

ООО Издательская группа
«Медиа Сфера»

Акционерное общество
«ЭКОлаб»

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

Δ КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Том 70
10 • 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

ОКТАБРЬ

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 20.09.2025
Подписано в печать 03.10.2025
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. №10.
657-730

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
10 • 2025

Russian Clinical Laboratory Diagnostics

SCIENTIFIC PRACTICAL MONTHLY JOURNAL

OCTOBER

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

- Алиева А.М., Байкова И.Е., Султангалиева А. Б., Никитин И.Г.*
СА-125 в роли нового биологического маркера при сердечной недостаточности (обзор литературы) 661

- Литвиненко Л.А., Чайка Н.А., Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г.*
Показатели окислительного стресса у детей с сахарным диабетом 1 типа. 671

ИММУНОЛОГИЯ

- Капустин И.В., Котелева С.И., Сандалова С.В., Рамазанова З.К., Новикова Л.И., Одинцов Е.Е., Бляхер М.С., Федорова И.М.*
Валидация метода для оценки содержания в крови Т-клеток памяти к белку нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2, продуцирующих IFN- γ при антигенной стимуляции *in vitro*. 678

- Арзуманян В.Г., Иксанова А.М., Колыганова Т.И., Миронов А.Ю., Вартанова Н.О., Поддубиков А.В.*
Полипептиды низкомолекулярной фракции сыворотки крови человека с прямой антимикробной активностью. 683

МИКРОБИОЛОГИЯ

- Ипполитов Е.В., Царева Т.В., Лалиева З.Э., Ревазова З.Э., Царев В.Н.*
Особенности пародонтопатогенного микробиома у пациентов с хроническим пародонтитом в постковидном периоде. 692

- Миронова А.В., Миронов А.Ю.*
Лекарственная устойчивость клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* из крови пациентов к антимикробным препаратам групп access, watch, reserve 701

- Харсеева Г.Г., Подойницына О.А., Щербатая О.С., Гаевская Н.Е., Алутина Э.Л., Чепусова А.В., Киселева А.С., Велюханова С.В., Агафонова В.В.*
Геномный анализ *Corynebacterium striatum* и *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: сходство и отличие. 708

- Чесноков В.А., Чеснокова М.Г., Миронов А.Ю.*
Особенности микотической колонизации слизистой оболочки полости рта в контексте анализа клинических проявлений при проведении реабилитационных мероприятий в ортопедической стоматологии. 714

- Андреевская И.Ю., Пименова А.С., Гадуа Н.Т., Леонова М.А., Чагина И.А., Борисова О.Ю., Миронов А.Ю., Кафарская Л.И.*
Оценка эффективности лабораторных методов диагностики коклюша в период 2018-2024 годов. 719

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Прусак Н.В., Юкович Е.В., Белохвостикова Т.С., Гильманов А.Ж., Соснин Д.Ю.*
Проблемы определения группы крови системы АВО(Н). 725

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

- Alieva A.M., Baykova I.E., Sultangalieva A.B., Nikitin I.G.*
CA-125 as a new biological marker in heart failure (review of literature). 661
- Litvinenko L.A., Chaika N.A., Kashuro V.A., Batotsyrenova E.G.*
Oxidative stress indicators in children with type 1 diabetes. 671

IMMUNOLOGY

- Kapustin I.V., Koteleva S.I., Sandalova S.V., Ramazanova Z.K.,
Novikova L.I., Odintsov E.E., Blyakher M.S., Fedorova I.M.*
Validation of a method for assessing memory T cells in blood specific to the nucleocapsid protein of SARS-CoV-2 and producing IFN- γ upon antigen stimulation *in vitro*. 678
- Arzumanyan V.G., Iksanova A.M., Kolyganova T.I., Mironov A.Yu.,
Vartanova N.O., Poddubikov A.V.*
Polypeptides of low molecular weight fraction of human blood serum with direct antimicrobial activity 683

MICROBIOLOGY

- Ippolitov E.V., Tsareva T.V., Lalieva Z.E., Revazova Z.E., Tsarev V.N.*
Features of periodontopathogenic microbiome in patients with chronic periodontitis in the post-covid period. 692
- Mironova A.V., Mironov A.Yu.*
Drug resistance of nosocomial strains of *K. pneumoniae* isolated from patients' blood to antimicrobial drugs of the access, watch, reserve groups. 701
- Kharseeva G.G., Podoynitsyna O.A., Shcherbataya O.S., Gaevskaya N.E.,
Alutina E.L., Chepusova A.V., Kiseleva A.S., Velukhanova S.V., Agafonova V.V.*
Genomic analysis of *Corynebacterium striatum* and *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: similarities and differences. 708
- Chesnokov V.A., Chesnokova M.G., Mironov A.Yu.*
Peculiarities of mycotic colonization of the oral mucosa in the context of the analysis of clinical manifestations during rehabilitation measures in orthopedic dentistry. 714
- Andrievskaya I.Yu., Pimenova A.S., Gadua N.T., Leonova M.A.,
Chagina I.A., Borisova O.Yu., Mironov A.Yu., Kafarskaya L.I.*
Assessment of the efficiency of clinical laboratory methods for diagnostics of whooping cough in the period 2018-2024. 719

CASE STUDY

- Prusak N.V., Yukovich E.V., Belokhvostikova T.S., Gil'manov A.Zh., Sosnin D.Yu.*
Problems of determining the blood type of the ABO(H) system. 725

БИОХИМИЯ



<https://elibrary.ru/ylmtxi>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Алиева А.М., Байкова И.Е., Султангалиева А.Б., Никитин И.Г.

СА-125 В РОЛИ НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО МАРКЕРА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

Сердечная недостаточность (СН) является одной из главных проблем современного здравоохранения. Исследования, сосредоточенные на поиске новых биологических маркеров, могут существенно повлиять на улучшение раннего выявления и выбор более эффективных методов терапии для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В спектр научных интересов исследователей в последнее время входит изучение углеводного антигена 125 (CA-125). CA-125 представляет собой высокомолекулярный трансмембранный гликопротеин, относящийся к семейству муцинов. Уровни CA-125 повышены почти у двух третей пациентов с острой СН. Клинические исследования подчеркивают значимость CA-125 как биомаркера в контексте диагностики и прогноза СН. Анализ этого биомаркера помогает в определении тактики противоотечной терапии. Включение CA-125 в сочетании с N-концевым предшественником мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) может предоставить более точную оценку риска, чем использование одного лишь NT-proBNP. Несмотря на распространенность анализа на CA-125, для повышения результативности скрининга и своевременной диагностики, интерпретация уровней этого маркера должна осуществляться врачами в комплексе с оценкой клинической картины, результатами других биохимических анализов, ультразвуковых исследований и других методов комплексной диагностики.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; биомаркеры; CA-125; NT-proBNP

Для цитирования: Алиева А.М., Байкова И.Е., Султангалиева А.Б., Никитин И.Г. СА-125 в роли нового биологического маркера при сердечной недостаточности (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (10): 661-670.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-661-670>

EDN: YLMTXI

Для корреспонденции: Алиева Амина Магомедовна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила	14.06.2025
Принята к печати	13.08.2025
Опубликовано	01.10.2025

Alieva A.M., Baykova I.E., Sultangalieva A.B., Nikitin I.G.

CA-125 AS A NEW BIOLOGICAL MARKER IN HEART FAILURE (REVIEW OF LITERATURE)

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia

Heart failure (HF) is one of the main problems of modern healthcare. Research focused on the search for new biological markers can significantly affect the improvement of early detection and the choice of more effective therapies for patients with cardiovascular diseases. The range of scientific interests of researchers has recently included the study of carbohydrate antigen 125 (CA-125). CA-125 is a high molecular weight transmembrane glycoprotein belonging to the mucin family. CA-125 levels are elevated in almost two thirds of patients with acute HF. Clinical studies emphasize the importance of CA-125 as a biomarker in the context of the diagnosis and prognosis of HF. The analysis of this biomarker helps in determining the tactics of decongestant therapy. The inclusion of CA-125 in combination with the N-terminal precursor of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) may provide a more accurate risk assessment than using NT-proBNP alone. Despite the prevalence of analysis for CA-125, in order to improve the effectiveness of screening and timely diagnosis, the interpretation of levels of this marker should be carried out by doctors in conjunction with an assessment of the clinical picture, the results of other biochemical analyses, ultrasound examinations and other methods of complex diagnostics.

Key words: heart failure; biomarkers; CA-125; NT-proBNP

For citation: Alieva A.M., Baykova I.E., Sultangalieva A.B., Nikitin I.G. CA-125 as a new biological marker in heart failure (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (10): 661-670 (in Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-661-670>

EDN: YLMTXI

For correspondence: Amina M. Alieva, M.D., Associate Professor of the department of Hospital Therapy named after academician G.I. Storozhakov; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Information about authors:

Alieva A.M., <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;

Baykova I.E., <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>;

Sultangalieva A.B., <https://orcid.org/0009-0008-4194-8486>;

Nikitin I.G., <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>.

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 14.06.2025

Accepted 13.08.2025

Published 01.10.2025

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой одну из наиболее значимых проблем современной медицины [1]. Это сложное гетерогенное состояние возникает в результате нарушений работы сердца, что приводит к уменьшению эффективности его насосной функции и/или увеличению давления в сердечных камерах [1]. Исследования новых биомаркеров крови, их патофизиологических свойств и изменения уровней под действием терапевтических вмешательств способствуют лучшему пониманию механизмов развития СН [2-4]. В области изучения биомаркеров достигнут прогресс, включая активное применение натрийуретических пептидов в клинической практике для диагностики и предсказания исходов [2-4]. В настоящее время уровни мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) рассматриваются как «золотой стандарт» для диагностики СН [2-4]. Однако разнообразие факторов, влияющих на их значения, подчеркивают необходимость поиска более чувствительных и специфичных биомаркеров [2-4].

Одним из трендов современной кардиологии является изучение углеводного антигена 125 (cancer antigen 125, CA-125, раковый антиген 125, синонимы: антиген карциномы 125 и муцин 16). CA-125 представляет собой высокомолекулярный трансмембранный гликопротеин, относящийся к семейству муцинов [5]. CA-125 широко используется в качестве онкологического маркера злокачественной опухоли яичников и ее метастазов [5]. Тем не менее, этот показатель не очень чувствителен на ранних стадиях рака яичников (РЯ), он повышается только в 23-50% случаев при I стадии этого заболевания [5]. Специфичность CA-125 для выявления РЯ составляет 78%, что позволяет предположить, что он, вероятно, не является идеальным маркером для диагностики этого заболевания [5]. Уровень CA-125 также повышается и при других злокачественных новообразованиях, таких как рак легких, тератома средостения и неходжкинская лимфома [6,7]. Повышение концентрации CA-125 в крови обнаружено при беременности, менструации, циррозе печени, воспалительных заболеваниях органов малого таза, травмах брюшины, асците, СН [6,7].

В последние годы появляется все больше доказательств в пользу использования CA-125 в качестве маркера при сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно сердечной недостаточности (СН) [8 - 10]. Уровни CA-125 повышены почти у двух третей пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) и они сильно ассоциированы с тяжестью заболевания [11,12].

ЦЕЛЬ настоящего обзора заключается в анализе и систематизации данных актуальных экспериментальных и клинических исследований, направленных на

изучение основных функций СА-125 при СН, а также возможности применения СА-125 в качестве диагностического и прогностического биологического маркера при СН.

Поиск и критерии отбора литературных источников

В данном обзоре представлен анализ современных публикаций на заданную тему. Мы провели исследование литературных источников, охватывающее все значимые материалы по состоянию на 07.07.2025 года. Были использованы базы данных Национальной медицинской библиотеки США (PubMed), Российской научной электронной библиотеки, интегрированной с Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) eLibrary.Ru, Российской научной электронной библиотеки, построенной на концепции открытой науки Кибер-Ленинка (cyberleninka.ru). В процессе поиска были задействованы следующие ключевые слова и словосочетания: сердечная недостаточность, биологические маркеры, антиген раковый 125, heart failure, biological markers, cancer antigen 125. В наш обзор вошли 59 литературных источников, включая актуальные экспериментальные и клинические исследования, а также обзорные статьи.

Биология СА-125

СА-125 является О-связанным гликопротеином муцинового типа с высокой молекулярной массой (2,5-5 млн дальтон), кодируется геном MUC16 [9,13]. СА-125 неоднороден как по размеру, так и по заряду [9]. СА-125 содержит около 22 000 аминокислот, что делает его крупнейшим мембран-ассоциированным муцином [9]. СА-125 состоит из трех различных доменов: N-концевого домена, tandemного повторного домена и C-концевого домена [9]. N-концевые и tandemные повторные домены являются полностью внеклеточными и сильно гликозилированными [9]. Все муцины содержат tandemный повторный домен, который повторяет аминокислотные последовательности с высоким содержанием серина, треонина и пролина [9]. Основная субъединица СА-125 сохраняет способность связываться с антителами класса ОС 125 и с антителами класса М 11 [13]. Денатурированные очищенные подвиды молекулы СА-125 аутопротеолизуются благодаря эндогенной протеазной активности [13]. Высвобождение или секреция СА-125 связана с путем передачи сигнала рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR, ErbB-1) [13].

Патофизиологические аспекты СА-125 при сердечной недостаточности

В отличие от злокачественных новообразований, которые чрезмерно экспрессируют муцины, миокард не является источником СА-125 [9,13]. Механизмы, приводящие к повышению регуляции СА-125 при СН, особенно декомпенсированной, остаются до конца не изученными [9]. Тем не менее, как гемодинамические, так и воспалительные стимулы, по-видимому, играют важ-

ную роль [9,11,12]. Предполагается, что активация мезотелиальных клеток в ответ на повышенное гидростатическое давление, механическое напряжение и повышенную экспрессию цитокинов является ключевым механизмом, способствующим секреции СА-125 [9,14] (рис. 1). Мезотелиальные монослои выделяют СА-125 преимущественно со своих апикальных поверхностей [9,14]. А. Zeillemaker и соавторы [14] установили, что секреция СА-125 может быть усилена воспалительными факторами, такими как интерлейкин 1 бета (IL-1beta, interleukin 1 beta, IL-1b), фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor α , TNF- α) и липополисахарид *E. coli* (также известный как эндотоксин, являющийся важным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий, таких как кишечная палочка (*E. coli*)) (рис. 1).

Венозный застой приводит к трансудации жидкости в интерстиций [9]. Нарушение функции гликозаминогликанов (ГАГ) усиливает этот процесс, вследствие длительных застойных явлений и накопления натрия [9] (см. рис.1). Уменьшение лимфодренажа приводит к накоплению жидкости [9]. Повреждение, обусловленное механическим стрессом и влиянием воспалительных стимулов, активирует мезотелиальные клетки, что приводит к синтезу СА-125 через пути N-концевой киназы c-Jun (c-Jun N-terminal kinase, JNK) (см. рис. 1). Согласно имеющимся данным, СА-125 принимает участие в процессах ремоделирования сердца путем модификации внутриклеточного матрикса [8,18]. Венозный застой приводит к изменениям в паттернах экспрессии эндотелия и периваскулярной ткани, что приводит к усилению прооксидантных, провоспалительных и вазоконстрикторных факторов [8]. СА-125 может действовать как вторичный цитокин, и его уровень может быть повышен за счет активации первичных цитокиновых сетей, таких как TNF α и IL-1, 4 [16]. S. Eiras и соавторы [17] установили, что эпикардальные клетки экспрессируют СА-125, который связан с воспалительными и фибробластными маркерами в эпикардальной жировой ткани. Эти результаты свидетельствуют о том, что СА-125 может быть вовлечен в прогрессирование СН (переход от адипогенеза к фиброзу).

СА-125 при сердечной недостаточности: данные клинических исследований

В 1999 году Н. Nägele и соавторы [18] впервые обнаружили, что у лиц с СН повышение концентраций СА-125 в крови значимо коррелирует с клинической тяжестью заболевания и давлением наполнения сердца. До двух третей пациентов с ОСН демонстрируют уровни СА-125 в крови выше нормы (35-200 Ед/мл (единица на миллилитр)) [16]. Напротив, у пациентов с РЯ концентрации СА-125 в крови могут достигать 2000-3000 Ед/мл [16]. Уровни СА-125 в крови повышены у больных с сердечной недостаточностью со сниженной фракци-

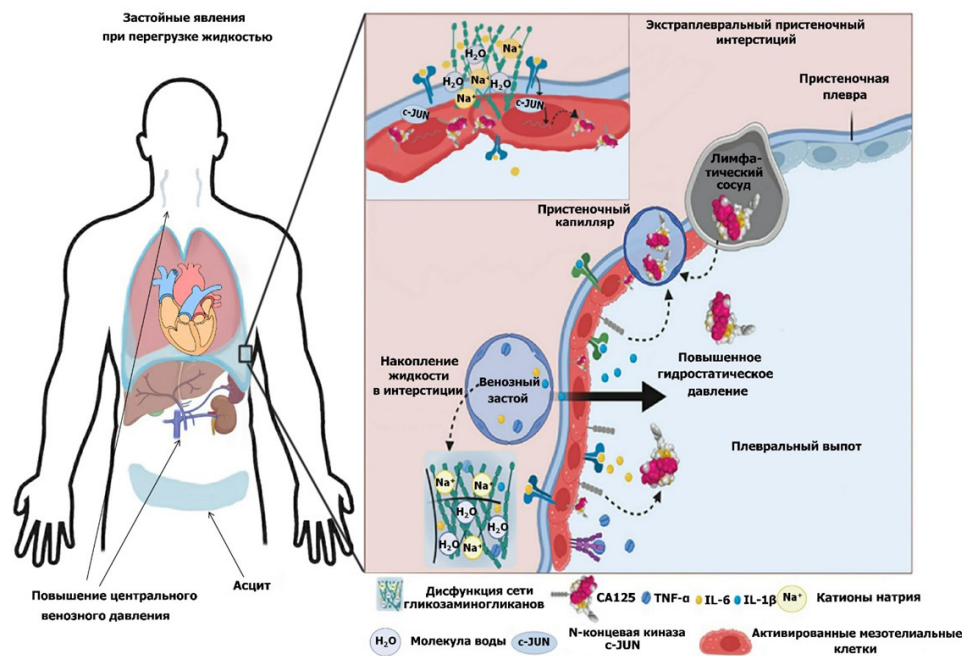


Рис. 1. Патофизиологические аспекты СА-125 при сердечной недостаточности.

ей выброса (СНсФВ), а также связаны с тяжестью заболевания в соответствии с классификацией выраженности хронической сердечной недостаточности (ХСН) Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) [19]. N. Menghoum и соавторы [20] установили, что показатели СА-125 в крови были значительно выше у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) по сравнению с контрольной группой, соответствующей по возрасту и полу, и были связаны с маркерами застоя и сердечного фиброза. Показатели СА-125 являются сильным и независимым предиктором госпитализаций у пациентов с СНсФВ [20]. Согласно данным J. Zhang и соавторов [21], у пациентов с СН стадией D повышенные концентрации СА-125 в крови имеют высокую предсказательную способность в отношении смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, повторных госпитализаций по поводу СН и серьезных сердечно-сосудистых событий, что можно использовать для лучшей стратификации риска. Метаанализ, проведенный К. Li и соавторами [22] подтвердил, что высокие уровни СА-125 в крови ассоциированы с повторными госпитализациями, связанными с СН и смертностью от всех причин. А. D'Aloia и соавторы [23] показали, что концентрации СА-125 в крови связаны со временем замедления раннего наполнения левого желудочка (ЛЖ), с давлением заклинивания легочной артерии (ЛА) и давлением в правом предсердии (ПП). Y. Zhang и соавторы [24] установили, что уровни СА-125 в крови положительно коррелируют с тяжестью СН по NYHA, концентрациями NT-proBNP в крови, конечно-диастолическим диаметром правого желудочка (КДД ПЖ), наличием перикардального выпота, средним давлением в правом предсердии (ПП) и давлением заклинивания ЛА; отрицательно коррелирует с расстоянием в 6-минутной ходьбе, конечно-диастолическим диаметром левого желудочка (КДД ЛЖ), смешанной венозной сатурацией кислорода и сердечным индексом (СИ). Высокие уровни гомоци-

стеина (homocysteine, Hcy), стимулирующего фактора роста (growth stimulating factor ST2) и СА-125 в крови наблюдаются у пациентов с ХСН и положительно коррелируют с клинической тяжестью заболевания [25]. Комбинация этих трех биомаркеров продемонстрировала хорошую чувствительность и специфичность для диагностики ХСН [25]. Согласно данным W. Bulska-Bedkowska и соавт. [26], при ХСН концентрации СА-125 в крови положительно коррелируют с уровнями высокочувствительного С-реактивного белка (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) и IL-6 в крови. Концентрации СА-125 повышены у пациентов с СНснФВ, что связано с тяжестью заболевания и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами. Уровни СА-125 в крови также коррелируют с концентрациями галектина-3 (galectin-3, GAL-3) и фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor 23, FGF-23) в крови [27]. J. Gayán Ordás и соавт. [28] установили, что у пациентов с СН, находящихся под амбулаторным наблюдением, уровень NT-proBNP в крови связан с параметрами, ассоциированными с внутрисосудистым застоем (ортопноэ, набухание яремной вены и диаметр нижней полой вены), тогда как концентрация СА-125 в крови связана с показателями, ассоциированными с внесосудистым объемом (периферический отек и легочные В-линии).

У пациентов, поступивших в стационар с ОСН, уровень в крови СА-125 < 23 Ед/мл позволяет выделить подгруппу лиц с низким риском краткосрочных нежелательных явлений, которая может не нуждаться в интенсивном наблюдении после выписки [29]. Согласно результатам работы Н. Кауа и соавт. [30], у больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) уровень СА-125 в крови независимо связан с длительностью пребывания больного в стационаре. У пациентов с ОСН показатели СА-125 в крови в большей степени, чем концентрации NT-proBNP в крови, связаны с застоем [31]. Концентрации СА-125 в крови – независимый фактор, ассоциированный со смертностью от всех причин у пациентов с ОДСН; сочетание СА-125 с NT-proBNP крови значительно улучшает прогнозирование смертности у лиц с ОДСН [32]. Y. Ding и соавторы [33] показали, что комбинация уровней копептина и СА-125 в крови имеет более высокую диагностическую точность для пациентов с ОСН с мерцательной аритмией. Уровни копептина и СА-125 положительно коррелируют с краткосрочными сердечно-сосудистыми событиями [33]. Повышенные концентрации СА-125 и NT-proBNP в крови являются независимыми предикторами ОСН у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), а их сочетание может повысить диагностическую точность [34]. M. Soler и соавторы [35] установили, что у пациентов с ОСН и тяжелой трикуспидальной регургитацией СА-125 превосходит NT-proBNP в прогнозировании долгосрочной смертности. При ОСН с поражением ПЖ СА-125 может быть предпочтительным биомаркером для стратификации риска.

Согласно данным G. Núñez-Marín и соавт. [36], СА-125, а не NT-proBNP, является полезным биомаркером крови для выявления пациентов с ОСН и нарушением функции почек. S. García-Blas и соавторы [37] выявили, что более высокие показатели СА-125 в крови позволяют идентифицировать популяцию пациентов с

кардиоренальным синдромом 1 типа, которым возможно необходимо использование более интенсивной диуретической стратегии. Наоборот, низкие уровни этого маркера могут идентифицировать тех пациентов, которым высокие дозы диуретиков навредят [37]. Стратегия применения диуретиков под контролем СА-125 в крови значительно улучшила скорость клубочковой фильтрации и другие параметры функции почек через 72 часа у пациентов с ОСН и нарушением функции почек [38].

M. Amiguet и соавторы [39] установили, что при СНснФВ прием дапаглифлозина приводит к значительному снижению концентраций СА-125 в крови [39]. Согласно данным G. Miñana и соавторов [40], назначение дапаглифлозина после эпизода ОСН обуславливает более выраженное снижение уровней СА-125 в крови в течение первых недель после выписки больного из стационара.

Повышенный уровень СА-125 в крови указывает на худший краткосрочный и долгосрочный прогноз у пациентов с аневризмой ЛЖ, перенесших хирургическую реконструкцию ЛЖ [41]. Пациенты с постоянно высоким уровнем СА-125 в крови, несмотря на терапию диуретиками до проведения транскатетерного протезирования аортального клапана, имеют более медленное функциональное восстановление и худшие клинические результаты после оперативного вмешательства [42].

J. Bastos и соавторы [10] провели систематический обзор клинических исследований с использованием баз данных с временными ограничениями. Были идентифицированы основные биомаркеры крови, связанные с СН, и проанализированы их диагностические и прогностические аспекты. Данное исследование подчеркнуло, что концентрации GAL-3 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1) служат ключевыми индикаторами фиброза и воспаления, в то время как уровни BNP и NT-proBNP в крови являются надежными маркерами сердечного стресса. Уровни цистатина С (cystatin C, CysC) отражают почечную дисфункцию, а уровни СА-125 в крови тесно связаны с венозным застоем. Кроме того, уровни ST2 и матриксной металлопротеиназы 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) в крови предоставляют ценную информацию о процессах воспаления и ремоделирования тканей. Эти маркеры постоянно повышаются у пациентов с СН, что подчеркивает их важную роль в выявлении системных и сердечных проявлений заболевания. Таким образом, данный систематический анализ продемонстрировал важность определения таких биомаркеров, как GAL-3, TIMP-1, BNP, NT-proBNP, CysC, СА-125, ST2 и MMP-9 у пациентов с СН. Повышение уровней данных маркеров отражает сложные патофизиологические процессы СН и предопределяет необходимость их использования в клинических условиях для повышения диагностической точности, прогностической точности и персонализированных терапевтических стратегий.

