обнаружен у пациентов с аномальными гемоглобинами S, D, E ($49,6 \pm 3,5$ мкмоль/л), что в 2.4 раза выше по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Таблица 2

Показатели обмена железа у пациентов с гемоглобинопатиями и эритроцитарными энзимопатиями

Группы пациентов	СЖ, мкмоль/л	ОЖСС, мкмоль/л	НЖСС, мкмоль/л	КНТ, %
Контрольная группа, $n=20$ (min - max)	$21,1 \pm 0,7$ (1,38-	$56,1 \pm 1,5$ (44,9-	$44,1 \pm 11,1$ (5,2-	$35,3 \pm 2,1$ (22-
Гомозиготная β -талассемия, $n=125$	$33,7 \pm 2,5$ $p=0,007$	$47,6 \pm 0,8$ $p<0,001$	$23,1 \pm 2,0$ $p=0,001$	$64,0 \pm 1,5$ $p<0,001$
Гетерозиготная β -талассемия, $n=53$	$33,0 \pm 2,9$ $p=0,001$	$53,4 \pm 1,3$ $p<0,099$	$21,8 \pm 1,1$ $p<0,001$	$59,0 \pm 2,5$ $p>0,001$
Аномальные варианты гемоглобина S, D, E; $n=34$	$49,6 \pm 6,2$ $p=0,001$	$42,7 \pm 1,6$ $p<0,000$	$18,8 \pm 1,2$ $p<0,001$	$64,9 \pm 1,8$ $p<0,001$
α -талассемия, $n=8$	$29,9 \pm 3,5$ $p=0,025$	$52,2 \pm 4,0$ $p=0,334$	$26,9 \pm 3,6$ $p<0,017$	$52,8 \pm 4,4$ $p<0,003$
Дрепаноталассемия, $n=8$	$24,0 \pm 12,8$ $p=0,004$	$40,8 \pm 4,3$ $p<0,002$	$28,5 \pm 4,2$ $p=0,222$	$33,9 \pm 3,9$ $p=0,647$
Промежуточная β -талассемия, $n=5$	$19,7 \pm 2,4$ $p=0,234$	$46,8 \pm 10,2$ $p=0,078$	$29,9 \pm 7,5$ $p=0,248$	$35,9 \pm 3,9$ $p=0,647$
Дефицит Г6ФД, $n=8$	$38,0 \pm 2,3$ $p<0,001$	$49,4 \pm 1,9$ $p<0,001$	$26,3 \pm 3,7$ $p<0,05$	$60,5 \pm 2,2$ $p<0,0000$

Примечание. p – по отношению к контрольной группе.

Таблица 3

Сывороточная концентрация железосодержащих белков у пациентов

Группы пациентов	Ферритин, нг/мл	Трансферрин г/л	Гепсидин, нг/мл	Лактоферрин, мкг/мл
Контрольная группа, $n=20$	$72,9 \pm 5,8$	$2,57 \pm 0,03$	$71,8 \pm 1,3$	$0,62 \pm 0,04$
Гомозиготная β -талассемия; $n=125$	$2254,6 \pm 186,3$ $p<0,000$	$1,79 \pm 0,04$ $p<0,001$	$1093,5 \pm 108,7$ $p<0,001$	$20,71 \pm 0,20$ $p<0,001$
Гетерозиготная β -талассемия, $n=53$	$287,5 \pm 48,4$ $p<0,001$	$2,52 \pm 0,07$ $p=0,781$	$413,9 \pm 51,2$ $p<0,001$	$21,60 \pm 0,16$ $p<0,001$
Аномальные варианты гемоглобина S, D, E $n=34$	$353,8 \pm 47,3$ $p<0,001$	$3,42 \pm 0,19$ $p<0,001$	$469,1 \pm 61,6$ $p=0,001$	$21,79 \pm 6,23$ $p<0,001$
α -талассемия $n=8$	$429,7 \pm 142,5$ $p=0,042$	$2,13 \pm 0,11$ $p=0,003$	$1436,2 \pm 220,6$ $p<0,001$	$22,49 \pm 0,32$ $p<0,001$
Дрепаноталассемия, $n=8$	$1060,8 \pm 532,2$ $p<0,001$	$1,94 \pm 0,10$ $p=0,001$	$434,6 \pm 81,3$ $p=0,002$	$21,98 \pm 0,53$ $p<0,001$
Промежуточная β -талассемия, $n=5$	$875,8 \pm 247,5$ $p=0,001$	$2,05 \pm 0,35$ $p=0,197$	$83,3 \pm 52,8$ $p=0,042$	$59,38 \pm 38,08$ $p=0,001$
Дефицит Г6ФД, $n=8$	$504,7 \pm 66,0$ $p<0,001$	$2,40 \pm 0,14$ $p=0,242$	$381,6 \pm 73,0$ $p=0,002$	$22,31 \pm 0,36$ $p<0,001$

Примечание. p – по отношению к контрольной группе.

При дефиците Г6ФД выявлено повышение уровня СЖ, колебание в пределах $22,7-43,1$ мкмоль/л, в среднем составляя $38,0 \pm 2,3$ мкмоль/л (в 1,8 раза выше по сравнению со здоровыми пациентами). Результаты свидетельствуют о том, что, в отличие от α -талассемии, дрепаноталассемии, промежуточной β -талассемии, остальные клинические формы гемоглобинопатий характеризуются повышенным уровнем СЖ. Во всех случаях ОЖСС и НЖСС снижены по сравнению с контрольной группой.

Наиболее высокие значения КНТ обнаружены у пациентов с аномальными гемоглобинами S, D, E

($64,9 \pm 1,8$ ммоль/л; $p<0,001$), что в 1,8 раза выше по сравнению с контрольной группой. Наименьшее значение КНТ отмечено у пациентов с дрепаноталассемией - $33,9 \pm 3,9\%$, что ниже нормы.

Наиболее информативным показателем запасов железа в организме считается сывороточный ферритин, его концентрация возрастает значительно раньше, чем содержание СЖ [7, 21]. Сывороточная концентрация ферритина и других железосодержащих белков при различных формах гемоглобинопатий и эритроцитарных энзимопатий. приведена в табл. 3.

Уровень ферритина у носителей гомозиготной фор-

мы β -талассемии составлял $2254,6 \pm 186,3$ нг/мл и являлся самым высоким среди лиц с гемоглобинопатиями и эритроцитарными энзимопатиями. При гетерозиготной β -талассемии уровень ферритина более низкий - $287,5 \pm 48,4$ нг/мл, но почти в 4 раза превышал его концентрацию в контрольной группе.

В других клинических группах пациентов содержание ферритина значительно различалось: при наличии аномальных вариантов гемоглобинов уровень этого показателя в 4,9 раза выше, чем в контрольной группе, при α -талассемии - в 5,9 раза, при дрепаноталассемии - в 14,5 раза, при промежуточной β -талассемии - в 12 раз и при дефиците Г6ФД - в 6,9 раза выше уровня контроля соответственно.

Биохимические особенности обмена железа при генетически обусловленных анемиях подчеркивают необходимость персонализированного подхода, где модели ИИ могут стать мощным инструментом для клиницистов в условиях ограниченных ресурсов и высоких рисков перегрузки железом [25].

Не менее важным показателем обмена железа является сывороточный уровень гепсидина - белка, сдерживающего всасывание ионов железа в тонком кишечнике. Этот показатель на фоне снижения уровня гемоглобина у пациентов с гомозиготной β -талассемией высокий, и в среднем составил $1093,5 \pm 108,7$ нг/мл при норме $71,8 \pm 1,3$ нг/мл ($p < 0,001$), что соответствует данным [3]. Несмотря на потребность в активном эритропоэзе, уровень гепсидина остаётся высоким из-за избыточного уровня железа. При ухудшении состояния у гомозиготных по β -талассемии пациентов, когда уровень гемоглобина еще не достиг критического значения, содержание гепсидина может резко увеличиться, достигая 1500-1800 нг/мл, что по сравнению с контрольной группой выше в 15 раз. Значительные изменения уровня ферритина наблюдались у гетерозиготных пациентов с β -талассемией: его содержание увеличено в 5,8 раза и при ухудшении состояния пациентов достигло $287,5 \pm 48,4$ нг/мл, а затем, в период кризиса, значительно снизилось.

Содержание гепсидина при наличии у пациентов уровня аномальных гемоглобинов повышено в 6,5 раза, при дрепаноталассемии - в 6,1 раза, при дефиците Г6ФД - в 5,3 раза по сравнению с контролем, что отражает вариабельность его концентрации у пациентов с различными формами гемоглобинопатий и эритроцитарных энзимопатий. При α -талассемии уровень гепсидина превышал норму в 20 раз, при промежуточной форме β -талассемии наблюдалось лишь незначительное повышение - в 1,2 раза по сравнению с контрольной группой. У пациентов с аномальными формами гемоглобина содержание гепсидина увеличено в 6,5 раза, при дрепаноталассемии - в 6,1 раза, при дефиците Г6ФД - в 5,3 раза по сравнению с нормой.

В целом у пациентов степень повышения уровня трансферрина в сыворотке ниже по сравнению с лактоферрином. В большинстве групп уровень трансферрина оказался близким к показателю контрольной группы (см. табл. 3).

Пациенты с β -талассемией и другими гемоглобинопатиями часто нуждаются в многократных гемотрансфузиях, что увеличивает риск гемотрансмиссивных инфекций, особенно в случае наличия серологического

окна. В этой связи методы амплификации нуклеиновых кислот (МАН) позволяют выявлять скрытые формы вирусных инфекций (ВГВ, ВГС, ВИЧ) у доноров, снижая риск инфицирования [24].

Обсуждение. Интерлейкин-1 может стимулировать синтез лактоферрина - белка с более высокой аффинностью к железу, чем у трансферрина [4, 5]. Связанное с лактоферрином железо может захватываться макрофагами и депонироваться в виде ферритина, что потенциально ограничивает доступ железа к клеткам эритропоэза [9, 22]. Лактоферрин транспортирует железо более эффективно, чем трансферрин. С учетом этого, показатели гепсидина могут рассматриваться как гуморальный регулятор, изменяющийся в зависимости от состояния пациента и генетических форм гемоглобинопатий и эритроцитарных энзимопатий.

У гомозигот и гетерозигот с β -талассемией среднее содержание лактоферрина различалось мало и значительно (более чем в 30 раз) превышает показатели контроля. Самые высокие уровни лактоферрина отмечены у пациентов с промежуточной β -талассемией, наиболее низкие - у пациентов с гомозиготной β -талассемией. У пациентов с аномальными гемоглобинами уровень лактоферрина в 35,3 раза выше, при α -талассемии - в 36,4 раза выше, при дрепаноталассемии - в 35,7 раза и при дефиците Г6ФД - в 36,2 раза выше по сравнению с контрольной группой.

Исследования последних лет показали, что лактоферрин участвует не только в гуморальной регуляции эритропоэза и депонировании железа при талассемиях, но и в нейровоспалительных процессах, что позволяет рассматривать его как универсальный диагностический маркер [26].

Наивысшая сывороточная концентрация церулоплазмينا обнаружена у гетерозиготных пациентов с β -талассемией - $14,9 \pm 0,1$ мг/дл ($p < 0,05$); наименьшие значения - у пациентов с α -талассемией - $4,8 \pm 0,3$ мг/дл ($p < 0,05$), что в 2 раза ниже, чем в контрольной группе. У пациентов с аномальными уровнями гемоглобина содержание церулоплазмينا в 4,2 раза ниже, у пациентов с дрепаноталассемией - в 6,2 раза ниже показателей контрольной группы.

Наиболее высокий уровень сывороточной меди обнаружен у пациентов с α -талассемией (в 1,6 раза выше, чем у здоровых лиц), наименьшие значения - у пациентов с гетерозиготной β -талассемией (на 25% ниже уровня контроля). У гомозиготных пациентов с β -талассемией и у носителей аномальных гемоглобинов показатель в 1,4 раза выше по сравнению с контрольной группой.

Комплексное определение показателей обмена железа у пациентов с гемоглобинопатиями и эритроцитарными энзимопатиями расширяет понимание патогенеза этих заболеваний, предоставляет дополнительные возможности для дифференциальной диагностики различных генетически обусловленных форм анемии.

Заключение. Показано разнообразие видов и степени нарушения обмена железа у пациентов с гемоглобинопатиями и эритроцитарными энзимопатиями, акцентируя выраженную перегрузку организма железом при гомозиготной β -талассемии. Существенные различия уровней сывороточного ферритина, гепсидина и других маркеров, связанных с метаболизмом железа,

подчеркивают клиническую значимость этих результатов для диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с перегрузкой железом. Понимание метаболических особенностей этих видов патологии является необходимым для разработки целенаправленных терапевтических стратегий и улучшения исходов лечения пациентов, страдающих гемохроматозом [23].

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 2 - 11, 13 - 17, 22 СМ. REFERENCES)

1. Сиверина О.Б., Басевич В.В., Басова Р.В., Гавриш И.Н., Ярополков А.И. Метод количественного определения церулоплазмينا. *Лабораторное дело*. 1986; (10): 618-20.
2. Овсянникова Г.С., Терещенко Г.В., Ибрагимова Д.И. и др. Комплексная оценка перегрузки железом у детей с трансфузионно-зависимой врожденной анемией. *Педиатрия*. 2016; (4): 42-9.
3. Гасанзаде Н.Ч., Аскерова Т.А., Валиева Г.А., Абилова Р.Г. Гепсидин и β -талассемия. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2016; (8): 23-5.
4. Миронов С.Е., Горбунов А.А., Тихонов Д.А., Лемина Е.Ю. Нарушения обмена железа и подходы к их фармакологической коррекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022; 85(6): 38-48. DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-6-38-48.
5. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Проблема железодефицитной анемии у женщин: пути решения. *Российский журнал здоровья женщины и ребенка*. 2020; 3(1): 44-50. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-44-50.
6. Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Диагностика и лечение посттрансфузионной перегрузки железом в детской гематологии: обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020; 7(3): 70-7. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-70-77.
7. Лила А.М., Галушко Е.А., Семашко А.С. Патопфизиология обмена железа и гепсидина: перспективы исследований в ревматологии. *Научная и практическая ревматология*. 2022; 60(5): 519-25. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-519-525.
8. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Крючко Д.С., ред. Неонатология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. ISBN: 978-5-9704-5817-4.
9. Фомичева Д.А., Евсеев О.В., Жибурт Е.Б. ПЦР-скрининг инфекций у доноров крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (5): 334-9. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-5-334-339.
10. Вареха Н.В., Стуков Н.И., Гимадиев Р.Р., Гордиенко К.В., Щеголев О.Б., Макаревич А.И., Гуркина А.А. Создание и оценка значимости прогностических моделей для определения уровня ферритина сыворотки с помощью машинного обучения в разных клинических группах. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (3): 172-81. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-3-172-181>.
11. Базарный В.В., Сиденкова А.П., Соснин Д.Ю. Лактоферрин ротовой жидкости в норме и при болезни Альцгеймера: лабораторно-диагностические аспекты (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(4): 207-12.
12. *Clin. Invest.* 2004; 113(9): 1271-6. DOI: 10.1172/JCI20945.
13. Lombard M., Bomford A.B., Paulson R.J., Williams R. Differential expression of the transferrin receptor in the duodenal mucosa during iron overload. Evidence of a site-specific defect in genetic hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1990; 98(4): 976-84. DOI: 10.1016/0016-5085(90)90022-S.
14. Askerova T.A., Hasanazade N.Ch., Mustafayeva B.B., Huseynova A.T. The case of hereditary hemochromatosis in combination with homozygous β -thalassemia. *Experimental and Clinical Medicine (Tbilisi)*. 2018; (1): 75-9.
15. Askerova T.A., Hasanazade N.Ch., Gafarov I.A. The level of ferritin in the blood during gland overload in children with transfusion-dependent β -thalassemia. *Azerbaijan Medical Journal*. 2022; (1): 32-7. DOI: 10.3492/amj.2022.32-37.
16. Abd-El-Hakim A.A., Musa S.M.O., Abdel-Fattah M.T. et al. Lung function in Egyptian children with transfusion-dependent β -thalassemia. *Transfus. Med.* 2019; 29(1): 55-60. DOI: 10.1111/tme.12539.
17. Alhillawi Z.H., Al-Hakim H.K., Mustafa S.R. et al. Increased zinc and albumin content, but reduced copper content in children with transfusion-dependent thalassemia. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021; 65: 126713. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126713.
18. Arezes J., Foy N., McHugh K. et al. Antibodies against the N-terminal domain of erythroferrone prevent hepcidin suppression and alleviate thalassemia in mice. *Blood*. 2020; 135(8): 547-57. DOI: 10.1182/blood.2019003140.
19. Biswas B., Naskar N.N., Basu K. et al. Behavior of children with the main form of beta-thalassemia seeking health and ITC signs: an epidemiological study in Eastern India. *J. Family Med. Prim. Care*. 2020; 9(7): 3586-92. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_243_20.
20. Ovsyannikova G.S., Tereshchenko G.V., Ibragimova D.I. et al. A comprehensive assessment of iron overload in children with transfusion-dependent congenital anemia. *Pediatrya*. 2016; (4): 42-9. (in Russian)
21. Amin S.S., Jalal S.D., Kosar A.M. et al. Beta-Thalassemia Intermedia: A Single Thalassemia Center Experience from Northeastern Iraq. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 2807120. DOI: 10.1155/2020/2807120.
22. Anurogo D., Prasetyo Budi N.Y., Ngo M.H.T. et al. Cell and gene therapy for anemia: hematopoietic stem cells and gene editing. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(12): 6275. DOI: 10.3390/ijms22126275.
23. Basu S., Rahaman M., Dolai T.K. et al. Understanding the intricacies of iron overload associated with β -thalassemia: a comprehensive review. *Thalass. Rep.* 2023; 13(3): 179-94. DOI: 10.3390/thalass-rep13030017.
24. Rivella S. Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Blood*. 2019; 133(1): 51-8. DOI: 10.1182/blood-2018-07-815928.
25. Kavanagh P.L., Fasipe T.A., Wun T. Sickle cell disease: a review. *JAMA*. 2022; 328(1): 57-68. DOI: 10.1001/jama.2022.10233.
26. Hasanazadeh N.Ch., Askerova T.A., Valiyeva G.A., Abilova R.G. Hepcidin and β -thalassemia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2016; (8): 23-5. (in Russian)
27. Mironov S.E., Gorbunov A.A., Tikhonov D.A., Lemina E.Yu. Disorders of iron metabolism and approaches to their pharmacological correction. *Ekspierimental' naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2022; 85(6): 38-48. DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-6-38-48. (in Russian)
28. Tikhomirov A.L., Sarsania S.I. The problem of iron deficiency anemia in women: solutions. *Rossiyskiy zhurnal zdorov'ya zhenshchiny i rebenka*. 2020; 3(1): 44-50. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-44-50. (in Russian)
29. Batmanova N.A., Valiev T.T., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Diagnosis and treatment of post-transfusion iron overload in pediatric hematology: a literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2020; 7(3): 70-7. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-70-77. (in Russian)
30. Lila A.M., Galushko E.A., Semashko A.S. Pathophysiology of iron metabolism and hepcidin: prospects for research in rheumatology. *Nauchnaya i prakticheskaya revmatologiya*. 2022; 60(5): 519-25. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-519-525. (in Russian)
31. Volodin N.N., Degtyarev D.N., Kryuchko D.S., eds. Neonatology. Clinical Guidelines [Neonatology. Klinicheskie rekomendatsii]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. ISBN: 978-5-9704-5817-4. (in Russian)

24. Fomicheva D.A., Evseenko O.V., Zhiburt E.B. PCR screening of infections in blood donors. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2025; 70 (5): 334-9. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-5-334-339. (in Russian)
25. Varekha N.V., Stuklov N.I., Gimadiev R.R., Gordienko K.V., Shchegolev O.B., Makarchev A.I., Gurkina A.A. Development and value evaluation of predictive models for determining blood serum ferritin levels in different clinical groups using machine learning. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2025; 70 (3): 172-81. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-3-172-181. (in Russian)
26. Bazarnyi V.V., Sidenkova A.P., Sosnin D.Yu. Lactoferrin of oral fluid is normal and in Alzheimer's disease: laboratory and diagnostic aspects (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(4): 207-12. DOI: (in Russian)



АТРОФИЧЕСКИЙ КОЛЬПИТ – ФАКТОР РИСКА ПОВЫШЕНИЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ КЛЕТОК ЦЕРВИКАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ, 394018,
Воронеж, Россия

Цель работы – сравнительный анализ спектра и частот встречаемости aberrantных клеток в многослойном плоском неороговевающем эпителии и цилиндрическом эпителии шейки матки в постменопаузе у здоровых женщин и женщин с диагнозом «атрофический кольпит».

Материал и методы. Обследованы 41 женщина в возрасте 60-65 лет в постменопаузе. В 1-ю группу вошли 20 здоровых женщин, во 2-ю – 21 женщина с диагнозом «N95.2 Атрофический кольпит». Проведен сравнительный анализ частот встречаемости aberrantных клеток в многослойном плоском неороговевающем эпителии и цилиндрическом эпителии шейки матки в указанных группах.

Результаты. В образцах плоского эпителия у пациенток с атрофическим кольпитом обнаружено двукратное повышение количества клеток с микроядром по сравнению со здоровыми женщинами. В образцах цилиндрического эпителия у женщин из 2-й группы повышены частоты встречаемости клеток с ядром атипичной формы, с конденсированным хроматином и вакуолизацией ядра.

Обсуждение. Учитывая изменения состояния плоского и цилиндрического эпителиев шейки матки, характерные для данной возрастной группы в целом, следует считать атрофический кольпит и связанное с ним повышение цитогенетической нестабильности дополнительными факторами риска злокачественных новообразований у женщин.

Заключение. Поскольку сдвиги в спектрах цитогенетических аномалий происходят по небольшому количеству показателей, не всегда заметно выражены, требуется систематический контроль состояния цервикального эпителия для своевременного выявления неблагоприятных изменений.

Ключевые слова: атрофический кольпит; аномалии ядра; многослойный плоский неороговевающий эпителий; постменопауза; цилиндрический эпителий; шейка матки

Для цитирования: Крысалова Т. И., Калаева Е.А., Калаев В. Н. Атрофический кольпит - фактор риска повышения цитогенетической нестабильности клеток цервикального эпителия у женщин в постменопаузе. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(9): 606-613.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-606-613>

EDN: EYZBDI

Для корреспонденции: Калаева Елена Анатольевна, канд. биол. наук, доцент; e-mail: kalaevae@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 24.05.2025

Принята к печати 31.07.2025

Опубликовано 25.08.2025

Krysalova T.I., Kalaeva E.A., Kalaev V.N.

ATROPHIC COLPITIS – A RISK FACTOR FOR INCREASED CYTOGENETIC INSTABILITY OF CERVICAL EPITHELIAL CELLS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Voronezh State University Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 394018, Voronezh, Russia

The aim of the work is a comparative analysis of the spectrum and frequencies of occurrence of aberrant cells in the multilayered squamous nonkeratinizing epithelium and columnar epithelium of the cervix in postmenopausal healthy women and women diagnosed with "atrophic colpitis".

Material and methods. 41 postmenopausal women aged 60-65 years were examined. The 1st group included 20 healthy women, the 2nd group included 21 women diagnosed with "N95.2 Atrophic colpitis". A comparative analysis of the frequencies of occurrence of aberrant cells in the multilayered squamous nonkeratinizing epithelium and columnar epithelium of the cervix in these groups was performed.

Results. In the samples of squamous epithelium of patients with atrophic colpitis, a twofold increase in the number of cells with micronuclei was found compared to healthy women. In samples of columnar epithelium in women from the 2nd group, the frequencies of occurrence of cells with an atypical nucleus, with condensed chromatin and condensed chromatin and vacuolation of the nucleus were increased.

Discussion. Thus, taking into account the changes in the state of the squamous and columnar epithelium of the cervix, characteristic of this age group as a whole, atrophic colpitis and the associated increase in cytogenetic instability should be considered additional risk factors for malignant neoplasms in women.

Conclusion. Since shifts in the spectra of cytogenetic anomalies occur for a small number of indicators, are not always noticeably expressed, systematic monitoring of the state of the cervical epithelium is required for the timely detection of unfavorable changes.

Key words: atrophic colpitis; nuclear abnormalities; stratified squamous nonkeratinizing epithelium; postmenopause; columnar epithelium; cervix

For citation: Krysalova T.I., Kalaeva E.A., Kalaev V.N. Atrophic colpitis - a risk factor for increased cytogenetic instability of cervical epithelial cells in postmenopausal women. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(9): 606-613 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-606-613>

DOI: EYZBDI

For correspondence: Kalaeva Elena Anatolyevna, Ph.D. Biol. Sci., Associate Professor; e-mail: kalaevae@gmail.com

Information about authors:

Krysalova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-6360-5088>;

Kalaeva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-3668-0816>;

Kalaev V. N., <https://orcid.org/0000-0002-4247-4509>.

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 24.05.2025

Accepted 31.07.2025

Published 25.08.2025

Введение. Менопауза - период, связанный с угасанием функции репродуктивной системы у женщины. Несмотря на то, что менопауза - естественный биологический процесс, он сопровождается длительными, рецидивирующими дискомфортными ощущениями разной степени выраженности, возникающими в результате атрофических изменений слизистых оболочек вульвы, влагалища, нижних отделов мочевыводящих путей [1]. При этом отсутствуют специфические, патогномоничные признаки, что вызывает определенные трудности в диагностике. Несвоевременно проведенная диагностика и нерациональное лечение приводят к прогрессированию заболеваний и возможности развития онкогинекологической патологии [2].

Постменопаузальный атрофический вагинит (старческий (сенильный) вагинит, код по МКБ-10 N95.2.) - одно из заболеваний, которое часто встречается у женщин старшего возраста на фоне снижения выработки эстрогена. При этом истончается слизистая оболочка влагалища, уменьшается количество вырабатываемого секрета, ухудшается кровообращение в тканях, снижается выработка коллагена и эластина, ослабевают защитные функции эпителия [3-6]. Атрофический кольпит может развиваться и во время лактации, при лечении гормональными препаратами, после радикальных оперативных вмешательств по поводу онкопатологии репродуктивной системы [7, 8].

Внедрение диагностических методик, опирающихся не только на качественные признаки, но и на количественные критерии, позволит повысить эффективность выявления обратимых эпителиальных изменений и уменьшить количество, как ложноотрицательных диагнозов, так и необоснованных инвазивных лечебно-диагностических манипуляций [9-13].

Цель работы - сравнительный анализ спектра и частот встречаемости аберрантных клеток в многослойном плоском неороговевающем эпителии и цилиндрическом эпителии шейки матки у здоровых женщин и женщин с диагнозом «атрофический кольпит» в постменопаузе.

Материал и методы. Обследованы две группы женщин: здоровые ($n=20$) и с атрофическим кольпи-

том ($n=21$). Критерии включения для обеих групп: возраст 60-65 лет, состояние постменопаузы, проживание на территории, прикрепленной к БУЗ ВО «ВГКП № 18»; для 1-й группы - неотягощенный гинекологический анамнез (отсутствуют установленные гинекологические диагнозы), для 2-й группы - установленный диагноз «N95.2 Атрофический кольпит». От пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Процедуры взятия материала, изготовления и анализа мазков описаны ранее [14, 15].

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Stadia 7.0 (InCo, Россия). Группировка данных и их обработка осуществлена согласно рекомендациям [16]. Вычислены среднее, стандартное отклонение, медиана, 95% доверительный интервал для каждого показателя. Сравнение выборок проведено с использованием X-критерия рангов Вандер-Вардена, поскольку распределение частот встречаемости аберрантных клеток не подчиняется нормальному закону. Различия между группами сравнения считали достоверным при $p<0.05$.

Результаты. Обнаружено, что частоты встречаемости клеток плоского эпителия с различными типами ядерных аберраций (рис. 1, *a-u*) у здоровых женщин и женщин с диагнозом «N95.2 Атрофический кольпит» не различались (табл. 1) за исключением показателя «доля клеток с микроядром»: у пациенток с атрофическим кольпитом медиана встречаемости превышала таковую у здоровых женщин в 2 раза (4.00% против 2.00%).

В образцах цилиндрического эпителия (рис. 2, *a-з*) у пациенток с атрофическим кольпитом обнаружено повышение частот встречаемости клеток с ядром атипичной формы (14.00% против 10.00%), с конденсированным хроматином (65.00% против 45.00%) и конденсированным хроматином и вакуолизацией ядра (52.00% против 20.00%). По остальным показателям различий между группами сравнения не выявлено (табл. 2).

Обсуждение. Сравнительный анализ частоты встречаемости ядерных аберраций в клетках плоского и цилиндрического эпителия у здоровых обследуемых и

пациенток с атрофическим кольпитом в возрасте 60-65 лет показал, что различия обнаруживались по небольшому количеству показателей (уровню клеток с микро-

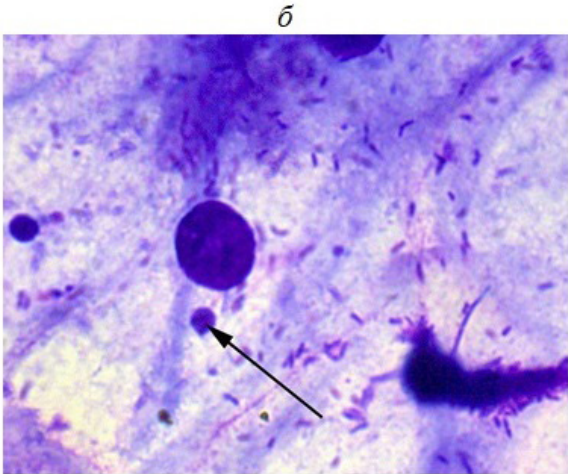
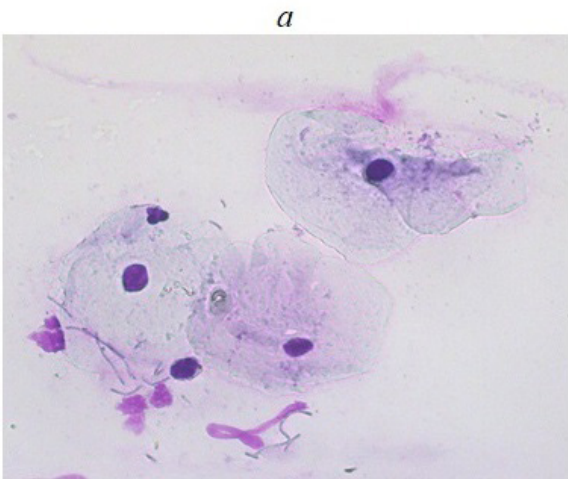
ядром в плоском эпителии и клеток с ядром атипичной формы, конденсацией хроматина и вакуолизацией ядра в цилиндрическом эпителии).

Таблица 1

Частота встречаемости (%) цитогенетических нарушений в клетках плоского эпителия у здоровых женщин (группа 1) и пациенток с диагнозом «N95.2 Атрофический кольпит» (группа 2)

Виды ядерных патологий	$\bar{x} \pm S, Me$		95% доверительный интервал среднего	
	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=21)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=21)
Клетка с микроядром	2.65±2.25 2.00	3.95±1.57 4.00*	1.61-3.69	3.22-4.68
Клетка с несколькими микроядрами	0.15±0.49 0	0.35±0.74 0	0-0.38	0.01-0.69
Ядро с протрузией	26.65±10.89 24.50	24.55±10.25 23.00	21.62-31.68	19.81-29.29
Ядро с несколькими протрузиями	0.55±0.89 0	1.40±1.70 1.00	0.14-0.96	0.62-2.18
Клетка с микроядрами и протрузиями	0.20±0.41 0	0.35±0.67 0	0.01-0.39	0.04-0.66
Двухъядерная клетка	1.45±2.64 0	1.60±1.85 1.50	0.23-2.67	0.75-2.45
Ядро с насечкой (перетяжкой)	11.50±6.18 10.00	8.80±4.42 8.50	8.64-14.36	6.76-10.84
Ядро с несколькими насечками (перетяжками)	0.60±1.19 0	0.70±1.30 0	0.05-1.15	0.10-1.30
Ядро атипичной формы	5.40±3.25 4.50	6.65±3.03 5.50	3.90-6.90	5.25-8.05
Ядро с перинуклеарными вакуолями	5.30±4.51 4.50	4.90±4.61 5.00	3.22-7.38	2.77-7.03
Ядро с конденсированным хроматином	39.20±23.59 30.00	38.95±13.98 35.00	28.29-50.11	32.49-45.41
Клетка с конденсированным хроматином и вакуолизацией ядра	23.60±19.30 10.00	29.30±14.30 30.00	14.68-32.52	22.69-35.91
Кариорексис	9.50±14.34 4.00	10.25±12.82 7.00	2.87-16.13	4.32-16.18
Кариопикноз	38.40±36.72 31.00	38.90±33.59 26.00	21.42-55.38	23.37-54.43
Начало кариолизиса	1.85±2.48 0.50	5.05±6.74 2.50	0.71-2.99	1.93-8.17
Апоптозные тела	2.25±3.70 1.50	5.45±7.56 3.00	0.54-3.96	1.95-8.95
Клетка с липидными гранулами и гранулами гликогена	0.40±1.05 0	0.70±1.08 0	0-0.88	0.20-1.20

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – различия статистически достоверны, $p<0.05$.