J. Núñez и соавторы [43] в своем ретроспективном когортном исследовании (1413 пациентов, медиана наблюдения 22,75 месяцев) изучали взаимосвязь между уровнями СА-125 в сыворотке крови и долгосрочной смертностью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и оценивали его прогностическое значение как биомаркера. Пациенты были разделены на три группы на основе ФВ ЛЖ: СНснФВ, сердечная

недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса (СНусФВ) и СНсФВ. Высокие показатели СА-125 были достоверно связаны с повышенной смертностью от всех причин (СВП) среди всех типов ХСН (отношение риска (hazard ratio, HR) = 2,05, 95% доверительный интервал (confidence Interval, CI): 1,60-2,64, $p < 0,001$), особенно в группе СНсФВ (HR = 2,32, 95% CI: 1,59-3,40, $p < 0,001$). Площадь под кривой ошибок (area under the ROC curve, AUC ROC) для СА-125 составила 0,655, что указывает на умеренную прогностическую точность. Многофакторный анализ показал, что у пациентов с показателями СА125 $\geq 20,8$ Ед/мл был значительно более высокий риск СВП (HR = 2,05). Корректировки с учетом сопутствующих факторов не изменили эти результаты. Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что СА-125 можно позиционировать в роли прогностического маркера смертности у пациентов с ХСН, особенно с СНсФВ.

R. López-Vilella и соавторы [44] провели ретроспективное исследование (1397 последовательных пациентов, госпитализированных с ОСН в кардиологическое отделение). Низкие уровни СА-125 в крови определялись как значения ≤ 50 Ед/мл. Пятьсот пятнадцать пациентов имели нормальные уровни СА-125, 882 имели повышенные уровни маркера. Независимыми предикторами низкого уровня СА-125 были синусовый ритм на электрокардиограмме (отношение шансов (odds ratio, OR): 1,42, 95% CI: 1,12-1,64; $p=0,003$). Коллапс нижней полой вены (НПВ) по данным эхокардиографии (ЭХОКГ) более чем на 50% при вдохе был связан с низкими уровнями СА-125 (OR: 1,78, 95% CI: 1,19-2,69; $p=0,005$), а также с нетяжелой дисфункцией ПЖ (OR: 2,42; 95% CI: 1,39-4,20; $p: 0,002$). Повышенные уровни NT-proBNP в крови были связаны с повышенными концентрациями СА-125 (OR: 0,99; IC95%: 0,99-0,99; $p: 0,006$). Выживаемость была выше в группе с СА-125 ≤ 50 Ед/мл ($p: 0,019$). Наоборот, по мере увеличения значений СА-125 смертность также росла. В заключение следует отметить, что отсутствие повышения уровней СА-125 у пациентов, госпитализированных с ОСН, наблюдалось у больных с синусовым ритмом, низкими концентрациями NT-proBNP и коллапсом НПВ более чем на 50% при вдохе.

Задачей исследования A. Martí-Martínez и соавторов [45] явилось изучение прогностических аспектов концентраций ST2 и СА-125 в крови касаясь смертности и госпитализаций у пациентов с декомпенсированной СН. В когорте из 635 пациентов с ОСН авторы изучали, меняется ли прогностическое значение ST2 в зависимости от уровней СА-125 (≤ 35 против > 35 Ед/мл). Конечными точками были: (а) время до смерти по любой причине и (б) сочетание времени до смерти или новой госпитализации по поводу СН. Это исследование показало, что связь между уровнями ST2 и долгосрочными неблагоприятными исходами (смертность и госпитализации по поводу СН) у пациентов с ОСН по-разному была ассоциирована с концентрациями СА-125 (p -значение для взаимодействия = 0,031 и 0,029 соответственно). Более высокие уровни ST2 были связаны с риском смерти и комбинированным риском смерти/повторной госпитализации по поводу СН, когда концентрации СА-125 были > 35 Ед/мл (HR = 1,02 (CI 95%: 1,01–1,04), $p=0,006$ и 1,02 (CI 95%: 1,01–1,03);

$p=0,013$ на увеличение на 10 нг/мл соответственно), но не когда концентрации СА-125 были ≤ 35 Ед/мл. Это исследование подчеркивает связь между ST2 и СА-125 при ОСН. Повышенные уровни ST2 предсказывают плохие результаты, в основном у пациентов с высокими уровнями СА-125 (> 35 Ед/мл), что предполагает участие данного биомаркера в модуляции воспалительной активности при СН.

Ó.Miró и соавторы [46] изучали возможность применения показателей СА-125 в крови в диагностике тяжелой декомпенсации у пациентов с ОСН в отделении неотложной помощи (ОНП) и прогнозировании смертности в течение 1 года (429 пациентов, медианный возраст 83 года, 57% были женщинами, а медианное значение СА-125 составило 37 Ед/мл (межквартильный размах: 16–78)). В качестве маркеров тяжести декомпенсации оценивали баллы согласно MEESSEI-AHF (это модель прогнозирования 30-дневной смертности у пациентов, обращающихся в ОНП с диагнозом ОСН), потребность в госпитализации, длительную госпитализацию (> 7 дней) и внутрибольничную смертность. Также анализировались 30-дневные неблагоприятные события после выписки (повторное посещение ОНП, госпитализация или смерть) и смертность от всех причин в течение одного года. После корректировки по возрасту, полу, концентрациям натрия и NT-proBNP в крови, потребность в госпитализации была выше у тех, кто находился в верхнем терциле СА-125 ($> 55,8$ Ед/мл), по сравнению с нижним терцилем СА-125 ($< 22,4$ Ед/мл) (OR=1,996, 95% CI 1,092–3,647). Аналогичным образом, при тех же многомерных условиях верхний тертиль СА-125 был связан с более высокой смертностью в течение 1 года (OR = 2,271, 95% CI 1,272–4,052). Таким образом, показатели СА-125, определяемые при поступлении в ОНП у пациентов с ОСН, могут помочь оценить тяжесть декомпенсации и риск смерти.

T. Yndigegn и соавторы [47] определяли концентрации СА-125 в крови у 524 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) (73% мужчин, средний возраст 67 ± 12 лет, медианный период наблюдения 27,3-39,5 месяцев). Уровни СА-125 измерялись в течение 24 часов после поступления у всех больных и через 6 недель в подгруппе из 115 пожилых пациентов (> 75 лет). Исходные показатели СА-125 были связаны с возникновением СН во всей когорте пациентов в модели пропорциональных рисков Кокса, скорректированной с учетом возраста, пола, сердечно-сосудистых факторов риска (сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия (АГ), ранее диагностированная СН, ранее перенесенный ОКС, инсульт в анамнезе), функции почек и проведенной реваскуляризации миокарда (HR 1,46 (95% CI) 1,10-1,93) на 1 стандартное отклонение (standard deviation, SD) увеличения СА-125; $p=0,009$). При длительном наблюдении исходно повышенные уровни СА-125 предсказывали последующее ухудшение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), определяемое как абсолютное снижение ФВ ЛЖ $> 5\%$ у пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ при выписке (OR 3,31 95% CI 1,15-9,54) на одно базовое увеличение СА-125; $p=0,027$). Обнаружены значимые корреляции между исходно высокими уровнями СА-125 и большими объемами ЛЖ (индекс конечного диастолического объема (ИКДО) ЛЖ, коэффициент корреляции (r) = 0,329, $p < 0,001$; индекс конеч-

ного систолического объема (ИКСО) ЛЖ, $r = 0,391$, $p < 0,001$) и индексом объема левого предсердия (ИОЛП) ($r = 0,320$, $p < 0,001$) через 1 год после ОКС, что указывает на неблагоприятное ремоделирование сердца. Исходно повышенные уровни СА-125 были связаны с большим количеством смертей, независимо от возраста и пола (HR 1,37 95% CI 1,09-1,71), $p=0,006$, на 1-SD исходный СА-125; HR 1,98 (95% CI 1,06-3,67), $p=0,031$, на увеличивающийся 6-недельный тертиль СА-125). Связь между концентрациями СА-125 через 6 недель и смертностью оставалась значимой в полностью скорректированной модели (HR 2,23 (95% CI 1,15-4,35) на увеличивающийся тертиль СА-125; $p=0,018$). Таким образом, авторы выявили независимые ассоциации между повышенными показателями СА-125, дисфункцией ЛЖ, сердечным ремоделированием, возникновением СН и смертностью после ОКС. Эти результаты говорят о возможности использования СА-125 в качестве потенциального биомаркера для стратификации риска и лечения пациентов с ОКС как во время острого коронарного события, так и в ходе последующего наблюдения.

Задачами исследования A. Cordero и соавторов [48] явились: 1) сравнение концентраций NT-proBNP, СА-125, ST2, GAL-3, hs-CRP, и проадреномедулина (proadrenomedullin, ProADM) в крови среди 4 групп лиц (здоровый контроль; пациенты с ОКС без ОН; пациенты с ОКС и ОН и пациенты, госпитализированные с ОН) и 2) определить предсказывают ли эти биомаркеры неблагоприятное ремоделирование ЛЖ и изменения ФВ ЛЖ при ОКС. Биомаркеры крови измерялись в течение первых 48 часов после поступления больных в стационар. ЭХОКГ проводилась во время госпитализации и через 3 месяца. Обследован 51 пациент с ОКС, 16 с ОН и 20 здоровых лиц контрольной группы. Концентрации NT-proBNP и ST2 были повышены до аналогичных значений у пациентов, поступивших с ОН и ОКС, осложненным СН, концентрации СА-125 были выше у пациентов с ОН. Концентрации NT-proBNP положительно коррелировали с СА-125 (тест ранговой корреляции Спирмена (ρ) = 0,58; $p < 0,001$), ST2 (ρ = 0,58; $p < 0,001$) и GAL-3 (ρ = 0,37; $p < 0,001$). Медианное изменение (медиана 83 дня после госпитализации) КДО и ФВ ЛЖ составило 5 %. Концентрации СА-125 были положительно связаны с КДО (β -коэффициент 1,56) и отрицательно с ФВ ЛЖ (β -коэффициент = -0,86). Никакой другой биомаркер не был связан с КДО и ФВ ЛЖ. Таким образом, СА-125 ассоциирован с ранним ремоделированием ЛЖ и ухудшением ФВ ЛЖ у пациентов с ОКС.

Как известно, гипоальбуминемия часто встречается у пациентов с СН, что связано с более высокой смертностью при ОН [49,50]. P. Lläcer и соавт. [51] изучали связь между гипоальбуминемией, концентрациями СА-125 в крови и смертностью, повторными госпитализациями с диагнозом СН (1225+428 пациентов, медианный возраст (межквартильный размах) составил 77 (63-82) лет, 41,7 (50,2 %) имели сохраненную ФВ ЛЖ). Гипоальбуминемия была ассоциирована с более высоким риском смерти или повторной госпитализации по поводу СН только при наличии высоких показателей СА-125. Напротив, когда уровни СА-125 были низкими, гипоальбуминемия не играла прогностической роли.

Гомеостаз тиолов/дисульфидов является новым индикатором окислительного стресса [52,53]. Целью исследования Z. Turinay Ertop и соавторов [54] была оценка уровней тиолов в сыворотке крови и гомеостаза тиолов/дисульфидов у пациентов с СНсФВ. В исследование были включены 84 пациента с избыточным весом, у которых также диагностирована АГ и concentрическая гипертрофия ЛЖ с нормальной систолической функцией. Сорок два пациента, у которых не было симптомов СН и которые имели нормальные уровни NT-proBNP (≤ 125) в крови, вошли в контрольную группу. Сорок два пациента с симптомами СН имели уровни NT-roBNP в крови >125 . Обнаружено, что значения нативного тиола, общего тиола и дисульфида в группе пациентов юбили значительно ниже, чем в контрольной группе ($p=0.001$; $p<0.001$; $p=0.041$ соответственно). Установлена статистически значимая отрицательная

корреляция между значениями нативного тиола, общего тиола и NT-proBNP. Кроме того, выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между значениями нативного тиола, общего тиола и СА-125. Таким образом, в данной работе продемонстрировано, что значения нативного, общего тиола и дисульфида низкие у пациентов с СНсФВ, и что существует отрицательная корреляция между значениями нативного, общего тиола, NT-proBNP и СА-125.

СА-125 имеет более длительный период полувыведения, чем NT-proBNP, что делает его более стабильным и более надежным в качестве прогностического маркера; на него не оказывают существенного влияния такие факторы, как возраст и почечная дисфункция, в отличие от NT-proBNP [8] (рис. 2). СА-125 может иметь некоторые преимущества по сравнению с NT-proBNP при СНсФВ, СН с преимущественным поражением ПЖ, почечной дисфункцией и у пожилых пациентов [8, 38, 56, 57]. Стоимость оценки СА-125 ниже,



Рис. 2. Сравнительная характеристика СА-125 и NT-proBNP.

чем стоимость определения BNP [8] (см. рис. 2).

Лабораторные аспекты СА-125

Метод исследования электрохемилюминесцентный иммуноанализ (ECLIA) [58]. Диапазон определения: 0,6-25000, аналитическая специфичность составляет 99%. Единицы измерения- Ед/мл. Норма: до 35 Ед/мл [58]. Интерферирующие факторы не установлены. Для исследования используют венозную кровь. Специальной подготовки к сдаче анализа крови не требуется. Взятие крови предпочтительно проводить утром натощак, или не ранее чем через 4 часа после последнего легкого приема пищи. Накануне сдачи анализа крови необходимо избегать пищевых перегрузок. Исключить физическое и эмоциональное перенапряжение и не курить около 1 часа до сдачи анализа крови. Основные показания к назначению анализа: диагностика рецидивов РЯ, мониторинг лечения и контроль течения РЯ, диагностика новообразований родовых путей, брюшины, плевры, диагностика серозного выпота в полости (перитонит, плеврит), диагностика эндометриоза [6, 7].

Стандартизация метода определения СА-125 включает в себя несколько аспектов, направленных на обеспечение сопоставимости результатов, полученных в разных лабораториях и на разных анализаторах [59]. Ключевые моменты включают: использование калибраторов и контрольных материалов, утвержденных для данного метода; применение стандартизованных процедур взятия и обработки образцов; соблюдение правил калибровки и контроля качества работы анализаторов; валидацию метода на конкретном оборудовании и в конкретной лаборатории [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время получено достаточное количество данных, свидетельствующих от том, что СА-125 является серьезным диагностическим и прогностическим лабораторным инструментом. Анализ этого биомаркера помогает в определении тактики противоточечной терапии. Точные механизмы повышенной секреции СА-125 при СН до конца не известны. Роль и преимущества СА-125 у пациентов с ОСН подкрепляются весомыми доказательствами. СА-125 обладает дополнительной прогностической информацией, помимо классических биомаркеров СН (BNP, NT-proBNP). Добавление СА-125 к NT-proBNP может быть более совершенным инструментом оценки риска, чем анализ только NT-proBNP. Весьма важно то, что уровни СА-125 коррелируют с оценкой тяжести СН по NYHA и ЭХОКГ параметрами СН. СА-125 следует измерять при поступлении пациентов с ОДСН. Поскольку СА-125 не является кардиоспецифичным биомаркером и изменения его концентраций в крови могут происходить и при других патологиях, при отсутствии диагноза СН уровни данного биологического маркера следует интерпретировать соответствующим образом. Несмотря на широкую доступность определения СА-125 в крови для лучшей эффективности при скрининге и раннем выявлении, уровни этого маркера в крови должны интерпретироваться врачами параллельно с анализом клинических проявлений заболевания, определения других биомаркеров крови, проведения ультразвуковых исследований и получения результатов других мультимодальных методов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив*. 2022; 94(1):5–8. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201317.
2. Алиева А.М., Теплова Н.В., Батов М.А., Воронкова К.В., Валиев Р.К., Шнахова Л.М. и др. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. *Consilium Medicum*. 2022; 24(1):53–9. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201382.
3. Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., Аракелян Р.А., Валиев Р.К., Рахаев А.М. и др. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2023; 13(1):14–23. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23.
4. Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А., Воронкова К.В., Шнахова Л.М., Валиев Р.К. и др. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность. *Терапия*. 2022; 1:60–70. DOI: 10.18565/therapy.2022.1.60-70.
5. Dochez V., Caillon H., Vaucel E., Dimet J., Winer N., Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J. Ovarian. Res.* 2019; 12(1):28. DOI: 10.1186/s13048-019-0503-7.
6. Bottoni P., Scatena R. The role of CA 125 as tumor marker: biochemical and clinical aspects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 867:229–44. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_14.
7. Miralles C., Orea M., España P., Provencio M., Sánchez A., Cantos B. et al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Ann. Surg. Oncol.* 2003; 10(2):150–4. DOI: 10.1245/aso.2003.05.015.
8. Marinescu M.C., Oprea V.D., Munteanu S.N., Nechita A., Tutunaru D., Nechita L.C. et al. Carbohydrate antigen 125 (CA 125): a novel biomarker in acute heart failure. *Diagnostics (Basel)*. 2024; 14(8):795. DOI: 10.3390/diagnostics14080795.
9. Núñez J., de la Espriella R., Miñana G., Santas E., Llàcer P., Núñez E. et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur. J. Heart. Fail.* 2021;23(9):1445–57. DOI: 10.1002/ehf.2295.
10. Bastos J.M., Scala N., Perpétuo L., Mele B.H., Vitorino R. Integrative bioinformatic analysis of prognostic biomarkers in heart failure: Insights from clinical trials. *Eur. J. Clin. Invest.* 2025; 55(4): e70010. DOI: 10.1111/eci.70010.
11. Núñez J., Miñana G., Núñez E., Chorro F.J., Bodí V., Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2014; 19(5):575–84. DOI: 10.1007/s10741-013-9402-y.
12. Llàcer P., Bayés-Genis A., Núñez J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment. *Med. Clin. (Barc)*. 2019; 152(7):266–73. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.08.020.
13. Scholler N., Urban N. CA125 in ovarian cancer. *Biomark. Med.* 2007; 1(4):513–23. DOI: 10.2217/17520363.1.4.513.
14. Zeillemaker A.M., Verbrugh H.A., Hoynck van Papendrecht A.A., Leguit P. CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J. Clin. Pathol.* 1994; 47:263–5. DOI: 10.1136/jcp.47.3.263.
15. Miñana G., Núñez J., Sanchis J., Bodí V., Núñez E., Llàcer A. CA125 and immunoinflammatory activity in acute heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2010;145(3):547–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.081.
16. Feng R., Zhang Z., Fan Q. Carbohydrate antigen 125 in congestive heart failure: ready for clinical application? *Front Oncol.* 2023; 13:1161723. DOI: 10.3389/fonc.2023.1161723.
17. Eiras S., de la Espriella R., Fu X., Iglesias-Álvarez D., Basdas R., Núñez-Caamaño J.R. et al. Carbohydrate antigen 125 on epicardial fat and its association with local inflammation and fibrosis-related markers. *J. Transl. Med.* 2024;22(1):619. DOI: 10.1186/s12967-024-05351-z.
18. Nägele H., Bahlo M., Klapdor R., Schaeperkoetter D., Rödiger W. CA125 and its relation to cardiac function. *Am. Heart J.* 1999; 137(6):1044–9. DOI: 10.1016/S0002-8703(99)70360-1.
19. Gruson D., Maisin D., Pouleur A.C., Ann S.A., Rousseau M.F. CA125, galectin-3 and FGF-23 are interrelated in heart failure with reduced ejection fraction. *EJIFCC*. 2023; 34(2):103–9. PMID: 37455845.
20. Menghoum N., Badii M.C., Deltombe M., Lejeune S., Roy C., Van-

- craeynest D. et al. Carbohydrate antigen 125: a useful marker of congestion, fibrosis, and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2024; 11(3):1493-1505. DOI: 10.1002/ehf2.14699.
21. Zhang J., Li W., Xiao J., Hui J., Li Y. Prognostic significance of carbohydrate antigen 125 in stage D heart failure. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2023; 23(1):108. DOI: 10.1186/s12872-023-03139-5.
22. Li K.H.C., Gong M., Li G., Baranchuk A., Liu T., Wong M.C.S. et al. Cancer antigen-125 and outcomes in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Asia.* 2018; 10(2): e011044. DOI: 10.1136/heartasia-2018-011044.
23. D'Aloia A., Faggiano P., Aurigemma G., Bontempi L., Ruggeri G., Metra M. et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41(10):1805-11. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00311-5.
24. Zhang Y., Jin Q., Zhao Z., Zhao Q., Yu X., Yan L. et al. Carbohydrate antigen 125 is a biomarker of the severity and prognosis of pulmonary hypertension. *Front Cardiovasc. Med.* 2021; 8:699904. DOI: 10.3389/fcvm.2021.699904.
25. Ma W., Zhang P., Hu H. Serum levels of Hcy, sST2 and CA-125 in CHF patients and their correlation with cardiac function classification. *Heart Surg. Forum.* 2023; 26(5): E449-E454. DOI: 10.59958/hsf.5691.
26. Bulska-Będkowska W., Chelmecka E., Owczarek A.J., Mizia-Stec K., Witek A., Szybalska A. et al. CA125 as a marker of heart failure in the older women: population-based analysis. *J. Clin. Med.* 2019; 8(5):607. DOI: 10.3390/jcm8050607.
27. Gruson D., Maisin D., Pouleur A.C., Ann S.A., Rousseau M.F. CA125, galectin-3 and FGF-23 are interrelated in heart failure with reduced ejection fraction. *EJIFCC.* 2023; 34(2):103-9. PMID: 37455845.
28. Gayán Ordás J., Nuñez J., Bascompte Claret R., Llacer P., Zegri-Reiriz I., de la Espriella R. et al. Usefulness of antigen carbohydrate 125 and n-terminal pro-b-type natriuretic peptide for Assessing Congestion in Chronic Heart Failure: Insights from the CARDIOREN Registry. *Cardiorenal Med.* 2024; 14(1):543-55. DOI: 10.1159/000541324.
29. Nuñez J., Bayés-Genis A., Revuelta-López E., Miñana G., Santas E., Ter Maaten J.M. et al. Optimal carbohydrate antigen 125 cutpoint for identifying low-risk patients after admission for acute heart failure. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed).* 2022; 75(4):316-24. DOI: 10.1016/j.rec.2021.02.002.
30. Kaya H., Kurt R., Beton O., Zorlu A., Yucel H., Gunes H. et al. Cancer antigen 125 is associated with length of stay in patients with acute heart failure. *Tex. heart inst. J.* 2017; 44(1):22-8. DOI: 10.14503/THIJ-15-5626.
31. Llacer P., Gallardo M.Á., Palau P., Moreno M.C., Castillo C., Fernández C. et al. Comparison between CA125 and NT-proBNP for evaluating congestion in acute heart failure. *Med. Clin. (Barc).* 2021; 156(12):589-94. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.05.063.
32. Yoon J.Y., Yang D.H., Cho H.J., Kim N.K., Kim C.Y., Son J. et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in combination with N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute decompensated heart failure. *Korean J. Intern. Med.* 2019; 34(4):811-8. DOI: 10.3904/kjim.2017.313.
33. Ding Y., Wang Q., Yang Y., Wang L. Diagnostic value of copeptin and cancer antigen 125 in acute heart failure patients with atrial fibrillation and their correlations with short-term cardiovascular events. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018; 30(11):1024-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.011.003.
34. Xu K., Wu M., Huang M., Zhuo X., Weng Y., Chen X. Carbohydrate antigen 125 combined with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the prediction of acute heart failure following ST-elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101(48): e32129. DOI: 10.1097/MD.00000000000032129.
35. Soler M., Miñana G., Santas E., Nuñez E., de la Espriella R., Valero E. et al. CA125 outperforms NT-proBNP in acute heart failure with severe tricuspid regurgitation. *Int. J. Cardiol.* 2020; 308:54-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.027.
36. Nuñez-Marín G., de la Espriella R., Santas E., Lorenzo M., Miñana G., Nuñez E. et al. CA125 but not NT-proBNP predicts the presence of a congestive intrarenal venous flow in patients with acute heart failure. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2021; 10(5):475-83. DOI: 10.1093/ehjacc/zuab022.
37. García-Blas S., Bonanad C., Llacer P., Ventura S., Nuñez J.M., Sánchez R. et al. Diuretic strategies in acute heart failure and renal dysfunction: conventional vs carbohydrate antigen 125-guided strategy. Clinical trial design. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. ed).* 2017; 70(12):1067-73. DOI: 10.1016/j.rec.2017.02.028.
38. Nuñez J., Llacer P., García-Blas S., Bonanad C., Ventura S., Nuñez J.M. et al. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am. J. Med.* 2020; 133(3):370-380.e4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.041.
39. Amiguet M., Palau P., Domínguez E., Seller J., Pinilla J.M.G., de la Espriella R. et al. Dapagliflozin and short-term changes on circulating antigen carbohydrate 125 in heart failure with reduced ejection fraction. *Sci. Rep.* 2023; 13(1):10591. DOI: 10.1038/s41598-023-37491-5.
40. Miñana G., de la Espriella R., Lorenzo-Hernández M., Rodríguez-Borja E., Mollar A., Palau P. et al. Changes in antigen carbohydrate 125 in patients receiving dapagliflozin following an admission for acute heart failure. *Cardiorenal Med.* 2025; 15(1):122-32. DOI: 10.1159/000543417.
41. Nan Y., Tiemuerniyazi X., Chen L., Song Y., Feng W., Xu F. Prognostic value of carbohydrate antigen 125 in patients undergoing surgical left ventricular reconstruction. *Int. J. Cardiol.* 2023; 371:377-83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.09.077.
42. García-Blas S., Pernias V., González D'Gregorio J., Fernández-Cisnal A., Bonanad C., Sastre C. et al. Carbohydrate antigen 125-guided pre-TAVI medical optimization: impact on quality of life and clinical outcomes. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed).* 2024; 77(9):750-8. DOI: 10.1016/j.rec.2024.01.002.
43. Tursun R., Abudouwayiti A., Li Y.X., Pan Y., Aimaier S., Wen Z.Y. et al. Serum CA125: a prognostic biomarker for mortality in chronic heart failure. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2025; 25(1):227. DOI: 10.1186/s12872-025-04685-w.
44. López-Vilella R., González-Vilchez F., Guerrero Cervera B., Donoso Trenado V., Saura Carretero Z., Martínez-Solé J. et al. Predictive factors of non-elevation of carcinoembryonic antigen 125 in acute heart failure. *Life (Basel).* 2025; 15(3):494. DOI: 10.3390/life15030494.
45. Martí-Martínez A., Nuñez J., López-Escribano H., Revuelta-López E., Mollar A., Peiró M. et al. The role of antigen carbohydrate 125 in modulating soluble ST2: prognostic-related effects in acute heart failure. *Biomolecules.* 2025; 15(4):602. DOI: 10.3390/biom15040602.
46. Miró Ò., Nuñez J., Trullàs J.C., Noceda J., Bibiano C., Alquézar-Arbé A. et al. Carbohydrate antigen 125 determined on arrival at the emergency department correlates with severity of decompensation and adverse outcomes in patients with acute heart failure. *Intern. Emerg. Med.* 2025. DOI: 10.1007/s11739-025-03932-4. Online ahead of print.
47. Yndigegn T., Gu T., Grufman H., Erlinge D., Mokhtari A., Ekelund U. et al. Elevated carbohydrate antigen 125 (CA125) is associated with incident heart failure and mortality in acute coronary syndrome. *ESC Heart Fail.* 2024; 11(6):4325-34. DOI: 10.1002/ehf2.15037.
48. Cordero A., Velasco I., Flores E., López-Ayala J.M., Sánchez-Munuera S., Muñoz-Villalba M.P. et al. Heart failure biomarkers and prediction of early left ventricle remodeling after acute coronary syndromes. *Clin. Biochem.* 2024; 131-132:110814. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2024.110814.
49. Biancucci M., Barbiero R., Pennella B., Cannatà A., Ageno W., Tangianu F. et al. Hypoalbuminaemia and heart failure: A practical review of current evidence. *Eur. J. Heart Fail.* 2025; 27(2):293-306. DOI: 10.1002/ehf.3363.
50. El Iskandarani M., El Kurdi B., Murtaza G., Paul T.K., Refaat M.M. Prognostic role of albumin level in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(10): e24785. DOI: 10.1097/MD.00000000000024785.
51. Llacer P., Crosset F., de la Espriella R., García M., Miñana G., Campos J. et al. The impact of hypoalbuminemia on the long-term prognosis of patients with acute heart failure: The modifying role of carbohydrate antigen 125. *Eur. J. Intern. Med.* 2025; 133:71-7. DOI: 10.1016/j.ejim.2024.12.024.
52. Xinastle-Castillo L.O., Landa A. Physiological and modulatory role of thioredoxins in the cellular function. *Open Med. (Wars).* 2022; 17(1):2021-35. DOI: 10.1515/med-2022-0596.
53. Erel Ö., Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk. J. Med. Sci.* 2020; 50(SI-2):1728-38. DOI: 10.3906/sag-2003-64.
54. Turinay Ertop Z.Ş., Aslan A.N., Neşelioğlu S., Durmaz T. Thiol/Disulfide Homeostasis: A new oxidative marker in heart failure patients

- with preserved ejection fraction. *Anatol. J. Cardiol.* 2024; 28(8):406-12. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2024.4187.
55. Núñez J., Llàcer P., García-Blas S., Bonanad C., Ventura S., Núñez J.M. et al. CA125-Guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am. J. Med.* 2020; 133: 370–380.e4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.041.
 56. Núñez J., Núñez E., Bayés-Genís A., Fonarow G.C., Miñana G., Bodí V. et al. Long-term serial kinetics of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute heart failure. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2017; 6(8):685-96. DOI: 10.1177/2048872616649757.
 57. Ordu S., Ozhan H., Alemdar R., Aydin M., Caglar O., Yuksel H. et al. Carbohydrate antigen-125 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels: Compared in heart-failure prognostication. *Tex. Heart Inst. J.* 2012; 39:30-5. PMID: 22412224.
 58. Du K., Tang J. New Progress of CA125 surveillance in diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Journal of Biosciences and Medicines.* 2024; 12:35-44. DOI: 10.4236/jbm.2024.125004.
 59. Weiland F., Fritz K., Oehler M., Hoffmann P. Methods for identification of CA125 from ovarian cancer ascites by high resolution mass spectrometry. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(8):9942-58. DOI: 10.3390/ijms13089942.



REFERENCES

1. Boytsov S.A. Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2022; 15; 94(1):5-8. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201317. (in Russian)
2. Alieva A.M., Teplova N.V., Batov M.A., Voronkova K.V., Valiev R.K., Shnakhova L.M. et al. Pentraxin-3 – a promising biological marker in heart failure: literature review. *Consilium Medicum.* 2022; 24(1):53-9. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201382. (in Russian)
3. Alieva A.M., Reznik E.V., Pinchuk T.V., Arakelyan R.A., Valiev R.K., Rakhaev A.M. et al. growth differentiation factor-15 (GDF-15) is a biological marker in heart failure. *Arkhiv vnutrenney meditsiny.* 2023; 13(1):14-23. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23. (in Russian)
4. Alieva A.M., Teplova N.V., Kislyakov V.A., Voronkova K.V., Shnakhova L.M., Valiev R.K. et al. Biomarkers in cardiology: microRNA and heart failure. *Terapiya.* 2022; 1:60-70. DOI: 10.18565/therapy.2022.1.60-70. (in Russian)
5. Dochez V., Caillon H., Vaucel E., Dimet J., Winer N., Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J. Ovarian. Res.* 2019; 12(1):28. DOI: 10.1186/s13048-019-0503-7.
6. Bottoni P., Scatena R. The role of CA 125 as tumor marker: biochemical and clinical aspects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 867:229-44. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_14.
7. Miralles C., Orea M., España P., Provencio M., Sánchez A., Cantos B. et al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Ann. Surg. Oncol.* 2003; 10(2):150-4. DOI: 10.1245/aso.2003.05.015.
8. Marinescu M.C., Oprea V.D., Munteanu S.N., Nechita A., Tutunaru D., Nechita L.C. et al. Carbohydrate antigen 125 (CA 125): a novel biomarker in acute heart failure. *Diagnostics (Basel).* 2024; 14(8):795. DOI: 10.3390/diagnostics14080795.
9. Núñez J., de la Espriella R., Miñana G., Santas E., Llàcer P., Núñez E. et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur. J. Heart. Fail.* 2021;23(9):1445-57. DOI: 10.1002/ejhf.2295.
10. Bastos J.M., Scala N., Perpétuo L., Mele B.H., Vitorino R. Integrative bioinformatic analysis of prognostic biomarkers in heart failure: Insights from clinical trials. *Eur. J. Clin. Invest.* 2025; 55(4): e70010. DOI: 10.1111/eci.70010.
11. Núñez J., Miñana G., Núñez E., Chorro F.J., Bodí V., Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2014; 19(5):575-84. DOI: 10.1007/s10741-013-9402-y.
12. Llàcer P., Bayés-Genís A., Núñez J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment. *Med. Clin. (Barc).* 2019; 152(7):266-73. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.08.020.
13. Scholler N., Urban N. CA125 in ovarian cancer. *Biomark. Med.* 2007; 1(4):513-23. DOI: 10.2217/17520363.1.4.513.
14. Zeilemaker A.M., Verbrugh H.A., Hoynck van Papendrecht A.A., Leguit P. CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J. Clin. Pathol.* 1994; 47:263–5. DOI: 10.1136/jcp.47.3.263.
15. Miñana G., Núñez J., Sanchis J., Bodí V., Núñez E., Llàcer A. CA125 and immunoinflammatory activity in acute heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2010;145(3):547-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.081.
16. Feng R., Zhang Z., Fan Q. Carbohydrate antigen 125 in congestive heart failure: ready for clinical application? *Front Oncol.* 2023; 13:1161723. DOI: 10.3389/fonc.2023.1161723.
17. Eiras S., de la Espriella R., Fu X., Iglesias-Álvarez D., Basdas R., Núñez-Caamaño J.R. et al. Carbohydrate antigen 125 on epicardial fat and its association with local inflammation and fibrosis-related markers. *J. Transl. Med.* 2024; 22(1):619. DOI: 10.1186/s12967-024-05351-z.
18. Nägele H., Bahlo M., Klapdor R., Schaeperkoetter D., Rödiger W. CA125 and its relation to cardiac function. *Am. Heart J.* 1999; 137(6):1044-9. DOI: 10.1016/S0002-8703(99)70360-1.
19. Gruson D., Maisin D., Pouleur A.C., Ann S.A., Rousseau M.F. CA125, galectin-3 and FGF-23 are interrelated in heart failure with reduced ejection fraction. *EJIFCC.* 2023; 34(2):103-9. PMID: 37455845.
20. Menghoum N., Badii M.C., Deltombe M., Lejeune S., Roy C., Vancraeynest D. et al. Carbohydrate antigen 125: a useful marker of congestion, fibrosis, and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2024; 11(3):1493-1505. DOI: 10.1002/ehf2.14699.
21. Zhang J., Li W., Xiao J., Hui J., Li Y. Prognostic significance of carbohydrate antigen 125 in stage D heart failure. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2023; 23(1):108. DOI: 10.1186/s12872-023-03139-5.
22. Li K.H.C., Gong M., Li G., Baranchuk A., Liu T., Wong M.C.S. et al. Cancer antigen-125 and outcomes in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Asia.* 2018; 10(2):e011044. DOI: 10.1136/heartasia-2018-011044.
23. D'Aloia A., Faggiano P., Aurigemma G., Bontempi L., Ruggeri G., Metra M. et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41(10):1805-11. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00311-5.
24. Zhang Y., Jin Q., Zhao Z., Zhao Q., Yu X., Yan L. et al. Carbohydrate antigen 125 is a biomarker of the severity and prognosis of pulmonary hypertension. *Front Cardiovasc. Med.* 2021; 8:699904. DOI: 10.3389/fcvm.2021.699904.
25. Ma W., Zhang P., Hu H. Serum levels of Hcy, sST2 and CA-125 in CHF patients and their correlation with cardiac function classification. *Heart Surg. Forum.* 2023; 26(5): E449-E454. DOI: 10.59958/hfsf.5691.
26. Bulska-Będkowska W., Chelmecka E., Owczarek A.J., Mizia-Stec K., Witek A., Szybalska A. et al. CA125 as a marker of heart failure in the older women: population-based analysis. *J. Clin. Med.* 2019; 8(5):607. DOI: 10.3390/jcm8050607.
27. Gruson D., Maisin D., Pouleur A.C., Ann S.A., Rousseau M.F. CA125, galectin-3 and FGF-23 are interrelated in heart failure with reduced ejection fraction. *EJIFCC.* 2023; 34(2):103-9. PMID: 37455845.
28. Gayán Ordás J., Nuñez J., Bascompte Claret R., Llacer P., Zegri-Reiriz I., de la Espriella R. et al. Usefulness of antigen carbohydrate 125 and n-terminal pro-b-type natriuretic peptide for Assessing Congestion in Chronic Heart Failure: Insights from the CARDIOREN Registry. *Cardiorenal Med.* 2024; 14(1):543-55. DOI: 10.1159/000541324.
29. Núñez J., Bayés-Genís A., Revuelta-López E., Miñana G., Santas E., Ter Maaten J.M. et al. Optimal carbohydrate antigen 125 cutpoint for identifying low-risk patients after admission for acute heart failure. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. ed.).* 2022; 75(4):316-24. DOI: 10.1016/j.rec.2021.02.002.
30. Kaya H., Kurt R., Beton O., Zorlu A., Yucel H., Gunes H. et al. Cancer antigen 125 is associated with length of stay in patients with acute heart failure. *Tex. heart inst. J.* 2017; 44(1):22-8. DOI: 10.14503/THIJ-15-5626.
31. Llàcer P., Gallardo M.Á., Palau P., Moreno M.C., Castillo C., Fernández C. et al. Comparison between CA125 and NT-proBNP for evaluating congestion in acute heart failure. *Med. Clin. (Barc).* 2021; 156(12):589-94. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.05.063.

32. Yoon J.Y., Yang D.H., Cho H.J., Kim N.K., Kim C.Y., Son J. et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in combination with N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute decompensated heart failure. *Korean J. Intern. Med.* 2019; 34(4):811-8. DOI: 10.3904/kjim.2017.313.
33. Ding Y., Wang Q., Yang Y., Wang L. Diagnostic value of copeptin and cancer antigen 125 in acute heart failure patients with atrial fibrillation and their correlations with short-term cardiovascular events. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018; 30(11):1024-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.011.003.
34. Xu K., Wu M., Huang M., Zhuo X., Weng Y., Chen X. Carbohydrate antigen 125 combined with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the prediction of acute heart failure following ST-elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101(48): e32129. DOI: 10.1097/MD.00000000000032129.
35. Soler M., Miñana G., Santas E., Núñez E., de la Espriella R., Valero E. et al. CA125 outperforms NT-proBNP in acute heart failure with severe tricuspid regurgitation. *Int. J. Cardiol.* 2020; 308:54-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.027.
36. Núñez-Marín G., de la Espriella R., Santas E., Lorenzo M., Miñana G., Núñez E. et al. CA125 but not NT-proBNP predicts the presence of a congestive intrarenal venous flow in patients with acute heart failure. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2021; 10(5):475-83. DOI: 10.1093/ehjacc/zuab022.
37. García-Blas S., Bonanad C., Llácer P., Ventura S., Núñez J.M., Sánchez R. et al. Diuretic strategies in acute heart failure and renal dysfunction: conventional vs carbohydrate antigen 125-guided strategy. Clinical trial design. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. ed.).* 2017; 70(12):1067-73. DOI: 10.1016/j.rec.2017.02.028.
38. Núñez J., Llácer P., García-Blas S., Bonanad C., Ventura S., Núñez J.M. et al. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am. J. Med.* 2020; 133(3):370-380.e4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.041.
39. Amiguet M., Palau P., Domínguez E., Seller J., Pinilla J.M.G., de la Espriella R. et al. Dapagliflozin and short-term changes on circulating antigen carbohydrate 125 in heart failure with reduced ejection fraction. *Sci. Rep.* 2023; 13(1):10591. DOI: 10.1038/s41598-023-37491-5.
40. Miñana G., de la Espriella R., Lorenzo-Hernández M., Rodríguez-Borja E., Mollar A., Palau P. et al. Changes in antigen carbohydrate 125 in patients receiving dapagliflozin following an admission for acute heart failure. *Cardiorenal. Med.* 2025; 15(1):122-32. DOI: 10.1159/000543417.
41. Nan Y., Tiemuerniyazi X., Chen L., Song Y., Feng W., Xu F. Prognostic value of carbohydrate antigen 125 in patients undergoing surgical left ventricular reconstruction. *Int. J. Cardiol.* 2023; 371:377-83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.09.077.
42. García-Blas S., Pernias V., González D'Gregorio J., Fernández-Cisnal A., Bonanad C., Sastre C. et al. Carbohydrate antigen 125-guided pre-TAVI medical optimization: impact on quality of life and clinical outcomes. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.).* 2024; 77(9):750-8. DOI: 10.1016/j.rec.2024.01.002.
43. Tuersun R., Abudouwayiti A., Li Y.X., Pan Y., Aimaier S., Wen Z.Y. et al. Serum CA125: a prognostic biomarker for mortality in chronic heart failure. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2025; 25(1):227. DOI: 10.1186/s12872-025-04685-w.
44. López-Vilella R., González-Vílchez F., Guerrero Cervera B., Donoso Trenado V., Saura Carretero Z., Martínez-Solé J. et al. Predictive factors of non-elevation of carcinoembryonic antigen 125 in acute heart failure. *Life (Basel).* 2025; 15(3):494. DOI: 10.3390/life15030494.
45. Martí-Martínez A., Núñez J., López-Escribano H., Revuelta-López E., Mollar A., Peiró M. et al. The role of antigen carbohydrate 125 in modulating soluble ST2: prognostic-related effects in acute heart failure. *Biomolecules.* 2025; 15(4):602. DOI: 10.3390/biom15040602.
46. Miró Ò., Núñez J., Trullàs J.C., Noceda J., Bibiano C., Alquézar-Arbé A. et al. Carbohydrate antigen 125 determined on arrival at the emergency department correlates with severity of decompensation and adverse outcomes in patients with acute heart failure. *Intern. Emerg. Med.* 2025. DOI: 10.1007/s11739-025-03932-4. Online ahead of print.
47. Yndigegn T., Gu T., Grufman H., Erlinge D., Mokhtari A., Ekelund U. et al. Elevated carbohydrate antigen 125 (CA125) is associated with incident heart failure and mortality in acute coronary syndrome. *ESC Heart Fail.* 2024; 11(6):4325-34. DOI: 10.1002/ehf2.15037.
48. Cordero A., Velasco I., Flores E., López-Ayala J.M., Sánchez-Munuera S., Muñoz-Villalba M.P. et al. Heart failure biomarkers and prediction of early left ventricle remodeling after acute coronary syndromes. *Clin. Biochem.* 2024; 131-132:110814. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2024.110814.
49. Biancucci M., Barbiero R., Pennella B., Cannatà A., Ageno W., Tangianu F. et al. Hypoalbuminaemia and heart failure: A practical review of current evidence. *Eur. J. Heart Fail.* 2025; 27(2):293-306. DOI: 10.1002/ehf.3363.
50. El Iskandarani M., El Kurdi B., Murtaza G., Paul T.K., Refaat M.M. Prognostic role of albumin level in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(10): e24785. DOI: 10.1097/MD.00000000000024785.
51. Llácer P., Croset F., de la Espriella R., García M., Miñana G., Campos J. et al. The impact of hypoalbuminemia on the long-term prognosis of patients with acute heart failure: The modifying role of carbohydrate antigen 125. *Eur. J. Intern. Med.* 2025; 133:71-7. DOI: 10.1016/j.ejim.2024.12.024.
52. Xinastle-Castillo L.O., Landa A. Physiological and modulatory role of thioredoxins in the cellular function. *Open Med. (Wars).* 2022; 17(1):2021-35. DOI: 10.1515/med-2022-0596.
53. Erel Ö., Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk. J. Med. Sci.* 2020; 50(SI-2):1728-38. DOI: 10.3906/sag-2003-64.
54. Turinay Ertop Z.Ş., Aslan A.N., Neşelioğlu S., Durmaz T. Thiol/Disulfide Homeostasis: A new oxidative marker in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Anatol. J. Cardiol.* 2024; 28(8):406-12. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2024.4187.
55. Núñez J., Llácer P., García-Blas S., Bonanad C., Ventura S., Núñez J.M. et al. CA125-Guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am. J. Med.* 2020; 133: 370-380.e4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.041.
56. Núñez J., Núñez E., Bayés-Genís A., Fonarow G.C., Miñana G., Bodí V. et al. Long-term serial kinetics of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute heart failure. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2017; 6(8):685-96. DOI: 10.1177/2048872616649757.
57. Ordu S., Ozhan H., Alemdar R., Aydın M., Caglar O., Yuksel H. et al. Carbohydrate antigen-125 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels: Compared in heart-failure prognostication. *Tex. Heart Inst. J.* 2012; 39:30-5. PMID: 22412224.
58. Du K., Tang J. New Progress of CA125 surveillance in diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Journal of Biosciences and Medicines.* 2024; 12: 35-44. DOI: 10.4236/jbm.2024.125004.
59. Weiland F., Fritz K., Oehler M., Hoffmann P. Methods for identification of CA125 from ovarian cancer ascites by high resolution mass spectrometry. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(8):9942-58. DOI: 10.3390/ijms13089942.

ЖЕНЬШЕНЬ + ТАУРИН ЭКОЛАБ

- ✓ Общетонизирующий эффект
- ✓ Стимулирование половой функции
- ✓ Позитивное влияние на центральную нервную систему



покупайте
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

АО "ЭКОЛАБ"
142330, Московская обл., г. Электросталь, ул. Бульварная, д. 1
ИНН 50/0350237060 ОГРН 1055007188958

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Литвиненко Л.А., Чайка Н.А., Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г.

ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



<https://elibrary.ru/atpxuv>

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. В патогенезе сахарного диабета (СД) 1 типа ключевую роль играет оксидативный стресс (ОС), оценка которого представляет интерес для мониторинга состояния больного.

Цель исследования - определение биохимических показателей ОС у детей с СД 1 типа.

Материал и методы. Обследованы 38 здоровых и 92 детей с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 12 до 16 лет в разные периоды заболевания без сопутствующей патологии. В крови определены показатели ОС и ферменты антиоксидантной защиты.

Результаты и обсуждение. Выявлено статистически достоверное повышение концентрации показателей ОС: диеновых конъюгатов, диенкетонов и малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах у детей с сахарным диабетом (СД) 1 типа в дебюте, в 3-ей стадии (клинический СД) без осложнений и при наличии микроангиопатии (ретинопатии, нефропатии) при сравнении со значениями показателей контрольной группы. Отмечено снижение активности антиоксидантного фермента - супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах в дебюте и при клиническом СД при сравнении с контрольными показателями. При достижении целевых показателей гликемического контроля у детей с СД активность фермента возрастала по сравнению со значениями детей с гипергликемией (3-я стадия СД). Изменения активности каталазы эритроцитов имели ту же тенденцию и направленность, но различия небольшие и статистически недостоверные. Индекс окислительно-восстановительного статуса эритроцитов (ОВСЭ) – отношение содержания МДА эритроцитов к активности СОД, в 2 раза выше в группах детей в дебюте, в 3-ей стадии СД без осложнений и при наличии микроангиопатии по сравнению с группой контроля. При достижении целевых показателей гликемического контроля у детей с СД индекс ОВСЭ снижался, но не достигал значений контрольной группы.

Заключение. У детей с СД 1 типа имеет место ОС как результат дисбаланса между процессами пероксидации и активностью антиоксидантной системой. Индекс ОВСЭ можно рассматривать в качестве показателя выраженности ОС и прогноза заболевания у детей с СД 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа; дети; окислительный стресс; диеновые конъюгаты; диенкетоны; малоновый диальдегид; супероксиддисмутаза; каталаза

Для цитирования: Литвиненко Л.А., Чайка Н.А., Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г. Показатели окислительного стресса у детей с сахарным диабетом 1 типа. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (10): 671-677.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-671-677>

EDN: ATPXUV

Для корреспонденции: Литвиненко Любовь Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра биологической химии; e-mail: lyublitsvin@inbox.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 25.06.2025

Принята к печати 30.08.2025

Опубликовано 03.10.2025

Litvinenko L.A., Chaika N.A., Kashuro V.A., Batotsyrenova E.G.

OXIDATIVE STRESS INDICATORS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 194100, Saint Petersburg, Russia

Oxidative stress (OS) plays a key role in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus (DM), the assessment of which is of interest for monitoring the patient's condition.

Aim. Determination of biochemical parameters of OS in children with type 1 diabetes mellitus.

Material and methods. A total of 38 healthy and 92 children with type 1 diabetes mellitus aged 12 to 16 years at different stages of the disease without accompanying pathology were examined. OS parameters and antioxidant protection enzymes were determined in the blood.

Results and discussion. A reliable increase in the concentration of OS indicators was revealed: diene conjugates, diene ketones and malondialdehyde (MDA) in erythrocytes in children with type 1 diabetes mellitus (DM) at the onset, at the clinical manifestation (clinical DM) without complications and in the presence of microangiopathy (retinopathy, nephropathy) when compared with the values of the indicators in the control group. A decrease in the activity of the antioxidant enzyme, superoxide dismutase (SOD), was noted in erythrocytes at the onset and in clinical diabetes mellitus when compared with the control values. When the target glycemic control values were achieved in children with diabetes mellitus the enzyme activity increased compared with the values of children with hyperglycemia. Changes in erythrocyte catalase activity had the same tendency and direction, but the differences were small and statistically insignificant. The index of erythrocyte oxidation-reduction status (EORS) - the ratio of the MDA content of erythrocytes to the activity of SOD, was 2 times higher in the groups of children at the onset, in stage of the clinical manifestation without complications and in the presence of microangiopathy compared with the control group. When the target glycemic control values were achieved in children with diabetes mellitus, the EORS index decreased, but did not reach the values of the control group.

Conclusion. The results of the study demonstrate that children with type 1 diabetes mellitus have OS as a result of an imbalance between peroxidation processes and the activity of the antioxidant system. The EORS index can be considered as an indicator of the severity of OS and the prognosis of the disease in children with type 1 diabetes mellitus.