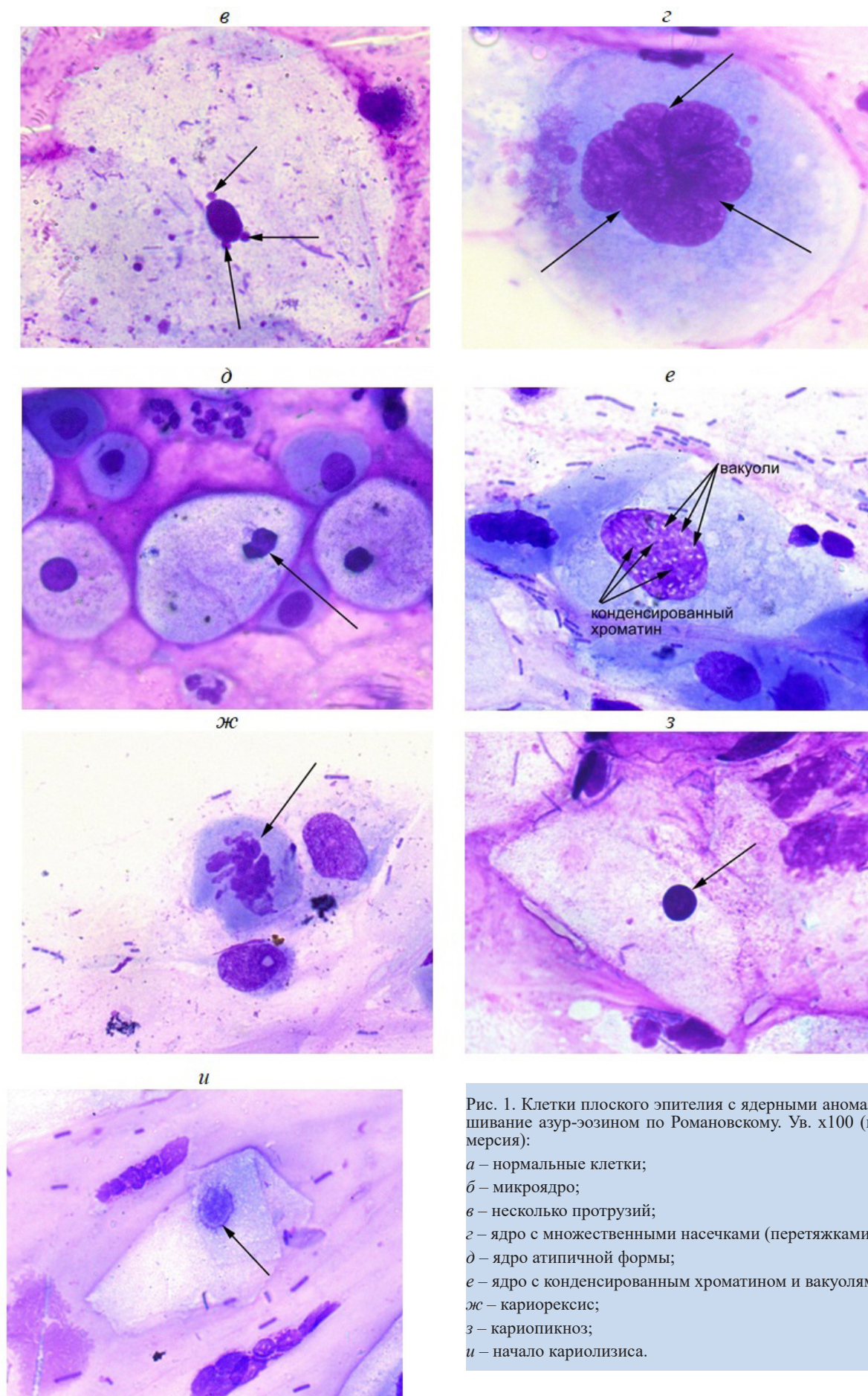


Рис. 1. Клетки плоского эпителия с ядерными аномалиями. Окрашивание азур-эозином по Романовскому. Ув. x100 (масляная иммерсия):

- а – нормальные клетки;
- б – микроядро;
- в – несколько протрузий;
- г – ядро с множественными насечками (перетяжками);
- д – ядро атипичной формы;
- е – ядро с конденсированным хроматином и вакуолями;
- ж – кариорексис;
- з – кариопикноз;
- и – начало кариолизиса.

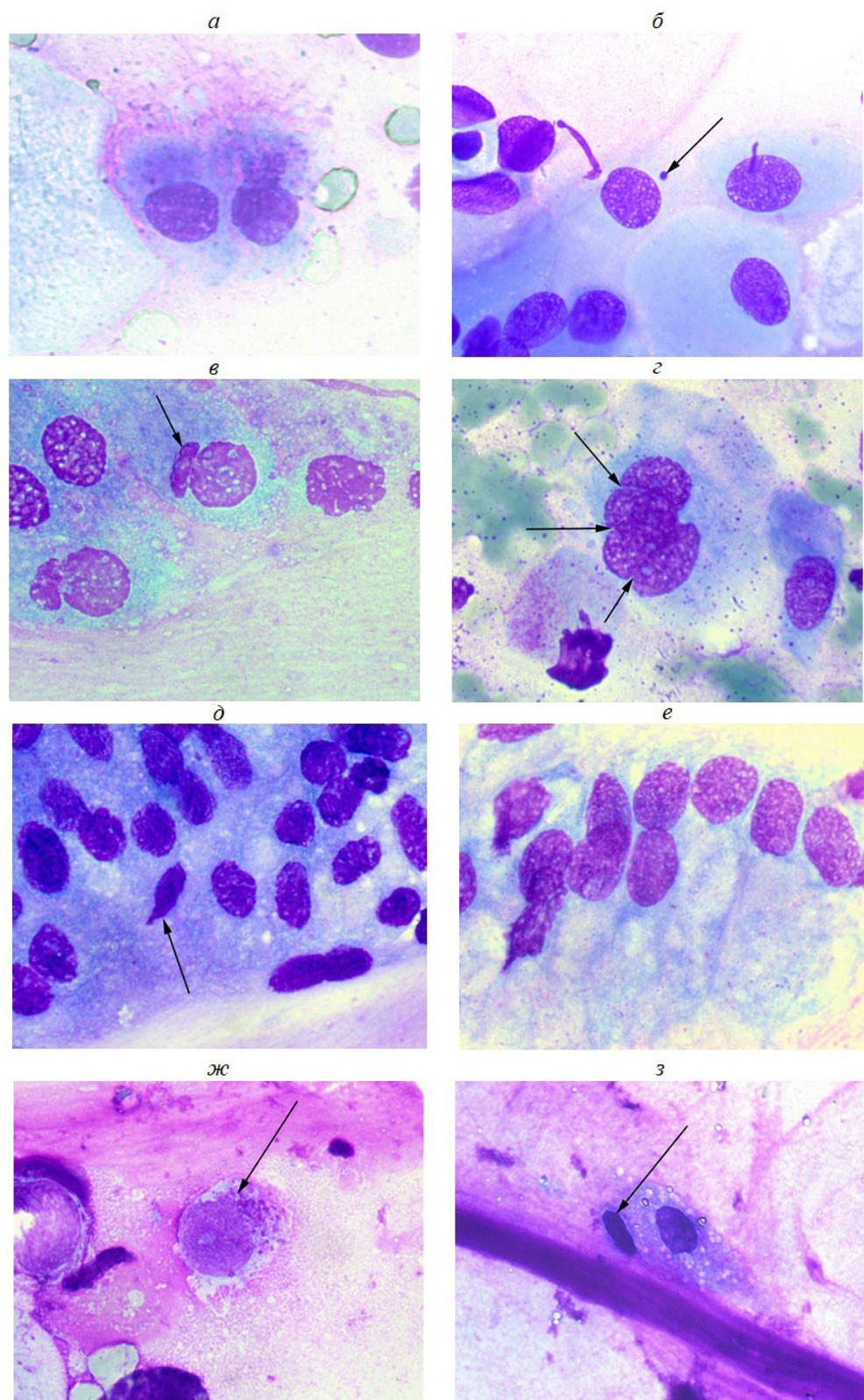


Рис. 2. Клетки цилиндрического эпителия с ядерными аномалиями. Окрасивание азур-эозином по Романовскому. Ув. x100 (масляная иммерсия):

- a* – нормальные клетки;
- б* – микроглаго;
- в* – протрузия и вакуолизация ядра;
- г* – ядро с множественными насечками (перетяжками);
- д* – ядро атипичной формы;
- е* – ядро с конденсированным хроматином;
- ж* – кариолизис;
- з* – кариопикноз.

Таблица 2

Частота встречаемости (%) цитогенетических нарушений в клетках цилиндрического эпителия у здоровых женщин (группа 1) и пациенток с диагнозом «N95.2 Атрофический кольпит» (группа 2)

Виды ядерных патологий	$\bar{x} \pm S, Me$		95% доверительный интервал среднего	
	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=21)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=21)
Клетка с микроядром	2.10±3.21 0	3.00±2.64 3.00	0.62-3.58	1.78-4.22
Ядро с протрузиями	30.60±13.67 27.00	37.30±15.68 31.00	24.28-36.92	30.05-44.55
Полиядерная клетка	0.30±0.73 0	1.60±2.64 0	0-0.64	0.38-2.82
Ядро с насечками (перетяжками)	10.50±8.63 10.00	14.30±7.57 14.00	6.51-14.49	10.80-17.80
Ядро атипичной формы	10.70±4.17 10.00	14.50±4.89 14.00*	8.77-12.63	12.24-16.76
Ядро с перинуклеарными вакуолями	4.80±3.86 4.00	4.80±4.47 5.00	3.02-6.58	2.73-6.87
Ядро с краевой конденсацией хроматина	0.80±2.09 0	1.70±3.91 0	0-1.77	0-3.51
Ядро с конденсированным хроматином	57.40±27.71 45.00	76.00±35.12 65.00*	44.58-70.22	59.76-92.24
Клетка с конденсированным хроматином и вакуолизацией ядра	26.50±21.34 20.00	59.60±39.04 52.00*	16.63-36.37	41.55-77.65
Начало кариолизиса	1.50±3.89 0	2.00±4.15 0	0-3.30	0.08-3.92
Кариопикноз	9.90±8.60 7.00	10.80±9.16 9.00	5.93-13.87	6.56-15.04
Клетка с гранулами секрета	8.40±10.71 4.00	8.90±12.25 4.00	3.45-13.35	3.23-14.57

Процессы возрастной инволюции эпителиальных тканей накладывают более заметный отпечаток на цитологическую картину, чем атрофический кольпит. Показано [14], что у женщин в возрасте 60-65 лет в плоском эпителии шейки матки повышалась частота встречаемости клеток с протрузиями, насечками, ядрами атипичной формы, перинуклеарными вакуолями, конденсацией хроматина, вакуолизацией ядра и суммарное количество клеток с аномалиями по сравнению с 17-19- и 20-30-летними женщинами. У возрастных обследуемых обнаружено наименьшее количество клеток с кариопикнозом. В цилиндрическом эпителии шейки матки с увеличением возраста пациенток наблюдалось возрастание доли клеток с кариопикнозом и снижение – с краевой конденсацией хроматина и гранулами секрета.

На существование взаимосвязи между возникновением ядерных аберраций и развитием опухолей указывает множество работ [17-27]. Доказано, что малигнизации в подавляющем большинстве случаев подвергаются эпителиальные клетки [18]. Установлено, что частота появления микроядер в буккальных эпителиоцитах может отражать хромосомную нестабильность клеток других органов [19]. Такие цитогенетические повреждения, как разрыв, потеря и перестройка хромосом, всегда предшествуют развитию рака, поэтому использование биомаркеров повреждения хромосом, например, микроядер и протрузий, может позволить прогнозировать риск заболевания [20]. Описаны результаты исследований, подтверждающих связь между повышенной частотой встречаемости микроядер и раком полости рта, головы и шеи, предраковыми заболеваниями [21, 22]. Скачкообразное увеличение числа микроядер и клеток, содержащих микроядра, отмечено при переходе от контроля к пациентам с предраковым

состоянием, при развитии опухоли у пациентов с предраковой стадией [23]. Для женщин с диагнозом «рак молочной железы» показано, что доля клеток с микроядрами и протрузиями, число многоядерных клеток и клеток с кариорексисом и кариолизисом увеличены по сравнению со среднепопуляционным уровнем [24]. Хромосомные аберрации имеют положительную корреляцию с рядом гинекологических диагнозов [25]. Выявлено достоверное повышение частоты встречаемости эпителиальных клеток с микроядрами в мазках у пациенток с диагнозом «рак шейки матки» на всех стадиях развития опухоли, в том числе и на ранней, когда клинически болезнь ещё не проявилась [26-28]. Показано, что у больных раком шейки матки частота встречаемости клеток с вакуолизированным ядром выше, чем в контроле [29-30]. Средний возраст больных раком шейки матки составляет 50 лет; отмечается 2 пика заболеваемости – в возрастной группе 35-39 лет и 60-65 лет [31, 32]. Более 20% случаев рака шейки матки диагностируется у женщин старше 65 лет [33, 34]. Увеличение частоты встречаемости указанных аберраций у женщин 60-65 лет с диагнозом «атрофический кольпит» следует признать дополнительным фактором риска злокачественной трансформации клеток.

Заключение. Учитывая изменения состояния плоского и цилиндрического эпителия шейки матки, характерные для данной возрастной группы в целом, следует считать атрофический кольпит и связанное с ним повышение цитогенетической нестабильности дополнительными факторами риска злокачественных новообразований у женщин. Поскольку сдвиги в спектрах цитогенетических аномалий происходят по небольшому количеству показателей, не всегда заметно выражены, требуется систематический контроль состояния

цервикального эпителия для своевременного выявления неблагоприятных изменений.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 4-5, 8, 11, 17, 18, 22-24, 26-28, 30 С.М. REFERENCES)

1. Медведева И.Н., Святченко К.С. Эффективность сочетанного трансдермального применения эстрогенов и гормоноввыделяющей внутриматочной системы для коррекции менопаузальных расстройств. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020; 69(1):37-44. DOI: 10.17816/JOWD69137-44.
2. Данькина И.А., Данькина В.В., Чистяков А.А., Данькин К.В. Особенности состава биотопа влагалища и внутриматочной жидкости при серометрии у пациенток в позднем постменопаузальном периоде. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2021; 25(4):410-2.
3. Бахтияров К.Р., Чилова Р.А., Сардарова Ш.Ш. Диагностика и современные методы лечения вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе. *Лечащий Врач*. 2021; 12(24):17-21. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.002.
6. Лужнова С.А., Панченко А.А., Панченко С.В. Значимость цитологического дообследования женщин в условиях санаторно-курортного лечения. В кн.: Сборник научных трудов по материалам XLII Международной научно-практической конференции «Фундаментальные научно-практические исследования: актуальные тенденции и инновации». Анапа; 2023; 57-63.
7. Ермакова Е.И. Ведение пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом и эстроген-зависимыми онкозаболеваниями репродуктивной системы в анамнезе. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2020; 8(2):75-9. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12002.
9. Боровкова Л.В., Ионова Е.В., Игнат'ев А.А. Ранняя диагностика заболеваний шейки матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18(4):28-34. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-28-34.
10. Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Лебедев В.А. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией: патогенетическое обоснование лечения пациенток в репродуктивном периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018; 17(3):66-72. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-66-72.
12. Баяндина Н.Н., Славнова Е.Н. Возможности применения цифровых технологий в цитологической диагностике патологии шейки матки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2021; 10(3):11-8. DOI: 10.17116/onkolog20211003111.
13. Идрисова Л.С., Хайтаева Х.М., Хадисова К.С., Шургая М.А., Чандирли С.А. Скрининг в диагностике патологии шейки матки. Региональный опыт ко-исследования. *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2023; 2:60-70. DOI: 10.17238/issn1999-2351.2023.2.60-70.
14. Крысалова Т.И., Калаева Е.А., Калаев В.Н. Аномалии ядра в клетках многослойного плоского неороговевающего и цилиндрического эпителия шейки матки в разных возрастных группах. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(2):79-86. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-79-86.
15. Крысалова Т.И., Калаева Е.А., Калаев В.Н., Игнатова И.В. Влияние способа окрашивания на результаты цитологического исследования эпителия шейки матки. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68(4):215-23. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-4-215-223.
16. Кулаичев А.П. Методы и средства комплексного анализа данных. М.: ФОРУМ; ИНФРА-М; 2006.
19. Зайдуллин И.И., Каримова Л.К., Кабиров М.Ф., Садртдинова Г.Р., Галимова Р.Р., Валеева Э.Т. Использование микроядерного теста для оценки состояния пародонта у работников, подвергавшихся воздействию вредных веществ. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(9):956-60. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-9-956-960.
20. Иванова С.М. Выделение эпителиальных клеток из образцов мочи человека для цитогенетической и цитотоксической оценки эффектов факторов среды микроядерным методом. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(11): 1235-9. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-11-1235-1239.
21. Моргуль Е.В., Белик С.Н., Аветисян З.Е., Квасов А.Р., Чеботарева Ю.Ю., Евдокимова Е.П. и др. Взаимосвязь уровня поражения генетического аппарата клеток со степенью нарушения репродуктивного здоровья в условиях вредного производства. *Медицинский вестник Юга России*. 2020; 11(4):113-20. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-113-120.
25. Чайка В.К., Говоруха И.Т., Арбузова С.Б., Шведкая Е.В., Акимова И.К. Патоморфологические и цитогенетические аспекты ранних потерь беременности у женщин после преодоленного бесплодия. *Університетська клініка*. 2010; 6(1-2):16-9.
27. Сутягина О.И., Кисурин-Евгеньев О.П., Онищенко Г.Е. Элиминация микроядер в клетках культуры аденокарциномы молочной железы человека MCF-7. *Цитология*. 2019; 61(2):106-18. DOI: 10.1134/S0041377119020081.

REFERENCES

1. Medvedeva I.N., Svyatchenko K.S. Efficacy of combined transdermal application of estrogens and hormone-releasing intrauterine system for correction of menopausal disorders. *Zhurnal akusherstva i zhen'skikh bolezney*. 2020; 69(1): 37-44. DOI: 10.17816/JOWD69137-44. (in Russian)
2. Dan'kina I.A., Dan'kina V.V., Chistyakov A.A., Dan'kin K.V. Peculiarities of the composition of the vaginal biotope and intrauterine fluid during serometry in patients in the late postmenopausal period. *Vestnik gigieny i epidemiologii*. 2021; 25(4): 410-2. (in Russian)
3. Bakhtiyarov K.R., Chilova R.A., Sardarova Sh.Sh. Diagnostics and modern methods of treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Lechashchiy Vrach*. 2021; 12(24): 17-21. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.002. (in Russian)
4. Pérez-López F.R., Phillips N., Vieira-Baptista P., Cohen-Sacher B., Fialho S.C.A.V., Stockdale C.K. Management of postmenopausal vulvovaginal atrophy: recommendations of the International Society for the Study of vulvovaginal disease. *Gynecol. Endocrinol*. 2021; 37(8): 746-52. DOI: 10.1080/09513590.2021.1943346.
5. Bond J.C., Kachura J.J., Fox M.P., Weuve J., Harlow B.L. Potential for selection bias in studies of the association of hormonal contraception and chronic vulvar pain. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2022; 31(2): 194-201. DOI: 10.1089/jwh.2020.8857.
6. Luzhnova S.A., Panchenko A.A., Panchenko S.V. Significant cytological examination of women in the context of sanatorium-resort treatment. XLII International Scientific and Practical Conference "Fundamental scientific and practical research: current trends and innovations" [XLII Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Fundamental'nye nauchno-prakticheskie issledovaniya: aktual'nye tendentsii i innovatsii"]. Анапа; 2023: 57-63. (in Russian)
7. Ermakova E.I. Management of patients with genitourinary menopausal syndrome and a history of estrogen-dependent oncological diseases of the reproductive system. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2020; 8(2): 75-9. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12002. (in Russian)
8. Ozaki Y., Tomoe H., Shimomura M., Ninomiya N., Sekiguchi Y., Sato Y. et al. Female sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with vulvovaginal atrophy symptoms: Results of the GEN-JA study. *Int. J. Urol*. 2023; 30(10): 860-5. DOI: 10.1111/iju.15216.
9. Borovkova L.V., Ionova E.V., Ignat'ev A.A. Early diagnosis of cervical diseases. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019; 18(4): 28-34. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-28-34. (in Russian)
10. Davydov A.I., Shakhlovskaya M.N., Lebedev V.A. Cervical intraepithelial neoplasia associated with papillomavirus infection: pathogenetic basis for treatment of patients in the reproductive period. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2018; 17(3): 66-72. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-66-72. (in Russian)
11. Dias Gonçalves Lima F., Molina M.A. Uncovering the HPV types causing cervical cancer. *Nat. Microbiol*. 2024; 9(11): 2795-6. DOI: 10.1038/s41564-024-01835-2.
12. Bayandina N.N., Slavnova E.N. Possibilities of using digital technologies in cytological diagnostics of cervical pathology. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2021; 10(3): 11-8. DOI: 10.17116/onkolog20211003111. (in Russian)
13. Idrisova L.S., Khaytaeva Kh.M., Khadisova K.S., Shurgaya M.A., Chandirli S.A. Screening in diagnostics of cervical pathology. Re-

- gional experience of co-study. *Vestnik Vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noy ekspertize, rehabilitatsii i reabilitatsionnoy industrii*. 2023; 2: 60-70. DOI: 10.17238/issn1999-2351.2023.2.60-70. (in Russian)
14. Krysalova T.I., Kalaeva E.A., Kalaev V.N. Nuclear anomalies in the cells of the stratified squamous non-keratinizing and cylindrical epithelia of the cervix in different age groups. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69(2): 79-86. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-79-86. (in Russian)
15. Krysalova T.I., Kalaeva E.A., Kalaev V.N., Ignatova I.V. The influence of the staining method on the results of cytological examination of the cervical epithelium. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023; 68(4): 215-23. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-4-215-223. (in Russian)
16. Kulaichev A.P. Methods and tools for complex data analysis [Metody i sredstva kompleksnogo analiza dannyh]. Moscow: FORUM; INFRA-M; 2006. (in Russian)
17. Marković A., Grujić D., Živković Radojević M., Milošević-Djordjević O. Measurement of chromosomal instability and level of DNA damage in peripheral blood mononuclear cells of endometrial cancer patients. *Mutagenesis*. 2024; 39(3): 172-80. DOI: 10.1093/mutage/geae003.
18. Cairns J. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature*. 1975; 255: 197-200.
19. Zaydullin I.I., Karimova L.K., Kabirova M.F., Sadrtidinova G.R., Galimova R.R., Valeeva E.T. Assessment of periodontal conditions in workers exposed to harmful substances using the micronucleus test. *Gigiena i Sanitariya*. 2020; 99(9): 956-60. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-9-956-960. (in Russian)
20. Ivanova S.M. Separation of exfoliated epithelial cells from human urine samples for cytogenetic and cytotoxic evaluation of the effects of factors by the micronucleus assay. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98(11): 1235-9. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-11-1235-1239. (in Russian)
21. Morgul' E.V., Belik S.N., Avetisyan Z.E., Kvasov A.R., Chebotareva Yu.Yu., Evdokimova E.P. et al. Relationship of the damage level of cell genetic apparatus with reproductive health disorder degree under conditions of harmful production. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2020; 11(4): 113-20. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-113-120. (in Russian)
22. Bolognesi C., Fenech M. Micronucleus cytome assays in human lymphocytes and buccal cells. *Methods Mol. Biol.* 2019; 2031: 147-63. DOI: 10.1007/978-1-4939-9646-9_8.
23. de Souza D.V., Dos Anjos Rosario B., Takeshita W.M., de Barros Viana M., Nagaoka M.R., Dos Santos J.N. et al. Is micronucleus assay in oral exfoliated cells a suitable biomarker for predicting cancer risk in individuals with oral potentially malignant disorders? A systematic review with meta-analysis. *Pathol. Res. Pract.* 2022; 232: 153828. DOI: 10.1016/j.prp.2022.153828.
24. Salimi M., Eskandari E. Association of elevated peripheral blood micronucleus frequency and bmi-1 mRNA expression with metastasis in Iranian breast cancer patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018; 19(10): 2723-30. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.10.2723.
25. Chaika V.K., Govorukha I.T., Arbuzova S.B., Shvedkaya E.V., Aki-mova I.K. Pathomorphologic and citogenic aspects of early pregnancy losses in women after treated infertility. *Universitets'ka klinika*. 2010; 6(1-2): 16-9. (in Russian)
26. Tiwana K.K., Kaur M., Goyal S., Bhandhari L. The role of micronucleus scoring in cervical papanicolaou smears: A 1-year study. *Ann. Afr. Med.* 2022; 21(4): 355-60. DOI: 10.4103/aam.aam_87_21.
27. Mishra S., Khurana U., Kapoor N., Joshi A., Joshi D. Evaluation of the Cytonucleomorphometric Parameters for Cases Diagnosed as Squamous Cell Abnormality on Conventional Cervico-Vaginal Pap Smears. *J. Cytol.* 2023; 40(1): 5-11. DOI: 10.4103/joc.joc_73_22.
28. Belekar S.V., Kamal M., Warke A.S. Cervical cytology and histology correlation as an analytic quality assurance exercise: experience from an accredited cytology laboratory. *J. Cytol.* 2023; 40(4): 205-10. DOI: 10.4103/joc.joc_174_22.
29. Sutyagina O.I., Kisurina-Evgen'eva O.P., Onishchenko G.E. Elimination of micronuclei in human breast adenocarcinoma culture cells MKF-7. *Tsitologiya*. 2019; 61(2): 106-18. DOI: 10.1134/S0041377119020081. (in Russian)
30. Poflee S.V., Bhatia J.K. Cervical cytology: Radiation and other therapy effects. *Cytojournal*. 2022; 19: 32. DOI: 10.25259/CMAS_03_12_2021.
31. Gnade C.M., Hill E.K., Botkin H.E., Hefel A.R., Hansen H.E., Sheets K.A. et al. Is the age of cervical cancer diagnosis changing over time? *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2021; 50(7): 102040. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.102040.
32. Wu J., Jin Q., Zhang Y., Ji Y., Li J., Liu X. et al. Global burden of cervical cancer: current estimates, temporal trend and future projections based on the GLOBOCAN 2022. *Journal of the National Cancer Center*. 2025; 5(3): 322-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.11.006.
33. Key Statistics for Cervical Cancer. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/about/key-statistics.html>.
34. Fontham E.T.H., Wolf A.M.D., Church T.R., Etzioni R., Flowers C.R., Herzig A. et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J. Clin.* 2020; 70: 321-46. DOI: 10.3322/caac.21628.

МИКРОБИОЛОГИЯ



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

<https://elibrary.ru/mzyurq>

Семёнова Н.В., Гаращенко Н.Е., Смурова Н.Е., Белькова Н.Л., Немченко У.М.,
Клименко Е.С., Зугеева Р.Е., Колесников С.И., Мадаева И.М., Колесникова Л.И.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИМИ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ НА ПРИМЕРЕ НАРУШЕНИЙ СНА У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, Россия

В настоящее время активно изучается роль кишечного микробиома во многих физиологических и патологических процессах. Важным представляется исследование состояния кишечной микробиоты не только как показателя для дополнительной диагностики и терапии различных заболеваний, но и профилактики метаболических нарушений.

Цель - определение эффективного способа оценки состояния микробиоты кишечника и значимых бактериальных маркеров на примере нарушений сна у женщин в менопаузе.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 96 женщин с менопаузальным статусом. Критериями исключения женщин из исследования явились: прием антибактериальных препаратов в течение трех последних месяцев, обострение хронических заболеваний, сахарный диабет, наличие инфекционных заболеваний. Качество сна оценивалось по двум анкетам: Питтсбургский индекс качества сна (PSQI) и шкала сонливости Эпворта. Оценку видового и количественного состава микробиоты проводили микробиологическими и молекулярно-генетическими методами. Различия считались достоверными при значениях p -value меньше 0,05.

Результаты и обсуждение. На основании полученных результатов у 8,3% пациентов установлен зубиоз, у 86,5% определена первая степень дисбиоза, у 5,2% - вторая степень дисбиоза. Результаты микробиологического анализа не дали межгрупповых статистически значимых результатов, однако, по данным молекулярно-генетического анализа в группе с нарушениями сна (согласно PSQI) выявлено повышенное содержание *Enterococcus* spp. ($p=0,03$), *Clostridium perfringens* ($p=0,01$), *Shigella* spp. ($p=0,04$). Согласно шкале Эпворта отмечено более высокое содержание *Bifidobacterium* spp. ($p=0,04$), *Prevotella* spp. ($p=0,02$), *Eubacterium rectale* ($p=0,04$) в группе с избыточной дневной сонливостью по сравнению с контролем.

Заключение. Использование ПЦР тест-системы позволило получить более полные результаты по оценке состояния микробиоты кишечника в сравнении с бактериологическим анализом. Применение двух различных опросников для выявления нарушений сна показало, что состав и структура микробиоты кишечника взаимосвязаны с сомнологической патологией у женщин в менопаузе.

Ключевые слова: микробиота кишечника; нарушения сна; менопауза

Для цитирования: Семёнова Н.В., Гаращенко Н.Е., Смурова Н.Е., Белькова Н.Л., Немченко У.М., Клименко Е.С., Зугеева Р.Е., Колесников С.И., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Сравнительная оценка состояния микробиоты кишечника микробиологическими и молекулярно-генетическими методами на примере нарушений сна. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70(9): 614-622.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-614-622>

EDN: MZYURQ

Для корреспонденции: Семенова Наталья Викторовна, д-р биол. наук, гл. науч. сотр. лаборатории патофизиологии; e-mail: natkor_84@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.05.2025

Принята к печати 17.07.2025

Опубликовано 25.08.2025

Semenova N.V., Garashchenko N. E., Smurova N.E., Belkova N.L., Nemchenko U.M., Klimenko E.S.,
Zugeeva R.E., Kolesnikov S.I., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE GUT MICROBIOME BY MICROBIOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC METHODS IN SLEEP DISORDERS

FSBSI «Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems», 664003 Irkutsk, Russia

Currently, the role of the gut microbiome in many physiological and pathological processes is being actively investigated. It is important to study the state of the gut microbiome not only as an indicator for additional diagnosis and therapy of various diseases, but also for the prevention of metabolic disorders.

The aim: to determine an effective method for assessing the state of the gut microbiome and its significant bacterial markers in menopausal women with sleep disorders.

Material and methods. The study involved 96 women in menopause. The criteria for excluding women from the study were taking antibacterial drugs in the last three months, exacerbation of chronic diseases and diabetes mellitus, and the presence of infectious diseases. Sleep quality was assessed using two questionnaires: the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the Epworth Sleepiness Scale. The qualitative and quantitative composition of the microbiome was assessed using microbiological and molecular genetic

methods. Differences were considered significant at p -values less than 0.05.

Results and discussion. Based on the results obtained, 8.3% of patients were diagnosed with eubiosis, 86.5% were diagnosed with the first degree of dysbiosis, and 5.2% were diagnosed with the second degree of dysbiosis. The results of the microbiological analysis did not give intergroup statistically significant results, however, according to the molecular genetic analysis, an increased content of *Enterococcus* spp. ($p=0.03$), *Clostridium perfringens* ($p=0.01$) and *Shigella* spp. ($p=0.04$) was revealed in the group with sleep disorders (according to PSQI). According to the Epworth scale, a higher content of *Bifidobacterium* spp. ($p=0.04$), *Prevotella* spp. ($p=0.02$) and *Eubacterium rectale* ($p=0.04$) was noticed in the group with excessive daytime sleepiness compared to the control.

Conclusion. The PCR test system allowed to obtain more complete results for assessing the state of the gut microbiome in comparison with bacteriological analysis. The use of two different questionnaires to identify sleep disorders showed that the composition and structure of the gut microbiome are interrelated with sleep disorders in menopausal women.

Key words: gut microbiome; sleep disorders; menopause

For citation: Semenova N.V., Garashchenko N.E., Smurova N.E., Belkova N.L., Nemchenko U.M., Klimenko E.S., Zugeeva R.E., Kolesnikov S.I., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Comparative assessment of the gut microbiome by microbiological and molecular-genetic methods in sleep disorders. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2025; 70 (9): 614-622 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-614-622>

EDN: MZYURQ

For correspondence: Semenova Natalya V., PhD, research scientist, laboratory of pathophysiology; e-mail: natkor_84@mail.ru

Information about authors:

Semenova N.V.,	https://orcid.org/0000-0002-6512-1335 ;
Garashchenko N.E.,	https://orcid.org/0000-0002-4396-2096 ;
Smurova N.E.,	https://orcid.org/0009-0004-3614-6631 ;
Belkova N.L.,	https://orcid.org/0000-0001-9720-068X ;
Nemchenko U.M.,	https://orcid.org/0000-0002-7656-342X ;
Klimenko E.S.,	https://orcid.org/0000-0003-0979-8816 ;
Zugeeva R.E.,	https://orcid.org/0009-0000-8522-7359 ;
Kolesnikov S.I.,	https://orcid.org/0000-0003-2124-6328 ;
Madaeva I.M.,	https://orcid.org/0000-0003-3423-7260 ;
Kolesnikova L.I.,	https://orcid.org/0000-0003-3354-2992 .

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

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

Received 27.05.2025

Accepted 17.07.2025

Published 25.08.2025

Введение. Микробиота кишечника выполняет ряд жизненно важных функций в организме человека, основными из которых являются пищеварительная, секреторная, защитная функции [1]. Учитывая особенности состава и функционирования, микробиоту кишечника выделяют как «экстракорпоральный орган», являющийся неотъемлемой частью организма человека. Существует множество концепций, в рамках которых рассматриваются сложные взаимодействия систем органов с микробиотой кишечника посредством ее метаболической активности [2, 3]. Под влиянием различных факторов, таких как стресс, несбалансированное питание, прием антибиотиков, хронические и острые инфекции, структура кишечного микробиома изменяется с повышением доли условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). Такое дисбиотическое состояние микробиоты может определять или усугублять различные патологические состояния [4].

Доказано существование двусторонней регуляции сна и состава микробиоты кишечника через метаболические, иммунные и нейронные пути, согласно концепции ось «микробиота-кишечник-мозг» [5]. Некоторыми исследованиями установлены изменения в составе кишечного микробиоценоза при нарушениях сна [6-10]. При этом восстановление нормы и устранение дисбиотических нарушений микробиоты кишечника оказывает терапевтический эффект при расстройствах сна [5]. Микробиота кишечника может оказывать влияние на со-

стояние организма, в том числе посредством изменения окислительно-восстановительного баланса, модуляции синтеза ферментов с про- и антиоксидантной активностью [11-14]. Важным представляется исследование состояния кишечной микробиоты не только как показателя для дополнительной диагностики и терапии расстройств сна, но для профилактики и коррекции окислительного стресса, развитие которого отмечается при инсомнических расстройствах [15]. Данные сомнологические нарушения чаще выявляются у женщин и их встречаемость повышается при угасании репродуктивной функции [16].

Классическим методом определения состояния микробиоты кишечника является бактериологический анализ на дисбиоз [17], основанный на культивировании основных представителей нормо- и патобиоты кишечника. Данный метод имеет ограничение, поскольку более чем 70% микроорганизмов кишечника являются некультивируемыми [18]. В последнее время появляются тест-системы, основанные на использовании молекулярно-генетического подхода к анализу состава и структуры микробиоты кишечника. Мультиплексная ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) позволяет увеличить разнообразие определяемых микроорганизмов и провести их количественную оценку в составе кишечной микробиоты.

Цель исследования: определение эффективного способа оценки состояния микробиоты кишечника и значимых бактериальных маркеров на примере нарушений сна у женщин в менопаузе.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 96 женщин в возрасте от 45 до 69 лет. Критерии включения: аменорея или нарушения менструального цикла (стабильные колебания от 7 дней и выше по продолжительности последовательных циклов), уровень антимюллерова гормона не превышает 1,2 нг/мл. Критерии исключения: прием антибактериальных препаратов в течение трех последних месяцев, обострение хронических заболеваний, сахарный диабет, наличие инфекционных заболеваний.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2013 г.) и одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Выписка из заседания № 3.1.3 от 28. 09. 2022 г.). Письменное информированное согласие получено от всех участников.

Качество сна оценивали двумя способами: по Питтсбургскому индексу качества сна (PSQI) и шкале сонливости Эпворта (Epworth) [19, 20]. На основании результатов опросника PSQI сформированы две группы: контрольная группа (группа 1) с показателем ≤ 5 ($n=35$) и группа с нарушениями сна (группа 2) с показателем >5 ($n=61$). Данные, полученные из анализа шкалы Epworth, позволили разделить выборку на две группы: контрольная группа (группа 0) <11 ($n=79$) и группа с избыточной дневной сонливостью (группа 1) ≥ 11 ($n=17$).

На приеме пациенты получали набор для сбора биоматериала в домашних условиях с разработанной ранее инструкцией. Для микробиологического исследования на дисбиоз кишечника фекальный материал собирали в стерильный пластиковый контейнер. Для молекулярно-генетического анализа фекалии собирали в пробирки с шариками BashingBead (Zymo Research, США).

Бактериологическое исследование на дисбиоз кишечника проводили в соответствии с Отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [21] и рекомендациями [22]. Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили на селективных питательных средах производителей НИЦФ (г. Санкт-Петербург, Россия), ФБУН ГНЦ ПМБ (г. Оболенск, Россия), HiMedia Laboratories (Индия). Биохимическую идентификацию энтеробактерий проводили с помощью тест-системы ENTEROtest 16 (LACHEMA, Чехия). Степень микробиологических нарушений при дисбиозе устанавливали согласно референсным значениям Отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [21] с учетом возраста пациентов.