Key words: type 1 diabetes mellitus; children; oxidative stress; diene conjugates; Diene ketones; malondialdehyde; superoxide

dismutase; catalase

For citation: Litvinenko L.A., Chaika N.A., Kashuro V.A., Batotsyrenova E.G. Oxidative stress indicators in children with type 1 diabetes. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (10): 671-677 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-671-677>
EDN: ATPXUV

For correspondence: Lyubov A. Litvinenko, PhD of Medicine., Associate Professor, Biochemical department; e-mail: lyublittvin@inbox.ru

Information about authors:

Litvinenko L.A., <https://orcid.org/0009-0008-9801-9688>;

Chaika N.A., <https://orcid.org/0009-0004-7149-384X>;

Kashuro V.A., <https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>;

Batotsyrenova E.G., <https://orcid.org/0000-0003-3827-4579>.

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

Funding. The study had no sponsor support.

Received 25.06.2025

Accepted 30.08.2025

Published 03.10.2025

ВВЕДЕНИЕ

Исследования биохимических показателей у детей при сахарном диабете (СД) представляют интерес, поскольку знания об особенностях обмена на клеточном и тканевом уровнях позволяют своевременно предупредить развитие тяжелых сосудистых осложнений. В настоящее время сохраняется рост распространенности сахарного диабета, заболеваемость составляет около 3,06% населения России, из них 5,7% составляют больные с СД 1 типа, большая часть из которых – дети. Особенно высок риск развития СД 1 типа в условиях мегаполиса под воздействием факторов урбанизации [1-3]. В патогенезе СД имеет значение оксидативный стресс (ОС), характеризующийся дисбалансом между процессами пероксидации и системой антиоксидантной защиты (АОЗ) [4-7]. В ряде работ ОС при СД рассматривается в первую очередь, как результат гипергликемии. Обобщены данные об изменениях в основных метаболических путях превращения глюкозы с увеличением продукции триозофосфатов, ускорения метаболизма глюкозы в альтернативных путях (гексозаминовом, полиоловом), активации протеинкиназы С и гликировании белков [6, 7]. Нарушения обмена глюкозы сопровождаются увеличением образования активных форм кислорода и других радикалов, участвующих в повреждении клеток и тканей, формировании сосудистых осложнений [6-10]. В литературе обсуждаются возможности оценки интенсивности ОС путем исследования различных маркеров, среди них: концентрация активных форм кислорода, содержание продуктов окислительного повреждения биомолекул, активность антиоксидантных и прооксидантных ферментов и др. [6, 9-12]. Данные литературы по некоторым показателям ОС при СД 1 типа различаются по направленности изменений [6,10,11,13]. Поиск информативных показателей оценки ОС имеет научно-практическое значение для мониторинга эффективности комплексной терапии, прогноза течения сахарного диабета 1 типа у детей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – определение биохимических показателей окислительного стресса у детей с СД 1 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Контролируемое, слепое исследование проводилось

в эндокринологическом отделении детской клинической больницы СПбГПМУ. Обследованы 92 ребенка с сахарным диабетом I типа в возрасте от 12 до 16 лет, продолжительность заболевания – от его начала либо от года и более. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, утвержденным в 2025 году, выделены 4 группы детей с СД 1 типа. В первую группу включены дети с впервые выявленным СД 1 типа (дебют); вторая группа – дети с СД 1 типа в третьей стадии (клинический СД) без осложнений; третья группа – дети с СД 1 типа с сосудистыми осложнениями - микроангиопатией (ретинопатией, нефропатией). Четвертая группа состояла из детей с СД 1 типа, достигших целевых значений показателей гликемического контроля (концентрации глюкозы и содержания гликированного гемоглобина в крови). Основные целевые уровни глюкозы в крови: 4-8 ммоль/л (натощак), 4-10 ммоль/л (через 2 часа после еды) и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) ниже 6,5-7,5% согласно принятым стандартам [1]. Критерии включения в каждую группу: возраст детей от 12 до 16 лет и соответствующий диагноз, подтвержденный клинико-лабораторными исследованиями. Критерии исключения из групп исследования - сопутствующая хроническая патология. Контрольную группу составили 38 здоровых детей того же возраста. Критерии включения в контрольную группу: возраст от 12 до 16 лет и отсутствие хронической соматической и эндокринной патологии. Перед участием детей в данном исследовании получено информированное согласие законных их представителей (родителей или опекунов) в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Кровь для исследования брали путем венепункции в вакуумные пробирки с гепарином натощак. Плазму крови получали путем центрифугирования (2000 g, 10 минут, 4 °C). Эритроцитарную массу трижды отмывали физиологическим раствором с последующим центрифугированием при тех же условиях. Для определения активности ферментов эритроциты гемолизировали трис-HCl буферным раствором (5мМ, pH 7,4) в соотношении 1:10. Часть гемолизата разводили бидистиллированной водой в 2000 раз для определения активности каталазы, 0,1 мл гемолизата отбирали для определения содержания гемоглобина в пробе. При определении активности СОД для осаждения гемоглобина к гемолиза-

ту добавляли этанол (95%) и хлороформ в соотношении 1:0,25:0,15, перемешивали 15 мин на льду и центрифугировали (12000 g, 4 °C, 15 минут). В полученной бесцветной надосадочной жидкости определяли активность СОД. Об интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по концентрации первичных продуктов - диеновых конъюгатов, диенкетонов и конечного продукта - малонового диальдегида (МДА). Определение диеновых конъюгатов и диенкетонов осуществляли в эритроцитах методом спектрофотометрии по светопоглощению гептан-изопропанольных экстрактов при длинах волн 232 нм и 273 нм и выражали в единицах оптической плотности на 1 мл эритроцитов [14, 15]. Содержание МДА исследовали по реакции с тиобарбитуровой кислотой в эритроцитах и плазме крови [16]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах определяли по скорости торможения реакции восстановления нитросинего тетразолия, выражали в условных единицах на мг гемоглобина (УЕ/мг Hb) [17]. Исследование активности каталазы (КТ) проводили спектрофотометрическим методом и выражали в международных единицах, МЕ на г гемоглобина. Об активности фермента судили по скорости разрушения перекиси водорода в мкмоль за одну минуту. Снижение оптической плотности в опытной системе измеряли против контроля каждые 30 секунд в течение 3 мин при длине волны 230 нм [18]. Результаты исследования обработаны методами математической статистики с использованием компьютерной программы GraphPad InStat 3.06. Нормальность распределения количественных данных оценена с использованием критерия согласия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении первичные данные представлены в виде средних значений с указанием среднего арифметического и его средней квадратичной ошибки ($M \pm m$). Различия между группами считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования содержания продуктов ПОЛ у больных с СД 1 типа неоднозначны. Анализ содержания в эритроцитах первичных продуктов ПОЛ диеновых конъюгатов и диенкетонов показал статистически достоверное их различие у детей с впервые выявленным СД ($p < 0,05$) и в группе детей с СД 1 типа в третьей стадии без осложнений ($p < 0,001$) по сравнению со значениями контрольной группы (рис. 1).

Показатели количества диеновых конъюгатов в группах детей с СД, протекающих с микроангиопатией, и при достижении целевых значений гликемического контроля статистически не отличались между собой, определялась тенденция к их увеличению при сравнении со значениями контрольной группы. Отмечено

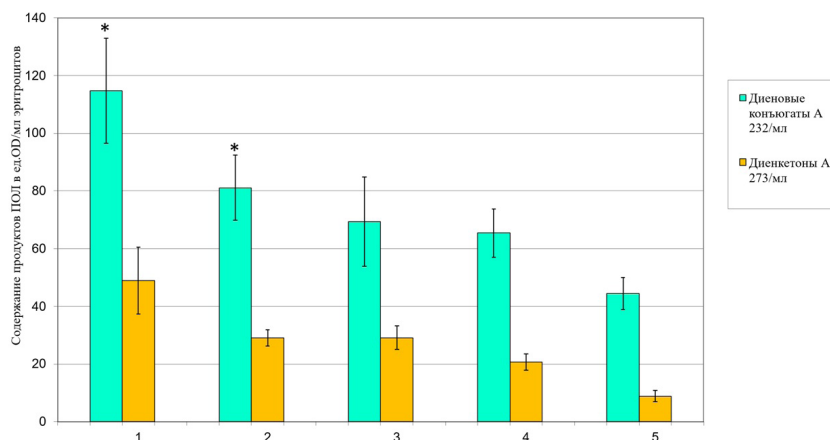


Рис. 1. Уровень продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов и диенкетонов) у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД): 1 - в дебюте, 2 - в третьей стадии (клинический СД) без осложнений, 3 - при наличии микроангиопатии, 4 - при достижении целевых значений показателей гликемического контроля, 5 – контроль. Здесь и на рис. 2-5: * - различие с контрольной группой статистически значимо ($p < 0,05$).

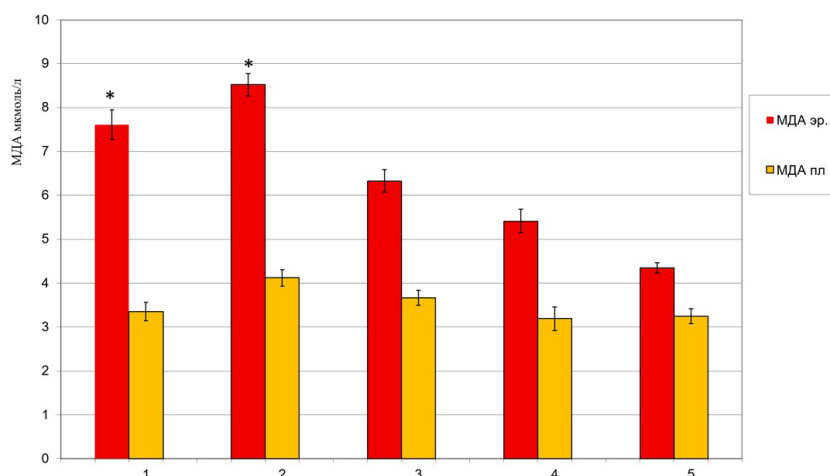


Рис. 2. Содержание МДА в эритроцитах и плазме крови у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД): 1 - в дебюте, 2 - в третьей стадии (клинический СД) без осложнений, 3 - при наличии микроангиопатии, 4 - при достижении целевых значений показателей гликемического контроля, 5 – контроль.

снижение уровня диенкетонов при назначении адекватной терапии инсулином и достижении пациентами целевых показателей гликемического контроля (4-я группа) при сравнении со значениями детей в дебюте СД (первая группа) ($p < 0,01$). Установлены различия в содержании вторичного продукта ПОЛ – МДА в эритроцитах в разных группах детей с СД 1 типа. Концентрация МДА в эритроцитах детей с впервые выявленным СД ($7,61 \pm 1,00$ мкмоль/л) и у детей с клиническим СД 1 типа без осложнений ($8,52 \pm 1,01$ мкмоль/л) достоверно выше значений контрольной группы ($4,35 \pm 0,23$ мкмоль/л, ($p < 0,05$)). Определена тенденция к увеличению концентрации МДА в эритроцитах у детей третьей группы (СД 1 типа с микроангиопатией) ($6,33 \pm 0,26$ мкмоль/л) и у детей, достигших целевых показателей гликемического контроля ($5,41 \pm 0,27$ мкмоль/л) по сравнению с показателями контрольной группы. В плазме крови содержание МДА существенно не отличалось от контроля (рис. 2).

Ускорение процессов ПОЛ в эритроцитах может быть связано со снижением активности ферментов

антиоксидантной системы (АОС) - супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КТ). Наши исследования выявили различия в активности ключевого фермента антиоксидантной защиты - супероксиддисмутазы (СОД) – в эритроцитах детей с СД 1 типа (рис. 3).

Наблюдалась достоверно низкая активность фермента в дебюте СД ($1,12 \pm 0,06$ УЕ/мг Нб, $p < 0,05$), во второй группе (клинический СД 1 типа без осложнений) ($0,94 \pm 0,04$ УЕ/мг Нб, $p < 0,001$) и в группе детей с СД 1 типа, осложненном микроангиопатией ($1,19 \pm 0,07$ УЕ/мг Нб, $p < 0,05$) при сравнении с активностью в группе контроля ($1,51 \pm 0,08$ УЕ/мг Нб). Активность СОД эритроцитов в группе детей, достигших целевых показателей гликемического контроля ($1,48 \pm 0,10$ УЕ/мг Нб) соответствовала значениям контрольной группы и была выше, чем активность фермента во 2-й группе (клинический СД) ($p < 0,05$). Изменения активности КТ имели ту же тенденцию и направленность, но различия небольшие и статистически недостоверные (рис. 4).

По данным литературы для оценки окислительного стресса можно применять расчет соотношения содержания МДА к активности СОД в эритроцитах [19, 20]. Нами рассчитано это соотношение (окислительно-восстановительный статус эритроцитов (ОВСЭ) у детей с СД 1 типа. Его величина оказалась достоверно выше в группах детей в дебюте заболевания ($5,86 \pm 0,56$, $p < 0,05$), с клиническим СД 1 типа без осложнений ($7,54 \pm 0,66$, $p < 0,001$) и с микроангиопатией ($6,01 \pm 0,74$, $p < 0,01$) при сравнении со значениями контрольной группы ($2,62 \pm 0,34$). У детей, достигших целевых показателей гликемического контроля (4-я группа), отмечалась тенденция к снижению этого показателя ($4,81 \pm 0,32$) по сравнению со значениями у детей с СД в других группах (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль ОС в патогенезе сахарного диабета 1 типа и его сосудистых осложнений не вызывает сомнений. В научных публикациях обсуждаются механизмы интенсификации процессов пероксидации при сахарном диабете, среди которых некоторые пути обмена глюкозы признаны прооксидантными: увеличение скорости гексозаминового, глюкуронового, полиолового путей, процессы гликирования белков, и образование конечных продуктов гликирования (КПГ или AGEs), снижение скорости гликолиза, накопление триозофосфатов, образование метилглиоксала, диацилглицерола, приводящее к активации протеинкиназы С. Последняя участвует в сигнальных путях, один из которых связан с активацией НАДФН-оксидазы. Этот фермент ответственен за продукцию супероксидного радикала, мощного инициатора ПОЛ [6, 21- 23]. Для

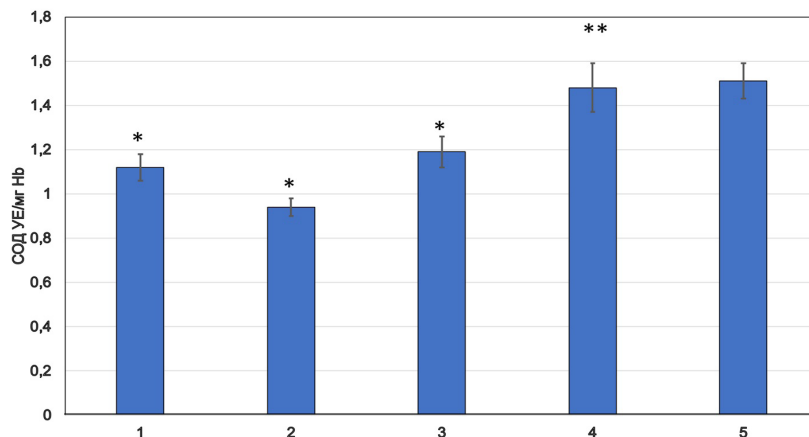


Рис. 3. Активность супероксиддисмутазы (в условных единицах на мг гемоглобина) эритроцитов у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД): 1 - в дебюте, 2 - в третьей стадии (клинический СД) без осложнений, 3 - при наличии микроангиопатии, 4 - при достижении целевых значений показателей гликемического контроля, 5 - контроль. ** - различие с группами 1-3 статистически значимо ($p < 0,05$).

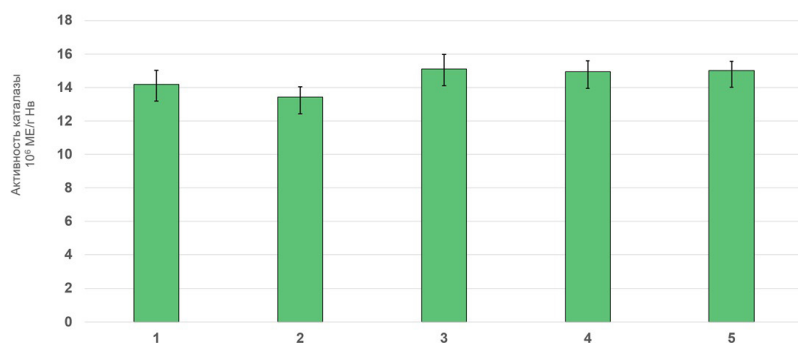


Рис. 4. Активность каталазы у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД): 1 - в дебюте, 2 - в третьей стадии (клинический СД) без осложнений, 3 - при наличии микроангиопатии, 4 - при достижении целевых значений показателей гликемического контроля, 5 - контроль.

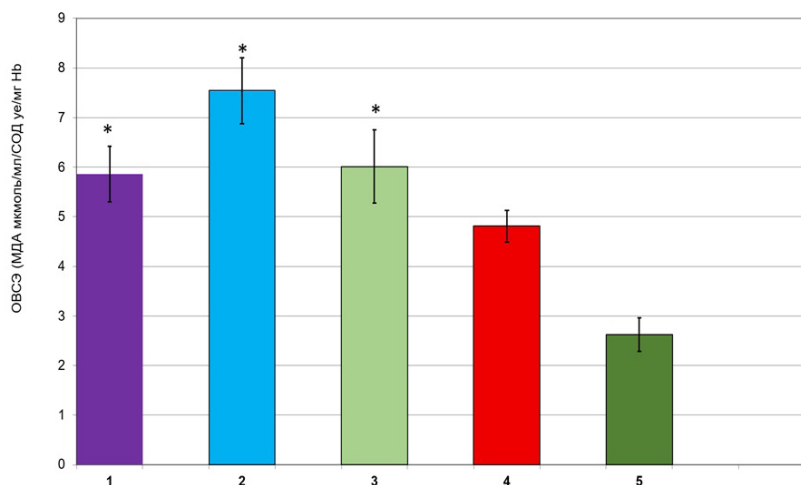


Рис. 5. Окислительно-восстановительный статус эритроцитов (отношение количества МДА мкмоль/мл к активности СОД (УЕ/мг Нб) у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД): 1 - в дебюте, 2 - в третьей стадии (клинический СД) без осложнений, 3 - при наличии микроангиопатии, 4 - при достижении целевых значений показателей гликемического контроля, 5 - контроль.

оценки выраженности ОС определяют различные маркеры, но их показатели нередко отличаются друг от друга в разных источниках литературы. Некоторые авторы рекомендуют использовать в качестве показателя

интенсивности ОС содержание в крови МДА [8, 21, 24]. В наших исследованиях установлено, что содержание продуктов ПОЛ, диеновых конъюгатов, диенкетон и МДА в эритроцитах детей с СД 1 типа повышалось в дебюте заболевания, в третьей стадии без осложнений и при наличии микроангиопатии. При назначении адекватной терапии инсулином их уровень снижался, что согласуется с данными литературы. Повышение количества МДА и других продуктов ПОЛ рассматривается не только, как показатель ОС, но и как биомаркер будущих осложнений СД [25, 26]. В другой публикации указывается, что уровень МДА в крови практически не изменялся у больных с СД, но не указан материал исследования [7]. Нами обнаружены выраженные изменения концентрации МДА в эритроцитах детей, страдающих СД 1 типа, в то время как в плазме крови эти изменения практически не прослеживаются. Это позволяет рассматривать эритроциты как наиболее перспективный биоматериал для оценки показателей оксидативного стресса при данном заболевании. Изменения в метаболизме эритроцитов могут служить надежными и чувствительными биомаркерами нарушений энергетического гомеостаза и окислительного стресса [27].

Ключевая роль в защите организма от ОС принадлежит антиоксидантным ферментам - супероксиддисмутазе (СОД) и каталазе (КТ) [6]. Обнаруженное снижение активности СОД и в меньшей степени КТ в эритроцитах детей в дебюте заболевания, при клиническом СД без осложнений и при наличии микроангиопатии свидетельствует о снижении активности антиоксидантной системы организма (АОС). Для эффективной работы АОС важное значение имеет последовательность обоих ферментов в разрушении активных форм кислорода (АФК). СОД катализирует превращение супероксидных анионных радикалов O_2^- в перекись водорода, инактивируемую СОД. Дальнейшее разрушение перекиси водорода происходит под действием каталазы, которая инактивируется в присутствии супероксида. Снижение активности ферментов АОС при СД приводит к нарушению обезвреживания АФК, повышение концентрации которых оказывает негативный эффект на различные макромолекулы, в том числе и на активность самих антиоксидантных ферментов [6, 21, 24, 28]. Значительное снижение активности СОД и глутатионпероксидазы определено у детей с СД 1-го типа в условиях диабетического кетоацидоза [27]. Снижение активности СОД может быть обусловлено реакциями гликирования фермента на фоне гипергликемии. Инкубация интактных эритроцитов человека при 37 °С с раствором глюкозы в высокой концентрации в течение двух часов приводило к значительному снижению активности СОД и КТ по сравнению со значениями контрольных проб [30]. Применение препаратов с антигликирующей активностью защищает СОД от инактивации [28, 31, 32]. Сниженная активность гликированных форм антиоксидантных ферментов в эритроцитах, наблюдаемая при СД 1 типа, может усугублять окислительный стресс и приводить к накоплению АФК, увеличению скорости первичного окисления липидов и образованию его первичных и вторичных продуктов [28, 31]. Увеличение концентрации супероксидного радикала при ОС рассматривают как одну из причин эндотелиальной дисфункции при СД, лежащей в основе формирования микроангиопатии.

Сделан вывод, что более высокая активность СОД может защитить детей и подростков с диабетом 1-го типа от сосудистых осложнений [33, 34].

СД характеризуется оксидативным стрессом, дисбалансом компонентов АОС и антиоксидантной защиты в целом и прооксидантных механизмов, что повышает риск развития поздних осложнений СД. Определение надежного показателя ОС является важным условием подбора терапии, диеты и оценки состояния больных СД 1 типа. В качестве показателя дисбаланса в анти- и прооксидантной системах у детей с СД 1 типа можно рассматривать индекс окислительно-восстановительного статуса эритроцитов (ОВЭС). Впервые такой индекс предложен для определения прогноза вероятности развития поздних сосудистых осложнений СД [19]. В наших исследованиях выявлены более высокие значения этого показателя у детей как в дебюте заболевания, так и на третьей стадии СД 1 типа без осложнений и при наличии сосудистых осложнений при сравнении с параметрами контроля. Различия между его значениями в зависимости от наличия микроангиопатий не обнаружены. Индекс ОВЭС отражает выраженность оксидативного стресса при разных состояниях, что подтверждается данными литературы. Сообщалось о достоверном повышении отношения МДА/СОД в период летней жаркой погоды и связанного с ней окислительного стресса у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что у детей с СД 1 типа имеет место ОС как результат дисбаланса между процессами пероксидации и активностью антиоксидантной системы. Индекс ОВЭС может рассматриваться в качестве показателя выраженности ОС и прогноза заболевания у детей с СД 1 типа.



ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков. *Сахарный диабет*. 2010; 13(5):1-8. DOI: 10.14341/2072-0351-6048.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018; 21(3):144-59. DOI: 10.14341/DM9686.
3. Сопрун Л.А., Утехин В.И., Гвоздецкий А.Н., Акулин И.М., Чурилов Л.П. Антропогенные факторы окружающей среды как триггеры сахарного диабета 1-го типа у детей. *Педиатр*. 2020; 11(2):57-65. DOI: 10.17816/PED11257-65.
4. Sies H. Oxidative stress: Introductory remarks. In: Sies H., ed. *Oxidative stress*. London: Academic Press; 1985:1-8. DOI: 10.1016/b978-0-12-642760-8.50005-3.
5. Иванов В.В., Шахристов Е.В., Степовая Е.А., Литвяков Н.В., Перекуча Н.А., Носарева О.Л. и др. Окислительный стресс в патогенезе сахарного диабета 1 типа: роль ксантиноксидазы адипоцитов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 134-43. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-134-143.
6. McGrowder D.A, Anderson-Jackson L., Crawford T.V. Biochemical evaluation of oxidative stress in type 1 diabetes. In: Escher A, editor. *Type 1 Diabetes* [Internet]. InTech; 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/45927>.
7. Chen X., Xie N., Feng L., Huang Y., Wu Y., Zhu H. et al. Oxidative

- stress in diabetes mellitus and its complications: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Chinese Medical Journal (Engl.)*. 2025; 138(1):15-27. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003230.8.
8. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov, S.I. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021; 171(2):179-89. DOI: 10.1007/s10517-021-05191-7.
 9. Conti G., Caccamo D., Siligato R., Gembillo G., Satta E., Pazzano D. et al. Association of higher advanced oxidation protein products (AOPPs) levels in patients with diabetic and hypertensive nephropathy. *Medicina*. 2019; 55(10):675. DOI: 10.3390/medicina55100675.
 10. VanderJagt D.J., Harrison J.M., Ratliff D.M., Hunsaker L.A., Vander Jagt D.L. Oxidative stress indices in IDDM subjects with and without long-term diabetic complications. *Clin. Biochem.* 2001; 34(4):265-70. DOI: 10.1016/S0009-9120(01)00204-1.
 11. Быков Ю. В., Батурич В. А., Воробьева А. П., Вартанян А. А. Оценка оксидативного статуса у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Медицина*. 2022; 10(4):31-41. DOI: 10.29234/2308-9113-2022-10-4-31-41.
 12. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 1 (3-2 (109)):174-80. DOI: 10.12737/article_590823a565aa50.41723117.
 13. Макаров В.А., Ильенко Т.Л., Башкина О.А. Клинико-диагностическое значение определения малонового диальдегида при выраженном кетоацидозе у детей. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2013; (10-2):248-51.
 14. Пласер З., Видлакова М., Кузела Л. Перекисное окисление липидов при повреждении печени и стеатозе. *Обзор чехословацкой медицины*. 1970; 16(1):29-39.
 15. Гуленко О.Н., Леонов В.В., Федотова А.А., Дворянкина Е.В., Павлова О.Н. Некоторые особенности дифференциации концентрации диеновых конъюгатов в сыворотке крови и тканей крыс. *Интерактивная наука*. 2021; 8 (63):12-5.
 16. Коробейников Э.Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1989; 1:8-9.
 17. Данилова Л.А., ред. Справочник по лабораторным методам исследования. СПб: Питер; 2003.
 18. Beutler E. Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. 3rd ed. New York [a.o.]: Grune and Stratton; 1984.
 19. Субботина Т.Н. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы крови у детей и подростков с инсулинзависимым сахарным диабетом. Дисс. канд. биол. наук. Тюмень; 2003.
 20. Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Вицня М.В., Кузьмина А.Е., Ланкин В.З., Тихазе А.К. и др. Использование мельдония для улучшения адаптации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к воздействию жары и коррекции связанного с ней окислительного стресса. *Кардиология*. 2014; 54(7):53-9.
 21. Dave G.S., Kalia K. Hyperglycemia induced oxidative stress in type-1 and type-2 diabetic patients with and without nephropathy. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2007; 53(5):68-78.
 22. Ighodaro O.M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018; 108:656-62. ISSN 0753-3322, DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.058.
 23. Скобелева К.В., Тыртова Л.В. Участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа (обзор литературы). *Нефрология*. 2021; 25(2):43-51. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-43-51.
 24. Киреев Р.А., Курмачева Н.А., Игнатов В.В. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита и содержание 2,3 дифосфоглицерата у детей, больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2001; 4(1):6-9.
 25. Kostopoulou E., Livada I., Partsalaki I., Lamari F., Skiadopoulos S., Rojas-Gil A.P. et al. The role of carbohydrate counting in glycemic control and oxidative stress in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Hormones (Athens)*. 2020; 19(3):433-8. DOI: 10.1007/s42000-020-00189-8.
 26. Kostopoulou E., Kalaitzopoulou E., Papadea P., Skipitari M., Rojas-Gil A.P., Spiliotis B.E. et al. Oxidized lipid associated protein damage in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: New diagnostic/prognostic clinical markers. *Pediatr. Diabetes*. 2021; 22(8):1135-42. DOI: 10.1111/pedi.13271.
 27. Gonzalez-Dominguez A., Savolainen O., Dominguez-Riscart J., Landberg R., Lechuga A., González-Domínguez R. Probing erythrocytes as sensitive and reliable sensors of metabolic disturbances in the crosstalk between childhood obesity and insulin resistance: findings from an observational study, *in vivo* challenge tests, and *ex vivo* incubation assays. *Cardiovasc. Diabetol.* 2024; 23:336. DOI: 10.1186/s12933-024-02395-9.
 28. Sobhi W., Khenchouchea A. Involvement of oxidative stress in type 1 diabetes. *Am. J. Biomed. Sci. Res.* 2020; 6(6):529-37. AJBSR. MS.ID.001100. DOI: 10.34297/AJBSR.2020.06.001100.
 29. Быков Ю.В., Батурич В.А., Воробьева А.П., Вартанян А.А. Нарушение антиоксидантной функции у детей с диабетическим кетоацидозом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024; (1):39-42. DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-39-42.
 30. Литвиненко Л. А. Влияние гипергликемии на состояние антиоксидантной защиты эритроцитов у детей с сахарным диабетом и *in vitro*. *Проблемы эндокринологии*. 1991; 37 (3):6-8.
 31. Khan M.A., Anwar S., Aljarbou A.N., Al-Orainy M., Aldebasi Y.H., Islam S. et al. Protective effect of thymoquinone on glucose or methylglyoxal-induced glycation of superoxide dismutase. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014; 65(4):16-20. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.01.001.
 32. Ishrat N., Khan H., Patel O.P.S., Mahdi A.A., Mujeeb F., Ahmad S. Role of glycation in type 2 diabetes mellitus and its prevention through *Nymphaea* species. *Biomed. Research International*. 2021; 2021:7240046. DOI: 10.1155/2021/7240046.
 33. Suys B., de Beeck L.O., Rooman R., Kransfeld S., Heuten H., Goovaerts I. et al. Impact of oxidative stress on the endothelial dysfunction of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: protection by superoxide dismutase. *Pediatr. Res.* 2007; 62(4): 456-61. DOI: 10.1203/pdr.0b013e318142581a.
 34. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. *Проблемы Эндокринологии*. 2020; 66(1):47-55. DOI: 10.14341/probl12212.



REFERENCES

1. Dedov I.I., Peterkova V.A., Kuraeva T.L. The Russian consensus on the treatment of diabetes mellitus in children and adolescents. *Sakharnyi diabet*. 2010; 13(5):1-8. DOI: 10.14341/2072-0351-6048. (in Russian)
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Sakharnyi diabet*. 2018; 21(3):144-59. DOI: 10.14341/DM9686. (in Russian)
3. Soprun L. A., Utekhin V. I., Gvozdeckij A. N., Akulin I.M., Churilov L.P. Anthropogenic environmental factors as triggers of type 1 diabetes in children. *Pediatr.* 2020; 11(2):57-65. DOI: 10.17816/PED11257-65. (in Russian)
4. Sies H. Oxidative stress: Introductory remarks. In: Sies H., ed. *Oxidative stress*. London, Academic Press; 1985:1-8. DOI: 10.1016/b978-0-12-642760-8.50005-3.
5. Ivanov V.V., Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Litvyakov N.V., Perekuha N.A., Nosareva O.L. et al. Oxidative stress in the pathogenesis of type 1 diabetes: the role of adipocyte xanthine oxidase. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2017; 16 (4):134-43. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-134-143. (in Russian)
6. McGrowder D.A., Anderson-Jackson L., Crawford T.V. Biochemical evaluation of oxidative stress in type 1 diabetes. In: Escher A, editor. *Type 1 Diabetes* [Internet]. InTech; 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/45927>.
7. Chen X., Xie N., Feng L., Huang Y., Wu Y., Zhu H. et al. Oxidative stress in diabetes mellitus and its complications: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Chinese Medical Journal (Engl.)*. 2025; 138(1):15-27. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003230.
8. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021; 171(2):179-89. DOI: 10.1007/s10517-021-05191-7.
9. Conti G., Caccamo D., Siligato R., Gembillo G., Satta E., Pazzano D. et al. Association of higher advanced oxidation protein products (AOPPs) levels in patients with diabetic and hypertensive nephropathy. *Medicina*. 2019; 55(10):675. DOI: 10.3390/medicina55100675.

10. VanderJagt D.J., Harrison J.M., Ratliff D.M., Hunsaker L.A., Vander Jagt D.L. Oxidative stress indices in IDDM subjects with and without long-term diabetic complications. *Clin. Biochem.* 2001; 34(4):265-70. DOI: 10.1016/S0009-9120(01)00204-1.
11. Bykov Yu. V., Baturin V. A., Vorob'eva A. P., Vartanyan A. A. Assessment of the oxidative status in children with type 1 diabetes mellitus. *Meditina.* 2022; 10(4):31-41. DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-39-42. (in Russian)
12. Men'shchikova E. B., Zenkov N. K. Modern approaches to oxidative stress estimation, or how to measure the immeasurable. *Acta Biomedica Scientifica.* 2016; 1 (3-2 (109)):174-80. DOI: 10.12737/article_590823a565aa50.41723117. (in Russian)
13. Makarov V.A., Il'enko T.L., Bashkina O.A. Clinical and diagnostic significance of the determination of malondialdehyde in severe ketoacidosis in children. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk.* 2013; (10-2):248-51. (in Russian)
14. Plaser Z., Vidlakova M., Kuzela L. Lipid peroxidative processes in liver damage and steatosis. *Obzor chekhoslovatskoy meditsiny.* 1970; 16(1):29-39. (in Russian)
15. Gulenko O.N., Leonov V.V., Fedotova A.A., Dvoryankina E.V., Pavlova O.N. Some features of differentiation of concentration of diene conjugates in blood serum and tissues of rats. *Interaktivnaya nauka.* 2021; 8 (63):12-5. (in Russian)
16. Korobeynikov E.N. Modification of the determination of lipid peroxidation products in a reaction with thiobarbituric acid. *Laboratornoe delo.* 1989; 1:8-9. (in Russian)
17. Danilova L.A., ed. Handbook of laboratory research methods [Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya]. St.Petersburg: Piter; 2003. (in Russian)
18. Beutler E. Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. 3rd ed. Grune and Stratton, Inc. New York; 1984:188.
19. Subbotina T.N. Lipid peroxidation and the state of the blood antioxidant system in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. Diss.... Tyumen'; 2003.
20. Smirnova M.D., Svirida O.N., Vicienya M.V., Kuz'mina A.E., Lankin V.Z., Tihaze A.K. et al. The use of meldonium to improve the adaptation of patients with cardiovascular diseases to the effects of heat and to correct the associated oxidative stress. *Kardiologiya.* 2014; 54(7):53-9. (in Russian)
21. Dave G.S., Kalia K. Hyperglycemia induced oxidative stress in type-1 and type-2 diabetic patients with and without nephropathy. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2007; 53(5):68-78.
22. Ighodaro O.M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2018; 108:656-62. ISSN 0753-3322, DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.058.
23. Skobeleva K.V., Tyrtova L.V. The involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in the development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus (literature review). *Nefrologiya.* 2021; 25(2):43-51. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-43-51. (in Russian)
24. Kireev R.A., Kurmacheva N.A., Ignatov V.V. Lipid peroxidation, antioxidant protection and 2,3 diphosphoglycerate content in children with type 1 diabetes mellitus. *Sakharnyye diabet.* 2001; 4(1):6-9. DOI: 10.14341/2072-0351-6099. (in Russian)
25. Kostopoulou E., Livada I., Partsalaki I., Lamari F., Skiadopoulos S., Rojas-Gil A.P. et al. The role of carbohydrate counting in glycemic control and oxidative stress in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Hormones (Athens).* 2020; 19(3):433-8. DOI: 10.1007/s42000-020-00189-8.
26. Kostopoulou E., Kalaitzopoulou E., Papadea P., Skipitari M., Rojas-Gil A.P., Spiliotis B.E. et al. Oxidized lipid associated protein damage in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: New diagnostic/prognostic clinical markers. *Pediatr. Diabetes.* 2021; 22(8):1135-42. DOI: 10.1111/pedi.13271.
27. Gonzalez-Dominguez A., Savolainen O., Dominguez-Riscart J., Landberg R., Lechuga A., González-Dominguez R. Probing erythrocytes as sensitive and reliable sensors of metabolic disturbances in the crosstalk between childhood obesity and insulin resistance: findings from an observational study, in vivo challenge tests, and ex vivo incubation assays. *Cardiovasc. Diabetol.* 2024; 23: 336. DOI: 10.1186/s12933-024-02395-9.
28. Sobhi W., Khenchoucha A. Involvement of oxidative stress in type 1 diabetes. *Am. J. Biomed. Sci. Res.* 2020; 6(6):529-37. AJBSR.MS.ID.001100. DOI: 10.34297/AJBSR.2020.06.001100.
29. Bykov Yu.V., Baturin V.A., Vorob'eva A.P., Vartanyan A.A. Decreased antioxidant capacity in children with diabetic ketoacidosis. *Tikhookeanskii meditsinskiy zhurnal.* 2024; (1):39-42. DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-39-42. (in Russian)
30. Litvinenko L.A. Effect of hyperglycemia on the status of antioxidant protection of erythrocytes in children with diabetes mellitus and in vitro. *Problemy endokrinologii.* 1991; 37 (3):6-8. (in Russian)
31. Khan M.A., Anwar S., Aljarbou A.N., Al-Orainy M., Aldebasi Y.H., Islam S., et al. Protective effect of thymoquinone on glucose or methylglyoxal-induced glycation of superoxide dismutase. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014; 65(4):16-20. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.01.001.
32. Ishrat N., Khan H., Patel O.P.S., Mahdi A.A., Mujeeb F., Ahmad S. Role of glycation in type 2 diabetes mellitus and its prevention through Nymphaea species. *Biomed. Research International.* 2021; 2021:7240046. DOI:10.1155/2021/7240046.
33. Suys B., de Beeck L.O., Rooman R., Kransfeld S., Heuten H., Goovaerts I. et al. Impact of oxidative stress on the endothelial dysfunction of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: protection by superoxide dismutase. *Pediatr. Res.* 2007; 62(4): 456-61. DOI: 10.1203/pdr.0b013e318142581a.
34. Popykhova E.B., Stepanova T.V., Lagutina D.D., Kiriya T.S., Ivanov A.N. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Problemy endokrinologii.* 2020; 66(1):47-55. DOI: 10.14341/probl12212. (in Russian)



красота и здоровье

РЕКЛАМА

ВИТАМИН С ДЕТСКИЙ

С 1,5 ЛЕТ ЭКОЛАБ

✓

Укрепляет иммунитет
в детском саду и школе

✓

Восстанавливает
иммунитет
после простуды

✓

Усиливает барьерные
функции организма
в сезон простуд

✓

Укрепляет иммунитет
ребенка в период
активного роста

Покупайте
на маркетплейсах



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Капустин И.В., Котелева С.И., Сандалова С.В., Рамазанова З.К., Новикова Л.И.,
Одинцов Е.Е., Бляхер М.С., Федорова И.М.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА ДЛЯ ОЦЕНКИ СОДЕРЖАНИЯ В КРОВИ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ К БЕЛКУ НУКЛЕОКАПСИДА ВИРУСА SARS-COV-2, ПРОДУЦИРУЮЩИХ IFN- γ ПРИ АНТИГЕННОЙ СТИМУЛЯЦИИ *IN VITRO*

ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского
Роспотребнадзор, 125212, Москва, Россия

Актуальность. В начале пандемии COVID-19 основное внимание было сосредоточено на формировании вирус-нейтрализующих антител против spike (S)-белка вируса и Т-клеток, распознающих S-белок, как на основном защитном механизме. Поскольку SARS-CoV-2 - быстро мутирующий вирус, постепенно возросло внимание к белку нуклеокапсида (N-белку), более консервативному в генетическом отношении, и иммунитету против него.

Цель работы - модифицировать запатентованный нами ранее метод для выявления Т-клеточной памяти к N-белку SARS-CoV-2, оценить его чувствительность и специфичность и возможность введения полуколичественной оценки.

Материал и методы. Валидация метода проведена на образцах крови офисных работников в 2024-2025 годах в г. Москве. Всего использованы 90 образцов крови взрослых добровольцев, у которых в ходе иммунизации вакциной Спутник V и ПЦП-подтвержденного заболевания COVID-19 в 2021-2023 гг. сформировался гибридный иммунитет против коронавируса SARS-CoV-2. Группа отрицательного контроля представлена 13 детьми в возрасте 6 месяцев - 2 лет, не имевших в анамнезе и на момент обследования ПЦП-подтвержденной SARS-CoV-2-инфекции.

Антитела к S-гликопротеину SARS-CoV-2 класса IgG и класса IgM к S-гликопротеину и N(nuclear)-белку в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью тест-систем АО «Вектор-Бест», (Россия), а также тест-систем N-Cov-2-IgG PS (Институт Пастера, Россия). Для выявления Т-клеток памяти против S- или N-белка SARS-CoV-2 использовался собственный метод (Патент RU 2 780 369 C1), при котором те же ИФА наборы использовались как источник антигенов для стимуляции лимфоцитов, выделяемых из крови. После 72-часовой антигенной стимуляции собирали супернатанты и определяли в них концентрацию IFN- γ , являющегося продуктом активации Т-клеток памяти.

Результаты. Определены границы для полуколичественной оценки сохранения Т-клеточной памяти против N-белка SARS-CoV-2. Низкая активность этих клеток при стимуляции N-белком *in vitro* выражается продукцией IFN- γ от 50 до 100 пг/мл, нормальная - 100-700 пг/мл, высокая - выше 700 пг/мл. Корреляция между величиной показателей специфического Т-клеточного и гуморального иммунитета против этого антигена у здоровых людей через 0,5-2 года после перенесенного заболевания в данной выборке слабая ($R_s=0,12$). Однако, у лиц с высокой активностью Т-клеток памяти против N-белка, уровень антител к этому антигену в крови также высок, а у лиц, не контактировавших с вирусом, не обнаружены ни антитела, ни Т-клетки. Специфичность метода оценена с помощью ROC-анализа ($AUC=0,82$, $p=0,0015$).

Заключение. Разработанный нами методический подход пригоден для определения активности Т-клеток памяти не только к S-белку, но и к N-белку SARS-CoV-2. Определение напряженности специфического Т-клеточного иммунитета в группах риска перед началом эпидсезона может дать прогноз заболеваемости в данной популяции.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; Т-клетки памяти; полуколичественная оценка; IFN- γ ; белок нуклеокапсида (N) SARS-CoV-2; spike (S)-белок SARS-CoV-2

Для цитирования: Капустин И.В., Котелева С.И., Сандалова С.В., Рамазанова З.К., Новикова Л.И., Одинцов Е.Е., Бляхер М.С., Федорова И.М. Валидация метода для оценки содержания в крови Т-клеток памяти к белку нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2, продуцирующих IFN- γ при антигенной стимуляции *in vitro*. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (10): 678-682.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-678-682>

EDN: WMRHNL

Для корреспонденции: Капустин Иван Всеволодович, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии; e-mail: vano-kapusta@inbox.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках темы НИОКР № 1023032300150-2 «Изучение интенсивности и длительности сохранения специфического Т-клеточного иммунитета к SARS-CoV-2 у переболевших COVID-19, вызванным новыми штаммами коронавируса».

Поступила 23.05.2025

Принята к печати 30.08.2025

Опубликовано 03.10.2025

Kapustin I.V., Koteleva S.I., Sandalova S.V., Ramazanova Z.K., Novikova L.I., Odintsov E.E., Blyakher M.S., Fedorova I.M.

VALIDATION OF A METHOD FOR ASSESSING MEMORY T CELLS IN BLOOD SPECIFIC TO THE NUCLEOCAPSID PROTEIN OF SARS-COV-2 AND PRODUCING IFN- γ UPON ANTIGEN STIMULATION IN VITRO

Gabrichesky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор), 125212, Moscow, Russia

Relevance. At the beginning of the COVID-19 pandemic, the primary focus was on the formation of virus-neutralizing antibodies against the spike (S) protein and S-specific T cells as the main protective mechanism. Since SARS-CoV-2 is a rapidly mutating virus, attention gradually shifted to the nucleocapsid (N) protein, which is more genetically conserved, and the immune response against it.

Objective. Modify our previously patented method for detecting T-cell memory for the SARS-CoV-2 N-protein, to evaluate its sensitivity and specificity, and the possibility of introducing a semi-quantitative assessment.

Material and methods. The method was validated using blood samples from office workers in Moscow in 2024–2025. A total of 90 blood samples from adult volunteers with hybrid immunity (developed after Sputnik vaccination and PCR-confirmed COVID-19 in 2021–2023) were used. The negative control group consisted of 13 children aged 6 months to 2 years with no history of PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection.

Anti-S IgG and anti-N IgM/IgG antibodies in serum were detected by ELISA (Vector-Best, Russia, and N-Cov-2-IgG PS, Pasteur Institute, Russia). Memory T cells against S or N protein were identified using our patented method (RU Patent 2,780,369 C1), where ELISA kits served as antigen sources for lymphocyte stimulation. After 72-hour antigen stimulation, supernatants were collected, and IFN- γ (a marker of memory T-cell activation) was quantified.

Results. Thresholds for semi-quantitative assessment of N-specific memory T cells were established: low activity (IFN- γ : 50–100 pg/mL), normal (100–700 pg/mL), and high (>700 pg/mL). The correlation between T-cell and humoral immunity against N-protein in healthy individuals 0.5–2 years post-infection was weak ($RS=0.12$). However, subjects with high N-specific T-cell activity also had high anti-N antibody levels, while virus-naïve individuals showed neither. ROC analysis confirmed method specificity ($AUC=0.82$, $p=0.0015$).

Conclusion. Our method is suitable for assessing memory T-cell activity against both S and N proteins. Measuring T-cell immunity in high-risk groups before epidemic seasons may help predict disease incidence.

Key words: SARS-CoV-2; memory T-cells; semi-quantitative assessment; IFN- γ ; nucleocapsid (N) protein; spike (S) protein

For citation: Kapustin I.V., Koteleva S.I., Sandalova S.V., Ramazanova Z.K., Novikova L.I., Odintsov E.E., Blyakher M.S., Fedorova I.M. Validation of a method for assessing memory T cells in blood specific to the nucleocapsid protein of SARS-CoV-2 and producing IFN- γ upon antigen stimulation *in vitro*. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (10): 678-682 (in Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-678-682>

EDN: WMRHHL

For correspondence: Ivan V. Kapustin, PhD, Leading Researcher, Immunology Laboratory; e-mail: vano-kapusta@inbox.ru

Information about authors:

Kapustin I.V., <https://orcid.org/0000-0001-6191-260X>;

Koteleva S.I., <https://orcid.org/0000-0003-1878-2234>;

Sandalova S.V., <https://orcid.org/0000-0002-4548-9888>;

Ramazanova Z.K., <https://orcid.org/0000-0002-9314-3312>;

Novikova L.I., <https://orcid.org/0000-0002-0307-4561>;

Odintsov E.E., <https://orcid.org/0000-0001-5895-2520>;

Blyakher M.S., <https://orcid.org/0000-0003-3480-6873>;

Fedorova I.M., <https://orcid.org/0000-0002-0335-2752>.

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

Funding. The study was carried out within the framework of the research project No. 1023032300150-2 « Study of the intensity and duration of maintenance of specific T-cell immunity to SARS-CoV-2 in patients who have recovered from COVID-19 caused by new strains of coronavirus ».

Received 23.05.2025

Accepted 30.08.2025

Published 03.10.2025

Наряду с изучением гуморального иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 следует считать важным выявление у переболевших и вакцинированных лиц специфических Т-клеток памяти [1]. Ее «носителями» являются CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты. При вирусной инфекции CD8⁺ Т-клетки напрямую уничтожают инфицированные клетки, в то время как CD4⁺ Т-клетки «помогают» посредством выработки цитокинов образованию специфических антител и регулируют продолжительность и эффективность CD8⁺ Т-клеточные реакции [2, 3]. В начале пандемии COVID-19 основное внимание иммунологов было в большей степени сосредоточено на формировании вирус-нейтрализующих антител против spike (S)-белка вируса и Т-клеток, распознающих S-белок, как на основном защитном механизме [4]. Однако, поскольку SARS-CoV-2 - быстро мутирующий вирус, постепенно возросло внимание к белку нуклеокапсида (N-белку), более консервативному в генетическом отношении [5, 6]. Теперь включение N-белка в состав вакцин представляется приемом, необходимым

для предотвращения волн заболеваемости COVID-19 [7 - 9], а исследование Т-клеточного иммунитета против белка нуклеокапсида SARS-CoV-2 считается важным элементом иммуномониторинга у непривитых лиц, особенно у детей [10].

Существует группа методов, которую называют IGRA-тестами (interferon gamma realising assay), так как они позволяют выявлять специфические Т-клетки в общем пуле лимфоцитов по их способности продуцировать IFN- γ , если в культуру лимфоцитов добавлены антигены соответствующего вируса (ELISPOT, метод внутриклеточного окрашивания цитокинов (ICS)) [10, 11]. Эти методы плохо подходят для эпидемиологического надзора из-за их сложности и дороговизны. Скрининговый метод, ранее предложенный нами для оценки Т-клеточной памяти к S-белку SARS-CoV-2 [12], лишен этих недостатков и доступен большинству иммунологических лабораторий, хотя, возможно, и менее чувствителен, чем более тонкие методы.

При оценке специфического иммунного ответа

важным вопросом является величина ответа и единицы измерения его. Специфический гуморальный ответ изучается больше 100 лет; объект исследования (специфические иммуноглобулины и их классы), а также методы количественного анализа унифицированы, оценка величины иммунного ответа проста. Для оценки силы гуморального специфического иммунного ответа для разных инфекций разработаны международные и национальные стандартные растворы, содержащие известное количество специфических антител. Для COVID-19 это международный стандарт ВОЗ для иммуноглобулинов к SARS-CoV-2 (код NIBSC 20/136) [13].

Для специфического клеточного иммунного ответа создание таких стандартов невозможно. В настоящее время среди большого спектра методов не выбран даже тот, который наиболее пригоден для стандартизации и рутинного применения. Однако задача перехода от выявления Т-клеток памяти к полуколичественной оценке активности специфического Т-клеточного иммунитета уже ставится различными исследовательскими группами и фирмами, выпускающими реагенты на основе IGRA-тестов [14, 15].

ЦЕЛЬ настоящей работы - модифицировать запатентованный метод для выявления Т-клеточной памяти к N-белку SARS-CoV-2, оценить его чувствительность и специфичность, и возможность введения количественной оценки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

Валидация метода проведена на образцах крови офисных работников в период с сентября 2024 по апрель 2025 года в г. Москве. Всего использованы 90 образцов крови взрослых добровольцев, у которых в ходе иммунизации вакциной Спутник V и ПЦР-подтвержденного заболевания COVID-19 в 2021-2023 годах сформировался гибридный иммунитет против коронавируса SARS-CoV-2 (группа 1). Группа 2 (отрицательный контроль) представлена 13 детьми в возрасте 6 месяцев - 2 лет, госпитализированными в ИКБ № 1 г. Москвы с диагнозом «коклюш» и не имевших в анамнезе и на момент обследования ПЦР-подтвержденной SARS-CoV-2-инфекции.