Для выделения ДНК из биоматериала использован коммерческий набор Stool Genomic DNA Kit (CWБИО, Китай) согласно инструкции производителя. Концентрацию ДНК оценивали на спектрофотометре. Состав микробиоты кишечника определяли методом ПЦР-РВ с флуоресцентной детекцией с применением тест-системы «Колонофлор-16 (премиум)» (АльфаЛаб, Россия) на амплификаторе CFX-96 (BioRad, США). В исследование брали образцы с концентрацией от 1 до 2 нг/мкл.

Статистическая обработка данных. Результаты обработаны в программном обеспечении R v. 4.4.2 и в среде R Studio сборка 2024.12.1+563. Для проверки выборок на нормальность распределения применён

критерий Шапиро-Уилка. Поиск групповых различий проведён с использованием U-критерия Манна-Уитни, теста Вилкоксона с поправкой на множественные сравнения и однофакторного дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с последующим тестом Данна, теста Фишера с применением стандартного пакета rstatix, пакетов dplyr, skimr, table1, tidyr, ggpubr. Визуализация результатов осуществлена с помощью пакета ggplot2. Различия считались достоверными при значениях p -value меньше 0,05.

Результаты. В бактериологическом исследовании на дисбиоз кишечника определено наличие и проведена количественная оценка 15 групп микроорганизмов, среди которых были представители нормобиоты, и условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) (табл. 1). В группу неферментирующих бактерий включены *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.

Таблица 1

Показатели кишечного микробиоценоза по результатам бактериологического исследования на дисбиоз в общей выборке женщин (lg KOE/г кала)

Показатель	Референсные значения	Среднее \pm SD Me [Q ₁ ; Q ₃] Минимум - максимум
<i>Bifidobacterium</i> spp.	9-10	7,59 ($\pm 1,30$)
		7,00 [6,00; 9,00]
		6,00-9,00
<i>Lactobacillus</i> spp.	7-8	8,17 ($\pm 1,17$)
		9,00 [7,00; 9,00]
		6,00-9,00
<i>Escherichia coli</i> с нормальной ферментативной активностью	7-8	5,80 ($\pm 2,27$)
		7,00 [5,75; 7,00]
		0,00-8,00
<i>Escherichia coli</i> со слабой ферментативной активностью	5-8	1,39 ($\pm 2,74$)
		0 [0; 0]
		0,00-8,00
<i>Escherichia coli</i> с гемолитической активностью	Менее 5	0,646 ($\pm 2,03$)
		0 [0; 0]
		0,00-8,00
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	0,0417 ($\pm 0,408$)
		0 [0; 0]
		0,00-4,00
<i>Enterococcus</i> spp.	-	2,42 ($\pm 3,22$)
		0 [0; 6,00]
		0,00-8,00
<i>Klebsiella</i> spp.	Менее 4	1,16 ($\pm 2,30$)
		0 [0; 0]
		0,00-7,00
<i>Enterobacter</i> spp.	Менее 4	0,323 ($\pm 1,40$)
		0 [0; 0]
		0,00-7,00
<i>Citrobacter</i> spp.	Менее 4	0,313 ($\pm 1,36$)
		0 [0; 0]
		0,00-7,00
<i>Clostridium</i> spp.	Менее 5	2,78 ($\pm 2,13$)
		2,00 [2,00; 4,00]
		0,00-9,00
Неферментирующие бактерии	Менее 4	0,177 ($\pm 0,995$)
		0 [0; 0]
		0,00-6,00

Таблица 2

Количественные показатели кишечного микробиоценоза по результатам ПЦР-анализа в общей выборке женщин (lg КОЕ/г кала)

Показатель	Референсные значения	Среднее±SD Me [Q ₁ ; Q ₃] Минимум - максимум
Общая бактериальная масса	11-13	13,0 (±0,486)
		13,0 [12,7; 13,3]
		11,60-13,78
<i>Lactobacillus</i> spp.	7-8	6,73 (±1,87)
		6,87 [6,48; 7,63]
		0,00-10,00
<i>Bifidobacterium</i> spp.	9-10	10,9 (±1,07)
		11,0 [10,3; 11,7]
		7,95-12,95
<i>Escherichia coli</i>	6-8	8,90 (± 1,15)
		8,95 [8,30; 9,72]
		6,48 – 11,70
<i>Bacteroides</i> spp.	9-12	12,7 (±0,590)
		12,7 [12,5; 13,1]
		11,00-13,78
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	8-11	11,9 (±0,558)
		12,0 [11,7; 12,3]
		9,85 – 13,30
<i>Bacteroides thetaomicron</i>	Допустимо любое количе- ство	6,21 (± 4,45)
		8,48 [0; 9,78]
		0,00-11,70
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Не более 11	7,95 (±4,52)
		9,65 [6,79; 11,3]
		0,00-14,78
<i>Enterococcus</i> spp.	Не более 8	2,05 (±3,13)
		0 [0; 5,48]
		0,00-9,00
<i>Escherichia coli</i> enteropathogenic	Не более 4	0,0498 (±0,488)
		0 [0; 0]
		0,00-4,78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Не более 4	0,782 (±2,21)
		0 [0; 0]
		0,00-8,85
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Не более 4	1,14 (±2,96)
		0 [0; 0]
		0,00-14,95
<i>Candida</i> spp.	Не более 4	0,609 (±2,34)
		0 [0; 0]
		0,00-16,00
<i>Staphylococcus aureus</i>	Не более 4	1,27 (±3,00)
		0 [0; 0]
		0,00-15,30
<i>Clostridium perfringens</i>	-	1,98 (±3,23)
		0 [0; 5,70]
		0,00-8,95
<i>Proteus vulgaris mirabilis</i>	Не более 4	0,665 (±1,98)
		0 [0; 0]
		0,00-8,00
<i>Citrobacter</i> spp.	Не более 4	0,739 (±2,10)
		0 [0; 0]
		0,00-9,30
<i>Enterobacter</i> spp.	Не более 4	3,70 (±4,13)
		0 [0; 7,40]
		0,00-10,90

Показатель	Референсные значения	Среднее±SD Me [Q ₁ ; Q ₃] Минимум - мак- симум
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	-	1,59 (±2,82)
		0 [0; 1,25]
		0,00-8,30
<i>Parvimonas micra</i>	-	2,93 (±3,70)
		0 [0; 6,48]
		0,00-16,85
<i>Shigella</i> spp.	-	0,780 (±3,12)
		0 [0; 0]
		0,00-16,95
<i>Blautia</i> spp.	8-11	6,21 (±4,35)
		8,39 [0; 9,70]
		0,00-11,85
<i>Acinetobacter</i> spp.	Не более 6	6,21 (±3,00)
		7,30 [6,95; 7,70]
		0,00-12,90
<i>Streptococcus</i> spp.	Не более 8	7,24 (±2,23)
		7,60 [6,60; 8,70]
		0,00-10,30
<i>Eubacterium rectale</i>	8-11	10,2 (±2,71)
		10,9 [10,3; 11,5]
		0,00-12,48
<i>Roseburia inulinivorans</i>	8-10	10,5 (±1,05)
		10,8 [10,0; 11,3]
		7,70-12,00
<i>Prevotella</i> spp.	Не более 11	8,71 (±3,83)
		9,48 [7,48; 11,6]
		0,00-12,78
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	Не более 10	4,42 (±4,50)
		3,30 [0; 8,95]
		0,00-12,00
<i>Methanosphaera stadmanae</i>	Не более 6	2,51 (±3,84)
		0 [0; 5,93]
		0,00-15,30
<i>Ruminococcus</i> spp.	Не более 11	6,99 (±3,24)
		7,81 [6,48; 9,00]
		0,00-14,70

В целом, в исследуемой выборке пациентов, по результатам бактериологического исследования, такие показатели нормобиоты, как количество *Bifidobacterium* spp. и *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью снижены, в то время как титр *Lactobacillus* spp. – повышен незначительно. УПМ *Staphylococcus epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Candida* spp. не идентифицированы ни у одного из пациентов.

На основании полученных результатов у 8 (8,3%) пациентов установлен зубиоз, у 83 (86,5%) - определена I степень дисбиоза, преимущественно ввиду снижения количественных показателей нормобиоты (*Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp.), у 5 (5,2%) – II степень дисбиоза установлена по снижению титра нормобиоты совместно с повышением показателей отдельных УПМ. Статистически значимых различий в содержании микроорганизмов между группами, сформированными на основании разных оценок качества сна, не установлено.

По результатам анализа с помощью тест-системы

«Колонофлор-16» проведена количественная оценка 32 показателей микробиоты кишечника.

Значения общей бактериальной массы в кишечном биотопе в общей выборке женщин изменялись от 11,60 до 13,78 со средним значением 13 lg КОЕ/г кала. Показатели облигатной нормобиоты кишечника, такие как *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Escherichia coli* варьировали от 0 до 10,00, от 7,95 до 12,95 и от 6,48 до 11,70 соответственно. Наибольшие отклонения от референсных значений в сторону увеличения установлены для показателей УПМ: *Klebsiella pneumoniae* на 5 lg КОЕ/г кала, *Klebsiella oxytoca* - 11, *Candida* spp. - 12,

Staphylococcus aureus - 11, *Clostridium perfringens* - 9, *Citrobacter* spp. - 5, *Enterobacter* spp. - 7, *Fusobacterium nucleatum* - 8, *Parvimonas micra* - 17, *Shigella* spp. - 17, *Acinetobacter* spp. - 7, *Methanospaera stadmanae* - 9 у отдельных пациентов. Энтеропатогенная *E. coli*, *Clostridium difficile*, *Salmonella* spp. не обнаружены ни у одного пациента.

При формировании групп по результатам опросника PSQI выявлено повышенное содержание *Enterococcus* spp. ($p=0,03$), *Clostridium perfringens* ($p=0,01$), *Shigella* spp. ($p=0,04$) в кишечной микробиоте женщин из группы с нарушениями сна (рис. 1).

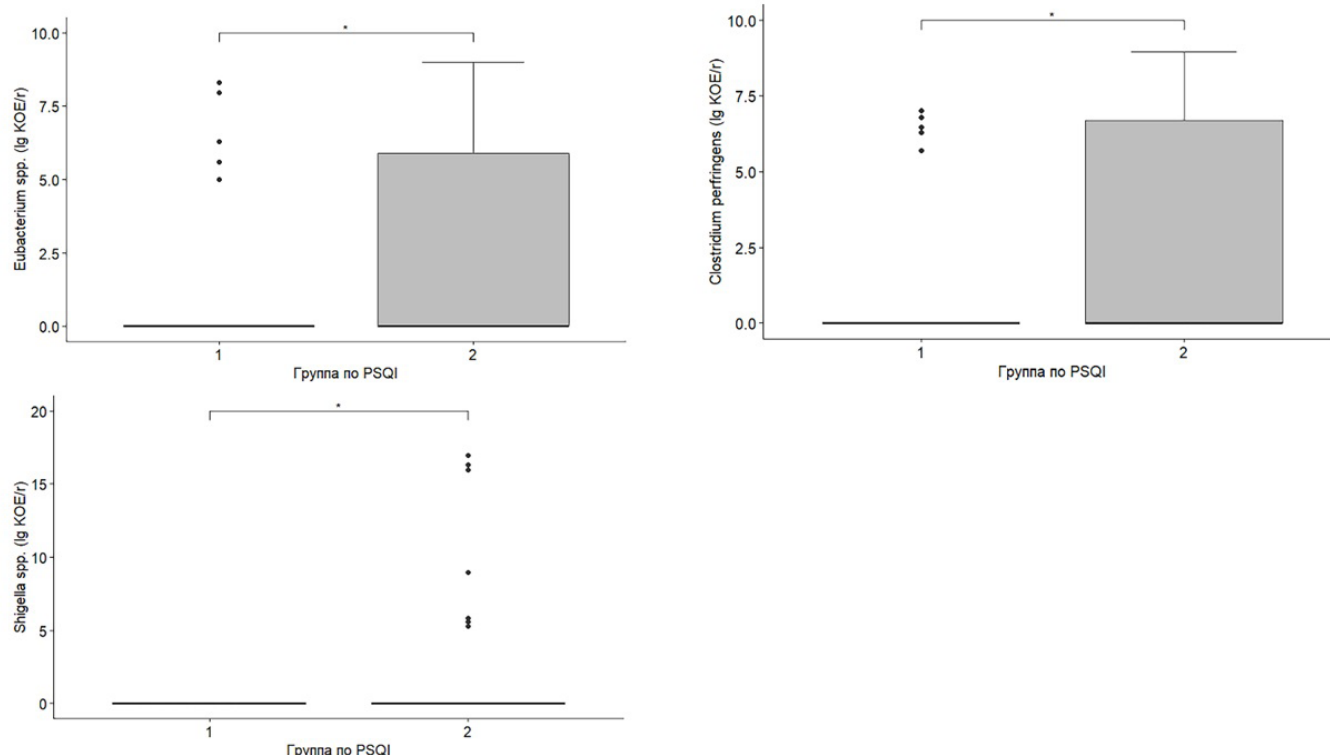


Рис. 1. Содержание микроорганизмов по результатам ПЦР в составе кишечной микробиоты в группах: контроль (1) и нарушения сна (2), сформированных по опроснику PSQI. Отмечены микроорганизмы, имеющие статистически значимые различия между группами: * - p -value $<0,05$.

Проведено сравнение качественных показателей встречаемости *Enterococcus* spp., *Clostridium perfringens*, *Shigella* spp. в составе кишечной микробиоты изучаемых выборок. Результаты показали, что данные группы микроорганизмов статистически чаще встречаются у участников с нарушениями сна ($p < 0,05$) (рис. 2).

При разделении пациентов на группы согласно шкале Эпворта установлено, что в составе кишечной микробиоты в группе с избыточной дневной сонливостью более высокое содержание *Bifidobacterium* spp. ($p=0,04$), *Prevotella* spp. ($p=0,02$), *Eubacterium rectale* ($p=0,04$), чем в контрольной группе (рис. 3).

Обсуждение. Основной причиной различия результатов, полученных с помощью двух методов, использованных в работе, является то, что в ПЦР детектируются фрагменты ДНК всех микроорганизмов определенного вида или таксономической группы вне зависимости от

их физиологического статуса (живые, мертвые, жизнеспособные), а при культуральном исследовании только физиологически активные клетки. При посеве на питательные среды не вырастают клетки, не способные к размножению в конкретный временной момент: метаболически неактивные (персисторы) или мертвые клетки. В среднем продолжительность бактериологического исследования на дисбиоз составляет около семи дней, при этом методе также не учитываются медленно растущие виды микроорганизмов [23]. Высеиваемое разнообразие видов микроорганизмов оказывается значительно меньше их реального в материале.

У четырех пациентов в составе кишечной микробиоты по результатам анализа с помощью тест-системы отмечена высокая концентрация *Shigella* spp. от 9 до 17 lg КОЕ/г кала, тогда как в бактериологическом посеве рост *Shigella* spp. не установлен. В работе Е.А. Кожуховой и соавторов [24] проведена оценка возможности и опреде-

лены проблемы верификации шигеллеза и сальмонеллеза при использовании ПЦР тестов. Авторы отмечают, что при ПЦР детекции бактерий рода *Shigella* установлено низкое значение показателя «прогностическая ценность положительного результата». Бактерии родов *Shigella*

и *Escherichia* имеют протяженные участки в геномах с высокой степенью гомологии, что затрудняет их молекулярно-генетическую дифференцировку. Их считают генетически близкими с разной степенью контагиозности и клинических проявлений [25].

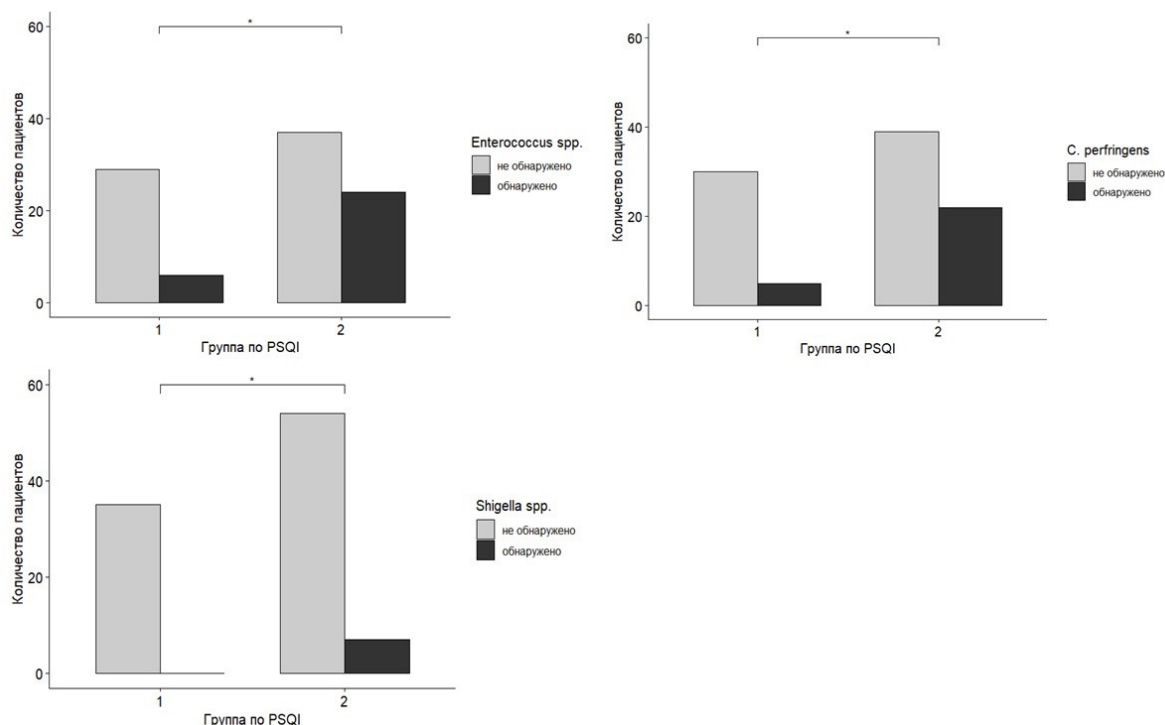


Рис. 2. Встречаемость микроорганизмов по результатам ПЦР в составе кишечной микробиоты в группах: контроль (1) и нарушения сна (2), сформированных по опроснику PSQI. Отмечены микроорганизмы, имеющие статистически значимые различия между группами: * - p -value < 0,05.

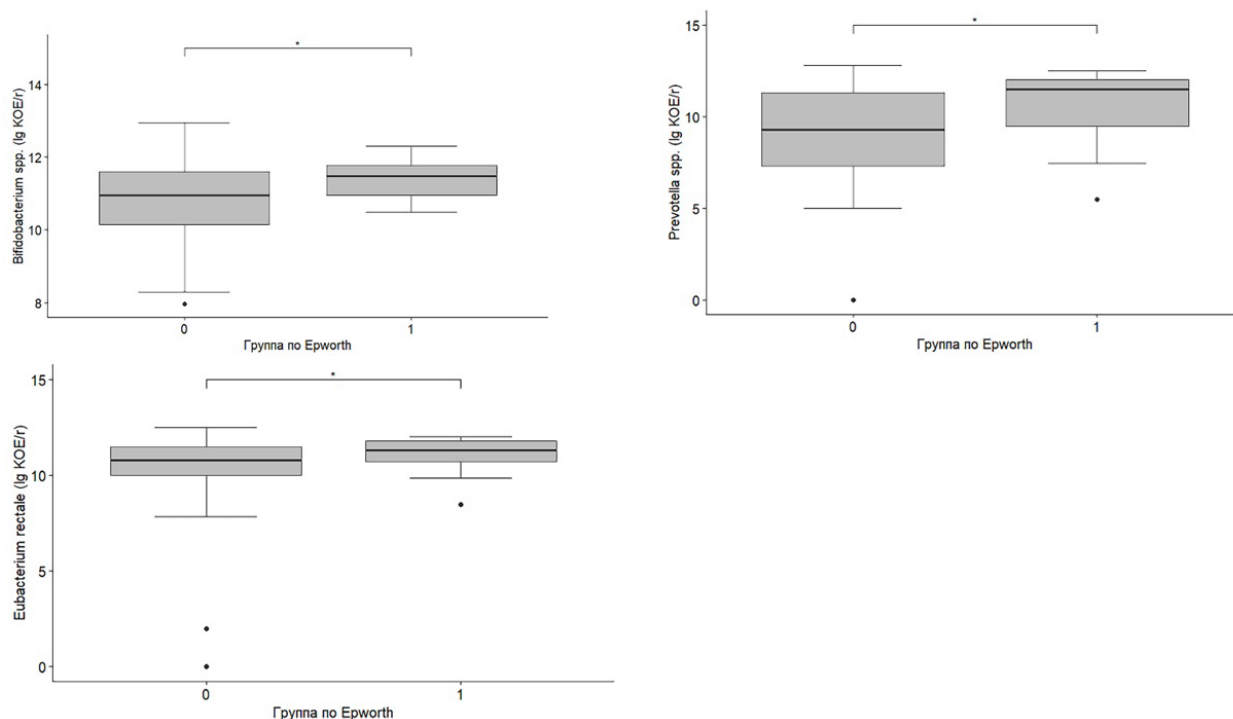


Рис. 3. Содержание микроорганизмов по результатам ПЦР в составе кишечной микробиоты в группах: контроль (0), избыточная дневная сонливость (1), сформированных по опроснику Epworth. Отмечены только статистически значимые значения: * - p -value < 0,05.

Результаты исследования показали, что низкое качество сна, выявленное с помощью опросника PSQI, у женщин в менопаузе ассоциировано с увеличением уровня *C. perfringens* в кишечном микробиоценозе. Аналогичные результаты получены в экспериментах на мышах, подвергшихся депривации и хронической фрагментации сна [2, 26, 27]. Нарушения сна сопровождались повышенным содержанием *Shigella* spp. в составе кишечной микробиоты, что согласуется с результатами экспериментального исследования [28]. Вследствие выработки токсина данный микроорганизм может вызывать серьезные нарушения в работе желудочно-кишечного тракта [29]. В выборке нашего исследования, состоящей из женщин, установлено увеличение *Enterococcus* spp. в составе кишечной микробиоты при низком качестве сна. В исследовании [30] количество *Enterococcus durans* положительно коррелировало с тяжестью нейрокогнитивных симптомов, включая качество сна и усталость, только у мужчин, а у женщин этот вид коррелировал отрицательно. Обнаружена положительная связь содержания *Enterococcus* только у женщин с синдромом хронической усталости [31].

Согласно опроснику Эпворта, установлена повышенная представленность *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Eubacterium rectale* в составе кишечной микробиоты в группе с выраженной дневной сонливостью. *Bifidobacterium* spp. преобразуют возбуждающий нейромедиатор глутамат в основной тормозной нейромедиатор ГАМК, активирующий систему ГАМКергических рецепторов и модулирующий нарушения сна и памяти. Вклад кишечных *Bifidobacteriaceae* в ось стресс-тревога-сон связан с их способностью вырабатывать ГАМК, а улучшение качества сна сопровождается увеличением относительной численности *Bifidobacterium* spp. в кишечнике [32]. По данным одного из исследований, при повышении *Bifidobacterium* spp. при использовании пробиотиков улучшались показания дневной сонливости, однако, изначально из исследования исключены пациенты с показателями Epworth, превышающими 10 баллов. Таким образом, связь с выраженной дневной сонливостью не оценена [33]. Содержание *Eubacterium rectale* в составе кишечной микробиоты, по некоторым данным, повышено при депрессивных расстройствах [34-37], однако связь данного микроорганизма с избыточной дневной сонливостью не изучалась. Возможно, следует рассматривать изменения целостно, поскольку отмечена положительная корреляция *Bifidobacterium* spp. и *Eubacterium rectale* [38] и учитывая, что кишечный микробиом - сложная структура, тонко реагирующая не только на внешние факторы, но и на внутренние флуктуации. Снижение содержания бактерий рода *Prevotella* показано при симптомах тревожности, депрессии, бессонницы у студентов [39], а мультиомный анализ показал, что *Prevotella* может влиять на сон, регулируя метаболизм аминокислот и способствуя воспалению [5].

Микробиота кишечника взаимосвязана с циркадными ритмами. Посредниками в такой связи могут являться короткоцепочечные жирные кислоты или желчные кислоты, продуцируемые микробиотой кишечника. Влияние метаболитов микробиоты на циркадный ритм обширно и связано с другими их функциями, такими, как участие в энергетическом обмене и иммунных ре-

акциях [40, 41]. Одним из потенциальных механизмов связи между микробиотой кишечника и нарушениями сна являются гормоны мелатонин, кортизол, катехоламины, в частности норадреналин, способствующий, по некоторым данным, росту патогенных бактерий. Данный механизм рассматривался в контексте разнообразных нарушений, включая депрессивные расстройства, а терапия пробиотиками улучшала показатели оценки психического состояния и качества сна [42, 43].

Заключение. Использование тест-системы «Колонифлор» позволило получить более полные результаты по оценке состояния микробиоты кишечника в сравнении с бактериологическим анализом. Показано, что с низким качеством сна ассоциированы более высокие показатели *Enterococcus* spp., *C. perfringens*, *Shigella* spp., тогда как при избыточной дневной сонливости отмечено увеличение других представителей кишечной микробиоты: *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp., *E. rectale*. Существует несколько потенциальных механизмов взаимосвязи между кишечным микробиомом и нарушениями сна. Наиболее перспективным представляется изучение роли оксидативного стресса и мелатонина.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 2, 5, 7-14, 18-20, 23, 25-42 СМ. REFERENCES)

1. Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И., Абдулаева Г.Д., Продеус А.П. Микробиота кишечника как отдельная система организма. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019; 8(4-5):36-43. DOI: 10.17116/dokgastro2019804-05136.
2. Самоукина А.М., Михайлова Е.С., Червинец В.М., Миронов А.Ю., Алексеева Ю.А. Микроэкология пищеварительного тракта как показатель состояния здоровья человека. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(6):57-60.
3. Новикова В.П., Гурова М.М., Хавкина А.И., ред. Кишечная микробиота как регулятор работы органов и систем человека: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2025.
4. Семёнова Н.В., Гаращенко Н.Е., Белькова Н.Л., Никитина О.А., Новикова Е.А., Смурова Н.Е. и др. Метаноген *Methanospaera stadtmannae* в кишечнике женщин. Влияние на свободнорадикальное окисление и качество сна в период менопаузы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2025; 179(5):602-6. DOI: 10.47056/0365-9615-2025-179-5-602-606.
5. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Солодова Е.Н., Мадаева И.М. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода. *Терапевтический архив*. 2017; 89(8):50-6. DOI: 10.17116/terarkh201789850-56.
6. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Солодова Е.Н., Семенова Н.В. Климактерический синдром и нарушения сна. *Бюллетень Восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; 2-2:173-7.
7. Червинец В.М., Червинец Ю.В., Кравчук Э.С., Ганина Е.Б. Динамика изменчивости микробиоты полости рта и толстого кишечника юношей при перемене условий жизни. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(8):507-12.
8. Стандарт О. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника [Электронный ресурс]. Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. 2003. <https://docs.cntd.ru/document/1200119089> (дата обращения: 21.04.2025).
9. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-медиа; 2007.
10. Кожухова Е.А., Иващенко В.Д. Возможности и проблемы верификации шигеллеза и сальмонеллеза при острых диареях у взрослых. *Инфекция и иммунитет*. 2015; 5(2):137-42. DOI: 10.15789/2220-7619-2015-2-137-142.
11. Гаращенко Н.Е., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. Мелатонин и микробиота кишечника. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2):12-

23. DOI: 10.29413/ABS.2024-9.2.2.

REFERENCES

- Yudina Yu.V., Korsunskiy A.A., Aminova A.I., Abdulaeva G.D., Prodeus A.P. Gut microbiota as a separate system of the body. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2019; 8(4-5):36-43. (in Russian)
- Wang T., Wang Z., Cao J., Dong Y., Chen Y. Melatonin prevents the dysbiosis of intestinal microbiota in sleep-restricted mice by improving oxidative stress and inhibiting inflammation. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2022; 28(3):209-17. DOI: 10.4103/sjg.sjg_110_21.
- Samoukina A.M., Mikhaylova E.S., Chervinets V.M., Mironov A.Yu., Alekseeva Yu.A. Microecology of the digestive tract as an indicator of human health. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60(6):57-60. (in Russian)
- Novikova V.P., Gurova M.M., Khavkin A.I., eds. Intestinal microbiota as a regulator of human organs and systems: guide for physicians. [Kishechnaya mikrobiota kak regulyator raboty organov i sistem cheloveka: Rukovodstvo dlya vrachev]. Moscow: GEOTAR-Media; 2025. (in Russian)
- Wang Q., Chen B., Sheng D., Yang J., Fu S., Wang J. et al. Multiomics analysis reveals aberrant metabolism and immunity linked gut microbiota with insomnia. *Microbiology spectrum*. 2022; 10(5):e00998-22.
- Semenova N.V., Garashchenko N.E., Bel'kova N.L., Nikitina O.A., Novikova E.A., Smurova N.E. et al. Methanogen Methanospaera stadtmanae in the gut of women. Effects on free radical oxidation and sleep quality during menopause. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2025; 179(5):602-6. (in Russian)
- Liu Z., Wei Z.Y., Chen J., Chen K., Mao X., Liu Q. et al. Acute sleep-wake cycle shift results in community alteration of human gut microbiome. *MSphere*. 2020; 5(1):e00914-19. DOI: 10.1128/mSphere.00914-19.
- Valentini F., Evangelisti M., Arpinelli M., Di Nardo G., Borro M., Simmaco M. et al. Gut microbiota composition in children with obstructive sleep apnoea syndrome: a pilot study. *Sleep Medicine*. 2020; 76:1407. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.10.017.
- Wang Z., Chen W.H., Li S.X., He Z.M., Zhu W.L., Ji Y.B. et al. Gut microbiota modulates the inflammatory response and cognitive impairment induced by sleep deprivation. *Molecular Psychiatry*. 2021; 26(11):6277-92. DOI: 10.1038/s41380-021-01113-1.
- Zhang Q., Yun Y., An H., ZHao W., Ma T., Wang Z.H. et al. Gut microbiome composition associated with major depressive disorder and sleep quality. *Frontiers in Psychiatry*. 2021; 12:645045. DOI: 10.3389/fpsy.2021.645045.
- Shandilya S., Kumar S., Kumar Jha N., Kumar Kesari K., Ruokolainen J. Interplay of gut microbiota and oxidative stress: perspective on neurodegeneration and neuroprotection. *Journal of Advanced Research*. 2022; 38:223-44. DOI: 10.1016/j.jare.2021.09.005.
- Jose S., Bhalla P., Suraishkumar G.K. Oxidative stress decreases the redox ratio and folate content in the gut microbe, *Enterococcus durans* (MTCC 3031). *Scientific Reports*. 2018; 8(1):12138. DOI: 10.1038/s41598-018-30691-4.
- Ni Q., Zhang P., Li Q., Han Z. Oxidative stress and gut microbiome in inflammatory skin diseases. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022; 10:849985. DOI: 10.3389/fcell.2022.849985.
- Semenova N., Garashchenko N., Kolesnikov S., Darenskaya M., Kolesnikova L. Gut microbiome interactions with oxidative stress: mechanisms and consequences for health. *Pathophysiology*. 2024; 31(3):309-30. DOI: 10.3390/pathophysiology31030023.
- Kolesnikova L.I., Semenova N.V., Solodova E.N., Madaeva I.M. Oxidative stress in women with insomnia in different phases of the climacteric period. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89(8):50-6. (in Russian)
- Madaeva I.M., Kolesnikova L.I., Solodova E.I., Semenova N.V. Menopause and sleep disturbances. *Byulleten' Vostochno-sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012; 2-2:173-7. (in Russian)
- Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Kravchuk E.S., Ganina E.B. Dynamics of variability of the oral cavity and large intestine microbiota in adolescents under changing living conditions. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019; 64(8):507-12. (in Russian)
- Xu M.Q., Pan F., Peng L.H., Yang Y.S. Advances in the isolation, cultivation, and identification of gut microbes. *Military Medical Research*. 2024; 11(1):34. DOI: 10.1186/s40779-024-00534-7.
- Buyse D.J., Reynolds III C.F., Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989; 28(2):193-213.
- Sunwoo B.Y., Kaufmann C.N., Murez A., Lee E., Gilbertson D., Bosomptra N.O., DeYoung P., Malhotra A. The language of sleepiness in obstructive sleep apnea beyond the Epworth. *Sleep and Breathing*. 2023; 3(27):1057-65. DOI: 10.1007/s11325-022-02703-1.
- Branch standard. Protocol for the management of patients. Intestinal dysbacteriosis. Elektronnyy fond pravovyykh i normativno-tekhnicheskikh dokumentov. 2003. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200119089> (access date: 21.04.2025). (in Russian)
- Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Intestinal dysbacteriosis as a clinical and laboratory syndrome: current state of the problem. Moscow: GEOTAR-media; 2007. (in Russian)
- Alexandre A., Maria K.D., Alexandre P.D., Mauro P., Maddalena Q., Patrick R. Knowledge for health and consumer safety. *The human gut microbiota: overview and analysis of the current scientific knowledge and possible impact on healthcare and well-being*. 2018; 361:k2179. DOI: 10.2760/17381.
- Kozhukhova E.A., Ivashchenko V.D. Possibilities and problems of verification of shigellosis and salmonellosis in acute diarrhea in adults. *Infektsiya i immunitet*. 2015; 5(2):137-42. (in Russian)
- Pizzato J., Tang W., Bernabeu S., Bonnin R.A., Bille E., Farfour E. et al. Discrimination of *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, and *Shigella sonnei* using lipid profiling by MALDI-TOF mass spectrometry paired with machine learning. *Microbiologyopen*. 2022; 11(4):e1313. DOI: 10.1002/mbo3.1313.
- Pang X., Zhou B., Wu J., Mo Q., Yang L., Liu T. et al. Lactobacillus rhamnosus GG alleviates sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction and neuroinflammation in mice. *Food & Function*. 2024; 15(17):8740-58. DOI: 10.1039/d4fo00244j.
- Triplett J., Ellis D., Braddock A., Roberts E., Ingram K., Perez E. et al. Temporal and region-specific effects of sleep fragmentation on gut microbiota and intestinal morphology in Sprague Dawley rats. *Gut Microbes*. 2020; 11(4):706-20. DOI: 10.1080/19490976.2019.1701352.
- Li Y., Shao L., Mou Y., Zhang Y., Ping Y. Sleep, circadian rhythm and gut microbiota: alterations in Alzheimer's disease and their potential links in the pathogenesis. *Gut Microbes*. 2021; 13(1):1957407. DOI: 10.1080/19490976.2021.1957407.
- Mushtaq N., Hussain S., Zhang S., Yuan L., Li H., Ullah S. Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension. *International journal of molecular medicine*. 2019; 44(2):513-22. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4235.
- Ganci M., Emra S., Butt H., Ball M. Associations between self-reported psychological symptom severity and gut microbiota: further support for the microgenterome. *BMC psychiatry*. 2022; 22(1): 307.
- Wallis A., Butt H., Ball M., Lewis D. P., Bruck D. Support for the microgenterome: associations in a human clinical population. *Scientific reports*. 2016; 6(1):19171. DOI:10.1038/srep19171.
- Dos Santos A., Galiè S. The microbiota-gut-brain axis in metabolic syndrome and sleep disorders: a systematic review. *Nutrients*. 2024;16(3):390. DOI: 10.3390/nu16030390.
- Sasaki H., Masutomi H., Nakamura S., Tanigawa C., Cui Y., Ishihara K. et al. Granola consumption with multiple prebiotics in Japanese participants increases Bifidobacterium abundance and improves stress and subjective sleepiness. *Frontiers in Nutrition*. 2025; 12:1551313. DOI: 10.3389/fnut.2025.1551313.
- Eicher T.P., Mohajeri M.H. Overlapping mechanisms of action of brain-active bacteria and bacterial metabolites in the pathogenesis of common brain diseases. *Nutrients*. 2022; 14(13):2661. DOI: 10.3390/nu14132661.
- Kesika P., Suganthi N., Sivamaruthi B.S., Chaiyasut C. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life sciences*. 2021; 264:118627. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118627.
- Megur A., Baltruikienė D., Bukelskienė V., Burokas A. The microbiota-gut-brain axis and Alzheimer's disease: neuroinflammation is to blame? *Nutrients*. 2020;13(1):37. DOI: 10.3390/nu13010037.
- Rong H., Xie X.H., Zhao J., Lai W.T. Wang M. B., Xu D. et al. Similarly in depression, nuances of gut microbiota: Evidences from a shotgun metagenomics sequencing study on major depressive disorder versus bipolar disorder with current major depressive episode patients. *Journal of psychiatric research*. 2019; 113:90-9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.03.017.

38. Rodríguez-Lara A., Plaza-Díaz J., López-Uriarte P., Vázquez-Aguilar A., Reyes-Castillo Z., Álvarez-Mercado A.I. Fiber consumption mediates differences in several gut microbes in a subpopulation of young mexican adults. *Nutrients*. 2022;14(6):1214. DOI:10.3390/nu14061214.
39. Zhu R., Fang Y., Li H., Liu Y., Wei J., Zhang S. et al. Psychobiotic *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college via modulating the gut microbiota and its metabolism. *Frontiers in immunology*. 2023; 14:1158137. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1158137.
40. Frazier K., Chang E.B. Intersection of the gut microbiome and circadian rhythms in metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2020; 31(1):25-36. DOI: 10.1016/j.tem.2019.08.013.
41. Sasso J.M., Ammar R.M., Tenchov R., Lemmel S., Kelber O., Grieswelle M. et al. Gut microbiome–brain alliance: a landscape view into mental and gastrointestinal health and disorders. *ACS Chemical Neuroscience*. 2023; 14(10):1717-63. DOI: 10.1021/acscchemneuro.3c00127.
42. Jach M.E., Serefko A., Szopa A., Sajnaga E., Golczyk H., Santos L.S. et al. The role of probiotics and their metabolites in the treatment of depression. *Molecules*. 2023; 28(7):3213. DOI: 10.3390/molecules28073213.
43. Garashchenko N.E., Semenova N.V., Kolesnikova L.I. Melatonin and gut microbiome. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(2): 12-23. DOI: 10.29413/ABS.2024-9.2.2. (in Russian)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Ребещенко А.П., Калашникова Ю.Н., Колотова О.Н., Степанова К.Б.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИЗОЛЯТОВ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА



<https://elibrary.ru/raflry>

ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора, 625026, Тюмень, Россия

ESKAPE-патогены (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) обладают устойчивостью к антимикробным препаратам (АМП) и могут служить причиной развития ИСМП у новорожденных, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Для оценки распространения микроорганизмов этой группы, их видовой структуры и чувствительности к АМП необходимо регулярно проводить мониторинг микробиоты локусов новорожденных при поступлении и далее с одинаковым интервалом в течение всего периода пребывания ребенка в ОРИТ.

Цель исследования: изучение структуры и динамики колонизации локусов новорожденных микроорганизмами из группы ESKAPE-патогенов с определением детерминант резистентности к АМП.

Материал и методы. Исследовано 1286 проб от новорожденных, отобранных в течение 2021-2023 годов из различных биотопов новорожденных. Выделено и идентифицировано 523 клинических изолята ESKAPE-патогенов с помощью MALDI ToF MS. У 103 клинических изолятов определено наличие генов резистентности к АМП методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Среди выделенных 523 клинических изолятов от новорожденных доля ESKAPE-патогенов составила 38,0%. Новорожденные 8 дней жизни и старше в 2,6 раза чаще колонизированы по сравнению с новорожденными до 2-х дней жизни (18,2% и 45,2% соответственно). В структуре ESKAPE-патогенов преобладали *Enterobacter* spp. (30,7%) и *K. pneumoniae* (30,2%). Гены молекулярного класса А выявляли наиболее часто (82,8%), реже - гены оксациллиназ (OXA-23, OXA-51) (14,1%) и металло-бета-лактамаз молекулярного класса В (3,0%). Гены оксациллиназ OXA-40, OXA-48, VIM, IMP не обнаружены. Штаммы *A. baumannii* характеризовались наличием комплекса генов TEM, OXA-23, OXA-51; *E. coli* - преимущественно TEM и CTX-M. Гены SHV и KPC детектированы в единичных случаях. Клинические изоляты *K. pneumoniae* отмечены максимальным числом генов типа SHV и незначительным - TEM, CTX-M, KPC.

Заключение. Исследование этиологической структуры, молекулярных характеристик и оценка генотипического разнообразия клинических изолятов ESKAPE-патогенов имеет важное значение для всестороннего понимания их роли в патогенезе ИСМП. Выявление ключевых детерминант резистентности и/или комбинаций генов резистентности к АМП расширит диагностические возможности выявления антибиотикорезистентных штаммов.

Ключевые слова: ESKAPE-патогены; детерминанты резистентности к АМП; ИСМП; молекулярно-генетический мониторинг; новорожденные

Для цитирования: Ребещенко А.П., Калашникова Ю.Н., Колотова О.Н., Степанова К.Б. Результаты молекулярно-генетического мониторинга бактериальных изолятов, циркулирующих в организациях родовспоможения. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (9): 623-628.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-623-628>

EDN: RAFLRY

Для корреспонденции: Ребещенко Анна Петровна, врач-эпидемиолог лаборатории эпидемиологического анализа и математического моделирования; e-mail: annarebeshenko@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Авторы приносят глубокую благодарность главному врачу ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень) Кукарской Ирине Ивановне за содействие в проведении исследования, коллективу врачей и медицинских сестер стационара за участие в процедуре сбора данных.

Поступила 02.06.2025

Принята к печати 29.07.2025

Опубликовано 25.08.2025

Rebeshchenko A.P., Kalashnikova Yu.N., Kolotova O.N., Stepanova K.B.

MOLECULAR-GENETIC MONITORING OF BACTERIAL ISOLATES CIRCULATING IN THE RESUSCITATION AND INTENSIVE CARE UNIT OF THE PERINATAL CENTER

Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, 625026, Tyumen, Russia

The ESKAPE group of pathogens (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) have properties of resistance to antimicrobial drugs and are the etiologic factor of the occurrence of HAI in newborns treated in intensive care units. To assess the spread of microorganisms of this group, their species structure and sensitivity to antimicrobial drugs, it is necessary to regularly monitor the microbiota of neonates upon admission and then at the same intervals throughout the child's stay in the department.

The aim of the study: to study the structure and dynamics of colonization of neonatal loci by microorganisms from the ESKAPE pathogen group with the determination of resistance determinants.

Material and methods. During a prospective microbiological study, the structure and dynamics of colonization of neonatal loci by

ESKAPE pathogens were assessed: the mucous membrane of the pharynx and rectum, sputum, blood, wound contents, catheters, cerebrospinal fluid and other loci, taking into account the days of life of patients - 0-2 days, 3-4 days, 5-7 days, 8 days and older. The molecular characteristics were studied and the genotypic diversity of *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* isolates was assessed.

Results. During the study, 523 isolates were isolated and identified, the proportion of ESKAPE pathogens was 38.0%. It was shown that the risk of colonization with ESKAPE pathogens increases with increasing stay in the intensive care unit. Newborns older than 8 days of life were colonized 2.6 times more often compared to newborns up to 2 days of life (17.2% and 45.2%, respectively). The structure of ESKAPE pathogens was dominated by isolates of *Enterobacter* spp. - 30.7% and *K. pneumoniae* - 30.2%. Genes of molecular class A were detected more often than others - 82.8%. Oxacillinases (OXA-23, OXA-51) were detected in 14.1% of cases and genes of metallo-beta-lactamases of molecular class B only in 3.0%. The oxacillinase genes OXA-40 and OXA-48, as well as VIM, IMP and Ges were not detected. *A. baumannii* strains were characterized by the presence of a complex of TEM, OXA-23 and OXA-51 genes; *E. coli* - mainly TEM and CTX-M, SHV and KPC were detected in isolated cases; *K. pneumoniae* - were noted for the maximum number of SHV-type genes and an insignificant number of TEM, CTX-M, KPC.

Discussion. Similar studies by other authors showed an increase in the colonization of neonatal loci by microorganisms, taking into account the length of stay in a medical institution. The identified differences in the structure of resistance genes were observed in each medical institution, which is associated with different approaches to prescribing antimicrobial therapy.

Conclusion. The study of the structure, molecular characteristics and assessment of the genotypic diversity of isolates is important for a comprehensive understanding of their role in the pathogenesis of HAI. Identification of key resistance determinants and/or combinations of resistance genes will expand diagnostic capabilities by taking into account the pathogenic properties of bacterial pathogens.

Key words: ESKAPE pathogens; resistance determinants; HAI; molecular genetic monitoring; newborns; high-risk departments

For citation: Rebeshchenko A.P., Kalashnikova Yu.N., Kolotova O.N., Stepanova K.B. Results of molecular genetic monitoring of bacterial isolates circulating in maturity organizations. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(9): 623-628 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-623-628>

EDN: RAFLRY

For correspondence: Rebeshchenko A.P., epidemiologist of the laboratory of epidemiological analysis and mathematical modeling; e-mail: annarebeshchenko@mail.ru

Information about authors:

Rebeshchenko A.P., <https://orcid.org/0000-0002-5511-2718>;

Kalashnikova Y.N., <https://orcid.org/0009-0000-6283-7963>;

Kolotova O.N., <https://orcid.org/0000-0002-0798-5549>;

Stepanova K.B., <https://orcid.org/0000-0002-5420-0919>.

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

Funding. The study had no sponsor support.

Acknowledgments. The authors express their deep gratitude to the chief physician of the State Budgetary Healthcare Institution of the Tyumen Region "Perinatal Center" (Tyumen) Irina Ivanovna Kukarskaya for her assistance in conducting the study, as well as to the team of doctors and nurses of the hospital for their participation in the data collection procedure.

Received 02.06.2025

Accepted 29.07.2025

Published 25.08.2025

Введение. Существенное значение в развитии инфекционных процессов среди пациентов отделений высокого риска имеет группа ESKAPE-патогенов, включающая *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. Лидерство внутри группы ESKAPE определяется многими факторами: возрастом пациентов, профилем стационара, спецификой стандартов лечения и практикой применения антимикробных препаратов (АМП) [1-3]. Среди каждого из перечисленных видов выделяются микроорганизмы, обладающие устойчивостью к АМП и наибольшим эпидемическим потенциалом развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), что является серьезной проблемой в медицинских учреждениях [4-8]. Научные данные о патогенах группы ESKAPE подчеркивают настоятельную необходимость в продолжении исследований устойчивости к АМП, разработки стратегий контроля ИСМП и новых терапевтических подходов для борьбы с этими проблемными патогенами [9-11]. К факторам риска развития ИСМП среди новорожденных относятся недоношенность, необходимость частых

инвазивных манипуляций и длительная потребность в реанимационной помощи и выхаживании. Необходимо учитывать так же и незрелость иммунной системы новорожденных, что делает их особенно восприимчивыми к ИСМП [12].

Особенность эпидемиологического надзора за ИСМП в отделениях высокого риска заключается в необходимости постоянного мониторинга, что подразумевает обследование всех пациентов, имеющих факторы риска, а не только пациентов с клиническими проявлениями. Наблюдение за видовой структурой микробиоты, циркулирующей среди новорожденных в динамике их пребывания в стационаре, используется для эпидемиологической оценки распространенности микроорганизмов с учетом их чувствительности и позволяет разрабатывать эффективные методы профилактики ИСМП [13-14].

В Российской Федерации осуществляется дифференцированный подход к проведению мониторинга в медицинских учреждениях. На усмотрение администрации устанавливается кратность мониторинга, категории пациентов, исследуемые локусы и определение детерминант резистентности бактерий. Зачастую

полученные результаты не отслеживают изменения основных циркулирующих популяций, а применяются для лечения и смены антибактериальной терапии [15-21]. При сравнении аналогичных исследований, проводимых в организациях родовспоможения, сделать выводы о схожести или различии полученных данных без стандартных рекомендаций для оценки результатов мониторинга затруднительно.

Разработанные методические рекомендации МР 3.1.0346-24¹ определяют порядок проведения микробиологического мониторинга, учитывают специфику медицинских организаций и риск возникновения ИСМП.

Цель исследования: изучение структуры и динамики колонизации локусов новорожденных микроорганизмами из группы ESKAPE-патогенов с определением детерминант резистентности к АМП.

Материал и методы. В ходе проспективного микробиологического исследования проведен анализ результатов локального микробиологического мониторинга новорожденных, находившихся на лечении в ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень) в ОПИТ с учетом дней жизни пациентов: 0-2 дня, 3-4 дня, 5-7 дней, 8 дней и старше. Исследовано 1286 проб от новорожденных, отобранных в течение 2021-2023 годов со слизистой оболочки ротоглотки и прямой кишки, мокроты, крови, раневого отделяемого, ликвора, периферических катетеров. Выделено и идентифицировано 523 клинических изолята. Изучена молекулярная характеристика и проведена оценка генотипического разнообразия детерминант резистентности к АМП. Критерии включения: пациенты, локусы которых обследованы бактериологическим методом два и более раз во время нахождения в ОПИТ. Критерии исключения: однократное бактериологическое исследование локусов новорожденных.

Изоляты бактерий выделены бактериологическим методом, включающим посев биоматериала на соответствующие селективные питательные среды, видовую идентификацию по прямому белковому профилированию с помощью время-пролетной масс-спектрометрии с программным обеспечением MALDI BioTyper 3.0. Уровень достоверности выше 2,0 свидетельствовал о точной видовой идентификации микроорганизмов.

Для выделения ДНК из 103 изолятов, использован набор «Рибо-преп». Гены резистентности к гликопептидным и бета-лактамам АМП определяли методом ПЦР в режиме реального времени (набор реагентов БакРезиста GLA, ООО «ДНК-технология»).

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics v.22 (разработчик - IBM Corporation). Номинальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных

проведены при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Качественное суждение о значимости статистических различий проведено с помощью 95% доверительного интервала (ДИ) для долей.

Результаты. Колонизация локусов новорожденных, находящихся на лечении в ОПИТ в 38% случаев представлена патогенами группы ESKAPE (табл. 1). Удельный вес патогенов группы ESKAPE в первые два дня жизни детей составил 18,2%, 3-4 день - 20,7%, 5-7 день - 32,0% 8 дней и старше - 45,2%. У новорожденных 8 дней и старше доля патогенов группы ESKAPE, по сравнению с первыми двумя днями жизни, выросла в 2,6 раза с 18,2% до 45,2%. При сравнении частоты обнаружения ESKAPE-патогенов в зависимости от дней жизни обследованных, получены статистически значимые различия ($p < 0,001$), обусловленные более высокой частотой выявления среди возрастной группы пациентов 8 дней и старше по сравнению с новорожденными 0-2 дней жизни ($p < 0,001$). Существенное снижение доли ESKAPE-патогенов выявлено в возрасте от 3-4 дней по сравнению с первыми днями жизни ($p = 0,031$).

При сравнении частоты обнаружения патогенов группы ESKAPE на локусах новорожденных, получены статистически значимые отличия ($p < 0,001$). Наиболее часто ESKAPE-патогены выявляли в мокроте пациентов (75,0% случаев), реже - на слизистой оболочке ротоглотки (46,7%), в пробах крови (12,3%), периферических катетерах (10,3%).

Гены бета-лактамаз определены у 103 клинических изолятов: 10 штаммов *A. baumannii* - 9,7%, 65 штаммов *E. coli* - 63,1%, 28 штаммов *K. pneumoniae* - 27,2% (табл. 2). Анализ детерминант резистентности к бета-лактамам АМП исследованных штаммов показал, что чаще других детектировали гены молекулярного класса A - 82,8% ($p < 0,001$). Выявлены существенные различия в генетическом профиле штаммов: *A. baumannii* несли гены резистентности класса D, *K. pneumoniae* - класса A ($p < 0,001$). Оксациллиназы (OXA-23-like, OXA-51-like) выявлены в 14,1% случаев и гены металло-бета-лактамаз молекулярного класса B - только в 3,0%. Гены OXA-40-like и OXA-48-like, VIM, IMP, Ges не обнаружены.

Штаммы *A. baumannii* обладали генами, ответственными за резистентность к карбапенемам: OXA-51-like в 100,0% случаев, причем 40,0% из них определяли в сочетании с геном OXA-23-like. Изоляты *E. coli* в 30,8% случаев несли гены бета-лактамаз расширенного спектра действия, чаще TEM, CTX-M-1. Клинические изоляты *K. pneumoniae* содержали гены SHV (100,0%), карбапенемазы KPC (17,9%), в единичных случаях у них обнаруживали гены TEM и CTX-M-1. 10,7% клинических изолятов *K. pneumoniae* обладали металло-бета-лактамазой NDM. Бактерии *E. coli* и *K. pneumoniae* не обладали оксациллиназами (см. табл. 2).

¹ Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 26 апреля 2024 г.).

Таблица 1

Частота обнаружения ESKAPE-патогенов в зависимости от возраста и локусов новорожденных

Показатели	ESKAPE-патогены обнаружены (n=199; 38%)	ESKAPE -патогены не обнаружены (n=324; 62%)	p*
Возраст новорожденных, дней жизни			
0-2 дня	16/18,2% (10,76-27,84)	72/81,8% (72,16-89,24)	p _{1-2 гр.} =0,031 p _{1-4 гр.} <0,001
3-4 дня	6/20,7% (7,99-39,72)	23/79,3% (60,28-92,01)	
5-7 дней	16/32% (19,52-46,7)	34/68,0% (53,3-80,48)	
8 дней и старше	161/45,2% (39,97-50,56)	195/54,8% (49,44-60,03)	
Исследуемые локусы			
Отделяемое рото-глотки	119/46,7% (40,42-52,99)	136/53,3% (47,01-59,58)	p _{1-3,4,6 гр.} <0,001 p _{3-1,4,6 гр.} <0,001 p _{4-1,3,6 гр.} <0,001 p _{6-1,3,4 гр.} <0,001
Кал	35/43,2% (32,24-54,69)	46/56,8% (45,31-67,76)	
Катетер	7/10,3% (4,24-20,07)	61/89,7% (79,93-95,76)	
Кровь	8/12,3% (5,47-22,82)	57/87,7% (77,18-94,53)	
Ликвор	4/ 50% (15,7-84,3)	4/50,0% (15,7-84,3)	
Мокрота	18/75% (53,29 - 90,23)	6/25,0% (9,77-46,71)	
Отделяемое раны	7/41,2% (18,44-67,08)	10/58,8% (32,92-81,56)	
Другое	1/20% (0,51-71,64)	4/80,0% (28,36-99,49)	

Примечание. * - Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 2

Детерминанты резистентности к АМП клинических изолятов от новорожденных, находящихся на лечении в ОРИТ

Показатели	<i>A. baumannii</i> (n=10)	<i>E. coli</i> (n=65)	<i>K. pneumoniae</i> (n=28)	Всего
Класс А				
SHV	0	1	28	29
TEM	3	20	1	24
CTX-M-1	0	19	4	23
KPC	0	1	5	6
Класс D				
OXA-23-like	4	0	0	4
OXA-51-like	10	0	0	10
Класс В				
NDM	0	0	3	3
Всего				
класс А	3	41 (100%)	38 (92,7%)	82 (82,8%)
класс В	0	0	3	3
класс D	14	0	0	14
p*	p _{A-D} < 0,001	-	p _{A-B} < 0,001	p _{A-D} < 0,001

Примечание. * - Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Обсуждение. По данным результатов мониторинга пациентов ОРИТ перинатального центра, изучена структура и динамика колонизации локусов микроорганизмами с учетом дней жизни, относящимися к группе ESKAPE-патогенов с определением детерминант резистентности к АМП.

Показано, что каждый пятый новорожденный в первые дни жизни колонизирован *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. Удельный вес ESKAPE-патогенов в первые два дня жизни детей составил 18,2%, на 3-4-й день - 20,7%. Новорожденные 8 дней и старше в 2,6 раза чаще колонизированы по сравнению с новорожденными до 2-х дней жизни (18,2% и 45,2% соответственно).

Микробиологический мониторинг показал особенности структуры и динамики колонизации локусов новорожденных, характерные для ОРИТ перинатального

центра. В локусах новорожденных в первые 2 дня жизни обнаружены преимущественно *K. pneumoniae* - 8 (50,0%); 3-4 дней - *Enterobacter* spp. - 3 (50,0%); 5-7 дней - *Enterobacter* spp. - 5 (31,3%), *A. baumannii* - 4 (25%) и *K. pneumoniae* - 4 (25,0%). У новорожденных 8 дней жизни и старше, более чем в 60% случаев локусы колонизированы микроорганизмами, относящимися к семейству *Enterobacteriaceae*: *K. pneumoniae* и *Enterobacter* spp.

Анализ структуры микрофлоры, обнаруженной в различных локусах новорожденных, выявил преобладание удельного веса изолятов ESKAPE только в мокроте пациентов (75,0% случаев). Вероятнее всего это связано с наличием интубационной трубки и проведением искусственной вентиляции легких. Биоматериал колонизирован всеми представителями этой группы с преобладанием изолятов *S. aureus* (33,3%), за исключе-

нием *E. faecium*. Достоверно реже ESKAPE-патогены выделяли со слизистой оболочки ротоглотки новорожденных (46,7%), проб крови (12,3%) и периферических катетеров (10,3%).

Исследования других авторов сопоставимы с результатами нашего исследования и показывают прямую зависимость между длительностью пребывания новорожденных в медицинском учреждении и ростом колонизации их организма различными микроорганизмами [21-23]. Выявленные закономерности не являются универсальными для всех медицинских учреждений. Структура генов резистентности к АМП и особенности циркуляции патогенов могут существенно различаться в зависимости от конкретных условий стационара. Ключевую роль играют характеристики пациентов, специфика медицинского учреждения, в том числе профиль его работы и особенности организации лечебного процесса.

Несмотря на отсутствие в нашем исследовании данных о группах АМП, используемых при лечении пациентов, получены результаты, подтверждающие циркуляцию штаммов - носителей детерминант резистентности к бета-лактамам АМП, включая карбапенемы (SHV, TEM, CTX-M, OXA) в различных сочетаниях. Клинические изоляты *A. baumannii* характеризовались преобладанием генов *OXA-51-like*, *K. pneumoniae* отмечены максимальным числом генов типа *SHV*, *E. coli* - преимущественно *TEM* и *CTX-M*. Полученные результаты отличаются от данных сайта AMRmap микробиологического пейзажа за 2015-2022 гг. в Российской Федерации, где указаны преобладающие комплексы генов: у штаммов *A. baumannii* - *OXA-24/40-like* (60,7%) и *OXA-23-like* (37,1%); *E. coli* (*n*=207) - *NDM* (73,4%) и *OXA-48-like* (16,4%); *K. pneumoniae* - *OXA-48-like* (56,4%) и *NDM* (22,4%) [24].

Распространение клинических изолятов, обладающих детерминантами резистентности с проявлением фенотипической устойчивости к различным группам АМП, является глобальной проблемой во всем мире. Высокий риск колонизации бактериями в первые дни жизни пациентов в ОРИТ обусловлен искусственно созданной средой с необходимостью частых инвазивных манипуляций и длительной потребностью в реанимационной помощи и выхаживании. Необходимо учитывать незрелость иммунной системы новорожденных, недоношенность, основное заболевание, что делает их особенно восприимчивыми к возбудителям различных инфекций [25].

Заключение. Изучена структура и динамика колонизации локусов новорожденных микроорганизмами группы ESKAPE-патогенов в ОРИТ перинатального центра. Выявлены ключевые детерминанты резистентности к АМП у исследованных клинических штаммов ESKAPE-патогенов, что имеет важное значение для расширения диагностических возможностей выявления антибиотикорезистентных штаммов, разработки профилактических и лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4-7, 9-11 см. REFERENCES)

1. Головерова Ю.А., Марьян Г.Г., Шабалина С.В., Тутельян А.В., Орлова О.А., Акимкин В.Г. Уровень заболеваемости инфекци-

ми, связанными с оказанием медицинской помощи, в отделениях высокого эпидемиологического риска инфицирования. Инфекционные болезни. 2019; 17(3): 69-73. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-69-73.

2. Катаева Л.В., Колотова О.Н., Степанова Т.Ф., Кисличкина А.А., Шишкина Л.А., Мухина Т.Н. Результаты полногеномного секвенирования бактерий *Acinetobacter baumannii*, изолированных от пациентов стационаров северных регионов Тюменской области. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022; 99(3): 343-52. DOI: 10.36233/0372-9311-231.

3. Садеева З.З., Новикова И.Е., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Карасева О.В., Фисенко А.П. Характеристика *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из положительных проб гемокультур и ликвора у детей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022; 99(3): 309-21. DOI: 10.36233/0372-9311-241.

8. Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чеботарь И.В. Хромосомные гены ESKAPE-патогенов, мутации в которых индуцируют антибиотикорезистентность. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023; 25(2): 187-201. DOI: 10.36488/stas.2023.2.187-201.

12. Иванова М.В., Миндлина А.Я., Полибин Р.В., Ушанова А.В. Эпидемиологические особенности внутриутробных и внутрибольничных инфекций новорожденных в Российской Федерации. Инфекция и иммунитет. 2019; 9(1): 193-202. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-193-202.

13. Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е., Мелкумян А.Р., Трубинов С.С., Исаева Е.Л. и др. Организация микробиологической диагностики и мониторинга возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в отделениях неонатального профиля. Акушерство и гинекология. 2020; (8): 177-86. DOI: 10.18565/aig.2020.8.177-186.

14. Самоукина А.М., Алексеева Ю.А., Страхова С.С., Страхов М.А. Особенности микробиоты недоношенных новорожденных с дефицитом массы тела. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 4(200): 78-86. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-78-86.

15. Кулагина Л.Ю., Валиуллина И.Р., Кадышева Э.Р., Шикалева А.А. Особенности антибиотикорезистентности по данным микробиологического мониторинга в многопрофильном стационаре. Практическая медицина. 2021; 19(4): 79-83. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-4-79-83.

16. Кригер Е.А., Самодова О.В., Назаренко С.Ю., Рогушина Н.Л., Гржибовский А.М. Результаты десятилетнего мониторинга инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в многопрофильной детской больнице. Инфекционные болезни. 2019; 17(2): 53-60. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-53-60.

17. Беседина Е.И., Мельник В.А., Лыгина Ю.А., Мандрыка Г.Ю., Кузьменко Н.Г., Демкович О.О. К вопросу об эффективности эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, по результатам длительного микробиологического мониторинга в региональном перинатальном центре крупного промышленного города в 2019-2020 гг. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2022; 31(2): 119-26.

18. Захватова А.С., Дарьина М.Г., Светличная Ю.С., Зуева Л.П., Асланов Б.И., Червякова М.А. Микробиологический мониторинг антимикробной резистентности потенциальных возбудителей инфекций кровотока. Инфекция и иммунитет. 2022; 12(1): 185-92. DOI: 10.15789/2220-7619-ARM-1552.

19. Бочкова Л.Г., Эйберман А.С., Черненко Ю.В., Кирилочев О.К., Тарасова З.Г. Сравнительная характеристика бактериальной микрофлоры пуповины у новорожденных детей. Детские инфекции. 2023; 22(1): 37-40. DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-1-37-40.

20. Верижникова Е.В., Евдокимова М.А., Глинская Т.О., Кошелева О.Н., Носова О.М. Протокол эмпирической антибактериальной терапии у новорожденных. Локальный микробиологический мониторинг перинатального центра. Фармакология & Фармакотерапия. 2022; (4): 64-7. DOI: 10.46393/27132129-2022-4-64.

21. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю., Пшениснов К.В., Савичева А.М., Шалепов К.В. и др. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022; 19(2): 56-63. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63.

22. Кондратенко Т.А., Шеожеева А.В. Мониторинг циркуляции ми-

- кроорганизмов среди новорожденных и недоношенных в период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Медицинский альманах. 2016; 43(3): 15-7.
23. Желнина Т.П., Брусина Е.Б. Эффективность эпидемиологического мониторинга в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 19(3): 84-8. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-84-88. Available at: <https://amrmap.ru/> (accessed 28 May 2025).
 24. Боронина Л.Г., Кочнева Н.А., Саматова Е.В., Асновская А.Г., Устюгова С.С., Панова С.А., Степанова А.Ю., Захарчук К.В. Сравнительная характеристика бактериальных патогенов, выделенных от пациентов реанимационных отделений детского стационара. Клиническая лабораторная диагностика. 2024; 69(5): 215-21. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-5-215-221>.
-
- ## REFERENCES
1. Goloverova Yu.A., Mar'in G.G., Shabalina S.V., Tutel'yan A.V., Orlova O.A., Akimkin V.G. The incidence rate of healthcare-associated infections in high-risk epidemiological units. *Infektsionnye bolezni*. 2019; 17(3): 69-73. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-69-73. (in Russian)
 2. Kataeva L.V., Kolotova O.N., Stepanova T.F., Kislichkina A.A., Shishkina L.A., Mukhina T.N. Results of whole-genome sequencing of *Acinetobacter baumannii* bacteria isolated from hospital patients in the northern regions of the Tyumen region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022; 99(3): 343-52. DOI: 10.36233/0372-9311-231. (in Russian)
 3. Sadeeva Z.Z., Novikova I.E., Alyab'eva N.M., Lazareva A.V., Karaseva O.V., Fisenko A.P. Characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from positive blood cultures and cerebrospinal fluid samples in children. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022; 99(3): 309-21. DOI: 10.36233/0372-9311-241. (in Russian)
 4. Rice L.B. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2010; 31: 7-10. DOI: 10.1086/655995.
 5. Pendleton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2013; 11(3): 297-308. DOI: 10.1586/eri.13.12.
 6. Mulani M.S., Kamble E.E., Kumkar S.N., Tawre M.S., Pardesi K.R. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Front Microbiol.* 2019; 1:10-539. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00539.
 7. Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 1-8. DOI: 10.1155/2016/2475067.
 8. Bocharova Yu.A., Savinova T.A., Chebotar' I.V. Chromosomal genes of ESKAPE pathogens, mutations in which induce antibiotic resistance. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2023; 25(2): 187-201. DOI: 10.36488/cmacc.2023.2.187-201. (in Russian)
 9. Ma Y., Wang C., Li Y., Li J., Wan Q., Chen J. et al. Considerations and caveats in combating ESKAPE pathogens against nosocomial infections. *Adv. Sci.* 2020; 7(8). DOI: 10.1002/advs.202000779.
 10. De Oliveira D.M.P., Forde B.M., Kidd T.J., Harris P.N.A., Schembri M.A., Beatson S.A. et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020; 33(3). DOI: 10.1128/CMR.00181-19.
 11. Zhen X., Lundborg C.S., Sun X., Hu X., Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: a systematic review. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2019; 8(1): 137. DOI: 10.1186/s13756-019-0590-7.
 12. Ivanova M.V., Mindlina A.Ya., Polibin R.V., Ushanova A.V. Epidemiological features of intrauterine and nosocomial infections of newborns in the Russian Federation. *Infektsiya i immunitet*. 2019; 9(1): 193-202. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-193-202. (in Russian)
 13. Priputnevich T.V., Lyubasovskaya L.A., Shabanova N.E., Melkumyan A.R., Trubinov S.S., Isaeva E.L. et al. Organization of microbiological diagnostics and monitoring of pathogens associated with the provision of medical care in neonatal departments. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; 8(8): 177-86. DOI: 10.18565/aig.2020.8.177-186. (in Russian)
 14. Samoukina A.M., Alekseeva Yu.A., Strakhova S.S., Strakhov M.A. Features of the microbiota of premature infants with low body weight. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 4(200): 78-86. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-78-86. (in Russian)
 15. Kulagina L.Yu., Valiullina I.R., Kadyseva E.R., Shikaleva A.A. Features of antibiotic resistance according to microbiological monitoring data in a multidisciplinary hospital. *Prakticheskaya meditsina*. 2021; 19(4): 79-83. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-4-79-83. (in Russian)
 16. Kriger E.A., Samodova O.V., Nazarenko S.Yu., Rogushina N.L., Grzhibovskiy A.M. Results of a ten-year monitoring of healthcare-associated infections in a multidisciplinary children's hospital. *Infektsionnye bolezni*. 2019; 17(2): 53-60. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-53-60. (in Russian)
 17. Besedina E.I., Mel'nik V.A., Lygina Yu.A., Mandryka G.Yu., Kuz'menko N.G., Demkovich O.O. On the effectiveness of epidemiological surveillance of infections associated with healthcare, based on the results of long-term microbiological monitoring in the regional perinatal center of a large industrial city in 2019-2020. *Arkhiv klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny*. 2022; 31(2): 119-26. (in Russian)
 18. Zakhvatova A.S., Dar'ina M.G., Svetlichnaya Yu.S., Zueva L.P., Aslanov B.I., Chervyakova M.A. Microbiological monitoring of antimicrobial resistance of potential pathogens of bloodstream infections. *Infektsiya i immunitet*. 2022; 12(1): 185-92. DOI: 10.15789/2220-7619-ARM-1552. (in Russian)
 19. Bochkova L.G., Eyberman A.S., Chernenkov Yu.V., Kirilochev O.K., Tarasova Z.G. Comparative characteristics of the bacterial microflora of the umbilical cord in newborns. *Detskije infektsii*. 2023; 22(1): 37-40. DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-1-37-40. (in Russian)
 20. Verizhnikova E.V., Evdokimova M.A., Glinskaya T.O., Kosheleva O.N., Nosova O.M. Protocol of empirical antibacterial therapy in newborns. Local microbiological monitoring of the perinatal center. *Farmakologiya & Farmakoterapiya*. 2022; 4(4): 64-7. DOI: 10.46393/27132129-2022-4-64. (in Russian)
 21. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pavlovskaya E.Yu., Pshenishnov K.V., Savicheva A.M., Shalepo K.V. et al. Features of the microbiota in critically ill newborns upon admission to the intensive care unit of a specialized hospital. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2022; 19(2): 56-63. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63. (in Russian)
 22. Kondratenko T.A., Sheozheva A.V. Monitoring the circulation of microorganisms among the intensive care unit. *Meditsinskiy al'manakh*. 2016; 43(3): 15-7. (in Russian)
 23. Zhelnina T.P., Brusina E.B. The effectiveness of epidemiological monitoring in the prevention of healthcare-associated infections. *Epidemiologiya i Vaksinoprofilaktika*. 2019; 19(3): 84-8. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-84-88. (in Russian)
 24. Available at: <https://amrmap.ru/> (accessed 28 May 2025).
 25. Boronina L.G., Kochneva N.A., Samatova E.V., Aсновская A.G., Ustuygova S.S., Panova S.A., Stepanova A.Yu., Zakharchuk K.V. Comparative characteristics of bacterial pathogens isolated from patients in ICU reservation departments of children's hospital. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69(5): 215-21. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-5-215-221. (in Russian)

КЛИНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



<https://elibrary.ru/rptiua>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Бондарева О.С., Кайсаров И.Д., Батурин А.А., Миронова А.В.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (обзор литературы)

ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 400066, Волгоград, Россия

Вирус Западного Нила (ВЗН) - один из самых распространенных арбовирусов в мире, имеющий тенденцию к расширению ареала. Инфицирование человека в основном происходит через укусы кровососущих насекомых (трансмиссивный путь передачи). Следствием заражения могут быть бессимптомная инфекция, развитие лихорадочной (гриппоподобной) формы заболевания, в редких случаях поражение центральной нервной системы с развитием менингита, энцефалита, либо острого вялого паралича. Для подтверждения диагноза лихорадки Западного Нила (ЛЗН) применяют в основном иммунологические и молекулярно-генетические методы. Используемые серологические исследования могут давать ложноположительные результаты вследствие перекрестных реакций антител с другими ортофлавирусами. С помощью генодиагностических подходов РНК возбудителя можно выявить в острую фазу заболевания, в период серонегативного окна. Данные методы незаменимы при проведении эпидемиологического мониторинга за численностью зараженных переносчиков возбудителя инфекции, необходимого для прогноза заболеваемости ЛЗН. Цель: анализ особенностей лабораторной диагностики ЛЗН молекулярно-генетическими методами, определение тенденций в разработке способов обнаружения РНК ВЗН, сравнение предложенных подходов с учетом их преимуществ и недостатков.