Все обследованные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, одобренное Этическое комитетом ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (протокол № 70 от 29.08.2024).

Антитела к S(spike)-гликопротеину SARS-CoV-2 класса IgG и класса IgM к S-гликопротеину и N(nuclear)-белку в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью тест-систем SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ и SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», Россия), а также тест-систем N-Cov-2-IgG PS (Институт Пастера, Россия).

Для выявления Т-клеток памяти против S- или N-белка SARS-CoV-2 те же ИФА наборы использовались как источник антигенов для стимуляции лимфоцитов крови. Подробно метод стимуляции CD4+ и CD8+ лимфоци-

тов S-белком SARS-CoV-2, контроль их активации с помощью проточной цитометрии и иммуноферментного анализа описан в статье [12]. Процедура состоит из выделения лимфоцитов в градиенте плотности гистопак-1,077, нанесения их в лунки ИФА-планшета с антигенами или без, 72-часовой инкубации при 37 °C и 5% CO₂, сбора супернатантов и определения в них концентраций IFN-γ (тест-система гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ АО «Вектор-Бест», Россия), являющегося продуктом антигенной стимуляции.

Статистический анализ и графические рисунки выполняли с использованием пакета Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corporation, Seattle, USA) и программного обеспечения GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc). Достоверность различий между группами оценивали по критерию Манна-Уитни. Анализ ROC-кривых проводили по вычислению значений площадей под кривыми (AUC) и по определению пороговых отсечений концентрации IFN-γ, при которой имелся баланс между чувствительностью и специфичностью метода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сочетание поствакцинального и постинфекционного иммунитета, (гибридный иммунитет) в анамнезе добровольцев (по данным 2021-2023 годов) позволял ожидать наличие у них иммунитета и против spike-антигена, и против белка нуклеокапсида. Серологический анализ показал, что в 2025 году в крови участников исследования сохранялись антитела к S-белку SARS-CoV-2. Их концентрация была не ниже 150 BAU/мл (Me=456, Q₁-Q₃: (305; 1071). В то же время отсутствие антител к N-белку или очень низкая, их концентрация (менее 32 BAU/мл), было отмечено у 7% группы.

Напряженность Т-клеточного иммунитета против S-белка у этих участников исследования в 2025 году широко варьировала, а распределение ее величины в целом совпадало с таковым, проведенным нами в 2023 г. на 249 образцах Т-лимфоцитов [16]. В этом исследовании 2024 г. было показано, что границами между низкой, нормальной и высокой активностью Т-клеток, стимулированных S-антигеном могут быть соответственно Q₁ и Q₃. В соответствии с этим низкой считалась активность Т-клеток памяти к S-белку при продукции от 50 до 100 пг/мл, нормальной - 100 - 1000 пг/мл и высокой - выше 1000 пг/мл. Использование такого алгоритма, позволило полуколичественно в выборке 2025 года оценить у людей сохранность Т-клеточного иммунитета: 40% из 90 образцов относились к интервалу низкой активности Т-клеток памяти к S-белку, еще 41% характеризовались нормальной активностью, 18% - высокой.

Для каждого из 90 образцов крови были также при-

Статистические (Me; Q₁-Q₃) параметры Т-клеточного и гуморального иммунитета у лиц с гибридным иммунитетом против SARS-CoV-2 и в контрольной группе

Обследованные	S-белок		N-белок	
	Клеточный ответ (IFN-γ, пг/мл)	Антитела (BAU/мл)	Клеточный ответ (IFN-γ, пг/мл)	Антитела (BAU/мл)
Группа 1	355,0* (118,2; 1080,0)	730,5* (355,5; 1543,0)	320,0 * (131,5; 732,3)	96,0 * (46,5; 250,8)
Группа 2	0,0 (0,0; 4,0)	21,0 (2,5; 89,5)	1,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 2,5)

Примечание. * - Значимое отличие между группами при $p < 0,05$.

готовлены пробы, стимулированные N-белком SARS-CoV-2.

Сопоставление Т-клеточного и гуморального иммунитета к обоим антигенам вируса приведено в таблице. Указаны результаты контрольной группы, которая была представлена детьми, так как в 2025 году в Московском регионе практически невозможно найти взрослых людей, не имевших контакта с вирусом SARS-CoV-2.

Для определения границ между низкой, нормальной и высокой активностью Т-клеток памяти против N-белка как и в работе [16] использованы Q_1 и Q_3 . С практической точки зрения для использования не только в этой, но и в дальнейшей работе, удобнее обозначить в качестве границ нормального диапазона не 131,5 и 732,3 пг/мл, а округленные значения: 100 и 700 пг/мл.

В соответствии с этими границами в обследованной нами выборке из 90 образцов из крови здоровых людей Т-клетки памяти к N-белку проявляют низкую активность в 26 % случаев, нормальную активность - в 34% и в 14% - высокую. Низкая активность этих клеток при стимуляции N-белком *in vitro* выражается продукцией IFN- γ от 50 до 100 пг/мл, нормальная – 100-700 пг/мл, высокая – выше 700 пг/мл.

Корреляция между показателями специфического Т-клеточного и гуморального иммунитета против SARS-CoV-2 у здоровых людей через 0,5-2 года после перенесенного заболевания в данной выборке слабая ($R=0,12$ по Спирмену). Однако, у лиц с высокой антиген-специфической активностью Т-клеток к N-белку и уровнем антител против этого антигена в крови также высок (рис. 1).

С другой стороны, оценка концентрации IgG-антител против N-белка по инструкции производителя, как очень высокой сочеталась с тем, что антиген-специфическая активация Т-лимфоцитов N-белком у тех же людей также находилась в «верхнем разряде» (рис. 2)

Анализ ROC-кривой (рис.3) показывает четкое соответствие между этими параметрами. Так же можно продемонстрировать специфичность метода, модифицированного для определения Т-клеток памяти против N-белка, при сравнении проб от людей с гибридным иммунитетом к вирусу SARS-CoV-2 и проб контрольной группы, не контактировавшей с этим вирусом ($AUC = 0,82, p = 0,0015$).

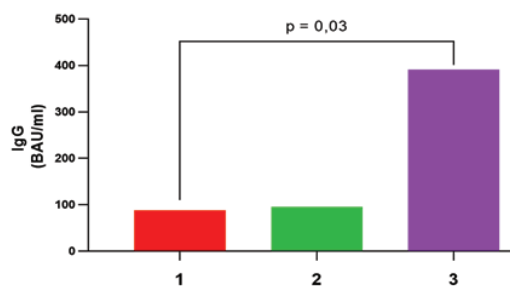


Рис. 1. Медианы содержания IgG-антител (BAU/мл) против N-белка SARS-CoV-2 в крови лиц, различающихся по уровню активности Т-клеток памяти к этому антигену. По оси абсцисс – уровень активности Т-клеток памяти (1 - низкий, 2 – нормальный, 3 - высокий), по оси ординат – концентрация IgG-антител (BAU/мл).

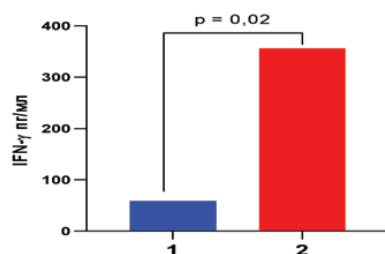


Рис. 2. Медианы активности Т-клеток памяти (продукции IFN- γ , стимулированной N-белком SARS-CoV-2) у лиц, различающихся по уровню IgG-антител против этого антигена в крови. По оси абсцисс – уровень антител к N-белку (1 - низкий, 2 - высокий), по оси ординат – концентрация IFN- γ (пг/мл).

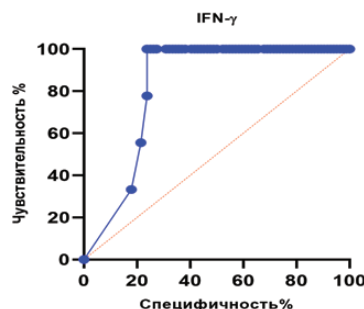


Рис. 3. ROC-кривая, полученная при исследовании продукции IFN- γ Т-клетками после их стимуляции N-белком вируса SARS-CoV-2 у доноров с высоким уровнем антител к этому белку и у доноров без антител

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определены границы для полуколичественной оценки сохранения Т-клеточной памяти против N-белка SARS-CoV-2. Полученные результаты показывают, что предложенный метод подходит для определения активности Т-клеток памяти не только к S-белку, но и к N-белку SARS-CoV-2. Предстоит определить биологический смысл низкой, нормальной и высокой границ активности Т-клеток, специфичных к N-белку SARS-CoV-2, как это было сделано нами для S-белка, когда в этих границах было показано значимое различие показателей у здоровых людей и у пациентов, перенесших COVID-19, а также постепенное и значимое возрастание уровня активности Т-клеток у одних и тех же здоровых людей на этапах вакцинации, ревакцинации, а затем и прорывной инфекции [16].

После этого в дальнейшем определение напряженности специфического Т-клеточного иммунитета в группах риска перед началом эпидсезона может дать прогноз заболеваемости в данной популяции.



ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-3, 7-10,13, 14 см. REFERENCES)

- Алешкин А.В., Новикова Л.И., Бочкарева С.С., Комбарова С.Ю., Лебедин Ю.С., Воробьев А.М., Мехтиев Э.Р.О., Зулькарнеев Э.Р., Лаишевцев А.И., Караулов А.В. Алешкин А.В., Динамика антител к различным антигенам коронавируса SARS-COV-2 у больных с подтвержденной инфекцией COVID-19. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 171(2): 196-9. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-196-199.
- Дуванова О. В., Чемисова О. С., Носков А. К. Структурные белки SARS-CoV-2. *Медицинский вестник Юга России*. 2022; 13(4): 45-52. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-4-45-52.
- Костинов М.П., Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г., Миронов А.Ю., Каушанская Л.В., Муслимова З.А. Клиническая лабораторная диагностика, иммунопатогенез, иммунокоррекция при COVID-19 (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (9): 456-67. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-9-456-467 .
- Стрижакова О.М., Першин А.С., Казаров А.А., Лягоскин И.В., Бахарева Я.А., Васильев А.П., Никонова Ю.А., Егорова И.Ю., Шукуров Р.Р., Хамитов Р.А. Оптимизация и валидация количественного метода оценки реактивности Т-клеток памяти человека к антигенам вируса SARS-CoV-2 с использованием проточной цитометрии. *Инфекция и иммунитет*. 2023; 13(4): 642–52. DOI: 10.15789/2220-7619-OAV-2084.
- Бляхер М.С., Федорова И.М., Тульская Е.А., Капустин И.В., Котелева С.И., Рамазанова З.К., Одинцов Е.Е., Сандалова С.В., Нови-

РЕКЛАМА

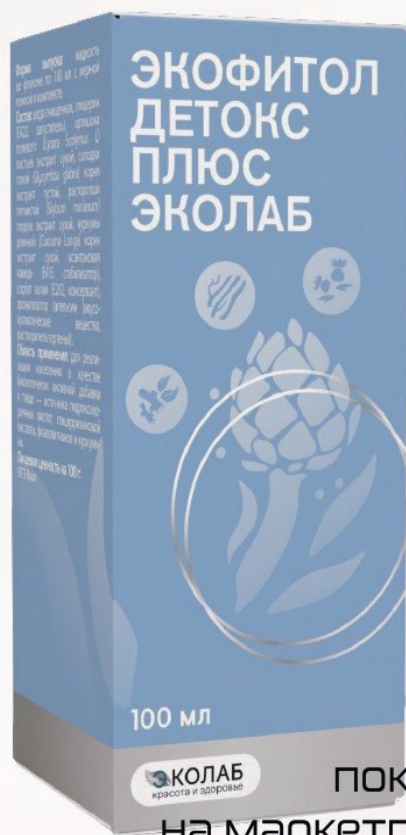
ЭКОФИТОЛ ДЕТОКС ПЛЮС

ЭКСТРАКТ
АРТИШОКА 100 мл

Стимулирует образование
и выведение желчи

Только натуральные
компоненты

Защищает клетки печени
от негативных факторов



142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1
ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958

АО "ЭКОЛАБ"



покупайте
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

кова Л.И. Определение специфического Т-клеточного иммунитета к антигенам вируса SARS-CoV-2 у людей, переболевших COVID-19. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(6): 527-37. DOI: 10.36233/0507-4088-151.

15. Потеряев Д.А., Аббасова С.Г., Игнатьева П.Е., Стрижакова О.М., Колесник С.В., Хамитов Р.А. Оценка Т-клеточного иммунитета к SARS-CoV-2 у переболевших и вакцинированных против COVID-19 лиц с помощью ELISPOT набора Тигра-Тест® SARS-CoV-2. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021; 21(3): 178-92. DOI: 10.30895/2221-996X-2021-21-3-178-192.
16. Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В., Тульская Е.А., Рамазанова З.К. и др. Алгоритм оценки уровня Т-клеточного иммунного ответа против SARS-CoV-2 и результаты его применения у не вакцинированных и вакцинированных людей, переболевших COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2024; 14(3): 451-8. DOI: 10.15789/2220-7619-AFA-16736.



REFERENCES

1. Notarbartolo S. T-cell immune responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination *Vaccines (Basel)*. 2024; 12(10): 1126. DOI: 10.3390/vaccines12101126.
2. Sallusto F. Heterogeneity of human CD4(+) T cells against microbes. *Annu. Rev. Immunol.* 2016; 20(34): 317-34. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112056.
3. Verhoeven D., Teijaro J.R., Farber D.L. Heterogeneous memory T cells in antiviral immunity and immunopathology. *Viral Immunology*. 2008; 21(2): 99–113. DOI: 10.1089/vim.2008.0002.
4. Aleshkin A.V., Novikova L.I., Bochkareva S.S., Kombarova S.Y., Vorob'ev A.M., Mekhtiev E.R., Karaulov A.V., Zul'karneev E.R., Laishevstev A.I., Lebedin Y.S. Dynamics of antibodies to various antigens of the SARS-COV-2 coronavirus in patients with confirmed COVID-19 infection. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2021; 171(2): 196-9. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-196-199. (in Russian)
5. Duvanova O.V., Chemisova O.S., Noskov A.K. Structural proteins of SARS-CoV-2. *Meditinskiiy vestnik Yuga Rossii*. 2022; 13(4): 45-52. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-4-45-52. (in Russian)
6. Kostinov M.P., Tyukavkina S.Y., Kharseeva G.G., Mironov A.Yu., Kaushanskaya L.V., Muslimova Z.A. Clinical laboratory diagnostics, immunopathogenesis, immunocorrection in COVID-19 (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (9): 456-67. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-9-456-467. (in Russian)
7. Song W., Fang Z., Ma F., Li J., Huang Z., Zhang Y., Li J., Chen K. The role of SARS-CoV-2 N protein in diagnosis and vaccination in the context of emerging variants: present status and prospects. *Front. Microbiol.* 2023; 14(14): 1217567. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1217567.
8. Lv H., Shi F., Yin H., Jiao Y., Wei P. Development of a double-antibody sandwich ELISA for detection of SARS-CoV-2 variants based on nucleocapsid protein-specific antibodies. *Microbiol. Immunol.* 2024; 68(11): 393-8. DOI: 10.1111/1348-0421.13173.
9. Weigl N., Pleimelding C., Gilbert L., Huynh D., Brand I., Bruger J. et al. Detectable SARS-CoV-2 specific immune responses in recovered unvaccinated individuals 250 days post wild type infection. *PLoS One*. 2025; 20(6): e0325923. DOI: 10.1371/journal.pone.0325923.
10. Files M.A., Gentles L., Kehoe L., Adler A., Lacombe K., Dickerson J.A. et al. Kinetics and durability of antibody and T-cell responses to SARS-CoV-2 in children. *J. Infect. Dis.* 2024; 230(4): 889-900. DOI: 10.1093/infdis/jiae301.
11. Strizhakova O.M., Pershin A.S., Kazarov A.A., Lyagoskin I.V., Bahareva Y.A., Vasil'ev A.P. et al. Optimization and validation of flow cytometry method for quantification of SARS-CoV-2 antigen-reactive human memory T cells. *Infektsiya i immunitet*. 2023; 13(4): 642-52. DOI: 10.15789/2220-7619-OAV-2084. (in Russian)
12. Blyakher M.S., Fedorova I.M., Tulskaia E.A., Kapustin I.V., Koteleva S.I., Ramazanova Z.K. Odintsov E.E., Sandalova S.V., Novikova L.I. Assessment of specific T-cell immunity to SARS-CoV-2 virus antigens in COVID-19 convalescents. *Voprosy virusologii*. 2022; 67(6): 527-37. DOI: 10.36233/0507-4088-151. (in Russian)
13. <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2021/7/7/1625616749.35705-1-141305.pdf?ysclid=mcugwbgtg2d168851684>.
14. Dourdouna M.M., Tatsi E.B., Syriopoulou V., Michos A. Evaluation of T cell responses with the QuantiFERON SARS-CoV-2 assay in individuals with 3 doses of BNT162b2 vaccine, SARS-CoV-2 infection, or hybrid immunity. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2023; 106(3): 115948. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.115948.
15. Poteryaev D.A., Abbasova S.G., Ignatyeva P.E., Strizhakova O.M., Kolesnik S.V., Khamitov R.A. Assessment of T-cell immunity to SARS-CoV-2 in COVID-19 convalescents and vaccinated subjects, using TigraTest® SARS-CoV-2 ELISPOT kit. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021; 21(3): 178-92. DOI: 10.30895/2221-996X-2021-21-3-178-192. (in Russian)
16. Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V., Tulskaia E.A., Ramazanova Z.K., Odintsov E.E., Sandalova S.V., Novikova L.I., Bochkareva S.S. Algorithm for assessing the level of T cell immune response against SARS-CoV-2 and the results of its application in unvaccinated and vaccinated people who have been infected with COVID-19. *Infektsiya i immunitet*. 2024; 14(3): 451-8. DOI: 10.15789/2220-7619-AFA-16736. (in Russian)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Арзуманян В.Г.¹, Иксанова А.М.¹, Колыганова Т.И.^{1,2}, Миронов А.Ю.^{3,4},
Вартанова Н.О.¹, Поддубиков А.В.¹



<https://elibrary.ru/onbmqw>

ПОЛИПЕПТИДЫ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА С ПРЯМОЙ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

¹ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, 105064, Москва, Россия;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

³ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

⁴Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, 115682, Москва, Россия

Цель исследования - выявление значимых по антимикробной активности полипептидов сыворотки крови, содержащихся во фракции с молекулярной массой ниже 100 кДа.

Материал и методы. Данную фракцию получали пропусканием пулевой сыворотки крови от 5 здоровых доноров через молекулярный мембранный фильтр; протеом фракции изучали методом хромато-масс-спектрометрии (МС). Величины минимальных ингибирующих концентраций (МИК) серотрансферрина и альбумина по отношению к условно-патогенным микроорганизмам (УПМ) оценивали методом микроразведений в жидких питательных средах.

Результаты. Концентрацию известных антимикробных полипептидов (АМПП) в сыворотке крови человека сравнили с соответствующими им опубликованными референс-величинами МИК в отношении условно-патогенных микроорганизмов (УПМ): *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*; оказалось, что наиболее значимыми должны явиться лизоцим и липокалин. МС указанной фракции показала, что чувствительность метода из всех описанных АМПП позволяет определить лишь лизоцим, причем в количестве 0,044% от всех белков фракции. При этом среди полипептидов с содержанием $\geq 1\%$ обнаружены 10 белков, которые, по данным литературы, могут непосредственно действовать против микроорганизмов, но ни один из них не цитируется в обзорах, посвященных АМПП. Для некоторых АМПП известны величины МИК, а у аполипопротеина А-1, альфа-1-антитрипсина, аполипопротеина А-II, тимозина β -4 - пределы МИК сравнимы с их концентрацией в плазме крови. Определены величины МИК двух АМПП - альбумина и серотрансферрина. Установлено, что серотрансферрин слабо влиял на рост *C. albicans*, но заметно снижал накопление биомассы *S. aureus* и *E. coli* в диапазоне 1,4-5,4 мг/мл, что соответствует его физиологическим уровням в плазме крови. Альбумин не отличался ярко выраженным антимикробным действием, но сильнее влиял на *C. albicans* и *S. aureus*, чем на *E. coli*, причем величины МИК соответствовали диапазону 25-50 мг/мл, что сравнимо с его физиологическими концентрациями.

Обсуждение. Традиционно изучаемые АМПП в отдельности, очевидно, не играют существенной роли в защите кровотока от микроорганизмов, за исключением синергического эффекта. Полипептиды, ранее не рассматриваемые в качестве АМПП, но присутствующие в кровотоке в высоких концентрациях и обладающие прямой антимикробной активностью, наряду с иммунокомпетентными клетками, являются «первой линией» защиты кровотока от УПМ.

Заключение. В связи с растущей резистентностью микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП) необходимо изучение защитного потенциала самого человека - АМПП, обладающих непосредственным действием на патогены. Выявление перспективных АМПП открывает возможности для создания АМП нового поколения.

Ключевые слова: сыворотка крови; антимикробные полипептиды; антимикробная активность; серотрансферрин

Для цитирования: Арзуманян В.Г., Иксанова А.М., Колыганова Т.И., Миронов А.Ю., Вартанова Н.О., Поддубиков А.В. Полипептиды низкомолекулярной фракции сыворотки крови человека с прямой антимикробной активностью. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70(10): 683-691
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-683-691>
EDN: ONBMQW

Для корреспонденции: Арзуманян Вера Георгиевна, зав. лаб. физиологии грибов и бактерий; e-mail: veraar@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено с использованием научного оборудования центра коллективного пользования НИИВС им. И. И. Мечникова.

Поступила 14.06.2025

Принята к печати 03.09.2025

Опубликовано 03.10.2025

Arzumanyan V.G.¹, Iksanova A.M.¹, Kolyganova T.I.^{1,2}, Mironov A. Yu.^{3,4}, Vartanova N.O.¹, Poddubikov A.V.¹

POLYPEPTIDES OF LOW MOLECULAR WEIGHT FRACTION OF HUMAN BLOOD SERUM WITH DIRECT ANTIMICROBIAL ACTIVITY

¹Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow state medical university (Sechenov University), Moscow, Russia;

³G.N. Gabrichevsky research institute of epidemiology and microbiology, 125212, Moscow, Russia;

⁴Federal research and clinical center of specialized medical care and medical technologies FMBA of Russia, Moscow, Russia

The aim of this study was to identify the most significant antimicrobial serum polypeptides contained in the fraction with a molecular weight below 100 kDa.

Material and methods. This fraction was obtained by passing pooled serum from 5 healthy donors through a molecular membrane

filter; the fraction proteome was studied by chromatography-mass spectrometry (MS). The values of minimum inhibitory concentrations (MIC) of serotransferrin and albumin in relation to opportunistic microorganisms (OPM) were estimated using the microdilution method in liquid nutrient media.

Results. The concentration of known antimicrobial polypeptides (AMPP) in human blood serum was compared with the corresponding published MIC reference values for opportunistic microorganisms (OPM): *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*; it turned out that lysozyme and lipocalin should be the most significant. MS of the specified fraction showed that the sensitivity of the method of all described AMPP allows only lysozyme to be determined, and in an amount of 0.044% of all proteins in the fraction. Moreover, among polypeptides with a content of $\geq 1\%$, 10 proteins were found that, according to the literature, can directly act against microorganisms, but none of them are cited in reviews devoted to AMPP. For some AMPP, MIC values are known, and for apolipoprotein A-I, α -1-antitrypsin, apolipoprotein A-II, and thymosin β -4, the MIC ranges are comparable to their concentrations in blood plasma. The MIC values of two AMPP - albumin and serotransferrin - were determined. It was found that serotransferrin had a weak effect on the growth of *C. albicans*, but significantly reduced the accumulation of *S. aureus* and *E. coli* biomass in the range of 1.4-5.4 mg/ml, which corresponds to its physiological levels in blood plasma. Albumin did not have a pronounced antimicrobial effect, but had a stronger effect on *C. albicans* and *S. aureus* than on *E. coli*, with MIC values in the range of 25-50 mg/ml, which is comparable to its physiological concentrations.

Discussion. Traditionally studied AMPP individually apparently do not play a significant role in protecting blood flow, except for a possible synergistic effect. Polypeptides previously not considered as AMPP, but present in the bloodstream in high concentrations and possessing direct antimicrobial activity, along with immunocompetent cells, are the «first line» of bloodstream defense against OPM.

Conclusion. In connection with the growing resistance of microorganisms to antimicrobial drugs (AMP), it is necessary to study the protective potential of the human himself - AMPP, which have a direct effect on pathogens. Identification of promising AMPP opens up opportunities for the creation of a new generation of AMPP.

Key words: blood serum; antimicrobial polypeptides; antimicrobial activity; serotransferrin

For citation: Arzumanyan V.G., Iksanova A.M., Kolyganova T.I., Mironov A.Yu., Vartanova N.O., Poddubikov A.V. Polypeptides of low molecular weight fraction of human blood serum with direct antimicrobial activity. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2025; 70(10): 683-691 (in Rus.)

DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-683-691

EDN: ONBMQW

For correspondence: Vera G. Arzumanyan, Head of Laboratory of fungal and bacterial physiology, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; e-mail: veraar@mail.ru

Information about authors:

Arzumanyan V.G., <https://orcid.org/0000-0001-9769-1634>;

Iksanova A.M., <https://orcid.org/0000-0002-8841-910X>;

Kolyganova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-9065-9786>;

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

Vartanova N.O., <https://orcid.org/0000-0002-6372-9910>;

Poddubikov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8962-4765>.

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

Funding. The study was carried out on the scientific equipment of the Collective Usage Center «I. I. Mechnikov NIIVS».

Received 14.07.2025

Accepted 03.09.2025

Published 03.10.2025

ВВЕДЕНИЕ

Резистентность условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) к антимикробным препаратам (АМП) стала глобальной проблемой при терапии различных инфекционных заболеваний, в частности, инфекций кровотока и входит в десятку главных угроз глобальному здравоохранению по данным ВОЗ^{1,2} [5 - 8]. В России рост распространённости антибиотикорезистентности является актуальнейшей проблемой здравоохранения, находящейся под пристальным вниманием и контролем государства³. С 2011 года в рамках Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года в Российской Федерации

реализуется программа SKAT - стратегия контроля антибактериальной терапии⁴.

В этой связи становится важным не только поиск новых АМП, но и изучение антимикробного потенциала самого организма человека, а именно, его пептидов и полипептидов, обладающих прямым антимикробным действием на патогены. Низкомолекулярная фракция сыворотки крови человека (<100 кДа) обладает антимикробной активностью против бактерий *S. aureus* [4] и различных видов условно- патогенных дрожжей [3]. Данная фракция содержит более 600 различных полипептидов [59], 14 из которых традиционно считаются антимикробными полипептидами (АМПП) по отношению к вирусам, бактериям, грибам, простейшим [12]. Общим свойством этих АМПП является деструктивный механизм действия на мембрану патогена: именно это свойство использовано в вышеупомянутых исследованиях [3, 4]. Очевидно, что значимость разных АМПП для защиты кровотока от микроорганизмов неодинакова. Сравнив их содержание

¹ Глобальный план действий по сдерживанию антибиотикорезистентности, ВОЗ / Global action plan on antimicrobial resistance, WHO. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1.

² Дополнительные глобальные, региональные и национальные стратегии по сдерживанию антибиотикорезистентности, ВОЗ / Additional-global, regional and national strategies and plans to address antimicrobial resistance, WHO. http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/General_and_national_plans_amr_Dec_2014.pdf?ua=1.

³ Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р).

⁴ Распоряжение Правительства РФ от 30 марта 2019 г. № 604-р «Об утверждении плана мероприятий на 2019-2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.».

в плазме крови с опубликованными величинами МИК по отношению, например, к приоритетным возбудителям инфекций кровотока, можно оценить данный показатель. Такое сравнение недавно проведено в отношении потового секрета и стафилококков: оказалось, что наиболее значимым в гуморальной защите кожи является АМПП дермидин [2]. Современным методом изучения протеома различных биосистем является масс-спектрометрия (МС). Исследование вышеупомянутой фракции методом МС позволит выявить относительный вклад выявляемых белков в общее содержание белка и соотнести полученные результаты с данными литературы по АМПП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - выявление значимых по антимикробной активности полипептидов сыворотки крови, содержащихся во фракции с молекулярной массой ниже 100 кДа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сыворотки крови получены от 5 добровольцев из числа сотрудников НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова в возрасте 29÷47 лет; из этих сывороток приготовлен пуловый образец. Фракция ниже 100 кДа получена методом фильтрации пуловой сыворотки через молекулярные фильтры («Amicon ultra 100 kDa», Merck Millipore, Ирландия) путем центрифугирования с угловой скоростью 12 тыс. об/мин. Хромато-масс-спектрометрический анализ данной фракции после концентрирования, отмывки, гидролиза осуществлён с использованием хроматографической ВЭЖХ системы Ultimate 3000 RSL Cnano (ФРГ), соединенной с масс-спектрометром Q-Exactive HF-X (США) в режиме положительной ионизации с использованием источника NESI (Thermo Scientific, США). Полученные спектры визуализированы в программе Xcalibur QualBrowser (Thermo Scientific). Идентификация белков проведена при помощи программы MaxQuant v.1.6.15.0 с использованием поискового алгоритма Andromeda. Для идентификации белков использована база данных SwissProt KB для человека. Для валидации сопоставлений (образования пар) спектров и пептидов PSM (Peptide-Spectrum Matches), идентификации пептидов и идентификации белков использована величина FDR (False Discovery Rate) не более 1.0%. Анализ данных, полученных в ходе идентификации, проведён в программе Perseus v.1.6.15.0 с удалением ложноположительных идентификаций по обратной последовательности и только модифицированных последовательностей.

Для количественной оценки белков использован показатель iBAQ (intensity-based absolute quantification), основанный на суммировании интенсивностей пептидных пиков, соответствующих данному белку, и последующем нормировании этой суммы на теоретическое количество аминокислот в белке. iBAQ, по сути, отражает относительное количество белка с учётом его размера. Для удобства восприятия данных для каждого белка рассчитан показатель % iBAQ, представляющий собой процент содержания данного белка относительно суммы iBAQ всех идентифицированных белков.

Действие серотрансферрина и альбумина на

УПМ изучено методом микроразведений в жидкой питательной среде. Для этого штаммы из коллекции ЦКП НИИВС им. И. И. Мечникова, культивировали на плотных питательных средах до фазы замедления роста: *C. albicans* на глюкозо-пептон-дрожжевой среде с антибиотиком, *S. aureus* и *E. coli* на Питательном агаре. Выросшие культуры использованы в качестве посевного материала для культивирования в соответствующих жидких питательных средах: по 100 мкл суспензии клеток из расчета 10^6 КОЕ/мл вносили в ячейки круглодонных пластиковых планшетов («Ленполимер», Россия), содержащих по 100 мкл растворов изучаемых полипептидов в различных концентрациях. В исследовании использованы очищенные коммерческие препараты из крови человека: серотрансферрин ($\geq 95\%$, «EastMab», КНР) и альбумин (HSA, fraction V, «Merck», ФРГ). Контролем служили ячейки, не содержащие питательных сред. Культуры инкубировали в планшетном спектрофотометре «FlexA-200» в течение 24 ч при 37 °C. Рост оценивали по средним значениям величин оптической плотности ($\lambda=565$ нм), измеренной для трех повторов, соответствующих каждой концентрации препарата.

Статистический анализ проведён с помощью программы, вложенной в Microsoft Excel. Достоверность различий по критерию Манна-Уитни рассчитана с помощью автоматической программы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для выяснения значимости каждого АМПП в защите кровотока от патогенов проведено сравнение данных литературы, касающихся их содержания в данном локусе, с МИК по отношению к таким возбудителям инфекций кровотока, как грамположительные бактерии - *S. aureus*, грамотрицательные бактерии - *E. coli*, грибы - *C. albicans* (табл. 1). При условии, если величины МИК значительно превышают значения концентрации данного АМПП в сыворотке крови, роль этого АМПП в качестве антимикробной субстанции скорее всего незначима. Нельзя отрицать наличие возможного синергического эффекта от совокупного действия всех АМПП, но явные лидеры при таком подходе должны выявиться. Как следует из данных табл. 1 (правая колонка) по данным литературы лишь 2 АМПП - липокалин и в меньшей степени лизоцим - могут проявить ощутимый эффект против микроорганизмов.

Другой задачей работы явилось изучение протеома низкомолекулярной фракции сыворотки методом хромато-масс-спектрометрии для оценки относительного вклада этих АМПП в общее содержание белка и сравнения результатов с данными литературы (табл. 2). В общей сложности идентифицировано 239 белков. Согласно критериям, определенным международной протеомной организацией HUPO (human proteome organization), белки считаются достоверно идентифицированными, если для них обнаружено, по крайней мере, два пептида. Таких белков определено 179, с ними проведены дальнейшие расчеты. Расположив эти полипептиды по возрастанию показателя iBAQ, рассчитан вклад каждого из них в суммарное значение iBAQ. Оказалось, что преобладающими белками, т. е. % iBAQ которых составляет $\geq 1\%$, являются 18

полипептидов; у 78 полипептидов этот показатель варьирует в диапазоне от 0,1% до 0,9%, у остальных полипептидов он ниже 0,09%.

6 полипептидов из 18 основных представлены «обломками» иммуноглобулинов: IgG₁ Н-цепь (% iBAQ=4,6%); иммуноглобулин λ-подобный полипептид 5 (3,3%); IgG₂ Н-цепь (2,9%); иммуноглобулин α-1 Н-цепь (2,6%); иммуноглобулин μ Н-цепь (1,6%); иммуноглобулин каппа- L-цепь (1,0%). Остальные 12 полипептидов представлены

в табл. 2: по каждому из них имеется информация, основанная, во-первых, на данных литературы (молекулярная масса, основные функции в организме человека, наличие антимикробной активности, уровень в плазме крови и величины МИК в отношении каких-либо УПМ); во-вторых, на результатах данного исследования - % iBAQ. Установлена высокая прямая корреляционная связь между полученными величинами % iBAQ этих полипептидов и их среднестатистическим уровнем в плазме ($r=0,988$).

Таблица 1

АМПИ крови в защите от возбудителей инфекций кровотока

№ п/п	АМПИ	Мол. масса, кДа	Концентрация в сыворотке крови, нг/мл*	МИК против <i>S. aureus</i> , нг/мл	МИК против <i>E. coli</i> , нг/мл	МИК против <i>C. albicans</i> , нг/мл	Значимость для защиты кровотока
1	Гепсидин	2,8	0,038-280	≥50000 [50]	25000-50000 [50]	100000-200000 [66]	-
2	Дефензины	3,5-4	0,02-249	HNP-1: 2000-8000 4000-8000 hBD-3: 500-4000 [17]	HNP-1: 4000-32000 hBD-3: 4000-8000 hBD-1: [17]	hBD-3: 5000-75 000 [36] *** hBD-1: 3120 [41] ***	-
3	Адреномедуллин	6	1,91	12500 [9]	390 [10]	В диапазоне 0-25000 нг/мл <i>C. albicans</i> не чувствителен [10]	-
4	Дермисицины	11,3	2000-2200	DCD-1L: 8000-18000 [60]	Нет данных	DCD-1L: 10000-477000 [60]	-
5	Псориазин	11,5	331	≥100000 [55]	6250-100000 [55]	1725-6900 [45]	-
6	Секреторный ингибитор лейко-протеазы (СИЛП, SLPI)	12	25-130	200000 [31]	100000 [31]	180000-240000 [21]	-
7	Лизоцим	14,5	2000-16800	39000 [52]	>5000000 [52]	15000-20000 [73]	+/-
8	РНК-азы	14,6 – РНК-аза 7; 14,9 – РНК-аза 4; 19,9 – РНК-аза 3	РНК-аза 7 - 0** [51] РНК-аза 4- 100-200 РНК-аза 3 - 1500-5700	РНК-аза 7-146000 [67] ----- РНК-аза 3-199 000 [67]	РНК-аза 7: 7300-146000 РНК-аза 4-7450 РНК-аза 3-159000 [62, 67]	РНК-аза 7: 36000-73000 [58] ----- РНК-аза 3: 69650-99500 [58]	-
9	Кателицидин	19	27,2-903	<10000 [68]	8000-16000 [64]	285000-380000 [48]	-
10	Липокалин	25	18,9-168	12,5 [13]	12,5 [13]	Нет данных	+
11	Кальпротектин	36	215,8-3770	64000 [63]	350000 [15] 256000 [63]	4000-32000 [63]	-
12	Азуроцидин	37	0,4-10,98	≥185 (для синт. аналога) [34]	10000 [54]	5300-6100 [19]	-
13	Бактерицидный / увеличивающий проницаемость белок (BPI CAP57)	55	4,9-72,1	>550000 [33]	27500 [33]	Нет данных	-
14	Лактоферрин	80	270-400	≥500000 [35]	3500000-14100000 [16]	5000000-100000000[43] 16000-256000 [26]	-

Примечание: * - [3]; ** - эта РНК-аза 7 отсутствует в крови здоровых людей, но при операциях и сепсисе повышается до 4-22 нг/мл [51]; *** - для *C. glabrata*.

4 из этих 12 белков так или иначе являются белками острой фазы: аполипопротеин А-1 (отрицательный белок острой фазы) [20]; α-1-антитрипсин (ключевой белок острой фазы) [39]; альфа1-кислый гликопротеин 1 (положительный белок острой фазы) [57]; гемопексин (положительный белок острой фазы) [75].

Для 10 из этих 12 полипептидов установлена антимикробная активность в отношении разных микроорганизмов, хотя ни один из них официально не причислен к АМПИ. При этом для 5 из 10 белков, имеющих антимикробную функцию, опубликованы величины МИК в

отношении разных УПМ, а у 4 из них значения МИК сопоставимы с их концентрацией в сыворотке крови: это аполипопротеин А-1, α-1-антитрипсин, аполипопротеин А-II, тимозин β-4.

Относительно механизма действия упомянутых выше 10 белков на микробную клетку имеются данные литературы, хотя и весьма ограниченные. Механизм действия альбумина предложен еще в 1981 году [23], позже описано его пермеабилизирующее действие на грамотрицательные и грамположительные бактерии [22]. Этот механизм подтвержден методом спектро-

Таблица 2

Преобладающие белки фракции сыворотки крови с молекулярной массой ниже 100 кДа

Белок	Молекулярная масса, кДа	Функция в организме	Наличие прямой антимикробной функции	Уровень в плазме крови мг/мл	МИК* мг/мл	% iBAQ
Альбумин	69,4	Участвует в регуляции коллоидно-осмотического давления плазмы крови. Действует как белок-носитель для широкого спектра таких эндогенных молекул, как гормоны, жирные кислоты, метаболиты, а также экзогенных лекарств. Проявляет эстеразо-подобную активность с широкой субстратной специфичностью	+ [1,23,30,44]	35-53	Нет данных*	33,5
Аполипопротеин А-1	30,8	Основной белковый компонент липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме; способствует удалению холестерина из стенок сосудов, отрицательный белок острой фазы [20]	+ [20,40,69,70]	1,23	0,088-0,129 (только Грам(-) бактерии [69])	7,0
Серотрансферрин	77,0	Гликопротеин, функционирует как наиболее важный пул железа в организме. Играет центральную роль в метаболизме железа и отвечает за его доставку из кишечника, ретикулоэндотелиальной системы и паренхиматозных клеток печени во все пролиферирующие клетки организма.	+ [47,18]	1,3-3,8	Нет данных*	3,4
Гаптоглобин	45,2	Белок острой фазы воспаления, ковалентно связывающий свободный гемоглобин, предотвращая потерю железа через почки и защищая их от повреждения. Действует как антиоксидант, обладает антибактериальной активностью, играет роль в регуляции многих аспектов реакции острой фазы [71]	+ [71]	0,450-1,65	Нет данных	3,2
Альфа-1-антитрипсин (serpin A1)	46,7	Ключевой белок острой фазы, ингибитор сериновой протеазы, вырабатываемый в печени; дефицит чаще всего связан с развитием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и повышает риск заболеваний печени; проявляет противовоспалительные, иммуномодулирующие и антимикробные свойства [39, 42]	+ на простейших <i>Cryptosporidium parvum</i> [28]	0,83-1,99	0,1-0,5 [28]	2,8
Альфа1-кислый гликопротеин 1 (AGP2)	23,5	Также известен как орозомукоид (ORM2), принадлежит к семейству белков липокалина, хорошо известен как положительный белок острой фазы [14, 29, 32, 57, 72]	Нет данных	0,6-2	нд	2,3
Аполипопротеин А-II	11,2	Второй по распространенности липопротеин высокой плотности. Взаимодействуя с другими аполипопротеинами и молекулами, участвует в ряде процессов, среди которых наиболее важными являются ремоделирование ЛПВП и отток холестерина [27]	± [53]	0.25-0.35	0,8-1,6 [53]	1,8
Тимозин β-4	5,1	Тβ4 регулирует противовоспалительные и антифибротические эффекты апоптоза и уменьшает токсическое повреждение, вызванное клетками, запускает ангиогенез и рост волосных фолликулов [74]	+ [65]	0,0003-0,0014	,00005-0,00010 [65] 0 0,008-0,064 [46]	1,8
Гемопексин	51,7	Белок острой фазы: белок плазмы с самой высокой степенью связывания с гемом среди известных белков; эффективный антиоксидант против токсичности гема, возникающей в результате тяжелого острого или хронического гемолиза, поддерживает гомеостаз железа в организме. Имеет множество функций: антиапоптоз, участие в регуляции воспаления, нейропротекция, регуляция внутриклеточной сигнальной передачи, стимулирование ангиогенеза и иммунная регуляция [75]	+ [56]	0,65-1,26	Нет данных	1,4
Трансферрин (TTR)	15,9	Транспортировка гормона щитовидной железы тироксина и ретинола; участвует во внутриклеточных процессах, включая протеолиз, регенерацию нервов, аутофагию и гомеостаз глюкозы. Один из основных амилоидогенных белков; известен из-за его связи с амилоидозом [38, 49]	Нет данных	0,170-0,45	Нет данных	1,1
Альфа-2-HS-гликопротеин (Fetuin-A)	39,3	Эндоцитоз, развитие мозга, формирование костной ткани (минерализации костей), иммунный ответ; потенциальный саливарный онкомаркер [37]	Нет данных	0,40-0,85	Нет данных	1,0
Основной белок тромбоцитов (platelet basic protein)	13,9	Фактор роста, хемоаттрактант, активатор нейтрофилов. Стимулирует: синтез ДНК, митоз, гликолиз, внутриклеточное накопление цАМФ, секрецию простагландина E2 и синтез гиалуроновой кислоты и сульфатированного гликозамино-гликана, образование и секрецию активатора плазминогена синовиальными клетками. Является антимикробным белком с бактерицидной и противогрибковой активностью [65]	+ [11, 65]	0,0000001-0,00004	0,00014-0,00028 [65]	1,0

Примечание. * - Данные см. в настоящей работе.

фотометрии [1]. Амфипатическая α -спиральная структура апополипротеина А-1 предположительно обеспечивает его антимикробную активность за счет формирования ионных каналов в бактериальной мембране [70]. Серотрансферрин может действовать двояко: с одной стороны, он связывает ионы Fe^{3+} , что может лимитировать рост микроорганизмов [47], с другой - повреждает наружную мембрану клеточной стенки, по крайней мере, у грамотрицательных бактерий [25]. Гаптоглобин и гемопексин действуют бактериостатически, что обусловлено связыванием гемоглобина и гема как носителей железа [24, 56]. Механизм действия на микроорганизмы α -1-антитрипсина, апополипротеина А-II, тимозина β -4 и основного белка тромбоцитов пока не изучен.

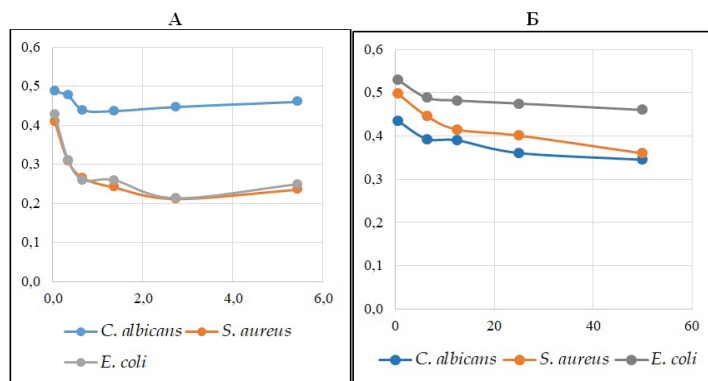
Необходимо отметить, что чувствительность использованного в настоящем исследовании метода МС позволила обнаружить лишь один из 14 «официально» признанных в качестве АМПП сыворотки крови человека (см. табл. 1) – лизоцим, причем величина его % iBAQ составила 0,044%. По данным литературы, даже в такой низкой концентрации (0,002-0,017 мг/мл) он способен расщеплять клеточные стенки микроорганизмов, состоящие из хитинов, мукопептидов, глюкозаминопептидов [52, 73]. В связи с вышеизложенным становится очевидным, что по крайней мере за счет 4 из описанных выше белков может происходить нарушение целостности мембран клеток микроорганизмов, что и регистрируется с помощью спектрофотометрического метода [2, 3].

Поскольку для некоторых из приведенных в табл. 2 полипептидов, известных своими антимикробными свойствами, отсутствуют данные литературы по величинам МИК, то имеет смысл их определить. Наиболее доступными оказались альбумин и серотрансферрин. Кривые зависимости роста культур *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans* в жидких питательных средах от концентрации указанных полипептидов представлены на рисунке.

В контрольных ячейках, не содержащих питательных сред, а только препараты полипептидов, роста не отмечено. Ни тот ни другой препарат не приводил к резкому снижению биомассы при увеличении концентрации, как это обычно бывает у токсичных веществ типа АМП. Плавное ингибирование роста имело место в обоих случаях. Серотрансферрин слабо действовал на рост дрожжей *C. albicans*: различия в величинах ОП₅₆₅ между крайними концентрациями препарата недостоверны ($p > 0,05$). Этот белок давал ощутимое снижение накопления биомассы обоих видов бактерий в диапазоне концентраций 1,4-5,4 мг/мл ($p < 0,01$). Эти величины соответствуют физиологическим уровням серотрансферрина в плазме крови (табл. 2). В свою очередь альбумин не проявлял ярко выраженного ингибирующего действия на рост изучаемых микроорганизмов, однако, более заметно угнетал рост *C. albicans* и *S. aureus*, чем *E. coli*; при этом величины МИК лежали в диапазоне 25-50 мг/мл ($p < 0,01$), что сравнимо с его физиологической концентрацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резистентность микроорганизмов к АМП входит в десятку главных угроз глобальному здравоохранению по данным ВОЗ. Важен не только поиск новых АМП, но и изучение антимикробного потенциала самого ор-



Влияние серотрансферрина (А) и альбумина (Б) (по оси абсцисс, мг/мл) на рост культур УПМ (по оси ординат, ОП 565 нм), оцененное методом культивирования.

ганизма человека - его пептидов, обладающих прямым антимикробным действием на патогены. Низкомолекулярная фракция сыворотки крови человека (<100 кДа) обладает прямой антимикробной активностью против бактерий и грибов. Сравнение концентрации известных АМПП в плазме крови человека с опубликованными величинами их МИК по отношению к возбудителям инфекций кровотока - *C. albicans*, *S. aureus*, *E. coli* - показало, что наиболее значимыми в этом отношении должны являться лизоцим и липокалин. Изучение фракции полипептидов с молекулярной массой ниже 100 кДа, содержащей все АМПП, методом МС выявило присутствие исчезающе малых количеств лизоцима и отсутствие липокалина. Среди мажорных белков данной фракции обнаружены 10 полипептидов, обладающих, по данным литературы, антимикробной активностью в отношении различных видов микроорганизмов, хотя ни один из этих белков не цитируется в обзорах, касающихся АМПП. Для половины из этих белков даже определены величины МИК, причем у четырех из них - апополипротеина А-1, α -1-антитрипсина, апополипротеина А-II и тимозина β -4 - значения МИК сравнимы с их концентрацией в плазме крови. Для двух полипептидов, известных наличием антимикробной функции, но с неизученными величинами МИК - альбумина и серотрансферрина - этот показатель определен в данном исследовании. Оказалось, что МИК этих белков в отношении *C. albicans*, *S. aureus*, *E. coli* близки к их концентрациям в сыворотке крови человека.



ЛИТЕРАТУРА (П П . 9-75 С М . REFERENCES)

1. Арзуманян В.Г., Ожован И.М., Свитич О.А. Антимикробное действие альбумина на клетки бактерий и дрожжей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 167(6): 722-5.
2. Арзуманян В.Г., Джадаева А.В., Заборова В.А., Колыганова Т.И., Сергеева М.А. Оценка потенциальной эффективности действия антимикробных полипептидов потового секрета против стафилококков. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2023; (1): 60-9. DOI: 10.14427/jirai.2023.1.60.
3. Арзуманян В.Г., Ожован И.М., Качалкин А.В., Колыганова Т.И., Варганова Н.О., Ильина И.В. Обнаружение дрожжевых грибов *Naganishia albida* у дерматологических пациентов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022; 174(11): 572-9. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-174-11-572-579.
4. Иксанова А.М., Ожован И.М., Арзуманян В.Г., Колыганова Т.И., Самойликов П.В., Конаныхина С.Ю. и др. Антимикробная активность

- сыворотки крови и её взаимосвязь с показателями общего клинического анализа крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68(7): 395-400. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-7-395-400.
5. Каргальцева Н.М., Борисова О.Ю., Миронов А.Ю., Кочеровец В.И., Пименова А.С., Гадуа Н.Т. Инфекция кровотока у госпитальных терапевтических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(6): 355-61. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-355-361.
 6. Леонов В.В., Миронов А.Ю., Леонова Л.В., Никитина Л.Ю. Этиологическая структура и биологические свойства возбудителей инфекций кровотока. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(11): 790-3. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-11-790-793.
 7. Миронов А.Ю., Савицкая К.И., Воробьев А.А. Микрофлора гнойно-септических заболеваний у больных в Московской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2000; (5): 11-5.
 8. Миронов А.Ю., Миронова А.В. Резистентность госпитальных штаммов *Escherichia coli*, выделенных из крови пациентов, с ранжированием антимикробных препаратов по классификации AWaRe. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (1): 44-51. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-1-44-51.