Материал и методы. Поиск источников литературы осуществлён в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, CyberLeninka, RIIIC.

Результаты и обсуждение. В обзоре обозначены как общие проблемы диагностики ЛЗН (низкая выявляемость случаев инфицирования), так и сложности, возникающие при применении молекулярно-генетических подходов: транзитная виремия, низкая вирусная нагрузка, высокая вариабельность генома ВЗН. Рассмотрены различные варианты полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), разработанные для диагностики ЛЗН, отличающиеся по способу детекции, типу и числу выявляемых мишеней. Отдельный раздел посвящен методам выявления РНК ВЗН, основанным на изотермической амплификации, в сравнении с ОТ-ПЦР. Охарактеризованы технологии ДНК-микрочипов и секвенирования нуклеотидной последовательности вируса, определены возможные области их применения.

Ключевые слова: вирус Западного Нила (ВЗН); лихорадка Западного Нила (ЛЗН); молекулярно-генетические методы; обзор

Для цитирования: Бондарева О.С., Кайсаров И.Д., Батурин А.А., Миронова А.В. Молекулярно-генетическая диагностика лихорадки Западного Нила на современном этапе (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70(9): 629-635. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-629-635>
EDN: RPTIUA

Для корреспонденции: Бондарева Ольга Сергеевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории генодиагностики особо опасных инфекций; e-mail: bondareva0s@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.04.2025
Принята к печати 14.07.2025
Опубликовано 25.08.2025

Bondareva O.S., Kaisarov I.D., Baturin A.A., Mironova A.V.

MOLECULAR GENETIC DIAGNOSTICS OF WEST NILE FEVER AT THE PRESENT STAGE (review of literature)

Volgograd Plague Control Research Institute, 400066, Volgograd, Russia

West Nile virus (WNV) is one of the most widespread arboviruses in the world, with a tendency to increase its endemic area. Human infection mainly occurs through the bites of blood-sucking insects (vector-borne transmission). Infection may result in asymptomatic and febrile (flu-like) forms of the disease, and, in rare cases, the central nervous system damage with the development of meningitis, encephalitis, or acute flaccid paralysis. Immunologic and molecular genetic approaches method are used to confirm the diagnosis of West Nile fever (WNF). The most commonly used serologic tests may give false-positive results due to cross-reactions of antibodies with other orthoflaviviruses. With the help of genetic approaches, RNA of the pathogen can be detected in the acute phase of the disease, during the seronegative window. In addition, these methods are indispensable for epidemiologic monitoring of the number of infected vectors, which is necessary for predicting the incidence of WNF.

The aim of the review is to analyze the peculiarities of laboratory diagnostics of WNF using molecular genetic methods, to identify trends in the development of West Nile virus RNA detection methods, and to compare the proposed approaches, taking into account their advantages and disadvantages.

Material and methods. Literature sources were searched in Scopus, Web of Science, MedLine, CyberLeninka, and RSCI databases.

Results and discussion. The review outlines both general problems of WNF diagnostics (low detection rate of infection cases) and

difficulties arising in the application of molecular genetic approaches: transient viraemia, low viral load, high variability of the WNV genome. Different variants of reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) developed for WNF diagnostics, differing in detection method, type and number of targets to be detected, are considered. A separate section is devoted to the methods of detection of WNV RNA based on isothermal amplification in comparison to RT-PCR. The paper also characterizes DNA microarray and virus genome sequencing techniques and identifies their possible applications.

Key words: West Nile virus (WNV); West Nile fever (WNF); molecular genetic methods; review

For citation: Bondareva O.S., Kaisarov I.D., Baturin A.A., Mironova A.V. Molecular genetic diagnostics of West Nile fever at the present stage (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (9): 629-635 (in Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-629-635>

EDN: RPTIUA

For correspondence: Bondareva Olga Sergeevna, Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of Gene Diagnostics of Particularly Dangerous Infections; e-mail: bondareva0s@mail.ru

Information about authors:

Bondareva O.S., <https://orcid.org/0000-0001-5690-6686>;

Kaisarov I.D., <https://orcid.org/0000-0002-5578-3343>;

Baturin A.A., <https://orcid.org/0000-0001-9510-7246>;

Mironova A.V., <https://orcid.org/0000-0002-6958-7861>.

Funding. The study had no sponsor support.

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

Received 03.04.2025

Accepted 14.07.2025

Published 25.08.2025

Введение. Вирус Западного Нила (ВЗН) относят к виду *Orthoflavivirus nilense* семейства *Flaviviridae* (<https://ictv.global>, Release 2024). Геном вируса представлен одноцепочечной позитивной РНК длиной около 11 тыс. нуклеотидов. ВЗН в природе существует в рамках энзоотического цикла: комар-птица-комар. Передача происходит посредством трансмиссии от зараженных орнитофильных членистоногих к птицам. Восприимчивы к вирусу человек, некоторые млекопитающие и земноводные. Заражение человека ВЗН может протекать без клинических проявлений инфекции, в виде гриппоподобной формы лихорадки Западного Нила (ЛЗН) (до 20%) и в редких случаях в тяжелой форме с поражением ЦНС (около 1%) [1, 2].

ВЗН - один из самых распространенных арбовирусов в мире, выявлен на всех континентах за исключением Антарктиды [1, 3]. Первые, лабораторно подтвержденные случаи заболевания людей ЛЗН в России зарегистрированы в 1967 году в Астраханской области, выраженные пики заболеваемости населения в Российской Федерации зарегистрированы: в 1999 году - 475 случаев, в 2010 году - 521 случай, в 2012 году - 455 случаев, в 2019 году - 352 случая. В последние годы установлено существенное расширение числа регионов Российской Федерации, где подтверждены случаи заболевания. В 2024 году выявлено 440 случаев заболевания ЛЗН в 38 субъектах России [4].

Основными методами клинической лабораторной диагностики ЛЗН являются иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). При необходимости углубленного изучения вируса, при возникновении случаев заболевания с атипичной клинической картиной проводят вирусологические исследования, секвенирование и анализ полногеномной последовательности изолята вируса¹.

РНК ВЗН выявляют в клиническом и секционном материале с целью установления и подтверждения диагноза ЛЗН, в крови здоровых доноров для исключения возможности передачи вируса от бессимптомных носителей, в полевом материале (комары, клещи, птицы, мелкие млекопитающие) для изучения циркуляции ВЗН в природных очагах.

Цель обзора: анализ особенностей лабораторной диагностики ЛЗН молекулярно-генетическими методами, определение тенденций в разработке способов обнаружения РНК вируса Западного Нила, сравнение предложенных подходов с учетом их преимуществ и недостатков.

Проблемы лабораторной диагностики ЛЗН. Высокий процент населения, имеющих антитела класса IgG к ВЗН, в регионах, где зафиксированы вспышки ЛЗН, доказывает, что в большинстве случаев инфицирование протекает бессимптомно [3, 4]. Диагностику ЛЗН затрудняет частое отсутствие специфических симптомов заболевания. При развитии лихорадочной формы болезни преобладают гриппоподобный синдром, симптомы поражения ЖКТ и дыхательной системы, что в совокупности с низкой осведомленностью населения и специалистов лечебных учреждений не позволяет предположить факт заражения ВЗН. Только появление сыпи, неврологической симптоматики, тяжелой формы инфекции ведут к подозрению на наличие ЛЗН и назначению комплекса исследований [1, 3].

Значимой проблемой диагностики ЛЗН иммунологическими методами является наличие перекрестной реактивности антител к ортофлавивирусам, антигены которых имеют строение, сходное с ВЗН [1]. Особенно остро этот вопрос в России стоит в регионах, эндемичных по клещевому энцефалиту. Определение титра антител к другим ортофлавивирусам, либо применение молекулярно-генетических методов позволяет исключить ложноположительные результаты исследования.

Сложность лабораторной диагностики ЛЗН методом ОТ-ПЦР обусловлена транзитной виремией. В

¹ СанПиН 3.3686-21. «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

некоторых источниках описано, что РНК ВЗН можно выявить в сыворотке крови в относительно короткий период (за несколько дней до появления симптомов и в среднем 5-7 дней после) [5]. Установлена способность ВЗН к адсорбции на эритроцитах [6]. Учитывая возможность поглощения вируса лейкоцитами после выработки антител, очевидно, что исследование цельной крови обладает большим диагностическим потенциалом, чем анализ сыворотки. Согласно публикациям последних лет РНК ВЗН в крови обнаруживается до 19 дня, по некоторым данным до 40 дня от начала заболевания [7 - 9]. Вторым по значимости анализом для исследования является моча, поскольку ВЗН обладает тропностью к почечной ткани, и способен выделяться с мочой в течение длительного времени (до месяца) [9]. Показано, что при нейроинвазивной форме ЛЗН РНК в моче выявляли дольше и в большей концентрации, чем при исследовании ликвора [10]. Имеются данные об обнаружении РНК ВЗН исключительно в ликворе [11].

Поскольку в большинстве положительных клинических образцов РНК ВЗН обнаруживают в низкой концентрации, значимым фактором, влияющим на вероятность выявления РНК ВЗН, является способ выделения РНК, чувствительность используемого для диагностики набора реагентов [4]. Применение сорбционных методов экстракции сопровождается значительными потерями РНК, что может привести к ложноотрицательному результату исследования.

Проблемы выявления ВЗН молекулярно-генетическими методами могут быть вызваны высокой генетической вариабельностью, характерной для большинства РНК-геномных вирусов. На основе сравнительного филогенетического анализа выделяют до 9 генотипов ВЗН [12, 13]. В конце XX века идентифицированы два генотипа: генотип 1, включающий большинство американских, европейских, некоторые африканские штаммы; генотип 2, к которому относятся в основном изоляты из Африки. После 2004 года ВЗН генотипа 2 распространился по странам Европы. В России в последние годы обнаруживают в основном 2 генотип ВЗН, внутри которого наблюдается значительная генетическая гетерогенность [14]. В начале 2000-х годов описаны генотипы ВЗН 3, 4 и 5, выявленные на территории Чехии, Кавказа, Индии, соответственно [15]. В отдельные генотипы классифицированы изоляты, полученные в Африке, Испании, Малайзии [16].

Отсутствие патогномичных клинических симптомов, транзиторная виремия, низкая концентрация ВЗН в большинстве проб и вариабельность генома ВЗН являются основными барьерами для диагностики ЛЗН молекулярно-генетическими методами. К важным направлениям на пути решения существующих проблем можно отнести повышение грамотности и настороженности врачей в отношении ЛЗН, исследование нескольких типов клинического материала (цельной крови, мочи, при необходимости ликвора), разработку высокочувствительных молекулярно-генетических подходов, проверку стабильности используемых генодиагностических мишеней путем анализа *in silico* нуклеотидных последовательностей циркулирующих генетических линий ВЗН.

ПЦР-диагностика ЛЗН. Одним из основных молекулярно-генетических методов, применяемых для диа-

гностики ЛЗН, является ПЦР. Поскольку генетический материал ВЗН представлен РНК, первым этапом обнаружения ВЗН является реакция обратной транскрипции.

Эволюция методов выявления РНК ВЗН согласуется с развитием технологии ПЦР. Для выявления РНК ВЗН предложены ПЦР с электрофоретической детекцией [17], с применением интеркалирующих красителей [18], с гибридационно-флуоресцентной детекцией [19 - 22], «гнездовая», цифровая ПЦР [23]. Повсеместное распространение амплификаторов с флуоресцентной детекцией, наряду с риском контаминации, вытеснило электрофорез и «гнездовую» ПЦР из арсенала методов лабораторной диагностики. Сложность цифровой ПЦР в совокупности с необходимостью использования специального оборудования, несмотря на высокую чувствительность, препятствовали ее внедрению в рутинную лабораторную практику [23]. Такие преимущества гибридационно-флуоресцентной детекции, как высокая чувствительность, возможность мультиплексирования и количественной оценки концентрации ВЗН, сделали данный подход незаменимым инструментом при детекции РНК ВЗН.

Мультиплексное выявление патогенов с помощью ПЦР позволяет снизить экономические и временные траты и обычно применяется в отношении инфекций с общими путями передачи и сходной клинической симптоматикой. Наиболее часто одновременно с ЛЗН детектируют такие сложно дифференцируемые по клиническим симптомам вирусные инфекции, как лихорадки денге, Зика, чикунгунья [24 - 27]. Разработана экспериментальная мультиплексная тест-система для детекции 17 возбудителей арбовирусных инфекций, 8 из которых выявлены с ее помощью на территории Астраханской области [28].

От выбора мишени для амплификации зависит специфичность ПЦР. В качестве последовательности для отжига праймеров, как правило, используют наиболее консервативные участки генома ВЗН: 5'-нетранслируемую область [20], локусы, кодирующие белки С [22], NS5 [8, 18], хотя некоторые разработанные для детекции ВЗН праймеры нацелены на достаточно вариабельные области, например, локус, кодирующий белок Е [19], 3'-нетранслируемый участок [24, 29].

Учитывая значительную внутривидовую вариабельность ВЗН, подбор праймеров, комплементарных геномам всех геновариантов, - сложная задача. Набор описанных олигонуклеотидов позволяет выявлять РНК ВЗН 1а, 2, 4, 5 и теоретически 3 генотипов [20]. В 2016 году с использованием вырожденных олигонуклеотидов разработана ОТ-ПЦР для амплификации 1а, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 генотипов ВЗН с чувствительностью от 1,5 до 15 копий РНК на реакцию [30].

На основе ПЦР конструируют тест-системы, предназначенные для определения генотипа ВЗН. Предложен способ индикации и дифференциации ВЗН генотипов 1, 2, 7, 8, циркулирующих на Африканском континенте [29]. На территории европейской части России в разные периоды времени установлена циркуляция 1а, 2, 4 генотипов ВЗН, для их детекции и дифференциации разработан отечественный набор реагентов [31].

Анализ публикаций последних лет показывает, что метод ПЦР не утратил актуальности. К наиболее активно представленным направлениям можно отнести разработку олигонуклеотидов, подобранных с учетом геноти-

пов вируса [29 - 31], и сконструированных с целью мультиплексного обнаружения группы патогенов [24-28].

Методы изотермической амплификации. В начале XXI века предложен ряд изотермических методов амплификации нуклеиновых кислот, на основе некоторых из них разработаны подходы для детекции РНК ВЗН (см. таблицу). Постоянная температура реакции обеспечивает сокращение времени проведения анализа и мобильность процесса диагностики (без использования термоциклера). Наибольшее число публикаций посвящено детекции РНК ВЗН методом петлевой изотермической амплификации с обратной транскрипцией (RT-LAMP). При чувствительности и специфичности, сопоставимой с ПЦР, время постановки RT-LAMP занимает около 30-40 минут. Предложено несколько способов учета результатов данной технологии: флуоресцентная детекция с использованием интеркалирующих красителей [32], гибридизационных зондов [33], либо на основе анализа кривых плавления [34]; колориметрическая детекция, например, с гидроксинафтоловым синим [35]; иммунохроматографический анализ на тест-полосках LAMP-LFD (Lateral Flow Dipstick) [36]. Имеется коммерческий набор реагентов для выявления ВЗН на основе петлевой амплификации [37].

Методы NASBA (Nucleic acid sequence-based amplification) и транскрипционно-опосредованной амплификации (ТМА) отличаются от аналогов тем, что этап обратной транскрипции является частью цикла амплификации, а продуктом реакции служит РНК. Данная особенность повышает чувствительность метода при выявлении РНК-геномных вирусов [38]. Зарегистрированная в США тест-система, основанная на методе (ТМА), характеризуется чувствительностью, превышающей ОТ-ПЦР, и рекомендована для скрининга донорской крови в индивидуальном формате и при пулировании образцов [39]. Перспективным для диагностики ЛЗН можно считать метод рекомбиназной полимеразной амплификации с обратной транскрипцией (ОТ-РПА), отличающийся наименьшим временем протекания реакции из всех молекулярно-генетических технологий (5-20 минут) [40]. Показана возможность сочетания РПА с детекцией на основе системы CRISPR-Cas [41].

ДНК-микрочипы. Технология ДНК-микрочипов предполагает нанесение на твердую или жидкую подложку большого количества специфичных ДНК-зондов, что используется для одновременной диагностики широкого спектра инфекционных заболеваний, либо подробной характеристики возбудителя (определение генотипов и геновариантов).

Для диагностики арбовирусных инфекций предложено несколько вариантов микрочипов, содержащих специфичные зонды к геномам вирусов ВЗН, денге 1-4 типов [42, 43], желтой лихорадки, японского энцефалита [42], чикунгунья [43]. Применение микрочипов позволяет значительно увеличить число параллельно выявляемых возбудителей. Подобраны 1769 олигонуклеотидных зондов для анализа на микрочипе 16 возбудителей вирусных инфекций: Т-лимфотропного вируса человека, вирусов гепатитов А, В, С, Е, ВИЧ, денге, Зика, чикунгунья, ВЗН. Чувствительность для различных мишеней колебалась от 10^2 до 10^5 копий РНК/ДНК в мл [44]. Себестоимость данной технологии значительно выше, чем у ПЦР, что ограничивает область ее применения.

Секвенирование. Одним из важнейших молекулярно-генетических инструментов является технология секвенирования. Предварительное культивирование ВЗН на культуре клеток и последующая амплификация со случайными праймерами, либо технология нанопорового секвенирования дают возможность определить возбудителя инфекции [45]. Известны случаи уточнения диагноза ЛЗН путем секвенирования проб от пациентов с менингоэнцефалитом и лихорадкой неясного генеза [46, 47]. Одной из последних тенденций высокопроизводительного секвенирования является разработка и применение мультипраймерных панелей для предварительной амплификации генома ВЗН, позволяющих в короткий срок, исключая этап культивирования ВЗН, получать данные о структуре генома даже при низкой концентрации РНК в пробе [48]. В большинстве случаев секвенирование проводится уже после индикации ВЗН с целью определения геноварианта, отслеживания эволюционных событий, паспортизации новых штаммов, определения потенциальных путей завоза ВЗН на ранее не эндемичные территории [49].

Закключение. Повышение информированности населения и врачей в отношении ЛЗН, исследование не менее двух видов клинического материала, разработка новых высокочувствительных и специфичных подходов, контроль над эффективностью применяемых тест-систем будут способствовать повышению качества диагностики данной инфекции.

Молекулярно-генетическая диагностика ЛЗН в Российской Федерации осуществляется с использованием ОТ-ПЦР, на основе которой разработаны все применяемые для детекции РНК ВЗН зарегистрированные наборы реагентов. Анализ публикаций последних лет показал активную разработку мультиплексных ПЦР тест-систем, направленных на выявление РНК ВЗН одновременно с маркерами других, чаще всего арбовирусных инфекций.

Актуальным направлением развития средств диагностики ЛЗН является использование технологий изотермической амплификации. В условиях ограниченных ресурсов данные методы могут стать конкурентной альтернативой ОТ-ПЦР. За рубежом уже применяются коммерческие тест-системы, основанные на ТМА и RT-LAMP. Наиболее перспективным можно назвать подход RT-LAMP, сопоставимый с ОТ-ПЦР по показателям чувствительности и специфичности, но характеризующийся большей скоростью выполнения исследования. Учитывая бурное развитие изотермических технологий, в скором будущем возможно появление экспресс-тестов, позволяющих проводить генодиагностику ЛЗН у постели больного.

Применение технологии ДНК-микрочипов ограничено необходимостью использования специального оборудования, высокой себестоимостью и целесообразно, например, при обследовании доноров крови. Секвенирование является ключевым этапом углубленного исследования ВЗН в лабораториях федерального уровня. Секвенирование как молекулярно-генетический метод исследования ВЗН имеет ценность при отслеживании мутаций в геноме, определении генотипа и геноварианта ВЗН, паспортизации выделенных штаммов, проведении эпидемиологических расследований, изучении эволюции и распространения возбудителя ЛЗН.

Сравнение изотермических молекулярно-генетических технологий, разработанных для детекции РНК ВЗН

Название метода	Особенности состава реакционной смеси, принцип метода	Преимущества («+») и недостатки («-») и	Применение для выявления РНК ВЗН
Петлевая изотермическая амплификация (LAMP, loop-mediated isothermal amplification)	2 длинных внутренних праймера (части комплементарны разным цепям, образуют шпильки (петли) по краям ампликона, которые распознает Bst-полимераза), 2 внешних праймера (вытесняют синтезированные продукты амплификации), 1-2 петлевых праймера (образуют новые точки инициации амплификации). В результате реакции образуется смесь разноразмерных продуктов амплификации	«+»: высокая скорость амплификации, высокая специфичность и чувствительность (иногда уступает ПЦР), различные способы детекции; «-»: ограниченная возможность мультиплексирования, сложность подбора праймеров	Чувствительность сопоставима с ПЦР (0,1 БОЕ) [32]; 79% проб, положительных в ОТ-ПЦР, подтверждены методом RT-LAMP (все образцы с Ct меньше 31) [37]
Транскрипционно-опосредованная амплификация (ТМА) Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA)	NASBA - 2 праймера, 3 фермента: обратная транскриптаза, РНКазы H и РНК-полимераза. На основе РНК синтезируется ДНК, с которой транскрибируется РНК. РНК - продукт амплификации. ТМА - принцип тот же, но используется обратная транскриптаза с активностью РНКазы H (2 фермента)	«+»: очень высокая чувствительность; «-»: себестоимость выше, чем у ПЦР, сложность подбора праймеров	Чувствительность - 0,01 БОЕ, в 10 раз выше, чем у ОТ-ПЦР [38, 39]
Рекомбиназная полимеразная амплификация (РПА)	2 праймера длиной около 30 п.н.; 2 фермента: рекомбиназа, Vsu-полимераза; АТФ, SSB-белки, ацетат магния. Принцип метода заключается в имитировании процесса гомологичной рекомбинации у бактерий	«+»: время амплификации от 5 минут, температура реакции (37-42 °C); «-»: много компонентов реакции, высокая себестоимость, сложность подбора праймеров	Чувствительность как у ОТ-ПЦР – 10 копий РНК на реакцию, клиническая чувствительность - 96,15% [40]

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2, 3, 5-16, 18, 19, 21, 23-30, 32-49 см. REFERENCES)

- Городин В.Н., Нежурин А.В., Жукова Л.И. Современные аспекты лихорадки Западного Нила. *Инфекционные болезни*. 2023; 21(1): 140-7. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-1-140-147.
- Путинцева Е.В., Удовиченко С.К., Никитин Д.Н., Бородай Н.В., Колоскова А.Ю., Антонов А.С. и др. Лихорадка Западного Нила в Российской Федерации в 2024 г., прогноз на 2025 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; (1): 84-95. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-1-84-95.
- Красовская Т.Ю., Шарова И.Н., Щербакова С.А., Яшечкин Ю.И., Хуторецкая Н.В., Ларичев В.Ф. и др. Разработка и внедрение тест-системы для лабораторной диагностики лихорадки Западного Нила методом ПЦР. *Здоровье населения и среда обитания*. 2007; 6(171): 42-5. DOI: 10.21055/0370-1069-2011-3(109)-13-17.
- Платонов А.Е., Карань Л.С., Шопенская Т.А. и др. Генотипирование штаммов вируса лихорадки Западного Нила, циркулирующих на юге России, как метод эпидемиологического расследования: принципы и результаты. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; 2: 29-37.
- Батурин А.А., Ткаченко Г.А., Леденева М.Л., Лемасова Л.В., Бондарева О.С., Кайсаров и др. Молекулярно-генетический анализ вариантов вируса Западного Нила, циркулировавших на территории европейской части России в 2010-2019 гг. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98(3): 308-18. DOI: 10.36233/0372-9311-85.
- Прохватилова Е.В., Ткаченко Г.А., Батурин А.А., Белицкая Л.И., Топорков А.В. Оценка диагностической эффективности набора реагентов для *in vitro* диагностики лихорадки Западного Нила методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и гибридизационно-флуоресцентной детекцией. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023; 23(1): 90-101. DOI: 10.30895/2221-996X-2023-23-1-90-101.

REFERENCES

- Gorodin V.N., Nezherin A.V., Zhukova L.I. Current aspects of West Nile fever. *Infectious Diseases*. 2023; 21(1): 140-7. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-1-140-147. (in Russian)
- Singh P., Khatib M.N., Ballal S. Kaur M., Nathiya D., Sharma S. et al. West Nile Virus in a Changing Climate: epidemiology, pathology, advances in diagnosis and treatment, vaccine designing and control strategies, emerging public health challenges - a

- comprehensive review. *Emerg. Microbes Infect.* 2024; 2437244. DOI: 10.1080/22221751.2024.2437244.
- Habarugira G., Suen W.W., Hobson-Peters J. Hall R.A., Bielefeldt-Ohmann H. West Nile virus: an update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and «one health» implications. *Pathogens*. 2020; 9(7): 589. DOI: 10.3390/pathogens9070589.
- Putintseva E.V., Udovichenko S.K., Nikitin D.N., Boroday N.V., Koloskova A.Yu., Antonov A.S. et al. West Nile Fever in the Russian Federation in 2024, Forecast for 2025. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2025; (1): 84-95. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-1-84-95. (in Russian)
- Ronca S.E., Ruff J.C., Murray K.O. A 20-year historical review of West Nile virus since its initial emergence in North America: Has West Nile virus become a neglected tropical disease? Vasconcelos PFC, editor. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2021; 15(5): e0009190. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009190.
- Rios M., Daniel S., Chancey C., Hewlett I.K., Stramer S.L. West Nile virus adheres to human red blood cells in whole blood. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45: 181-6. DOI: 10.1086/518850.
- Busch M.P., Kleinman S.H., Tobler L.H., Kamel H.T., Norris P.J., Walsh I. et al. Virus and antibody dynamics in acute west nile virus infection. *J. Infect. Dis.* 2008; 198(7): 984-93. DOI: 10.1086/591467.
- Kasule S., Fernholz E., Grant L., Kole A., Grys T.E., Kaleta E. et al. Whole-Blood PCR Preferred for Timely Diagnosis of Neuroinvasive West Nile Virus Infections: Lessons From the 2021 Arizona Outbreak. *Open Forum Infect. Dis.* 2024; 11(5): 188. DOI: 10.1093/ofid/ofae188.
- Lustig Y., Sofer D., Bucris E.D., Mendelson E. Surveillance and Diagnosis of West Nile Virus in the Face of Flavivirus Cross-Reactivity. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 2421. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02421.
- Gdoura M., Fares W., Bougates S., Inoubli A., Touzi H., Hogga N. et al. The value of West Nile virus RNA detection by real-time RT-PCR in urine samples from patients with neuroinvasive forms. *Arch Microbiol.* 2022; 204(5): 238. DOI: 10.1007/s00203-022-02829-6.
- Cvetković I.H., Radovanov J., Kovačević G., Turkulov V., Patić A. Diagnostic value of urine qRT-PCR for the diagnosis of West Nile virus neuroinvasive disease. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2023; 107(1): 115920. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.115920.
- Lanciotti R.S., Ebel G.D., Deubel V., Kerst AJ, Murri S, Meyer R. et al. Complete genome sequences and phylogenetic analysis of West Nile virus strains isolated from the United States, Europe, and the Middle East. *Virology*. 2002; 298(1): 96-105. DOI: 10.1006/viro.2002.1449.
- Pachler K., Lebl K., Berer D., Rudolf I., Hubalek Z., Nowotny N. Putative new West Nile virus lineage in Uranotaenia unguiculata mosquitoes, Austria, 2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 12: 2119-22. DOI: 10.3201/eid2012.140921.

14. Antonov A.S., Shpak I.M., Ustinov D.V., Izhberdeeva M.P., Guseva A.N., Galkina A.Y. et al. Phylogenetic analysis and molecular genetic characteristics of West Nile virus lineage 2 isolates circulating in the Russian Federation. *Virus Genes*. 2024; 60(4): 370-6. DOI: 10.1007/s11262-024-02079-2.
15. Shah-Hosseini N., Chinikar S., Ataei B., Fooks A.R., Groschup M.H. Phylogenetic analysis of West Nile virus genome, Iran. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(8): 1419-21. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.046888-0>.
16. McMullen A.R., Albayrak H., May F.J., Davis C.T., Beasley D.W.C., Barrett A.D.T. Molecular evolution of lineage 2 West Nile virus. *J. Gen. Virol.* 2013; 94(Pt 2): 318-25. DOI: 10.1099/vir.0.046888-0.
17. Krasovskaya T.Y., Sharova I.N., Shcherbakova S.A. et al. Development and implementation of a test system for laboratory diagnosis of West Nile fever by PCR. *Zdorov'e naseleniya I sreda obitaniya*. 2007; 6(171): 42-5. DOI: 10.21055/0370-1069-2011-3 (109)-13-17. (in Russian)
18. Johnson N., Wakeley P.R., Mansfield K.L., McCracken F., Haxton B., Phipps L.P. et al. Assessment of a novel real-time pan-flavivirus RT-polymerase chain reaction. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010; 10: 665-71. DOI: 1089/vbz.2009.0210.
19. Lanciotti R.S., Kerst A.J., Nasci R.S., Godsey M.S., Mitchell C.J., Savage H.M. et al. Rapid detection of West Nile virus from human clinical specimens, field-collected mosquitoes, and avian samples by a TaqMan Reverse Transcriptase-PCR assay. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000; 38(11): 4066-71. DOI: 10.1128/jcm.38.11.4066-4071.2000.
20. Platonov A.E., Karan' L.S., Shopenskaia T.A. et al. Genotyping of West Nile fever virus strains circulating in southern Russia as an epidemiological investigation method: principles and results. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011; 2: 29-37. (in Russian)
21. Lee D.H., Mathew J., Pfahler W., Ma D., Valinsky J., Prince A.M. et al. Individual donor nucleic acid amplification testing for detection of West Nile virus. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43(10): 5111-6. DOI: 10.1128/JCM.43.10.5111-5116.2005.
22. Baturin A.A., Tkachenko G.A., Ledeneva M.L., Lemasova L.V., Bondareva O.S., Kaysarov I.D. et al. Molecular genetic analysis of West Nile virus variants circulating in European Russia between 2010 and 2019. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021; 98(3): 308-18. DOI: 10.36233/0372-9311-85. (in Russian)
23. De Filette M., Ulbert S., Diamond M.S., Sanders N.N. Recent progress in West Nile virus diagnosis and vaccination. *Vet. Res.* 2012; 43(16). DOI: 10.1186/1297-9716-43-16.
24. Warang A., Zhang M., Zhang S., Shen Z. A panel of real-time PCR assays for the detection of Bourbon virus, Heartland virus, West Nile virus, and Trypanosoma cruzi in major disease-transmitting vectors. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2021; 33(6): 1115-22. DOI: 10.1177/10406387211039549.
25. Xu Z., Peng Y., Yang M., Li X., Wang J., Zou R. Simultaneous detection of Zika, chikungunya, dengue, yellow fever, West Nile, and Japanese encephalitis viruses by a two-tube multiplex real-time RT-PCR assay. *J. Med. Virol.* 2022; 94(6): 2528-36. DOI: 10.1002/jmv.27658.
26. Mishra N., Ng J., Rakeman J.L., Perry M.J., Centurioni D.A., Dean A.B., Price A. et al. One-step pentaplex real-time polymerase chain reaction assay for detection of Zika, dengue, chikungunya, West Nile viruses and a human housekeeping gene. *J. Clin. Virol.* 2019; 120: 44-50. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.08.011.
27. Boga J.A., Alvarez-Arguelles M.E., Rojo-Alba S., Rodríguez M., de Oña M., Melón S. Simultaneous detection of Dengue virus, Chikungunya virus, Zika virus, Yellow fever virus and West Nile virus. *J. Virol. Methods*. 2019; 268: 53-5. DOI: 10.1016/j.jviromet.2019.03.014.
28. Nikiforova M.A., Kuznetsova N.A., Shchetinin A.M., Butenko A.M., Kozlova A.A., Larichev V.P. Arboviruses in the Astrakhan region of Russia for 2018 season: The development of multiplex PCR assays and analysis of mosquitoes, ticks, and human blood sera. *Infect. Genet. Evol.* 2021; 88: 104711. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104711.
29. Fall G., Faye M., Weidmann M., Kaiser M., Dupressoir A., Ndiaye E.H. et al. Real-Time RT-PCR assays for detection and genotyping of West Nile Virus lineages circulating in Africa. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2016; 16(12): 781-9. DOI: 10.1089/vbz.2016.1967.
30. Vázquez A., Herrero L., Negro A., Hernández L., Sánchez-Seco M.P., Tenorio A. et al. Real time PCR assay for detection of all known lineages of West Nile virus. *J. Virol. Methods*. 2016; 236: 266-70. DOI: 10.1016/j.jviromet.2016.07.026.
31. Prokhvatilova E.V., Tkachenko G.A., Baturin A.A., Belickaya L.I., Toporkov A.V. Evaluation of the diagnostic efficacy of a reagent kit for in vitro diagnosis of West Nile fever using reverse transcription polymerase chain reaction with fluorescent probe-based detection. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2023; 23(1): 90-101. DOI: 10.30895/2221-996X-2023-23-1-90-101. (in Russian)
32. Parida M., Posadas G., Inoue S., Hasebe F., Morita K. Real-time reverse transcription loop-mediated isothermal amplification for rapid detection of West Nile virus. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004; 42(1): 257-63. DOI: 10.1128/jcm.42.1.257-263.2004.
33. Kim D., DeBriere T.J., Eastmond B.H., Alomar A.A., Yaren O., McCarter J. et al. Rapid detection of West Nile and Dengue viruses from mosquito saliva by loop-mediated isothermal amplification and displaced probes. *PLoS One*. 2024; 19(2): e0298805. DOI: 10.1371/journal.pone.0298805.
34. Wheeler S.S., Ball C.S., Langevin S.A., Fang Y., Coffey L.L., Meagher R.J. Surveillance for Western Equine Encephalitis, St. Louis Encephalitis, and West Nile viruses using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147962. DOI: 10.1371/journal.pone.0147962.
35. Khedhiri M., Chaouch M., Ayouni K., Chouikha A., Gdoura M., Touzi H. et al. Development and evaluation of an easy to use real-time reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification assay for clinical diagnosis of West Nile virus. *J. Clin. Virol.* 2024; 170: 105633. DOI: 10.1016/j.jcv.2023.105633.
36. Tomar P.S., Patel S., Dash P.K., Kumar J.S. Simple and field amenable loop-mediated isothermal amplification-lateral flow dipstick assay for detection of west Nile virus in human clinical samples. *J. Appl. Microbiol.* 2022; 133(6): 3512-22. DOI: 10.1111/jam.15783.
37. Burkhalter K. L., O'Keefe M., Holbert-Watson Z., Green T., Savage H.M., Markowski D.M. Laboratory and field evaluations of a commercially available real-time Loop-Mediated Isothermal Amplification assay for the detection of West Nile Virus in mosquito pools. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 2021; 37(4): 256-62. DOI: 10.2987/21-7033.
38. Lanciotti R.S., Kerst A.J. Nucleic acid sequence-based amplification assays for rapid detection of West Nile and St. Louis encephalitis viruses. *Journal of clinical microbiology*. 2001; 39(12): 4506-13. DOI: 10.1128/JCM.39.12.4506-4513.2001.
39. Ziermann R., Sánchez-Guerrero S.A. PROCLEIX® West Nile virus assay based on transcription-mediated amplification. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2008; 8(3): 239-45. DOI: 10.1586/14737159.8.3.239.
40. Tomar P.S., Kumar S., Patel S., Kumar J.S. Development and Evaluation of Real-Time Reverse Transcription Recombinase Polymerase Amplification Assay for Rapid and Sensitive Detection of West Nile Virus in Human Clinical Samples. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2021; 10: 619071. DOI: 10.3389/fcimb.2020.619071.
41. Myhrvold C., Freije C.A., Gootenberg J.S., Abudayyeh O.O., Metsky H.C., Durbin A.F. et al. Field-deployable viral diagnostics using CRISPR-Cas13. *Science*. 2018; 360 (6387): 444-8. DOI: 10.1126/science.aas8836.
42. Nordström H., Falk K.I., Lindegren G., Mouzavi-Jazi M., Waldén A., Elgh F. et al. DNA microarray technique for detection and identification of seven flaviviruses pathogenic for man. *J. Med. Virol.* 2005; 77(4): 528-40. DOI: 10.1002/jmv.20489.
43. Berthet N., Paulous S., Coffey L.L., Frenkiel M.P., Moltini I., Tran C. et al. Resequencing microarray method for molecular diagnosis of human arboviral diseases. *J. Clin. Virol.* 2013; 56(3): 238-43. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.10.022.
44. De Giorgi V., Zhou H., Alter H.J., Allison R.D. A microarray-based pathogen chip for simultaneous molecular detection of transfusion-transmitted infectious agents. *J. Transl. Med.* 2019; 17(1): 156. DOI: 10.1186/s12967-019-1905-4.
45. Wollants E., Smolders D., Naesens R., Bruynseels P., Lagrou K., Matthijns J. et al. Use of next-generation sequencing for diagnosis of West Nile virus infection in patient returning to Belgium from Hungary. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24(12): 2380-2. DOI: 10.3201/eid2412.180494.
46. Wilson M. R., Zimmermann L. L., Crawford E. D., Sample H.A., Soni P.R., Baker A.N. et al. Acute west nile virus meningoencephalitis diagnosed via metagenomic deep sequencing of cerebrospinal fluid in

- a renal transplant patient. *Am. J. Transplant.* 2017; 17: 803-8. DOI: 10.1111/ajt.14058.
47. Williams S.H., Cordey S., Bhuva N., Laubscher F., Hartley M.A., Boillat-Blanco N. et al. Investigation of the Plasma Virome from Cases of Unexplained Febrile Illness in Tanzania from 2013 to 2014: a Comparative Analysis between Unbiased and VirCapSeq-VERT High-Throughput Sequencing Approaches. *mSphere*. 2018; 3(4): e00311-18. DOI: 10.1128/mSphere.00311-18.
48. Tešović B., Nišavić J., Banović Đeri B., Petrović T., Radalj A., Šekler M. et al. Development of multiplex PCR based NGS protocol for whole genome sequencing of West Nile virus lineage 2 directly from biological samples using Oxford Nanopore platform. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2023; 105(2): 115852. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2022.115852.
49. Hyeon J.Y., Helal Z.H., Appel A., Tocco N., Hunt A., Lee D.H. et al. Whole genome sequencing and phylogenetic analysis of West Nile viruses from animals in New England, United States, 2021. *Front. Vet. Sci.* 2023; 10: 1085554. DOI: 10.3389/fvets.2023.1085554.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ



<https://elibrary.ru/sgvqwb>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Леонова М.А.^{1,2}, Андриевская И.Ю.¹, Пименова А.С.¹, Гадуа Н.Т.¹, Чагина И.А.¹,
Борисова О.Ю.^{1,2}, Миронов А.Ю.^{1,3}, Подопригра И.В.²

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЦР-ДИАГНОСТИКИ В УСЛОВИЯХ ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КОКЛЮШЕМ В 2023-2024 годах

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского»
Роспотребнадзора, 125212, г. Москва, Россия;

² ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 117198, г. Москва, Россия;

³ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
ФМБА, 115682, г. Москва, Россия

Коклюш остается актуальным острым респираторным заболеванием, передающимся воздушно-капельным путём, несмотря на достижения в массовой вакцинации и клиническом наблюдении. Эпидемиологическая ситуация по коклюшной инфекции в Российской Федерации в последние годы претерпела значительные изменения: в 2023 -2024 гг. зарегистрировано более 52 000 и 32535 случаев заболевания соответственно. Растёт доля лёгких, атипичных, стертых форм заболевания, выявляемых не только у детей младшего возраста, но и у подростков и взрослых, что осложняет своевременную диагностику и требует совершенствования лабораторного мониторинга и эпиднадзора.

Цель: комплексная оценка эффективности молекулярно-генетических методов клинической лабораторной диагностики коклюшной инфекции в условиях подъёма заболеваемости в 2023-2024 годах.

Материал и методы. Предмет исследования - аналитические материалы, собранные в виде анкет-опросников из клиничко-диагностических лабораторий медицинских организаций и ФБУЗ ЦГиЭ Роспотребнадзора в 89 субъектах Российской Федерации, в рамках организованного микробиологического и эпидемиологического мониторинга, проводимого Референс-центром по мониторингу за коклюшем ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора. Обработка данных осуществлена в Microsoft Excel 2019 средствами описательной и сравнительной статистики.

Результаты. В 2023 году выполнено 250 048 лабораторных исследований на коклюш, из которых 147 577 (59 %) методом ПЦР; в 2024 году объём тестов вырос до 483 183, при этом ПЦР-исследований стало 256 199 (53 %). Динамика применения ПЦР-диагностики с 2018 по 2022 год свидетельствует о постоянном увеличении доли молекулярно-генетических методов. В период роста заболеваемости коклюшем увеличилось лабораторное подтверждение диагноза коклюша с помощью ПЦР-диагностики до 51,1%. Лабораторное подтверждение выявления *B. pertussis* дополняется обнаружением *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. holmesii*, что влияет на клиническую картину и требует корректировки методик интерпретации результатов.

Заключение. Массовое применение ПЦР-диагностики и изучение этиологической структуры возбудителей коклюшной инфекции в период резкого роста заболеваемости позволяют повысить точность и оперативность клинической лабораторной диагностики, адаптировать эпидемиологический надзор и клинические протоколы.

Ключевые слова: *Bordetella pertussis*; молекулярно-генетическая диагностика; ПЦР; эпиднадзор; этиологическая структура; коклюш

Для цитирования: Леонова М.А., Андриевская И.Ю., Пименова А.С., Гадуа Н.Т., Чагина И.А., Борисова О.Ю., Миронов А.Ю., Подопригра И.В. Комплексная оценка эффективности ПЦР-диагностики в условиях подъёма заболеваемости коклюшем в 2023-2024 годах. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70(9): 636-643.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-636-643>

EDN: SGVQWB

Для корреспонденции: Борисова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, проф., директор ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; e-mail: olgorisova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Поступила 20.05.2025

Принята к печати 28.07.2025

Опубликовано 25.08.2025

Leonova M.A.^{1,2}, Andrievskaya I.Yu.¹, Pimenova A. S.¹, Gadua N. T.¹, Chagina I.A.¹, Borisova O. Yu.^{1,2},
Mironov A. Yu.^{1,3}, Podoprigora I.V.²

COMPREHENSIVE EVALUATION OF PCR DIAGNOSTIC EFFECTIVENESS DURING THE INCREASED INCIDENCE OF PERTUSSIS IN 2023–2024

¹ G. N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 125212, Moscow, Russia;

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Russia, 117198, Moscow, Russia;

³ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Pertussis remains a significant acute respiratory disease transmitted via airborne droplets, despite advancements in mass vaccination and clinical surveillance. The epidemiological situation for pertussis infection in the Russian Federation has undergone significant changes in recent years: in 2023-2024 more than 52,000 and 32,535 cases of the disease were registered, respectively. Simultaneously, the proportion of mild, atypical, and subclinical forms has increased among not only younger children but also adolescents and adults. During the period of increasing incidence of pertussis, laboratory confirmation of the diagnosis of pertussis using PCR diagnostics increased to 51.1%. This complicates timely diagnosis and necessitates improvements in laboratory monitoring and epidemiological surveillance.

Objective. Comprehensive evaluation of the effectiveness of molecular-genetic laboratory diagnostic methods for pertussis during the increased incidence in 2023-2024.

Material and methods. Data processing was carried out in Microsoft Excel 2019 using descriptive and comparative statistics.

Results. In 2023, a total of 250,048 laboratory tests for pertussis were performed, of which 147,577 (59%) utilized PCR methods. In 2024, the total number of tests increased to 483,183, with PCR tests accounting for 256,199 (53%). The trend of PCR diagnostic use from 2018 to 2022 indicates a steady rise in the application of molecular-genetic methods. Laboratory confirmation of *B. pertussis* detection is complemented by identification of *B. paraptussis*, *B. bronchiseptica*, *B. holmesii*, influencing clinical presentations and necessitating adjusted interpretation methods.

Conclusion. Extensive implementation of PCR diagnostics during the significant increase in incidence improve diagnostic accuracy and timeliness, enabling adaptation of epidemiological surveillance and clinical protocols.

Key words: *Bordetella pertussis*; molecular-genetic diagnostics; PCR; epidemiological surveillance; etiological structure; pertussis

For citation: Leonova M.A., Andrievskaya I.Yu., Pimenova A. S., Gadua N. T., Chagina I.A., Borisova O. Yu., Mironov A. Yu., Podoprighora I.V. Comprehensive evaluation of PCR diagnostic effectiveness during the increased incidence of pertussis in 2023-2024. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2025; 70(9): 636-643 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-636-643>
EDN: SGVQWB

For correspondence: Borisova Olga Yurievna, Dr. Sci. Med., professor, director of G. N. Gabrichevsky research institute of epidemiology and microbiology; e-mail: olgborisova@mail.ru

Information about authors:

Leonova M.A.,	https://orcid.org/0009-0006-4376-1119 ;
Andrievskaya I.Yu.,	https://orcid.org/0000-0003-2997-942X ;
Pimenova A.S.,	https://orcid.org/0000-0002-6914-3531 ;
Gadua N.T.,	https://orcid.org/0000-0001-6247-6176 ;
Chagina I.A.,	https://orcid.org/0000-0003-2867-9548 ;
Borisova O.Yu.,	https://orcid.org/0000-0001-6316-5046 ;
Mironov A.Yu.,	https://orcid.org/0000-0002-8544-5230 ;
Podoprighora I.V.,	https://orcid.org/0000-0003-4099-2967 .

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

Acknowledgment. The work was performed within the framework of the sectoral program of Rospotrebnadzor.

Received 20.05.2025
Accepted 28.07.2025
Published 25.08.2025

Введение. Коклюш, как острое респираторное заболевание, передающееся воздушно-капельным путём, остается одним из наиболее значимых инфекционных заболеваний. Несмотря на успехи в вакцинации и наличии опыта в клиническом наблюдении, эпидемиологическая ситуация по коклюшной инфекции в Российской Федерации в последние годы значительно изменилась. Особенно остро эта проблема проявилась в 2023 году, когда, по официальным данным, зарегистрировано более 52 тыс. случаев коклюша, что в 16 раз превышает показатели 2022 года. В 2024 году зарегистрировано 32 535 случаев коклюша, что в 1,6 раз меньше уровня заболеваемости в 2023 г. и в 2,9 раз выше среднеголетнего показателя [8, 9].

Актуальность рассматриваемой проблемы определяется не только ростом зарегистрированных случаев заболевания, но и изменением клинико-эпидемиологических характеристик коклюшной инфекции. В последние годы отмечается смещение акцента в сторону более лёгких, атипичных, стёртых форм течения заболевания, что, в свою очередь, значительно усложняет своевременную диагностику [10]. Всё чаще коклюш фиксируется не только среди детей младшего возраста, но и подростков и взрослых пациентов, ранее не рас-

сматривавшихся как основная группа риска [7, 10-12]. Подобная трансформация клинической картины требует пересмотра подходов к клиническому лабораторному мониторингу и формированию тактики эпидемиологического надзора.

Наиболее уязвимыми остаются дети младше одного года, особенно в первые полгода жизни, поскольку у них наиболее высока вероятность тяжёлого течения болезни и смертельного исхода [1, 11, 13, 14]. По данным 2023-2024 годов зарегистрирован 21 случай летального исхода у младенцев этой возрастной группы [8, 9]. Дополнительным фактором, усиливающим актуальность проблемы, стало появление и лабораторное подтверждение циркуляции различных видов бактерий рода *Bordetella*, помимо *B. pertussis*. Всё чаще выявляются случаи, вызванные *B. paraptussis*, *B. bronchiseptica*, *B. holmesii*, и их ассоциации, что существенно влияет как на клиническую картину заболевания, так и на результаты клинической лабораторной диагностики [1 - 4]. В период резкого подъёма заболеваемости актуален анализ эффективности применения ПЦР-диагностики и изучение этиологической структуры возбудителей коклюшной инфекции [5, 6].

Цель работы: комплексная оценка эффективности

молекулярно-генетических методов клинической лабораторной диагностики коклюшной инфекции в условиях подъёма заболеваемости коклюшем в 2023-2024 годах.

Материал и методы. Сбор данных с использованием анкет-опросников проведён в 2023-2024 гг. в рамках организованного микробиологического и эпидемиологического мониторинга. Разработка структуры, содержания и методических подходов к заполнению анкет осуществлена специалистами Референс-центра по мониторингу за коклюшем ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. Итоговые формы опросников направлены в клиничко-диагностические лаборатории медицинских организаций (ЛМО) и ФБУЗ ЦГиЭ Роспотребнадзора в 89 субъектах Российской Федерации, участвующих в системе ПЦР-диагностики и лабораторного надзора за коклюшем (согласно письмам № 77-52-09/103-2024 от 13.02.2024 г.¹ и № 77-52-09/580-2024 от 01.07.2024 г.²). Статистическая обработка данных выполнена с помощью Microsoft Excel 2019. Анализ включал методы описательной и сравнительной статистики, визуализацию результатов через стан-

дартные инструменты Excel (сводные таблицы, функции, диаграммы).

Результаты и обсуждение. Проведен анализ данных о состоянии лабораторной диагностики коклюша, проводимой в лабораториях ФБУЗ ЦГиЭ Роспотребнадзора и медицинских организаций Минздрава России 89 субъектов, на основании аналитических материалов, присланных в Референс-центр по мониторингу за коклюшем в 2023-2024 годах.

Согласно предоставленным сведениям, в 2023 году на территории страны выполнено 250 048 лабораторных исследований на коклюш, из которых 147 577 (59%) выполнены методом ПЦР. В 2024 году объём клинической лабораторной диагностики увеличился до 483 183 тестов, при этом доля ПЦР-исследований составила 256 199, что почти в 1,5 раза больше, чем в предыдущем году. Общее количество исследований выросло почти в 2 раза, что свидетельствует об увеличении диагностической настороженности и доступности современных методов клинической лабораторной диагностики (рис. 1).

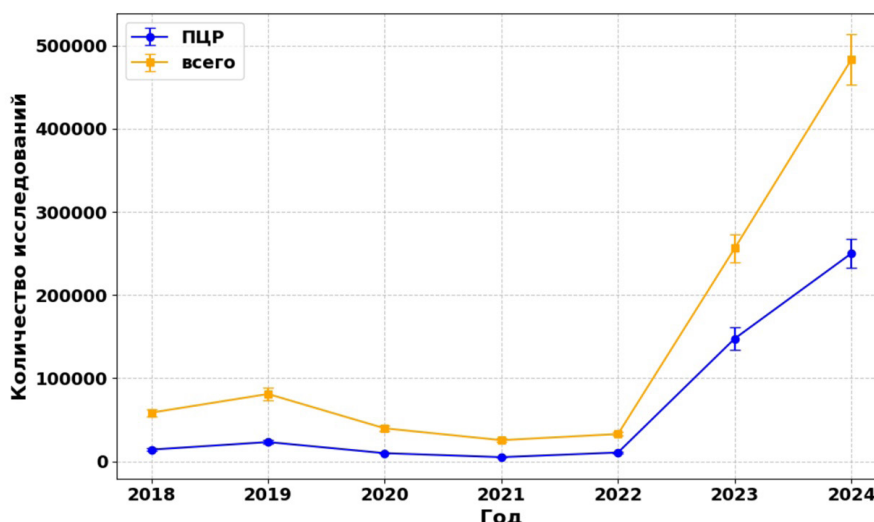


Рис. 1. Количество проведенных клинических лабораторных исследований на коклюшную инфекцию в России в 2018-2024 годах.

С целью анализа изменений в применении ПЦР-диагностики изучены аналитические материалы, поступившие в Референс-центр по мониторингу за коклюшем в период 2018-2022 годов (рис. 1). В период 2018-2022 годов в Российской Федерации всего проведено 4,9-30 тысяч исследований. Анализ динамики применения ПЦР-диагностики с 2018 года показал, что наблюдается четкая тенденция к увеличению общего объема проводимых клинических лабораторных исследований на коклюшную

инфекцию с использованием ПЦР-диагностики.

Средний уровень применения ПЦР-диагностики в структуре всех методов клинической лабораторной диагностики коклюша в 2023-2024 годах составил 56,01%. В 2023 году этот показатель составил 59%, в 2024 году незначительно снизился до 53%, оставаясь на высоком уровне (рис. 2). С целью проследить тенденции в применении ПЦР-диагностики, в рамках настоящего исследования проведён дополнительный анализ статистических данных за предыдущий пятилетний период 2018-2022 годов (см. рис. 2). Это позволило оценить динамику изменений в удельном весе ПЦР-диагностики в структуре всех применяемых лабораторных методов при диагностике коклюшной инфекции. В данный период удельный вес ПЦР-диагностики в структуре всех методов не превышал 25-30%, в то время как в последние два года он достиг 56%. Сравнение с предыдущими годами продемонстрировало положительную динамику внедрения ПЦР-диагностики коклюшной инфекции в лаборатории Российской Федерации.

¹ Информационное письмо № 02/20325-2024-27 от 19.11.2024 г. «О заболеваемости коклюшем, анализе состояния лабораторной диагностики, мониторинге за возбудителя и состоянии противококлюшного иммунитета населения в Российской Федерации». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор).

² Информационное письмо № 02/11250-2025-27 от 16.06.2025 г. «О заболеваемости коклюшем, анализе состояния лабораторной диагностики, мониторинге за возбудителя и состоянии противококлюшного иммунитета населения в Российской Федерации». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор).

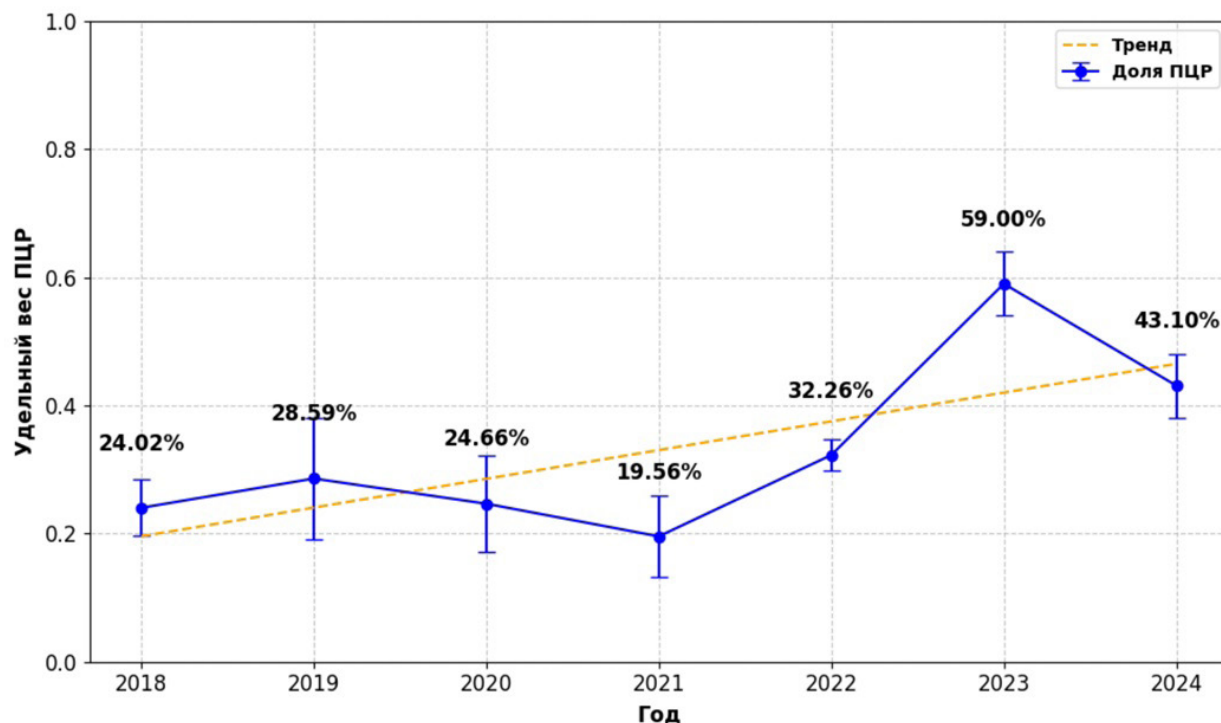


Рис. 2. Удельный вес использования ПЦР-диагностики в структуре всех методов лабораторной диагностики коклюша в 2018 - 2024 годах.

Проведено ранжирование субъектов Российской Федерации по количеству проведённых исследований методом ПЦР на фоне существенного роста заболе-

ваемости коклюшной инфекцией в 2023-2024 годах, что позволило проследить интенсивность применения ПЦР-диагностики по субъектам (рис. 3).

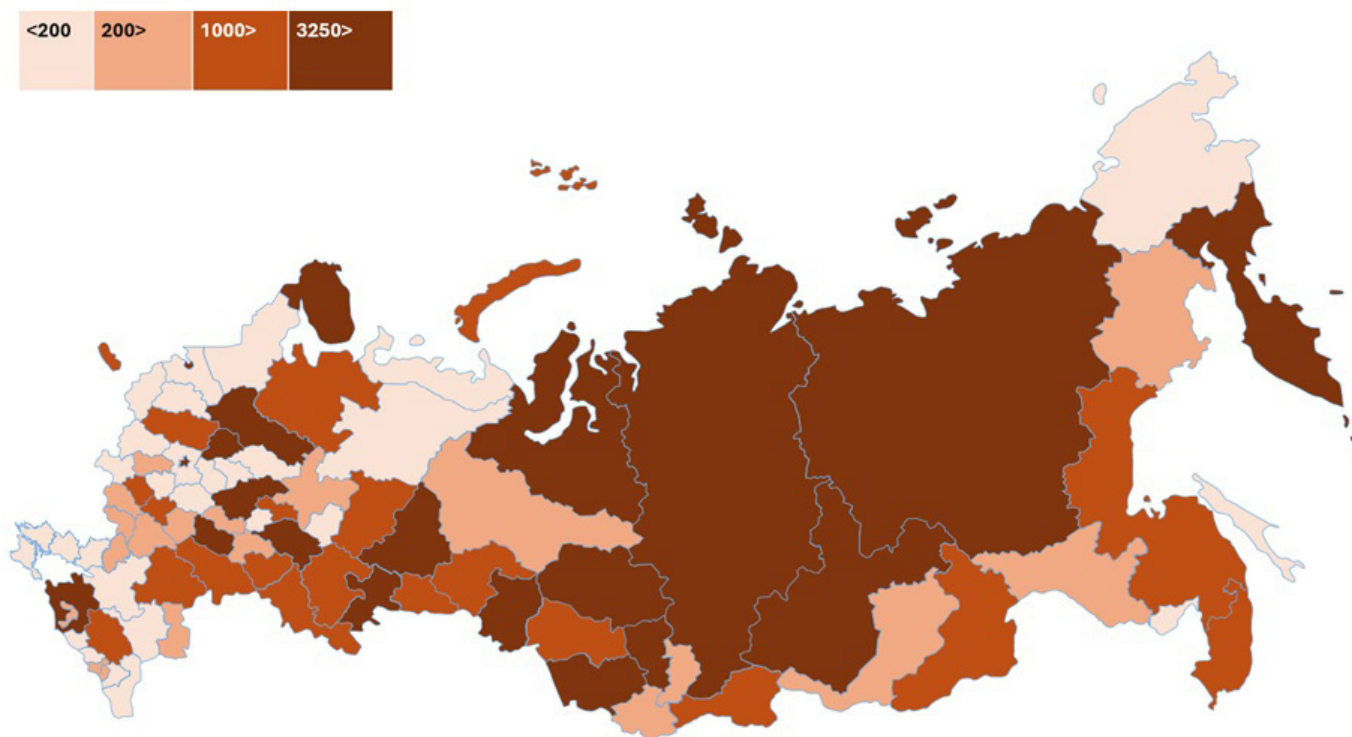


Рис. 3. Ранжирование территорий Российской Федерации по уровню применения ПЦР- диагностики на коклюшную инфекцию.

В 10,23% субъектов Российской Федерации проведено менее 200 ПЦР-исследований в течение анализируемого периода. В то же время, от 200 до 1000 ПЦР-анализов проведено в 21,59% регионов. Более высокий уровень применения ПЦР-диагностики - от 1000 до 3500 исследований - зафиксирован в 26,14% субъектов. Максимальный уровень диагностической активности - свыше 3500 ПЦР-исследований - отмечен в 19,32% субъектов РФ. Наибольшее количество ПЦР-анализов проведено в г. Санкт-Петербурге, где в течение одного календарного года зарегистрировано 53 606 выполненных тестов. Следует отметить распределение объёмов исследований по федеральным округам. Наибольшее количество ПЦР-анализов – 68 730 (что составляет 26,8% от общего числа) выполнено в субъектах Северо-Западного федерального округа. Вторым по интенсивности активности проведения клинической

лабораторной диагностики стал Уральский федеральный округ, где за отчётный период проведено 48 695 исследований, что составляет около 19% от общего количества исследований, проведенных на коклюшную инфекцию.

В ходе выполнения исследования осуществлена оценка уровня лабораторного подтверждения диагноза коклюшной инфекции с применением ПЦР-диагностики за 2023-2024 годы (рис. 4). Установлено, что в течение данного периода с помощью ПЦР-диагностики в целом по Российской Федерации подтверждено 48 424 случая заболевания коклюшем, что составило 51% от числа использованных методов. Данная цифра свидетельствует о достаточно высоком уровне использования молекулярно-генетических методов клинической лабораторной диагностики при подтверждении диагноза коклюша.



Рис. 4. Распределение лабораторного подтверждения диагноза коклюш в 2023-2024 годах.

Наиболее высокий удельный вес лабораторного подтверждения диагноза с применением ПЦР-диагностики в 2023-2024 годах зафиксирован в двух субъектах. В этих двух регионах доля подтверждений составила 100%, что означает, что все официально зарегистрированные случаи коклюша подтверждены исключительно посредством ПЦР-анализа. От 70% до 99% диагнозов подтверждено с помощью ПЦР-диагностики в 30 субъектах РФ, от 50% до 70% диагнозов - в 19 регионах, от 15% до 50% диагнозов - в 21 регионе. Особое внимание обращает на себя факт полного отсутствия лабораторного подтверждения диагноза методом ПЦР в 16 субъектах Российской Федерации. На фоне общей положительной динамики в использовании ПЦР-диагностики, выявлены различия по уровню использования этого метода в клинической лабораторной диагностике ко-

клюша в разрезе территорий Российской Федерации.

В рамках исследования проведён анализ этиологической структуры возбудителей коклюшной инфекции на основе результатов ПЦР-диагностики, выполненных в 2023-2024 годах на территории РФ. Полученные данные позволяют с высокой степенью достоверности судить о циркуляции различных видов бактерий рода *Bordetella*, идентифицированных в клинических образцах пациентов, обследованных с подозрением на коклюш. Согласно итогам молекулярно-генетических исследований, приоритетным и наиболее часто выявляемым возбудителем в 2023 году остается *Bordetella pertussis*, доля которой среди всех положительных находок составила 91,65% [5]. Это подтверждает её ключевую роль в эпидемическом процессе и поддерживает концепцию о доминировании данного вида в этиоло-

гической структуре коклюша в Российской Федерации. Тем не менее, среди положительных образцов в 2023

году зарегистрированы представители других видов рода *Bordetella* (рис. 5) [5].

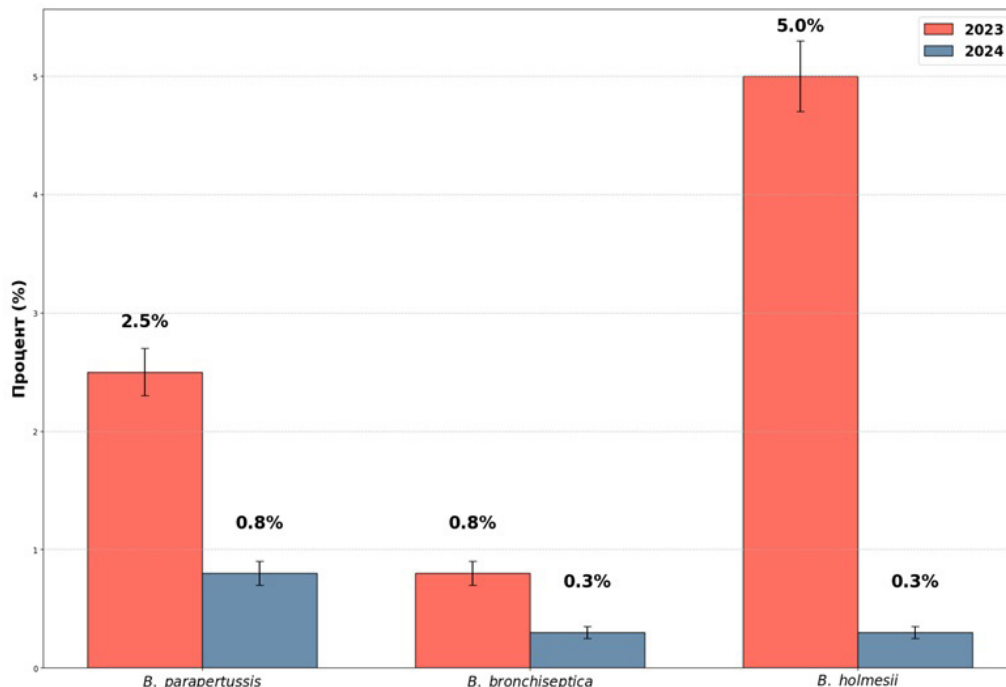


Рис. 5. Удельный вес выявления видов *Bordetella* в Российской Федерации по данным 2023-2024 годов.

B. holmesii идентифицирована в 5% случаев, *B. paraptussis* - в 2,5%, *B. bronchiseptica* - в 0,85% положительных образцов (рис. 5). Фиксировались случаи ко-инфекций, при которых обнаружены ассоциации, например, *B. pertussis* + *B. paraptussis* или *B. pertussis* + *B. bronchiseptica*. Такие ассоциации патогенов могут усугублять течение болезни и вызывать атипичные клинические формы, особенно у детей раннего возраста [4]. В 2024 году структура выявленных возбудителей претерпела изменения. Существенное преобладание *B. pertussis* стало ещё более выраженным: её доля среди положительных ПЦР-результатов возросла до 98,7% (см. рис. 5). Это может свидетельствовать как о реальном усилении циркуляции данного возбудителя в популяции, так и об особенностях используемых тест-систем, ориентированных преимущественно на детекцию именно *B. pertussis*, что могло ограничить частоту обнаружения других видов. Прочие виды бордетелл в 2024 году зарегистрированы значительно реже: *B. holmesii* - 0,3%, *B. paraptussis* - 0,8%, *B. bronchiseptica* - 0,3%, что подчёркивает актуальность совершенствования молекулярно-генетических алгоритмов диагностики для повышения ее чувствительности. Если рассматривать географическое распределение положительных находок *B. pertussis*, то можно отметить, что данный патоген выявлен в 60 регионах Российской Федерации. Наиболее высокая активность по числу случаев регистрации *B. pertussis* отмечена в Свердловской области (1160 случаев), Челябинской области (1138 случаев), г. Санкт-Петербурге (944 случая), что свидетельствует о высокой диагностической настороженности. В 2 регионах количество зарегистрированных случаев минимально и ограничилось

двумя случаями в каждом субъекте. *B. paraptussis* идентифицирована в 43 субъектах Российской Федерации. *B. bronchiseptica* зарегистрирована в 32 других регионах, из них наибольшее количество положительных образцов в Самарской области, где выявлено 167 положительных случаев, и в Кемеровской области (153 случая). *B. holmesii*, менее распространённый, но потенциально клинически значимый возбудитель, идентифицирован в 17 субъектах Российской Федерации. При этом наиболее высокая частота обнаружения *B. holmesii* зафиксирована в Татарстане (382 случая) и в Москве (369 случаев). Неравномерность выявления *B. paraptussis*, *B. bronchiseptica*, *B. holmesii* связана с использованием различных ПЦР-тест-систем. Результаты анализа свидетельствуют о ведущей роли *B. pertussis* в этиологической структуре коклюшной инфекции в РФ, но также подчёркивают необходимость регулярного этиологического мониторинга других эпидемиологически значимых представителей рода *Bordetella*.

В период 2023-2024 годов на территории РФ в рамках проведения молекулярно-генетической диагностики коклюшной инфекции применялись отечественные ПЦР тест-системы (рис. 6), что в полной мере отражает стратегический вектор государственной политики, направленной на обеспечение технологического суверенитета, реализацию принципов импортозамещения и укрепление национальной биологической безопасности страны [7]. Использование исключительно российских тест-наборов демонстрирует высокий уровень готовности отечественной фармакологической и биотехнологической отрасли к оперативному обеспечению эпидемиологического мониторинга силами отечественных производителей.

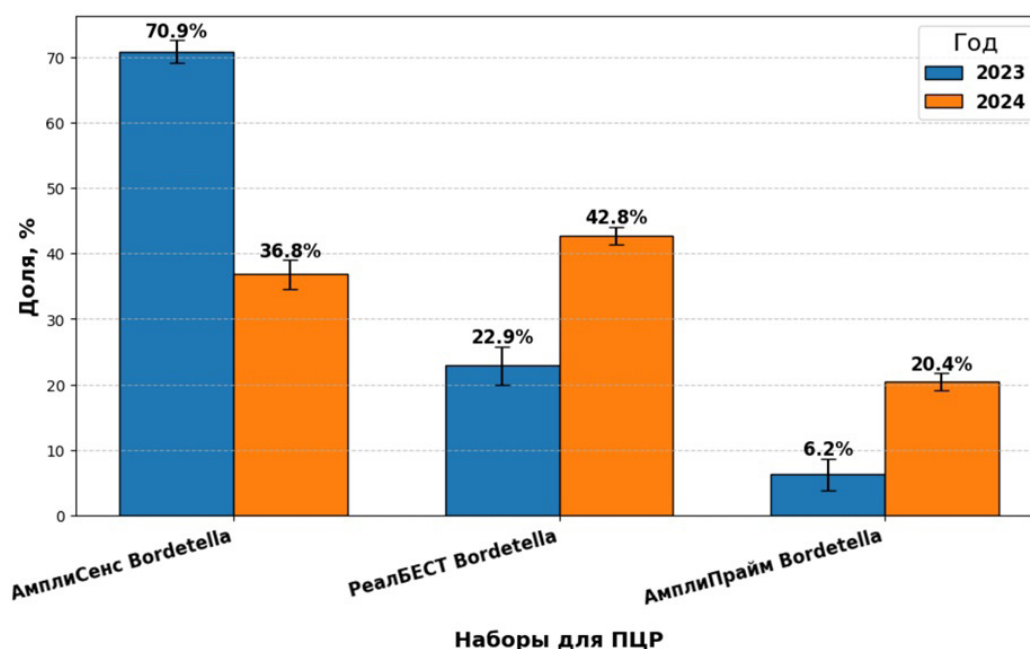


Рис. 6. Удельный вес использования отечественных ПЦР тест-систем для диагностики коклюшной инфекции.

Анализ распределения тест-систем по частоте их применения в указанный период позволил установить, что в 2023 году наибольшую долю диагностических исследований проведено с помощью набора реагентов «АмплиСенс Bordetella multi-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва), на которые приходилось 70,9% всех проведенных ПЦР-исследований. Далее по частоте применения следовал набор реагентов «РеалБест Bordetella species / B. pertussis / B. bronchiseptica» (АО «Вектор-Бест», Россия) с долей в 22,9% проведенных исследований, набор реагентов «АмплиПрайм Bordetella» (ООО «НекстБио», Россия) использовался в 6,2% случаев. В 2024 году структура распределения изменилась: наблюдалась тенденция к более равномерному использованию всех трёх наборов ПЦР реагентов. Доля «АмплиСенс Bordetella multi-FL» - 36,8%, «РеалБест Bordetella species / B. pertussis / B. bronchiseptica» - 42,8%, «АмплиПрайм Bordetella» существенно - 20,4%. Более детальное рассмотрение регионального распределения показало, что тест-система «АмплиСенс Bordetella multi-FL» применялась с наибольшей интенсивностью в 9 субъектах РФ, где число обследованных граждан превысило 2000 человек, в диапазоне от 400 до 1999 обследованных - 22 региона, до 399 обследованных - в 30 субъектах РФ, в 27 регионах данный набор реагентов не использовался. Набор реагентов «РеалБест Bordetella species / B. pertussis / B. bronchiseptica» наиболее интенсивно использовался в г. Санкт-Петербург, где с его помощью проведено свыше 14 тыс. исследований, в Кемеровской области более чем 10 тыс. исследований, в Челябинской области - 6574 исследований; в 16 субъектах страны количество ПЦР-исследований с применением этого набора реагентов варьировало от 400 до 3,000, до 400 исследований - в 21 регионе, в 47 субъектах страны данная тест-система не использовалась. Набор реагентов «АмплиПрайм Bordetella» имел наимень-

шую долю в общем объёме исследований, однако в отдельных регионах он применялся достаточно активно. Наибольшее число обследованных с помощью этого набора реагентов отмечено в г. Москве - 6199 человек, активное использование наблюдалось в 12 регионах с числом, обследованных от 500 до 3,057 человек, до 500 исследований - в 20 регионах, в 55 субъектах этот набор реагентов не использован. Полученные данные демонстрируют динамику в структуре применения ПЦР тест-систем и территориальную дифференциацию в их использовании. В перспективе подобный анализ может стать основой для оптимизации распределения диагностических ресурсов, а также для дальнейшего повышения доступности и эффективности ПЦР-диагностики по всей территории Российской Федерации.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о преобладающей роли ПЦР-диагностики в лабораторном подтверждении коклюшной инфекции в Российской Федерации в период эпидемического подъема 2023-2024 годов. Полученные данные об этиологической структуре возбудителей, особенностях применения и эффективности различных ПЦР-тест-систем предоставляют важную информацию для совершенствования системы эпидемиологического надзора, алгоритмов клинической лабораторной диагностики и профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филаева Н.А., Бабаченко И.В., Курова Н.Н. Влияние пандемии COVID-19 на эпидемиологию коклюша (обзор литературы). *Журнал инфектологии*. 2025; 17(1): 15-25. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2025-17-1-15-25>.
2. Гадуа Н.Т., Борисова А.Б., Пименова А.С., Борисова О.Ю., Петрова М.С., Шамшева О.В. и др. Выявление *Bordetella holmesii* среди больных, госпитализированных в стационар с подозрени-

- ем на коклюш или коклюшеподобные заболевания. *Журнал инфектологии*. 2019; 11(2): 45-52. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-45-52.
3. Петрова М.С., Борисова А.Б., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Шамшева О.В., Урбан Ю.Н. и др. Особенности течения коклюшеподобного заболевания, вызванного *Bordetella pertussis*. *Вопросы практической педиатрии*. 2018; 13(6): 50-7. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-6-50-57.
4. Борисова А.Б., Мурашова Е.А., Андриевская И.Ю., Пурская О.Г., Борисова О.Ю., Пименова А.С. и др. Выявление ко-инфекции, вызванной *Bordetella pertussis* и *Bordetella bronchiseptica*. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 2: 71-81. DOI: 10.51620/3034-1981-2024-2-76-81.
5. Борисова О.Ю., Андриевская И.Ю., Гадуа Н.Т. и др. Анализ лабораторной диагностики коклюшной инфекции в России в 2023 году. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(10): 548-55. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-10-548-555.
6. Пименова А.С., Борисова О.Ю., Гадуа Н.Т. и др. Применение метода ПЦР для видовой идентификации возбудителя коклюша в Российской Федерации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(1): 52-8. DOI: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-52-58.
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. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2024.
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2024.
10. Басов А.А., Высочанская С.О., Цвиркун О.В., Белова Т.Р., Адугюзелов С.Э., Жернов Ю.В. и др. Критерии оценки эпидемиологической ситуации по коклюшу в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2024; 23(2): 4-13. DOI: 10.31631/2073-3046-2024-23-1-4-13.
11. Петрова М.С., Тюрин И.Н., Борисова А.Б., Борисова О.Ю., Леонтьева Н.И., Антипьят Н.А. и др. Клиническая характеристика коклюша в период подъема заболеваемости. *Журнал инфектологии*. 2025; 17(1): 53-9. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-8-509-512.
12. Петрова М.С., Борисова А.Б., Скирда Т.А., Сметанина С.В., Базарова М.В., Борисова О.Ю. и др. Особенности клиники и диагностики коклюша у взрослых. *Инфекционные болезни*. 2020; 18(3): 104-10. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-104-110.
13. Попова О.П., Скирда Т.А., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Чабайдзе Ж.Л. и др. Коклюш у детей раннего возраста: риски неблагоприятного течения и современные подходы к профилактике. *Инфекционные болезни*. 2024; 22(1): 66-72. DOI: 10.20953/1729-9225-2024-1-66-72.
14. Бабаченко И. В., Нестерова Ю.В., Чернышова Ю.Ю., Карасев В.В., Починяева Л.М., Калисникова Е.Л. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики. *Журнал инфектологии*. 2019; 11(2): 88-96. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2.
- (literature review). *Zhurnal infektologii*. 2025; 17(1): 15-25. DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-1-15-25. (in Russian)
2. Gadua N.T., Borisova A.B., Pimenova A.S., Borisova O.Yu., Petrova M.S., Shamsheva O.V. et al. Detection of *Bordetella holmesii* among patients admitted to hospital with suspected pertussis or pertussis-like diseases. *Zhurnal infektologii*. 2019; 11(2): 45-52. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-45-52. (in Russian)
3. Petrova M.S., Borisova A.B., Aleshkin V.A., Afanasyev S.S., Shamsheva O.V., Urban Yu.N. et al. Features of the course of pertussis-like disease caused by *Bordetella pertussis*. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2018; 13(6): 50-7. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-6-50-57. (in Russian)
4. Borisova A.B., Murashova E.A., Andrievskaya I.Yu., Purskaya O.G., Borisova O.Yu., Pimenova A.S. et al. Detection of co-infection caused by *Bordetella pertussis* and *Bordetella bronchiseptica*. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2024; 2: 71-81. DOI: 10.51620/3034-1981-2024-2-76-81. (in Russian)
5. Borisova A.B., Andrievskaya I.Yu., Gadua N.T., Pimenova A.S., Chagina I.A., Mironov A.Yu. et al. Analysis of laboratory diagnostics of pertussis infection in Russia in 2023. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69(10): 548-55. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-10-548-555. (in Russian)
6. Pimenova A.S., Borisova A.B., Gadua N.T., Borisova O.Yu., Afanasev S.S., Petrova M.S. et al. PCR-based diagnosis of whooping cough in the Russian Federation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66(1): 52-8. DOI: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-52-58. (in Russian)
7. Dyatlov I.A., Mironov A.Yu., Shepelin A.P., Aleshkin V.A. The condition and tendencies of development of clinical and sanitary microbiology in the Russian Federation and problem of import substitution. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60(8): 61-5. (in Russian)
8. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2024. (in Russian)
9. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2024: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2024. (in Russian)
10. Basov A.A., Vysochanskaya S.O., Tsvirkun O.V., Belova T.R., Adugyuzelov S.E., Zhernov Yu.V. et al. Criteria for assessing the epidemiological situation of pertussis in the Russian Federation. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2024; 23(2): 4-13. DOI: 10.31631/2073-3046-2024-23-1-4-13. (in Russian)
11. Petrova M.S., Tyurin I.N., Borisova A.B., Borisova O. Yu., Leontyeva N.I., Antipyat N.A. et al. Clinical characteristics of pertussis during the period of rising incidence. *Zhurnal infektologii*. 2025; 17(1): 53-9. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-8-509-512. (in Russian)
12. Petrova M.S., Borisova A.B., Skirda T.A., Smetanina S.V., Bazarova M.V., Borisova O.Yu. et al. Features of the clinic and diagnosis of pertussis in adults. *Infektsionnye bolezni*. 2020; 18(3): 104-10. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-104-110. (in Russian)
13. Popova O.P., Skirda T.A., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Chabaidze J.L. et al. Pertussis in young children: risks of an unfavorable course and modern approaches to prevention. *Infektsionnye bolezni*. 2024; 22(1): 66-72. DOI: 10.20953/1729-9225-2024-1-66-72. (in Russian)
14. Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Chernyshova Yu.Yu., Karasev V.V., Pochinyayeva L.M., Kalisnikova E.L. Clinical and epidemiological aspects of pertussis in children in the context of mass vaccine prophylaxis. *Zhurnal infektologii*. 2019; 11(2): 88-96. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2. (in Russian)

REFERENCES

1. Filaeva N.A., Babachenko I.V., Kurova N.N. The impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of whooping cough

© КОЧЕТОВ А.Г., 2025

Кочетов А.Г.

АДМИНИСТРИРОВАНИЕ И ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ МЕР БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ. ЧАСТЬ 2. ДЕЛОПРОИЗВОДСТВО



<https://elibrary.ru/xgjcpa>

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ,
117997, Москва, Россия

Статья является продолжением публикации по исследованию системы мер биологической безопасности в медицинской лаборатории и фокусируется на разработке структурированной системы делопроизводства. На основе проведенного анализа нормативно-правовых актов предложена комплексная классификация внутренних документов медицинской лаборатории по биологической безопасности, включающая семь функциональных групп. Обоснована трёхуровневая иерархическая структура документооборота, определены вертикальные и горизонтальные взаимосвязи между группами документов и разработана система каскадного согласования. Уделено внимание интеграции стандартных операционных процедур в систему документооборота. Представлена функционально-структурная модель документооборота биологической безопасности, объединяющая традиционные подходы к управлению документацией с современными информационными технологиями. Предложенная система делопроизводства может служить типовым решением для медицинских лабораторий различного профиля и уровня биобезопасности.

Ключевые слова: биологическая безопасность; медицинская лаборатория; документооборот; система делопроизводства; классификация документов; стандартные операционные процедуры; функционально-структурная модель; согласование документов

Для цитирования: Кочетов А.Г. Администрирование и документирование системы мер биологической безопасности в медицинской лаборатории. Часть 2. Делопроизводство. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(9): 644-656.
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-644-656>
EDN: XGJCPA

Для корреспонденции: Кочетов Анатолий Глебович, проф., д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации и медицинской химии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; e-mail: kochetov.lab@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.04.2025
Принята к печати 14.06.2025
Опубликовано 25.08.2025

Kochetov A.G.

ADMINISTRATION AND DOCUMENTATION OF BIOLOGICAL SAFETY MEASURES SYSTEM IN MEDICAL LABORATORY. PART 2. RECORDS MANAGEMENT

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian

This article is a continuation of the publication on the study of biological safety measures in medical laboratories and focuses on developing a structured record management system. Based on the analysis of regulatory legal acts, a comprehensive classification of internal documents of a medical laboratory for biological safety is proposed, including seven functional groups. A three-level hierarchical structure of document flow is substantiated, vertical and horizontal relationships between document groups are defined, and a cascade approval system is developed. The integration of standard operating procedures into the document management system is addressed. A functional-structural model of biological safety document management is presented, combining traditional approaches to document management with modern information technologies. The proposed record management system can serve as a standard solution for medical laboratories of various profiles and biosafety levels.

Key words: biological safety; medical laboratory; document flow; record management system; document classification; standard operating procedures; functional-structural model; document approval

For citation: Kochetov A.G. Administration and documentation of biological safety measures in medical laboratory settings. Part 2. Records management. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(9): 644-656 (in Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-9-644-656>
EDN: XGJCPA

For correspondence: Kochetov Anatoly Glebovich, Professor, MD, PhD, Professor of the Department of Pharmacology at the Institute of Pharmacy and Medicinal Chemistry, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; e-mail: kochetov.lab@yandex.ru

Information about author:

Kochetov A.G., <https://orcid.org/0000-0003-3632-291X>.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

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

Received 02.04.2025
Accepted 14.06.2025
Published 25.08.2025

Введение. В предыдущем исследовании [1] проведен комплексный анализ федеральных нормативно-правовых актов, регламентирующих биологическую безопасность в медицинских лабораториях, и обоснованы обязательные элементы системы документооборота для обеспечения соответствия требованиям законодательства. На основе проведенного анализа нормативно-правовых актов определены необходимые внутренние документы по биологической безопасности медицинской лаборатории и разработан алгоритм администрирования принятия решений и контроля в организации.

Практическая реализация выявленных требований к документообороту требует создания структурированной системы делопроизводства, обеспечивающей эффективное управление документами на всех этапах их жизненного цикла. Современные медицинские лаборатории сталкиваются с необходимостью одновременного ведения значительного объема документации различного назначения: от политик и процедур до журналов учета и протоколов контроля [2].

Традиционные системы делопроизводства медицинских организаций, ориентированные преимущественно на клиническую документацию, зачастую не учитывают специфику требований биологической безопасности в лаборатории и не обеспечивают системного подхода к управлению соответствующей документацией [2-4]. Это создает риски несоответствия требованиям надзорных органов и может негативно влиять на результативность системы управления биологическими рисками.

Динамичное развитие нормативной базы в области биологической безопасности требует создания гибкой системы делопроизводства, способной оперативно адаптироваться к изменениям законодательства и обеспечивать своевременную актуализацию внутренней документации лаборатории [5].

Актуальность проблемы усиливается необходимостью интеграции требований различных регулирующих органов (Роспотребнадзор, Росздравнадзор, Минздрав России) в рамках единой системы документооборота, требующей разработки специализированных подходов к классификации, структурированию и управлению документами по биологической безопасности с учётом особенностей лабораторных процессов.

Цель исследования заключалась в разработке структурированной системы делопроизводства медицинских лабораторий в области биологической безопасности, основанной на классификации внутренних документов, определении их взаимосвязей и порядка согласования для обеспечения эффективного исполнения требований федерального законодательства.

В рамках достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- провести классификацию внутренних документов медицинской лаборатории по биологической безопасности с учетом их функционального назначения и иерархии;
- определить взаимосвязи между различными группами документов и установить порядок их согласования;
- предложить модель организации документооборота, обеспечивающую контролируемость и прослеживаемость всех процессов.

Материал и методы. Исследование основывалось

на результатах предыдущего анализа нормативно-правовых актов в области биологической безопасности [1]. В качестве исходных данных использован перечень обязательных документов медицинской лаборатории, выявленный при анализе требований федерального законодательства.

Методологической основой исследования послужили принципы теории документоведения и делопроизводства, адаптированные к специфике медицинских организаций и требованиям биологической безопасности [6-12]. Методы исследования: системно-структурный анализ документооборота, метод функционального моделирования, сравнительный анализ практик делопроизводства, метод экспертных оценок, логико-структурный метод.

Результаты и обсуждение

Классификация внутренних документов медицинской лаборатории по биологической безопасности с учетом их функционального назначения и иерархии

Методологические основы классификации. Классификация внутренних документов медицинской лаборатории по биологической безопасности проведена с использованием принципов функционального назначения, иерархической структуры управления и жизненного цикла документооборота [10]. При разработке классификационной системы учитывались требования федерального законодательства, специфика лабораторной деятельности и необходимость обеспечения эффективного управления биологическими рисками.

Функциональное назначение документов определяется их ролью в системе обеспечения биологической безопасности: стратегическое планирование, оперативное управление, контроль и мониторинг, документирование результатов. Иерархическая структура отражает уровни принятия решений в организации и степень детализации требований. Принцип жизненного цикла учитывает этапы создания, использования, актуализации и архивирования документов. В соответствии с вышеуказанным предлагается перечень обязательных внутренних документов, структурированный по группам: политики и стратегии, нормативно-распорядительные документы, процедуры и инструкции, планы и программы, документы учета и контроля, протоколирование и отчетность, информационно-справочные материалы.

1. Стратегические и политические документы.

Документы данной группы формируют идеологическую и стратегическую основу системы биологической безопасности лаборатории. Они определяют принципы деятельности организации, декларируют приверженность руководства обеспечению безопасности и устанавливают общие направления развития системы управления биологическими рисками.

В состав группы входят политика в области биологической безопасности и Стратегические и оперативные планы развития лаборатории.

1.1. Политика в области биологической безопасности. основополагающий документ, отражающий приверженность руководства организации принципам обеспечения биологической безопасности. Разрабатывается на основе принципов, изложенных в Указе Президента № 97, и должен учитывать специфику деятельности конкретной медицинской организации. До-

кумент утверждается на высшем уровне руководства и подлежит регулярному пересмотру с учетом изменений в законодательстве и развития организации.

1.2. Стратегические и оперативные планы развития лаборатории. Планы, дополненные мероприятиями по ключевым направлениям биологической безопасности: совершенствование нормативной базы, расширение диагностических возможностей, разработка планов реагирования на чрезвычайные ситуации, реализация программ повышения квалификации персонала. Каждое направление должно содержать конкретные цели, временные рамки, ответственных исполнителей и измеримые показатели результативности.

Особенности управления документами группы: утверждение на уровне руководителя организации, длительный срок действия (обычно 3-5 лет), обязательное согласование с профильными подразделениями, регулярный мониторинг выполнения и актуализация.

II. Нормативно-распорядительные документы. Данная группа включает документы, устанавливающие конкретные требования к организации работ по биологической безопасности, распределение ответственности между подразделениями и должностными лицами, порядок выполнения специфических процедур.

В состав группы входят приказы по биологической безопасности, положения и регламенты.

2.1. Приказы по биологической безопасности:

- Приказ о назначении ответственных лиц за биологическую безопасность;
- Приказ о создании комиссии по контролю соблюдения требований биологической безопасности (КББ);
- Приказы о допуске персонала к работе с ПБА (обновляются каждые два года согласно СанПиН 3.3686-21);
- Приказы о порядке проведения инструктажей по биологической безопасности;
- Приказы о разделении лабораторного пространства на функциональные зоны.

2.2. Положения и регламенты:

- Положение о производственном контроле биологической безопасности;
- Положение о комиссии по биологической безопасности;
- Регламент взаимодействия с контролирующими органами;
- Положение об организации обучения персонала по биологической безопасности.

Особенности управления документами группы: разработка на основе требований федерального законодательства, обязательное юридическое согласование, четкое определение сроков действия и порядка пересмотра, доведение до сведения всех заинтересованных сотрудников.

III. Процедурные и методические документы. Процедурные документы детализируют порядок выполнения конкретных операций и процессов, связанных с обеспечением биологической безопасности. Они служат практическим руководством для персонала лаборатории и обеспечивают стандартизацию подходов к выполнению работ.

В состав группы входят инструкции по биологической безопасности, процедуры управления рисками, процедуры экстренного реагирования, схемы организации лабораторного пространства.

3.1. Инструкции по биологической безопасности:

- Инструкция по биологической безопасности для конкретных видов работ с ПБА;
- Инструкции по работе с различными типами биоматериала;
- Инструкции по дезинфекционным мероприятиям;
- Инструкции по предстерилизационной очистке и стерилизации;
- Инструкции по предотвращению перекрестной контаминации при ПЦР-анализе;
- Инструкции по утилизации отходов различных классов опасности.

3.2. Процедуры управления рисками:

- Процедура идентификации и оценки биологических рисков;
- Процедура мониторинга биологических рисков;
- Процедура управления изменениями в системе биобезопасности;
- Процедура внутреннего аудита системы биологической безопасности;

3.3. Процедуры экстренного реагирования:

- Процедура экстренного уведомления контролирующих органов;
- Процедура информирования об аварийных ситуациях;
- Алгоритмы действий при различных типах аварий;
- Процедура эвакуации персонала при чрезвычайных ситуациях.

3.4. Схемы организации лабораторного пространства:

- Схемы зонирования лаборатории, отражающие потоки движения персонала, материалов и отходов;
- Планы размещения оборудования биологической безопасности;
- Схемы эвакуационных путей при чрезвычайных ситуациях.

Особенности управления документами группы: детальная проработка каждого этапа процесса, обязательное обучение персонала перед внедрением, регулярная проверка актуальности и эффективности, возможность оперативной корректировки на основе практического опыта.

IV. Планы и программы. Документы данной группы определяют систематический подход к обеспечению биологической безопасности через планирование профилактических, контрольных и образовательных мероприятий. Они обеспечивают проактивный характер системы управления рисками.

В состав группы входят планы обеспечения безопасности, программы контроля и мониторинга, образовательные программы.

4.1. Планы обеспечения безопасности:

- План ликвидации аварий при работе с ПБА (с обязательными ежегодными тренировочными занятиями);
- Планы мероприятий по действиям в чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера;
- Планы профилактических мероприятий по предупреждению инфекционных заболеваний;
- Планы противозидемических мероприятий.

4.2. Программы контроля и мониторинга:

- Программа производственного контроля за соблюдением санитарно-эпидемиологических требований;

- Программа мониторинга биологических рисков;
- Программа контроля качества дезинфекционных мероприятий;

– Программа контроля эффективности инженерно-технических систем биобезопасности.

4.3. Образовательные программы:

– Программа обучения персонала по биологической безопасности;

– Программа гигиенического воспитания и обучения;

– Программы повышения квалификации по специфическим вопросам биобезопасности;

– Программы адаптации новых сотрудников.

Особенности управления документами группы: разработка на основе анализа рисков и потребностей организации, установление четких временных рамок и ответственных исполнителей, регулярный мониторинг выполнения и оценка эффективности, корректировка на основе результатов анализа и изменений внешних условий.

V. Учетно-контрольные документы. Документы данной группы обеспечивают фиксацию фактических данных о состоянии биологической безопасности, выполнении контрольных мероприятий и соблюдении установленных требований. Они служат доказательной базой при проверках и основой для анализа эффективности системы.

В состав группы входят журналы учета и контроля, журналы специального назначения, реестры и каталоги.

5.1. Журналы учета и контроля:

– Журнал учета инфекционных заболеваний (с возможностью ведения в электронном формате);

– Журнал учета движения патогенных биологических агентов (ПБА);

– Журнал регистрации инструктажа по биологической безопасности на рабочем месте;

– Журнал контроля контаминации между зонами ПЦР-лаборатории;

– Журнал контроля эффективности работы автоклава;

– Журнал контроля работы бактерицидных облучателей;

– Журнал учета и контроля приготовления рабочих растворов дезинфицирующих средств.

5.2. Журналы специального назначения:

– Журнал регистрации аварий при работе с ПБА;

– Журнал регистрации проведения тренировочных занятий по ликвидации аварий;

– Журнал учета проведения генеральных уборок;

– Журнал термометрии сотрудников;

– Журнал учета и выдачи ключей от помещений «разной» зоны.

5.3. Реестры и каталоги:

– Реестр биологических рисков;

– Реестр применимых нормативных актов;

– Словарь терминов биологической безопасности;

– Каталог форм документов системы биобезопасности.

Особенности управления документами группы: ведение в режиме реального времени, обеспечение сохранности и конфиденциальности данных, регулярное резервное копирование электронных журналов, установление сроков хранения в соответствии с требованиями

ями законодательства.

Набор необходимых журналов определяется организацией самостоятельно в зависимости от специфики деятельности, используемых методов и оборудования, уровня биологической опасности и результатов оценки рисков.

Оформление большинства журналов не регламентировано, кроме некоторых стандартизированных форм, установленных в:

– СП 3.3686-21 - форма журнала регистрации инструктажа по биобезопасности (приложение 3);

– СанПиН 2.1.3684-21 - формы технологических журналов учета отходов классов Б и В (приложения 1 и 2) [13];

– Журналы в рамках санитарно-эпидемиологического нормирования по дезинфектологии (дезинфекция, дезинсекция, дератизация, стерилизация) [14].

Формы остальных журналов разрабатываются организацией самостоятельно с учетом специфики деятельности и необходимости фиксации всех значимых параметров контроля.

VI. Протоколы и отчеты. Документы данной группы фиксируют результаты выполнения контрольных, аналитических и оценочных процедур. Они обеспечивают документальное подтверждение соответствия требованиям и служат основой для принятия управленческих решений.

В состав группы входят протоколы контроля, документы по результатам аварий, аналитические документы.

6.1. Протоколы контроля:

– Протокол проверки защитной эффективности боксов микробиологической безопасности;

– Протоколы производственного контроля инженерно-технических систем биобезопасности;

– Протоколы исследований сточных вод;

– Протоколы контроля качества предстерилизационной очистки;

– Протоколы валидации ПЦР-систем для работы с ПБА.

6.2. Документы по результатам аварий:

– Письменные объяснения руководителя подразделения и пострадавших при авариях;

– Докладные записки председателя КББ руководителю организации;

– Акты расследования аварийных ситуаций;

– Отчеты о мероприятиях по ликвидации последствий аварий.

6.3. Аналитические документы:

– Отчеты о результатах внутренних аудитов системы биобезопасности;

– Анализ эффективности мер биологической безопасности;

– Отчеты о выполнении программ обучения персонала;

– Сводные отчеты о состоянии биологической безопасности в организации.

Особенности управления документами группы: строгое соблюдение установленных форматов и сроков подготовки, обязательное согласование с заинтересованными подразделениями, использование результатов для корректировки системы управления, обеспечение доступности для контролирующих органов.

VII. Справочно-информационные документы

Документы данной группы содержат вспомогательную информацию, необходимую для эффективного функционирования системы биологической безопасности. Они обеспечивают информационную поддержку принятия решений и выполнения процедур.

В состав группы входят справочные материалы и информационные документы.

7.1. Справочные материалы:

– Схемы, утвержденные руководителем подразделения, отражающие потоки движения персонала, материалов и отходов;

– Карты рисков для различных видов лабораторной деятельности;

– Справочники по свойствам ПБА;

– Каталоги средств индивидуальной защиты и их применения.

7.2. Информационные документы:

– Памятки для персонала по действиям в экстренных ситуациях;

– Информационные листки о новых требованиях законодательства;

– Методические рекомендации по применению дезинфицирующих средств;

– Инструкции по эксплуатации специального оборудования биобезопасности.

Особенности управления документами группы: регулярная актуализация в соответствии с изменениями в технологиях и требованиях, обеспечение доступности для всех заинтересованных сотрудников, контроль актуальности справочной информации, интеграция с системой обучения персонала.

Интеграция стандартных операционных процедур в классификацию документов системы биологической безопасности. Уточнение правовой природы.

Анализ нормативной базы показывает, что прямое требование к разработке именно стандартных операционных процедур (СОПов) отсутствует в основных документах по биологической безопасности. СП 3.3686-21, ГОСТ Р 52905-2023, ГОСТ Р 53079.4-2008 устанавливают требования к наличию документированных процедур без конкретизации их формата. Обязательность СОПов как специфической формы документирования возникает при внедрении системы менеджмента качества в соответствии с ГОСТ Р ИСО 15189-2024 для аккредитованных лабораторий. Для неаккредитованных лабораторий СОПы представляют собой добровольный инструмент стандартизации процессов и обеспечения качества деятельности.

Модификация группы III «Процедурные и методические документы». Группа III в соответствии с вышеизложенным должна быть дополнена подразделением на обязательные документированные процедуры с приоритетными СОПами и добровольные СОПы, детализирующие эти процедуры.

3.1. Обязательные документированные процедуры (в любой форме):

– Процедуры дезинфекции и стерилизации (требование п. 63-65, 70-72 СП 3.3686-21);

– Процедуры использования средств индивидуальной защиты (требование п. 49-52 СП 3.3686-21);

– Процедуры обращения с медицинскими отходами (требование п. 66-67 СП 3.3686-21);

– Процедуры уборки и санитарной обработки помещений (требование п. 63 СП 3.3686-21);

– Процедуры перемещения между функциональными зонами (требование п. 47-48 СП 3.3686-21).

3.2. Приоритетные СОПы (для стандартизации обязательных процедур):

– СОП по дезинфекции объектов и поверхностей;

– СОП по использованию средств индивидуальной защиты;

– СОП по обращению с медицинскими отходами;

– СОП по уборке помещений различных функциональных зон;

– СОП по переходу между зонами лаборатории.

3.3. Дополнительные СОПы (по решению организации):

– СОП по действиям при аварийных ситуациях с биологическим материалом;

– СОП по отбору проб для контроля эффективности дезинфекции;

– СОП по работе с конкретными группами ПБА;

– СОП по калибровке и техническому обслуживанию оборудования биобезопасности;

– СОП по проведению внутреннего аудита системы биобезопасности.

Взаимосвязь между процедурами и СОПами. СОПы по сути своей выполняют функцию детализации документированных процедур, в том числе обязательных, обеспечивая пошаговые алгоритмы выполнения операций. Инструкция по дезинфекции может устанавливать общие требования и принципы, а СОП по дезинфекции детализировать конкретную последовательность действий для различных объектов и ситуаций. Такой подход позволяет соблюсти нормативные требования через обязательные процедуры и одновременно обеспечить высокое качество выполнения работ через детализированные СОПы.

Критерии принятия решения о разработке СОПов. Решение о разработке СОПов рекомендуется основывать на анализе следующих факторов: частота выполнения процедуры и количество задействованного персонала, сложность процедуры и количество критических контрольных точек, последствия ошибок при выполнении процедуры для биологической безопасности, требования системы менеджмента качества при наличии аккредитации, потребности в стандартизации действий различных сотрудников [15].

Особенности для аккредитованных лабораторий. Для лабораторий, аккредитованных в соответствии с ГОСТ Р ИСО 15189, разработка СОПов становится обязательным требованием системы менеджмента качества. В этом случае все приоритетные СОПы должны быть разработаны и документально оформлены в соответствии с требованиями стандарта, а их актуализация должна проводиться в рамках процессов непрерывного улучшения системы качества.

Интеграция с существующими группами документов. СОПы в соответствии с хронологией процесса управления биологической безопасностью, представленной в первой части статьи, интегрируются с другими группами документов следующим образом: с группой I через реализацию политики биологической безопасности на операционном уровне, с группой II через детализацию требований приказов и положений

в конкретные алгоритмы действий, с группой IV через обеспечение выполнения планов и программ биобезопасности, с группой V через определение порядка документирования результатов выполнения процедур, с группой VI через предоставление данных для анализа эффективности мероприятий биобезопасности.

Такой подход обеспечивает гибкость системы документооборота, что позволяет выбирать оптимальный уровень детализации процедур в зависимости от специфики, требований нормативных актов и целей обеспечения качества деятельности в организации.

Трёхуровневая структура документов биологической безопасности. Предложенная в первой части статьи классификация уровней документооборота основывается на четкой иерархической структуре, где документы вышестоящих уровней определяют требования для документов нижестоящих уровней.

Стратегический уровень, включающий стратегические и политические документы, нормативно-распорядительные документы, определяет общие принципы деятельности организации в области биологической безопасности и устанавливает организационную структуру системы управления рисками. На этом уровне формируется идеологическая основа всей системы и принимаются ключевые управленческие решения о распределении ответственности и полномочий.

Тактический уровень, охватывающий процедурные и методические документы, а также планы и программы, детализирует процедуры выполнения конкретных операций и планирует систематические мероприятия по обеспечению биологической безопасности. Документы этого уровня переводят стратегические решения в практические алгоритмы действий и обеспечивают методическую основу для повседневной деятельности лаборатории. Они устанавливают конкретные требования к выполнению процессов и определяют критерии их эффективности.

Операционный уровень, включающий учетно-контрольные документы, протоколы и отчеты, справочно-информационные документы, обеспечивает практическую реализацию установленных требований и осуществляет контроль их соблюдения. На этом уровне происходит фиксация фактических данных о состоянии биологической безопасности, документирование результатов контрольных мероприятий и накопление информационной базы для анализа эффективности системы. Документы операционного уровня служат основой для обратной связи и корректировки решений, принимаемых на вышестоящих уровнях.

Такая трехуровневая структура обеспечивает последовательность и согласованность всей системы документооборота, создавая логическую цепочку от стратегических решений до их практической реализации. Иерархический принцип организации позволяет оперативно адаптировать документы к изменениям в законодательстве и практике работы лаборатории, поскольку позволяет проследить взаимосвязи между различными элементами системы биологической безопасности и оценить полноту выполнения нормативных

требований.

Взаимосвязи между различными группами документов и порядок их согласования. Система внутренних документов по биологической безопасности представляет собой сложную иерархическую структуру с множественными горизонтальными и вертикальными связями. Взаимосвязи между группами документов определены с учётом принципов подчинения, взаимного дополнения и функциональной зависимости [6].

Вертикальные (иерархические) взаимосвязи. Система документооборота традиционно строится на принципе иерархической подчиненности, где документы верхних уровней определяют содержание и направления разработки документов нижестоящих уровней. Стратегические и политические документы служат основополагающими для всех остальных групп документов системы биологической безопасности. Политика в области биологической безопасности определяет общие принципы и подходы, которые должны быть последовательно отражены во всех последующих документах организации. Стратегические планы развития лаборатории формируют долгосрочные цели и приоритеты деятельности, которые затем конкретизируются в нормативно-распорядительных документах и детализируются в операционных процедурах.

Нормативно-распорядительные документы занимают промежуточное положение в иерархии, конкретизируя стратегические решения и создавая организационно-правовую основу для разработки процедур, планов и контрольных мероприятий. Приказы о назначении ответственных лиц за биологическую безопасность определяют конкретных субъектов, которые в дальнейшем будут фигурировать в процедурах управления рисками и журналах учета контрольных мероприятий. Положения о комиссиях по биологической безопасности устанавливают общий порядок их работы, который затем детализируется в соответствующих регламентах и процедурах принятия решений.

Процурные и методические документы определяют конкретные алгоритмы действий и технологические требования, результаты выполнения которых систематически фиксируются в учетно-контрольных документах и периодически обобщаются в виде протоколов и отчетов. Инструкции по биологической безопасности для конкретных видов работ устанавливают детальные требования к ведению журналов контроля и мониторинга, процедуры управления биологическими рисками определяют структуру и содержание отчетов о состоянии биобезопасности в организации. Аналогичным образом, планы и программы устанавливают систематические мероприятия по обеспечению биологической безопасности, выполнение которых документируется в соответствующих журналах учета и периодически обобщается в протоколах контрольных мероприятий. Программа производственного контроля определяет конкретные виды контрольных мероприятий, их периодичность и соответствующие формы документирования результатов.

Горизонтальные (функциональные) взаимосвязи. Наряду с вертикальными связями, в системе документооборота существуют горизонтальные взаимосвязи между группами документов одного иерархического уровня, взаимно дополняющими и усиливающими друг

друга. Процедурные документы и планы с программами представляют собой взаимодополняющие элементы операционного управления: процедуры определяют технологию выполнения работ («как делать»), а планы и программы устанавливают временные параметры и объемы мероприятий («когда и в каком объеме делать»). Инструкция по проведению дезинфекционных мероприятий устанавливает детальный алгоритм действий персонала, а программа производственного контроля определяет периодичность проведения дезинфекции, объем контрольных мероприятий и критерии оценки их эффективности.

Учетно-контрольные документы и протоколы с отчетами представляют собой первичную и аналитическую формы документирования результатов деятельности по обеспечению биологической безопасности. Данные, систематически фиксируемые в журналах учета и контроля, служат информационной основой для составления сводных отчетов, аналитических документов и принятия управленческих решений по совершенствованию системы биобезопасности. Эта взаимосвязь обеспечивает преемственность информации и возможность ретроспективного анализа эффективности принятых мер.

Протоколы и отчеты, содержащие результаты анализа функционирования системы биологической безопасности, используются для регулярной актуализации справочно-информационных документов. Результаты анализа эффективности мер биобезопасности, выявленные в ходе внутренних аудитов недостатки или изменения в характере биологических рисков могут потребовать корректировки карт рисков, обновления справочных материалов или пересмотра методических рекомендаций для персонала. Такая обратная связь обеспечивает актуальность и практическую применимость справочно-информационных материалов.

Порядок согласования документов. Порядок согласования документов в системе биологической безопасности медицинской лаборатории основывается на предлагаемом авторском комплексе взаимосвязанных принципов, обеспечивающих качество, законность и эффективность разрабатываемых документов, который логически сформирован на основании изучения главы IV Примерной инструкции по делопроизводству в государственных организациях «Согласование проектов документов. Подписание (утверждение) проектов документов» [16].

Иерархический принцип предполагает, что документы вышестоящих уровней управления согласовываются на более высоком уровне организационной структуры, что обеспечивает соответствие документов стратегическим целям организации и полномочиям лиц, принимающих управленческие решения. Этот принцип гарантирует, что стратегические и политические документы рассматриваются руководством организации, нормативно-распорядительные документы согласовываются на уровне заместителей руководителей, а операционные документы могут утверждаться руководителями подразделений.

Принцип компетентности требует обязательного участия в процессе согласования подразделений и специалистов, обладающих необходимой экспертизой в области, которой касается разрабатываемый доку-

мент. Это означает, что документы по биологической безопасности должны согласовываться с эпидемиологами, микробиологами, специалистами по инфекционному контролю и другими профильными экспертами, способными оценить техническую корректность и практическую применимость предлагаемых решений. Данный принцип особенно важен для процедурных и методических документов, где требуется глубокое понимание специфики лабораторных процессов и требований биологической безопасности.

Принцип заинтересованности обеспечивает участие в согласовании всех подразделений и должностных лиц, деятельность которых прямо или косвенно затрагивается содержанием разрабатываемого документа. Этот принцип предотвращает создание документов, которые могут быть неприменимы на практике в виду отсутствия учета особенностей работы различных подразделений или создания конфликтов между различными направлениями в деятельности организации. Инструкция по обращению с медицинскими отходами должна согласовываться не только с лабораторными подразделениями, но и с хозяйственной службой, отделом охраны труда и другими заинтересованными службами.

Принцип правовой экспертизы устанавливает обязательность юридической проверки документов, имеющих нормативный характер для организации, что обеспечивает их соответствие действующему законодательству и предотвращает возникновение правовых рисков. Юридическая экспертиза особенно важна для политических документов, приказов, положений и других нормативно-распорядительных актов, устанавливающих права, обязанности и ответственность персонала, и определяющих взаимодействие с внешними организациями и контролирующими органами. Этот принцип предполагает проверку корректности использования правовой терминологии и соответствия документов требованиям федерального законодательства в области биологической безопасности.

Уровни согласования документов. Реализация указанных принципов на практике требует дифференцированного подхода к определению согласования для различных групп документов с учетом их функционального назначения, степени воздействия на деятельность организации и требований к компетентности участников процесса согласования, что непосредственно влияет на согласование по уровням управления. Этот подход продемонстрирован в табл. 1 и 2.

Анализ нормативной базы показывает, что временные параметры согласования документов по биологической безопасности не имеют конкретных нормативных оснований в федеральном законодательстве. ФЗ о ББ устанавливает общие требования к системе документооборота, но не определяет конкретных сроков разработки и согласования внутренних документов медицинских организаций. Аналогичным образом, СанПиН 3.3686-21 не содержит временных нормативов для процедур документооборота в области биологической безопасности. ГОСТ Р ИСО 15189-2024, устанавливающий требования к качеству и компетентности медицинских лабораторий, требует обеспечения своевременной актуализации документов системы менеджмента качества, однако не указывает конкретных временных рамок для этого процесса.

Таблица 1

Уровни согласования документов по группам

Группа документов	Разработка	Согласование	Утверждение	Правовое основание
I. Стратегические и политические документы	Профильные подразделения при участии руководства	Все заместители руководителя	Руководитель организации	Устав организации
		Главные специалисты		Положения о подразделениях
		Юридическая служба		
II. Нормативно-распорядительные документы	Ответственные подразделения по профилю деятельности	Заинтересованные подразделения	Руководитель организации или уполномоченные заместители	Трудовое законодательство
		Служба управления персоналом		Федеральные требования по биобезопасности
		Юридическая служба		
III. Процедурные и методические документы	Профильные специалисты подразделений	Руководители подразделений	Руководители подразделений или заместители руководителя организации	Требования СанПиН
		Служба качества		ГОСТы
		При необходимости внешние эксперты		Профессиональные стандарты
IV. Планы и программы	Ответственные исполнители совместно с планово-экономическими службами	Руководители заинтересованных подразделений	Заместители руководителя по профилю деятельности	Требования к планированию деятельности медицинских организаций
		Финансовая служба		
V. Учетно-контрольные документы	Непосредственные исполнители работ	Руководители подразделений	Руководители подразделений	Требования к документированию процессов
		При необходимости служба качества		Архивное законодательство
VI. Протоколы и отчеты	Ответственные исполнители	Руководители подразделений	В зависимости от назначения документа	Требования контролирующих органов
		При необходимости вышестоящие руководители		Внутренние регламенты
VII. Справочно-информационные документы	Профильные специалисты	Руководители подразделений	Руководители подразделений	Требования к информационному обеспечению деятельности

Таблица 2

Особенности согласования по уровням управления

Уровень управления	Группы документов	Ключевые участники согласования	Критерии согласования
Стратегический	I, II	Руководитель организации	Соответствие стратегическим целям
		Заместители руководителя	Правовая корректность
		Юридическая служба	Ресурсное обеспечение
Тактический	III, IV	Заместители руководителя	Практическая применимость
		Руководители подразделений	Соответствие стандартам
		Служба качества	Интеграция с существующими процессами
Операционный	V, VI, VII	Руководители подразделений	Удобство использования
		Непосредственные исполнители	Полнота информации
			Соответствие рабочим процессам

Анализ нормативной базы показывает, что временные параметры согласования документов по биологической безопасности не имеют конкретных нормативных оснований в федеральном законодательстве. ФЗ о ББ устанавливает общие требования к системе документооборота, но не определяет конкретных сроков разработки и согласования внутренних документов медицинских организаций. Аналогичным образом, СанПиН 3.3686-21 не содержит временных нормативов для процедур документооборота в области биологической безопасности. ГОСТ Р ИСО 15189-2024, устанавливающий требования к качеству и компетентности медицинских лабораторий, требует обеспечения

своевременной актуализации документов системы менеджмента качества, однако не указывает конкретных временных рамок для этого процесса.

Отсутствие прямого нормативного регулирования означает, что конкретные сроки разработки документов по биобезопасности, нормативы времени на согласование различных типов документов и обязательная периодичность их пересмотра остаются в компетенции самих медицинских организаций. В качестве ориентиров для определения временных параметров могут использоваться общие требования к документообороту, установленные в других сферах правового регулирования. Федеральный закон «Об организации предоставления

государственных и муниципальных услуг»¹ устанавливает максимальные сроки рассмотрения документов до тридцати дней, а Трудовой кодекс Российской Федерации² определяет временные рамки для ознакомления работников с локальными нормативными актами, инструкции по применению Перечня типовых управленческих архивных документов устанавливают сроки хранения документов [17].

Практическую основу для установления временных параметров могут составлять внутренние регламенты документооборота медицинских организаций, положения о системах менеджмента качества и накопленный опыт аккредитованных лабораторий. Дополнительными источниками могут служить методические рекомендации профессиональных ассоциаций и лучшие практики организации документооборота в сфере здравоохранения. Все эти источники носят рекомендательный

характер и не создают обязательных требований для конкретных организаций. Наиболее корректным подходом является установление временных параметров согласования документов внутренними регламентами каждой организации с учетом сложности разрабатываемых документов, количества участников процесса согласования, специфики деятельности конкретной медицинской организации и требований действующей системы менеджмента качества. Такой подход позволяет обеспечить оптимальное соотношение между качеством разрабатываемых документов и оперативностью их внедрения в практическую деятельность, учесть индивидуальные особенности организационной структуры и процессов управления каждой медицинской организации. Рекомендации по времени согласования, основанные на собственном практическом опыте, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Временные параметры согласования по группам документов

Группа документов	Срок разработки	Срок согласования	Периодичность пересмотра
I. Стратегические и политические	30-45 дней	15-20 дней	3-5 лет
II. Нормативно-распорядительные	15-30 дней	10-15 дней	По мере необходимости
III. Процедурные и методические	10-20 дней	5-10 дней	1-2 года
IV. Планы и программы	20-30 дней	10-15 дней	Ежегодно
V. Учетно-контрольные	5-10 дней	3-5 дней	По мере необходимости
VI. Протоколы и отчеты	3-7 дней	2-3 дня	Не применимо
VII. Справочно-информационные	5-15 дней	3-5 дней	По мере актуализации

Предлагаемые временные параметры согласования наглядно демонстрируют различия в подходах к согласованию документов разных групп и позволяют быстро определить необходимое время согласования процедуры для конкретного типа документа.

Алгоритм каскадного согласования. Процесс согласования документов по биологической безопасности представляет собой, как и в других сферах деятельности, последовательную систему этапов, обеспечивающих качественную разработку и эффективное внедрение документов в практическую деятельность медицинской организации [16]. Инициация разработки документа происходит при возникновении потребности в создании нового или пересмотре существующего документа, что может быть обусловлено изменениями в федеральном законодательстве, результатами внутренних или внешних аудитов системы биологической безопасности, анализом эффективности действующих процедур или изменениями в организационной структуре и характере деятельности медицинской организации. Каждое из этих оснований требует тщательного анализа для определения объема и характера необходимых изменений в документообороте.

Определение взаимосвязей разрабатываемого до-

кумента с существующей системой документооборота является критически важным этапом, предшествующим непосредственной разработке. На этом этапе проводится комплексный анализ, в ходе которого выявляются документы, требования которых должны быть обязательно учтены при разработке нового документа, определяются существующие документы, которые требуют корректировки после утверждения нового документа, устанавливается круг подразделений и должностных лиц, которые должны участвовать в процессе согласования исходя из своей компетенции и степени заинтересованности в результатах разработки.

Последовательность согласования включает четыре взаимосвязанных стадии, каждая из которых имеет специфические задачи и критерии оценки. Техническое согласование предполагает проверку соответствия разрабатываемого документа требованиям вышестоящих документов системы, оценку его практической применимости в условиях конкретной медицинской организации и анализ ресурсного обеспечения предлагаемых мероприятий. Экспертное согласование включает профессиональную экспертизу содержания документа специалистами соответствующего профиля, оценку соответствия предлагаемых решений лучшим практикам в области биологической безопасности и проверку полноты охвата всех существенных вопросов в рамках предмета регулирования документа.

Правовое согласование обеспечивает проверку соответствия документа действующему законодательству, анализ корректности использования правовых формулировок и терминологии, оценку потенциальных рисков правового характера, которые могут возникнуть при практическом применении документа. Управлен-

¹ Федеральный закон от 27.07.2010 № 210-ФЗ (ред. от 28.12.2024) «Об организации предоставления государственных и муниципальных услуг» [Электронный ресурс]. URL: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102140498> (дата обращения: 02.06.2025).

² Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ (ред. от 07.04.2025) [Электронный ресурс]. URL: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102074279> (дата обращения: 02.06.2025).

ческое согласование завершает процесс и включает оценку соответствия документа стратегическим целям организации, анализ его влияния на существующую систему управления и принятие окончательного решения об утверждении документа уполномоченным должностным лицом.

Каскадная актуализация представляет собой заключительный этап процесса, в ходе которого после утверждения нового документа проводится систематический анализ необходимости корректировки связанных с ним документов и инициируется их пересмотр в установленном организацией порядке, что обеспечивает целостность и согласованность всей системы документооборота.

Правовые основания системы согласования. Система согласования документов по биологической безопасности основывается на комплексе правовых актов различного уровня, формирующих иерархическую структуру нормативного регулирования. Федеральный уровень представлен ФЗ о ББ, устанавливающим общие требования к документированию процессов обеспечения биологической безопасности, СанПиН 3.3686-21, определяющим конкретные требования к организации документооборота в медицинских организациях, ГОСТ Р ИСО 15189-2024, устанавливающим требования к системе менеджмента качества медицинских лабораторий и процедурам управления документацией.

Ведомственный уровень нормативного регулирования включает приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации по вопросам организации лабораторной службы и обеспечения качества медицинской помощи, методические рекомендации Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по обеспечению биологической безопасности в медицинских организациях, профессиональные стандарты для медицинских работников, определяющие требования к их компетенции в области биологической безопасности.

Локальный уровень правового регулирования формируется уставом медицинской организации, определяющим общие принципы ее деятельности и полномочия органов управления, положениями о структурных подразделениях, устанавливающими их функции и ответственность в области биологической безопасности, должностными инструкциями работников, конкретизирующими их обязанности по соблюдению требований биобезопасности, и внутренними регламентами документооборота, определяющими процедуры разработки, согласования и актуализации документов.

Такая многоуровневая правовая основа обеспечивает законность и обоснованность всей системы согласования документов, создавая четкую иерархию нормативных требований и полномочий участников процесса. Определение взаимосвязей между различными группами документов на основе установленных правовых принципов позволяет создать эффективную и непротиворечивую систему управления документооборотом в области биологической безопасности, обеспечивающую соответствие деятельности медицинской организации всем применимым требованиям законодательства.

Модель организации документооборота системы биологической безопасности медицинской лаборато-

рии. В соответствии с поставленной целью исследования и с учётом анализа полученных данных разработана структурированная система делопроизводства для медицинских лабораторий в области биологической безопасности. Предложенная модель организации документооборота основана на классификации внутренних документов, определении их взаимосвязей и уровней управления документооборотом, что обеспечивает эффективное исполнение требований федерального законодательства. Модель включает семь взаимосвязанных компонентов: от концептуальных основ до специализированных механизмов контроля и аналитики. Структурированное представление модели в виде логистической таблицы позволяет наглядно продемонстрировать взаимосвязь между различными элементами системы, их функциональное назначение и ожидаемые результаты внедрения (табл. 4).

Практическая реализация представленной модели требует поэтапного внедрения с учетом текущего уровня автоматизации лаборатории и доступных ресурсов. Первоочередными задачами являются создание организационной структуры управления биобезопасностью и разработка базового комплекта документов, после чего возможно постепенное внедрение информационных технологий и систем автоматизированного контроля [9, 18]. Критическими факторами успешной реализации модели выступают обеспечение обучения персонала новым процедурам работы с документооборотом, создание системы мотивации для соблюдения требований биобезопасности, регулярный мониторинг эффективности внедренных решений. Дальнейшее развитие системы должно осуществляться на основе анализа накопленных данных о функционировании документооборота и выявления узких мест в процессах обеспечения биологической безопасности лаборатории. Внедрение данной модели в медицинских лабораториях различного профиля и административного подчинения позволит сформировать унифицированные подходы к практической организации документооборота биологической безопасности.

Выводы.

По результатам проведенного анализа современных требований к документации по биологической безопасности в медицинских лабораториях и разработки структурированной системы делопроизводства на основе требований федерального законодательства можно сформулировать следующие выводы.

Разработана комплексная классификация внутренних документов медицинской лаборатории по биологической безопасности, включающая семь функциональных групп: стратегические и политические документы, нормативно-распорядительные документы, процедурные и методические документы, планы и программы, учетно-контрольные документы, протоколы и отчеты, справочно-информационные документы. Классификация основана на принципах функционального назначения, иерархической структуры управления и жизненного цикла документооборота.

Обоснована трёхуровневая иерархическая структура документооборота (стратегический, тактический, операционный уровни), обеспечивающая последовательность и согласованность системы управления биологической безопасностью от принятия стратегических решений до их практической реализации и контроля.

Таблица 4

Функционально-структурная модель документооборота биологической безопасности в медицинской лаборатории

Раздел	Подраздел	Ключевые компоненты	Функции / Задачи	Результат / Выход	
1. Концептуальные основы	1.1. Специфика лабораторного документооборота	Биологические образцы	Учет особенностей лабораторных процессов	Адаптированная система документооборота	
		Специализированное оборудование			
		Требования качества и безопасности	Интеграция с системой менеджмента качества		
	Интеграция с ГОСТ Р ИСО 15189				
	1.2. Принципы адаптации	Непрерывность процессов	Минимизация административной нагрузки	Оптимизированные рабочие процессы	
Оперативный доступ к документации		Максимальная контролируемость процессов			
Документирование всех этапов					
2. Организационная структура	2.1. Ответственный по биобезопасности	Координация вопросов биобезопасности	Разработка и актуализация документов	Централизованное управление системой	
		Управление документооборотом	Координация между отделениями		
		Методическое руководство	Связь с контролирующими органами		
	2.2. Координаторы по отделениям/подразделениям	Старшие лаборанты / специалисты отделений / подразделений с высшим образованием	Контроль ведения документации	Локальное управление в отделениях	
		Внедрение требований	Обучение персонала		
		Контроль документации	Первичная оценка эффективности		
	2.3. Рабочие группы	Микробиология, вирусология	Разработка специфических процедур	Специализированные процедуры по направлениям	
		Паразитология, молекулярная диагностика			Анализ рисков
		Специфические процедуры	Экспертная поддержка		
		Автоматическая привязка требований	Автоматизация процессов		
	3. Информационная система	3.1. ЛИС с модулем биобезопасности	Отображение процедур	Контроль соблюдения требований	Интегрированная автоматизированная система
			Контроль условий хранения	Генерация напоминаний	
Планшетные устройства			Оперативный доступ к документации		
3.2. Мобильные рабочие станции		Быстрый доступ к инструкциям	Фиксация выполненных действий	Мобильный доступ к системе	
		Фиксация мероприятий	Синхронизация в реальном времени		
		Печатные версии документов	Контроль версий документов		
3.3. Технологии машиночитаемого кодирования документов (штрих-коды, QR-коды и др.)		Контроль актуальности	Отслеживание размещения	Контроль актуальности документов	
		Автоматические уведомления	Уведомления об обновлениях		
		Интеграция с технологическими процедурами	Органичное включение требований		
4. Специализированные процессы		4.1. Интегрированная разработка	Встроенные блоки биобезопасности	Исключение множественных документов	Интегрированные процедуры
	Единые алгоритмы				
	4.2. Каскадное внедрение		Планерки отделений	Документированное внедрение	
		Целевое обучение	Фиксация ознакомления		
		Контрольное тестирование	Подтверждение понимания		
	4.3. Быстрое реагирование	Экстренные изменения	Оперативное реагирование на угрозы	Система экстренного реагирования	
		Критически важная информация	Быстрое информирование персонала		
		Доведение в течение дня			
5. Контроль и прослеживаемость	5.1. Автоматическая привязка	Интеграция с процессами исследований	Контроль без дополнительной нагрузки	Автоматизированный контроль	
		Контрольные точки на всех этапах	Встроенные контрольные точки		
		Автоматическая фиксация			
	5.2. Электронные журналы	Привязка к исследованиям/образцам	Документирование мероприятий	Электронная документация процессов	
		Автоматическая фиксация	Ретроспективный анализ		
		Полная прослеживаемость	Расследование инцидентов		
	5.3. Видеомониторинг	Интеллектуальный анализ	Объективный мониторинг	Система объективного мониторинга	
Автоматическое выявление нарушений		Автоматическое выявление нарушений			
Генерация уведомлений		Дополнение документального контроля			
6. Специфические механизмы	6.1. Интеграция с СМК	Единые подходы к документации	Исключение дублирования	Интегрированная система качества	
		Внутренние аудиты	Комплексный подход к качеству		
		Анализ несоответствий	Единая система управления		
	6.2. Управление рисками	Дифференциация по уровню риска	Адаптация к уровню риска	Риск-ориентированная система	
		Строгие требования для высокого риска	Оптимизация ресурсов		
		Упрощенные процедуры для рутинных	Поддержание безопасности		
	6.3. Автоматическая актуализация	Связь с изменениями методик	Актуальность мер безопасности	Система автоматического обновления	
		Автоматическая инициация пересмотра	Автоматическое обновление		
Соответствие процессам		Соответствие технологиям			
7. Отчеты и аналитика	7.1. Панель управления	Ключевые показатели в реальном времени	Оперативная информация для руководства	Система поддержки принятия решений	
		Актуальность документов	Поддержка принятия решений		
		Статистика инцидентов	Мониторинг состояния системы		
		Статистика инцидентов	Оценка эффективности процедур		
	7.2. Аналитика эффективности	Результаты контроля	Принятие решений о совершенствовании	Аналитическая поддержка управления	
		Обратная связь персонала	Оптимизация ресурсов		
		Анализ тенденций	Проактивный подход		
	7.3. Прогнозирование потребностей	Изменения в нормативной базе	Планирование обновлений	Система прогнозирования и планирования	
		Мониторинг эффективности	Предупреждение проблем		

Определены вертикальные и горизонтальные взаимосвязи между группами документов, где вертикальные связи обеспечивают иерархическую подчиненность документов различных уровней управления, горизонтальные - функциональное взаимодополнение документов одного уровня для комплексного решения задач биологической безопасности.

Разработана система каскадного согласования документов, включающая четыре последовательные стадии (техническое, экспертное, правовое и управленческое согласование) с дифференцированными временными параметрами для различных групп документов и определенными уровнями утверждения в зависимости от функционального назначения документа.

Обоснована интеграция стандартных операционных процедур в классификацию документов с разделением на обязательные документированные процедуры (требуемые нормативными актами) и добровольные СОПы (для стандартизации процессов), что обеспечивает гибкость системы документооборота для организаций с различными требованиями к детализации процедур.

Создана функционально-структурная модель документооборота биологической безопасности, интегрирующая традиционные подходы к управлению документацией с современными информационными технологиями, включая лабораторные информационные системы, мобильные рабочие станции, технологии машиночитаемого кодирования и системы видеомониторинга.

Заключение. Проведенное исследование позволило решить поставленную цель по разработке структурированной системы делопроизводства для медицинских лабораторий в области биологической безопасности на основе требований федерального законодательства. Классификация внутренних документов, основанная на функциональном назначении и иерархической структуре, даёт методологическую основу для эффективной организации документооборота в соответствии с действующими нормативными требованиями. Установленные взаимосвязи между различными группами документов и разработанная система каскадного согласования обеспечивают целостность и непротиворечивость документооборота биологической безопасности, позволяя оперативно адаптировать систему к изменениям в нормативных требованиях и практике работы лаборатории. Трёхуровневая структура управления документооборотом создает четкую иерархию принятия решений и распределения ответственности. Предложенная функционально-структурная модель документооборота представляет собой комплексное решение, адаптированное к специфике медицинских лабораторий и учитывающее современные возможности информационных технологий. Модель обеспечивает масштабируемость от отдельного рабочего места до общелабораторной системы управления, что делает её применимой для медицинских лабораторий различного профиля и уровня биобезопасности.

Практическая значимость исследования заключается в возможности использования разработанной системы в качестве типового решения для организации документооборота биологической безопасности в медицинских лабораториях, что будет способствовать

повышению качества и безопасности лабораторных исследований, обеспечению соответствия требованиям законодательства и созданию основы для непрерывного совершенствования системы управления биологическими рисками

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочетов А.Г. Администрирование и документирование системы мер биологической безопасности в медицинской лаборатории. Часть 1. Анализ нормативно-правовых актов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(8): 574-88. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-8-574-588>.
2. Предложения (практические рекомендации) по внутреннему контролю качества и безопасности деятельности медицинской лаборатории. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы» Росздравнадзора. М.; 2018.
3. Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (поликлинике). Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы» Росздравнадзора. М.; 2017.
4. Кучин Н.Е., Тюков Ю.А. Аналитическая оценка развития системы внутреннего контроля качества и место в управлении медицинской организацией. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021; 2: 453-84.
5. Колоколов А.В. § 1.5. Вопросы организации обеспечения биологической безопасности в условиях медицинской организации. *Правовые основы биоэкономики и биобезопасности*. А.А. Мохов, О.В. Сушкова, ред. М.: Проспект; 2020: 44-53.
6. Романова Е.А., Бороздина А.Г. Новый ГОСТ Р 7.0.8-2025 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Делопроизводство и архивное дело. Термины и определения»: задачи внедрения в практику. *Вестник ВНИИДАД*. 2025; 1: 74-80.
7. Галахов В.В., Корнеев И.К., Ксандопул Г.Н., Пшенко А.В., Степанов Е.А., Янковая В.Ф. Делопроизводство: образцы, документы. Организация и технология работы: учебное пособие. Корнеев И.К., Кудряев В.А., ред. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Блок-Принт; 2025. ISBN 978-5-605-20394-0.
8. Гончарова В.В. Правовая регламентация документооборота в организациях. *Молодой ученый*. 2023; 31 (478): 115-6.
9. Головкин М.В., Аракелян А.А., Квасова А.А., Козленко Э.И. Электронный документооборот как форма современного делопроизводства. *Вестник Кубанского государственного аграрного университета*. 2022; 69: 177-88.
10. Суровцева Н.Г. Классификация документов как теоретическая проблема в делопроизводстве и архивном деле. *Вестник архивиста*. 2022; 3: 756-71.
11. Доронина Л.А. Влияние нормативной базы делопроизводства на деятельность организаций. *Вестник Юридического института МИИТ*. 2020; 2 (30): 90-4.
12. Соколова Ж.В., Попова А.М. Законодательная и нормативная регламентация делопроизводства организации. *Научный вестник Крыма*. 2021; 6 (35). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zakonodatel'naya-i-normativnaya-reglamentatsiya-deloproizvodstva-organizatsii> (дата обращения: 02.06.2025).
13. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 3 (ред. от 15.11.2024) «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий» [Электронный ресурс]. URL: <https://legalacts.ru/doc/postanovlenie-glavnogo-gosudarstvennogo-sanitarnogo-vracha-rf-ot-28012021-n/> (дата обращения: 02.06.2025).
14. Справочная информация: «Санитарно-эпидемиологическое нор-

- мирование» (Материал подготовлен специалистами КонсультантПлюс). 3.5. Дезинфектология (дезинфекция, дезинсекция, дератизация, стерилизация) [Электронный ресурс]. - URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_159501/1dd68edf184d8e67c5431d0c0b008690a816dd6f/ (дата обращения: 02.06.2025).
15. Маркелова Ю.В., Богачева М.В., Соколова Е.Н., Сухотина Н.В., Тишина И.А. Ключевые аспекты разработки стандартных операционных процедур. *Медицинская сестра*. 2024; 26(3): 39-42.
16. Приказ Росархива от 11.04.2018 № 44 «Об утверждении Примерной инструкции по делопроизводству в государственных организациях» [Электронный ресурс]. - URL: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-rosarkhiva-ot-11042018-n-44-ob-utverzhdenii-primernoi/> (дата обращения: 02.06.2025).
17. Приказ Росархива от 20.12.2019 № 237 «Об утверждении Инструкции по применению Перечня типовых управленческих архивных документов, образующихся в процессе деятельности государственных органов, органов местного самоуправления и организаций, с указанием сроков их хранения» [Электронный ресурс]. URL: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-rosarkhiva-ot-20122019-n-237-ob-utverzhdenii-instruktsii/> (дата обращения: 02.06.2025).
18. Эркенова М.У., Абдиев И.Р., Микелба Н.Р. Автоматизация процессов: сокращение времени на документооборот в медицине. *Управленческий учет*. 2024; 11: 364-70.
- Stepanov E.A., Yankovaya V.F. Records management: samples, documents. Organization and technology of work: Textbook. Korneev I.K., Kudryaeva V.A., eds. 3rd ed., revised and enlarged. Moscow: Blok-Print; 2025. ISBN 978-5-605-20394-0. (in Russian)
8. Goncharova V.V. Legal regulation of document management in organizations. *Molodoy uchenyi*. 2023; 31 (478): 115-6. (in Russian)
9. Golovko M.V., Arakelyan A.A., Kvasova A.A., Kozlenko E.I. Electronic document management as a form of modern records management. *Vestnik Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2022; 69: 177-88. (in Russian)
10. Surovtseva N.G. Classification of documents as a theoretical problem in records management and archival science. *Vestnik arkhivista*. 2022; 3: 756-71. (in Russian)
11. Doronina L.A. The influence of the regulatory framework of records management on the activities of organizations. *Vestnik Yuridicheskogo instituta MIIT*. 2020; 2 (30): 90-4. (in Russian)
12. Sokolova Zh.V., Popova A.M. Legislative and Regulatory Framework for Organization's Records Management. *Nauchnyi vestnik Kryma*. 2021; 6 (35). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zakonodatelnaya-i-normativnaya-reglamentatsiya-deloproizvodstva-organizatsii> (accessed: June 2, 2025). (in Russian)
13. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of January 28, 2021 № 3 (as amended on November 15, 2024) «On the approval of sanitary rules and norms SanPiN 2.1.3684-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the maintenance of territories of urban and rural settlements, water bodies, drinking water and drinking water supply, atmospheric air, soils, residential premises, operation of industrial and public premises, organization and implementation of sanitary and anti-epidemic (preventive) measures». Available at: <https://legalacts.ru/doc/postanovlenie-glavnogo-gosudarstvennogo-sanitarnogo-vracha-rf-ot-28012021-n/> (accessed June 2, 2025). (in Russian)
14. Reference information: «Sanitary and Epidemiological Standardization» (Material prepared by *ConsultantPlus* specialists). 3.5. Disinfectology (disinfection, disinsection, deratization, sterilization). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_159501/1dd68edf184d8e67c5431d0c0b008690a816dd6f/ (accessed June 2, 2025). (in Russian)
15. Markelova Yu.V., Bogacheva M.V., Sokolova E.A., Sukhotina N.V., Tishina I.A. Key aspects of developing standard operating procedures. *Meditsinskaya sestra*. 2024; 26(3): 39-42. (in Russian)
16. Order of the Federal Archival Agency of April 11, 2018 № 44 «On Approval of the Model Instruction on Records Management in State Organizations». Available at: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-rosarkhiva-ot-11042018-n-44-ob-utverzhdenii-primernoi/> (accessed June 2, 2025). (in Russian)
17. Order of the Federal Archival Agency of December 20, 2019 № 237 «On Approval of Instructions for the Application of the List of Typical Administrative Archival Documents Generated in the Process of Activities of State Bodies, Local Self-Government Bodies and Organizations, with Indication of Their Storage Terms». Available at: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-rosarkhiva-ot-20122019-n-237-ob-utverzhdenii-instruktsii/> (accessed June 2, 2025). (in Russian)
18. Erkenova M.U., Abdiev I.R., Mikelba N.R. Process automation: reducing time for document management in medicine. *Upravlencheskiy uchët*, 2024; 11: 364-70. (in Russian)

REFERENCES

1. Kochetov A.G. Administration and documentation of a system of biological safety measures in a medical laboratory. Part 1. Analysis of regulatory legal acts. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2025; 70(8): 574-88. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-8-574-588>. (in Russian)
2. Federal State Budgetary Institution «Center for Monitoring and Clinical and Economic Expertise» of Roszdravnadzor. Proposals (Practical Recommendations) for Internal Quality Control and Safety of Medical Laboratory Activities. Moscow; 2018. (in Russian)
3. Federal Service for Surveillance in Healthcare, Federal State Budgetary Institution «Center for Monitoring and Clinical and Economic Expertise» of Roszdravnadzor. Proposals (Practical Recommendations) for Organization of Internal Quality Control and Safety of Medical Activities in a Medical Organization (Polyclinic). Moscow; 2017. (in Russian)
4. Kuchin N.E., Tyukov Yu.A. Analytical assessment of the development of the internal quality control system and its place in the management of a medical organization. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoj statistiki*. 2021; 2: 453-84. (in Russian)
5. Kolokolov A.V. Questions of organizing biological safety in medical organizations. In: Mokhov A.A., Sushkova O.V., eds. Legal foundations of bioeconomics and biosafety. Moscow: Prospekt; 2020: 44-53. (in Russian)
6. Romanova E.A., Borozdina A.G. New GOST R 7.0.8-2025 «System of Standards on Information, Librarianship and Publishing. Records Management and Archival Science. Terms and Definitions»: Implementation Challenges. *Vestnik VNIIDAD*. 2025; 1: 74-80. (in Russian)
7. Galakhov V.V., Korneev I.K., Ksandopul G.N., Pshenko A.V.,