REFERENCES

1. Arzumanyan V.G., Ozhovan I.M., Svitich O.A. Antimicrobial effect of albumin on bacterial and yeast cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019; 167(6): 722-5.
2. Arzumanyan V.G., Dzhabaeva A.V., Zaborova V.A., Kolyganova T.I., Sergeeva M.A. Evaluation of the potential effectiveness of antimicrobial sweat polypeptides against staphylococci. *Immunopathologiya, allergologiya, infektologiya*. 2023; (1): 60-9. DOI: 10.14427/ji-pai.2023.1.60. (in Russian)
3. Arzumanyan V.G., Ozhovan I.M., Kachalkin A.V., Kolyganova T.I., Vartanova N.O., Ilyina I.V. Detection of *Naganishia albida* yeast fungi in dermatological patients. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023; 174(5): 616-22. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-174-11-572-579.
4. Iksanova A.M., Ozhovan I.M., Arzumanyan V.G., Kolyganova T.I., Samoilikov P.V., Konanykhina S.Yu. et al. Antimicrobial activity of blood serum and its relationship with general clinical blood test parameters. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023; 68(7): 395-400. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-7-395-400. (in Russian)
5. Kargaltseva N.M., Borisova O.Yu., Mironov A.Yu., Kocherovets V.I., Pimenova A.S., Gadua N.T. Bloodstream infection in hospitalized medical patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(6): 355-61. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-355-361. (in Russian)
6. Leonov V.V., Mironov A.Yu., Leonova L.V., Nikitina L.Yu. Etiological structure and biological properties of bloodstream infection pathogens. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016; 61(11): 790-3. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-11-790-793. (in Russian)
7. Mironov A.Yu., Savitskaya K.I., Vorob'yov A.A. Microflora of purulent-septic diseases in patients in the Moscow region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2000; (5): 11-5. (in Russian)
8. Mironov A.Yu., Mironova A.V. Resistance of hospital strains of *Escherichia coli* isolated from the blood of patients, with the ranking of antimicrobials according to the AWaRe classification. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2025; 70 (1): 44-51. (in Russian)
9. Allaker R.P., Grosvenor P.W., McAnerney D.C., Sheehan B.E., Srikanta B.H., Pell K. et al. Mechanisms of adrenomedullin antimicrobial action. *Peptides*. 2006; 27(4): 661-6. DOI: 10.1016/j.peptides.2005.08.025.
10. Allaker R.P., Zihni C., Kapas S. An investigation into the antimicrobial effects of adrenomedullin on members of the skin, oral, respiratory tract and gut microflora. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1999; 23(4): 289-93. DOI: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01250.x.
11. Aquino-Domínguez A.S., Romero-Tlalolini M.L.A., Torres-Aguilar H., Aguilar-Ruiz S.R. Recent advances in the discovery and function of antimicrobial molecules in platelets. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(19): 10230. DOI: 10.3390/ijms221910230.
12. Bahar A.A., Ren D. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013; 6(12): 1543-75. DOI: 10.3390/ph6121543.
13. Bakhshandeh Z., Halabian R., Imani Fooladi A.A., Jahanian-Najafabadi A., Jalili M.A., Roudkenar M.H. Recombinant human lipocalin 2 acts as an antibacterial agent to prevent platelet contamination. *Hematology*. 2014; 19(8): 487-92. DOI: 10.1179/1607845414Y.0000000155.
14. Barroso-Sousa R., Lobo R.R., Mendonça P.R., Memória R.R., Spiller F., Cunha F.Q. et al. Decreased levels of alpha-1-acid glycoprotein are related to the mortality of septic patients in the emergency department. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68(8): 1134-9. DOI: 10.6061/clinics/2013(08)12.
15. Besold A.N., Culbertson E.M., Nam L., Hobbs R.P., Boyko A., Maxwell C.N. et al. Antimicrobial action of calprotectin that does not involve metal withholding. *Metallomics*. 2018; 10(12): 1728-42. DOI: 10.1039/c8mt00133b.
16. Biernbaum E.N., Gnezda A., Akbar S., Franklin R., Venturelli P.A., McKillip J.L. Lactoferrin as an antimicrobial against *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157:H7 in raw milk. *JDS Commun.* 2021; 2(3): 92-7. DOI: 10.3168/jdsc.2020-0030.
17. Bolatchiev A. Antibacterial activity of human defensins against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *PeerJ*. 2020; 8: e10455. DOI: 10.7717/peerj.10455.
18. Bruhn K.W., Spellberg B. Transferrin-mediated iron sequestration as a novel therapy for bacterial and fungal infections. *Curr. Opin. Microbiol.* 2015; 27: 57-61. DOI: 10.1016/j.mib.2015.07.005.
19. Campanelli D., Detmers P.A., Nathan C.F., Gabay J.E. Azurocidin and a homologous serine protease from neutrophils. Differential antimicrobial and proteolytic properties. *J. Clin. Invest.* 1990; 85(3): 904-15. DOI: 10.1172/JCI114518.
20. Concha M.I., Molina S., Oyarzún C., Villanueva J., Amthauer R. Local expression of apolipoprotein A-I gene and a possible role for HDL in primary defence in the carp skin. *Fish Shellfish Immunol.* 2003; 14(3): 259-73. DOI: 10.1006/fsim.2002.0435.
21. Curvelo J.A., Barreto A.L., Portela M.B., Alviano D.S., Holandino C., Souto-Padrón T. et al. Effect of the secretory leucocyte proteinase inhibitor (SLPI) on *Candida albicans* biological processes: a therapeutic alternative? *Arch. Oral Biol.* 2014; 59(9): 928-37. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2014.05.007.
22. Dalhoff A. Seventy-five years of research on protein binding. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018; 62(2): e01663-17. DOI: 10.1128/AAC.01663-17.
23. Drinas D., Harvey E., Lawrence A.J., Thomas A. Mechanisms for albumin-mediated membrane damage. *Eur. J. Biochem.* 1981; 114(2): 239-45. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1981.tb05142.x.
24. Eaton J.W., Brandt P., Mahoney J.R., Lee J.T. Jr. Haptoglobin: a natural bacteriostat. *Science*. 1982; 215(4533): 691-3. DOI: 10.1126/science.7036344.
25. Ellison R.T., Giehl T.J., LaForce F.M. Damage of the outer membrane of enteric gram-negative bacteria by lactoferrin and transferrin. *Infect. Immun.* 1988; 56(11): 2774-81. DOI: 10.1128/iai.56.11.2774-2781.1988.
26. Fernandes K.E., Weeks K., Carter D.A. Lactoferrin is broadly active against yeasts and highly synergistic with amphotericin B. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64(5): e02284-19. DOI: 10.1128/AAC.02284-19.
27. Florea G., Tudorache I.F., Fuior E.V., Ionita R., Dumitrescu M., Fenyó I.M. et al. Apolipoprotein A-II, a player in multiple processes and diseases. *Biomedicines*. 2022; 10(7): 1578. DOI: 10.3390/biomedicines10071578.
28. Forney J.R., Yang S., Healey M.C. Synergistic anticryptosporidial potential of the combination alpha-1-antitrypsin and paromomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41(9): 2006-8. DOI: 10.1128/AAC.41.9.2006.
29. Fournier T., Medjoubi-N N., Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim. Biophys. Acta*. 2000; 1482(1-2): 157-71. DOI: 10.1016/S0167-4838(00)00153-9.
30. Giles S., Czuprynski C. Novel role for albumin in innate immunity: serum albumin inhibits the growth of *Blastomyces dermatitidis* yeast form in vitro. *Infect. Immun.* 2003; 71(11): 6648-52. DOI: 10.1128/IAI.71.11.6648-6652.2003.
31. Hiemstra P.S., Maassen R.J., Stolk J., Heinzl-Wieland R., Stefens G.J., Dijkman J.H. Antibacterial activity of antileukoprotease. *Infect. Immun.* 1996; 64(11): 4520-4. DOI: 10.1128/iai.64.11.4520-

- 4524.1996.
32. Hocheppied T., Berger F.G., Baumann H., Libert C. Alpha(1)-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14(1): 25-34. DOI: 10.1016/S1359-6101(02)00054-0.
33. Horwitz A.H., Williams R.E., Liu P.S., Nadell R. Bactericidal/permeability-increasing protein inhibits growth of a strain of *Acholeplasma laidlawii* and L forms of the gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43(9): 2314-6. DOI: 10.1128/AAC.43.9.2314.
34. Hu J., Peidaee P., Elshagmani E., Istivan T., Pirogova E. The effects of synthetic Azurocidin peptide analogue on *Staphylococcus aureus* bacterium. In: *13th IEEE International Conference on Bio-Informatics and BioEngineering*; 2013; Nov 10-13. DOI: 10.1109/BIBE.2013.6701685.
35. Hussan J.R., Irwin S.G., Mathews B., Swift S., Williams D.L., Cornish J. Optimal dose of lactoferrin reduces the resilience of in vitro *Staphylococcus aureus* colonies. *PLoS One.* 2022; 17(8): e0273088. DOI: 10.1371/journal.pone.0273088.
36. Inthanachai T., Thammahong A., Edwards S.W., Virakul S., Kiat-surayanon C., Chiewchengchol D. The inhibitory effect of human beta-defensin-3 on *Candida glabrata* isolated from patients with candidiasis. *Immunol. Invest.* 2021; 50(1): 80-91. DOI: 10.1080/08820139.2020.1755307.
37. Jain A., Ahmad Khan A., Kaur R., Verma R.K., Bakshi J., Chatterjee A. et al. A proteomic analysis identifies higher AHSG (Alpha-2-HS-glycoprotein) in saliva of oropharyngeal cancer patients – a potential salivary biomarker. *Oral Oncol. Rep.* 2024; 10: 100478. DOI: 10.1016/j.oor.2024.100478.
38. Jain N., Adén J., Nagamatsu K., Evans M.L., Li X., McMichael B. et al. Inhibition of curli assembly and *Escherichia coli* biofilm formation by the human systemic amyloid precursor transthyretin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2017; 114(46): 12184-9. DOI: 10.1073/pnas.1708805114.
39. Janciauskiene S.M., Bals R., Koczulla R., Vogelmeier C., Köhnlein T., Welte T. The discovery of α 1-antitrypsin and its role in health and disease. *Respir. Med.* 2011; 105(8): 1129-39. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.02.002.
40. Johnston L.D., Brown G., Gauthier D., Reece K., Kator H., Van Veld P. Apolipoprotein A-I from striped bass (*Morone saxatilis*) demonstrates antibacterial activity in vitro. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 2008; 151(2): 167-75. DOI: 10.1016/j.cbpb.2008.06.011.
41. Kamli M.R., Sabir J.S.M., Malik M.A., Ahmad A., Humam β defensins-1, an antimicrobial peptide, kills *Candida glabrata* by generating oxidative stress and arresting the cell cycle in G0/G1 phase. *Biomed. Pharmacother.* 2022; 154: 113569. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113569.
42. Kaner Z., Ochayon D.E., Shahaf G., Baranovski B.M., Bahar N., Mizrahi M. et al. Acute phase protein α 1-antitrypsin reduces the bacterial burden in mice by selective modulation of innate cell responses. *J. Infect. Dis.* 2015; 211(9): 1489-98. DOI: 10.1093/infdis/jiu620.
43. Kuipers M.E., de Vries H.G., Eikelboom M.C., Meijer D.K., Swart P.J. Synergistic fungistatic effects of lactoferrin in combination with antifungal drugs against clinical *Candida* isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43(11): 2635-41. DOI: 10.1128/AAC.43.11.2635.
44. Kuten Pella O., Hornyák I., Horváthy D., Fodor E., Nehrer S., Lacza Z. Albumin as a biomaterial and therapeutic agent in regenerative medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(18): 10557. DOI: 10.3390/ijms231810557.
45. Lifshits L.A., Bronshtein E., Attias M., Breuer Y., Cohen A., Gabay M. et al. Antifungal recombinant psoriasin of human origin effectively inhibits fungal growth on denture base. *Oral Dis.* 2025; 31(2): 672-81. DOI: 10.1111/odi.14815.
46. Lin C., Qiu L., Wang P., Zhang B., Yan L., Zhao C. Thymosin beta-4 participate in antibacterial immunity and wound healing in black tiger shrimp, *Penaeus monodon*. *Fish Shellfish Immunol.* 2023; 141: 109065. DOI: 10.1016/j.fsi.2023.109065.
47. Lin L., Pantapalangkoor P., Tan B., Bruhn K.W., Ho T., Nielsen T. et al. Transferrin iron starvation therapy for lethal bacterial and fungal infections. *J. Infect. Dis.* 2014; 210(2): 254-64. DOI: 10.1093/infdis/jiu049.
48. López-García B., Lee P.H., Yamasaki K., Gallo R.L. Anti-fungal activity of cathelicidins and their potential role in *Candida albicans* skin infection. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125(1): 108-15. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23713.x.
49. Magalhães J., Eira J., Liz M.A. The role of transthyretin in cell biology: impact on human pathophysiology. *Cell Mol. Life Sci.* 2021; 78(17-18): 6105-17. DOI: 10.1007/s00018-021-03899-3.
50. Maisetta G., Petruzzelli R., Brancatisano F.L., Esin S., Vitali A., Campa M. et al. Antimicrobial activity of human hepcidin 20 and 25 against clinically relevant bacterial strains: effect of copper and acidic pH. *Peptides.* 2010; 31(11): 1995-2002. DOI: 10.1016/j.peptides.2010.08.007.
51. Martin L., Koczera P., Simons N., Zechendorf E., Hoeger J., Marx G. et al. The human host defense ribonucleases 1, 3 and 7 are elevated in patients with sepsis after major surgery – a pilot study. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(3): 294. DOI: 10.3390/ijms17030294.
52. Moshtaghi H., Rashidimehr A., Shareghi B. Antimicrobial activity of nisin and lysozyme on foodborne pathogens *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, and *Escherichia coli* at different pH. *J. Nutr. Food Secur.* 2018; 3(4): 193-201.
53. Motizuki M., Itoh T., Yamada M., Shimamura S., Tsurugi K. Purification, primary structure, and antimicrobial activities of bovine apolipoprotein A-II. *J. Biochem.* 1998; 123(4): 675-79. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021990. PMID: 9538260.
54. McCabe D., Cukierman T., Gabay J.E. Basic residues in azurocidin/HBP contribute to both heparin binding and antimicrobial activity. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(30): 27477-88. DOI: 10.1074/jbc.M201586200.
55. Regenhard P., Leippe M., Schubert S., Podschun R., Kalm E., Grötzinger J. et al. Antimicrobial activity of bovine psoriasin. *Vet. Microbiol.* 2009; 136(3-4): 335-40. DOI: 10.1016/j.vetmic.2008.12.001.
56. Rocha E.R., Smith A., Smith C.J., Brock J.H. Growth inhibition of *Bacteroides fragilis* by hemopexin: proteolytic degradation of hemopexin to overcome heme limitation. *FEMS Microbiol. Lett.* 2001; 199(1): 73-8.
57. Ruiz M. Into the labyrinth of the lipocalin α 1-acid glycoprotein. *Front. Physiol.* 2021; 12: 686251.
58. Salazar V.A., Arranz-Trullén J., Navarro S., Blanco J.A., Sánchez D., Moussaoui M. et al. Exploring the mechanisms of action of human secretory RNase 3 and RNase 7 against *Candida albicans*. *Microbiologyopen.* 2016; 5(5): 830-45. DOI: 10.1002/mbo3.373.
59. Schenk S., Schoenhals G.J., de Souza G., Mann M. A high confidence, manually validated human blood plasma protein reference set. *BMC Med. Genomics.* 2008; 1: 41. DOI: 10.1186/1755-8794-1-41.
60. Schitteck B. The multiple facets of dermcidin in cell survival and host defense. *J. Innate Immun.* 2012; 4(4): 349-60. DOI: 10.1159/000336844.
61. Senyürek I., Paulmann M., Sinnberg T., Kalbacher H., Deeg M., Gutsmann T. et al. Dermcidin-derived peptides show a different mode of action than the cathelicidin LL-37 against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53(6): 2499-2509. DOI: 10.1128/AAC.01679-08.
62. Spencer J.D., Schwaderer A.L., Wang H., Bartz J., Kline J., Eichler T. et al. Ribonuclease 7, an antimicrobial peptide upregulated during infection, contributes to microbial defense of the human urinary tract. *Kidney Int.* 2013; 83(4): 615-25. DOI: 10.1038/ki.2012.410.
63. Steinbakk M., Naess-Andresen C.F., Lingaas E., Dale I., Brandtzaeg P., Fagerhol M.K. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet.* 1990; 336(8718): 763-5. DOI: 10.1016/0140-6736(90)93237-J.
64. Tang W.H., Wang C.F., Liao Y.D. Fetal bovine serum albumin inhibits antimicrobial peptide activity and binds drug only in complex with α 1-antitrypsin. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 1267. DOI: 10.1038/s41598-020-80540-6.
65. Tang Y.Q., Yeaman M.R., Selsted M.E. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect. Immun.* 2002; 70(12): 6524-33.
66. Tavanti A., Maisetta G., Del Gaudio G., Petruzzelli R., Sanguinetti M., Batoni G. et al. Fungicidal activity of the human peptide hepcidin 20 alone or in combination with other antifungals against *Candida glabrata* isolates. *Peptides.* 2011; 32(12): 2484-7. DOI: 10.1016/j.peptides.2011.10.012.
67. Torrent M., Badia M., Moussaoui M., Sanchez D., Nogués M.V., Boix E. Comparison of human RNase 3 and RNase 7 bactericidal action at the Gram-negative and Gram-positive bacterial cell wall. *FEBS J.* 2010; 277(7): 1713-25. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2010.07595.x.
68. Turner J., Cho Y., Dinh N.N., Waring A.J., Lehrer R.I. Activities of LL-37, a cathelin-associated antimicrobial peptide of human neutro-

- phils. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42(9): 2206-14.
69. Villarreal F., Bastias A., Casado A., Amthauer R., Concha M.I. Apolipoprotein A-I, an antimicrobial protein in *Oncorhynchus mykiss*: evaluation of its expression in primary defence barriers and plasma levels in sick and healthy fish. *Fish Shellfish Immunol.* 2007; 23(1): 197-209. DOI: 10.1016/j.fsi.2006.10.008.
 70. Wang W., Qu Q., Chen J. Identification, expression analysis, and antibacterial activity of apolipoprotein A-I from amphioxus (*Branchiostoma belcheri*). *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 2019; 238: 110329. DOI: 10.1016/j.cbpb.2019.110329.
 71. Wassell J. Haptoglobin: function and polymorphism. *Clin. Lab.* 2000; 46(11-12): 547-52.
 72. Watanabe K., Ishima Y., Akaike T., Sawa T., Kuroda T., Ogawa W. et

- al. S-nitrosated α -1-acid glycoprotein kills drug-resistant bacteria and aids survival in sepsis. *FASEB J.* 2013; 27(2): 391-8.
73. Wu T., Samaranyake L.P., Leung W.K., Sullivan P.A. Inhibition of growth and secreted aspartyl proteinase production in *Candida albicans* by lysozyme. *J. Med. Microbiol.* 1999; 48(8): 721-30. DOI: 10.1099/00222615-48-8-721.
74. Xing Y., Ye Y., Zuo H., Li Y. Progress on the function and application of thymosin β 4. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021; 12: 767785. DOI: 10.3389/fendo.2021.767785.
75. Yin X., Li X., Chen N., Mu L., Wu H., Yang Y. et al. Hemopexin as an acute phase protein regulates the inflammatory response against bacterial infection of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Int. J. Biol. Macromol.* 2021; 187: 166-78.



ЦИНК

Zn ПОВЫШЕНИЕ
ИММУНИТЕТА

Zn КРАСОТА КОЖИ,
ВОЛОС, НОГТЕЙ



Покупайте
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



РЕКЛАМА

ИНОЗИТОЛ МЕТИЛФОЛАТ



Оказывает
положительное
действие
на репродуктивную
функцию



Способствует коррекции
избыточной массы
тела и ожирения



Высокое качество
и эффективность



Покупайте
на маркетплейсах

АО «ЭКОЛАБ»

142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский,
г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1
ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

МИКРОБИОЛОГИЯ



<https://elibrary.ru/rxxfis>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Ипполитов Е.В., Царева Т.В., Лалиева З.Э., Ревазова З.Э., Царев В.Н.

ОСОБЕННОСТИ ПАРОДОНТОПАТОГЕННОГО МИКРОБИОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, Россия

Проблема коморбидной патологии, в частности, болезней пародонта за период, прошедший после пандемии коронавирусной инфекции 2019-2022 гг., представляется крайне актуальной, поскольку исследователями получены неоспоримые доказательства прогрессирующего течения хронического (генерализованного) пародонтита (ХП) с развитием его осложнений, в том числе и увеличением частоты потери зубов.

Цель исследования - повышение эффективности клинической лабораторной диагностики и выявление клинко-микробиологических особенностей течения хронического пародонтита у пациентов в постковидном периоде на основе анализа результатов молекулярно-биологических исследований в рандомизированных группах с учётом поддерживающего пародонтологического лечения (ППЛ).

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 207 пациентов с диагнозом хронический пародонтит (ХП), которые проанализированы по следующим критериям: (1) болевшие и неболевшие COVID-19; (2) получавшие пародонтологическое лечение (ППЛ) регулярно или обратившиеся однократно в связи с обострением (нерегулярно). Всем пациентам проведена индексная оценка основных показателей пародонтального статуса, ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) для оценки пародонтального микробиома и выявления частоты пародонтопатогенных бактерий (ППБ) и посев для выявления и идентификации грибов *Candida*.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов нерегулярно проходивших ППЛ доля заболевших COVID-19 составила 76,0%, а среди регулярно проходивших ППЛ достоверно ниже – 43,0%. У пациентов получавших ППЛ регулярно соотношение было обратным – 24% и 57% соответственно. При сравнении показателей клинического состояния пациентов с ХП в динамике оценены показатели на этапах до лечения, через 3 месяца и после пандемии (до 5 лет) отмечена благоприятная динамика индексных показателей состояния пародонта и микробиома по данным ПЦР-РВ, однако выявление маркеров ППБ сохранялось. В группе пациентов, нерегулярно проходивших ППЛ, констатировано значимое ухудшение клинических параметров в отдалённые сроки при более высоком содержании ППБ. У пациентов, нерегулярно проходивших ППЛ (как перенесших COVID-19, так и отрицающих заболевание в анамнезе) частота выявления ППБ существенно выше, чем в группе сравнения. Установлено увеличение частоты выделения грибов рода *Candida* – свыше 50%. Наиболее устойчивы при повторном исследовании к проводимому ППЛ представители видов ППБ *P. gingivalis*, *F. alocis*, *A. actinomycetemcomitans* и грибы. В отдалённые сроки после лечения в группе перенесших COVID-19 отмечено восстановление агрессивного пародонтопатогенного микробиома, включая грибы *Candida*, в том числе разные виды. Значительно чаще, чем в группе неболевших COVID-19, выделены грибы *C. albicans* (52%) и более редкие при ХП виды – *C. krusei*, *C. glabrata* (16%).

Заключение. Вклад отдельных таксонов в развитие и прогрессирование ХП может существенно различаться в зависимости от перенесённой коронавирусной инфекции. Отмечено достоверное увеличение колонизации десневой биоплёнки *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* и новыми видами – *F. alocis* и *P. micra*, грибами *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*. Установлена статистически значимая обратная зависимость между регулярностью прохождения ППЛ и частотой заболевания COVID-19.

Ключевые слова: хронический пародонтит; COVID-19; пародонтальный микробиом; пародонтопатогенные бактерии; *P. gingivalis*; *T. forsythia*; *A. actinomycetemcomitans*; *F. alocis*; *P. micra*; грибы *Candida* spp.

Для цитирования: Ипполитов Е.В., Царева Т.В., Лалиева З.Э., Ревазова З.Э., Царев В.Н. Особенности пародонтопатогенного микробиома у пациентов с хроническим пародонтитом в постковидном периоде. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70(10): 692-700.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-692-700>

EDN: RXXFIS

Для корреспонденции: Ипполитов Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, проф. каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии; e-mail: ippro@bk.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 17.08.2025

Принята к печати 25.09.2025

Опубликовано 03.10.2025

Ippolitov E.V., Tsareva T.V., Lalieva Z.E., Revazova Z.E., Tsarev V.N.

FEATURES OF PERIODONTOPATHOGENIC MICROBIOME IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS IN THE POST-COVID PERIOD

FSBEI HE «Russian University of Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127006, Moscow, Russia

The problem of comorbid pathology, in particular, periodontal diseases in the period after the coronavirus pandemic of 2019-2022, seems to be extremely relevant, since researchers have obtained indisputable evidence of the progressive course of chronic (generalized) periodontitis (CP) with complications development, including the teeth loss increase.

The aim of the study was to improve the effectiveness of laboratory diagnostics and identify clinical and microbiological features of the chronic periodontitis course in patients of the post-COVID period based on the analysis of the results of molecular biological studies in randomized groups, considering periodontal treatment maintenance.

Materials and study methods. Among the 207 examined patients with chronic periodontitis (CP), the following aspects were analyzed: (1) who had and did not have COVID-19; (2) who received periodontal treatment (PTP) regularly or who asked for treatment once due to exacerbation (irregularly). To detect and identify *Candida* fungi, all patients underwent an index assessment of the main periodontal status indicators, real-time PCR (RT-PCR) to assess the periodontal microbiome and identify the frequency of periodontopathogenic bacteria (PPB) and bacterial culture test.

Results and discussion. Among patients who did not regularly undergo PTP, the proportion of COVID-19 cases was 76.0%, while among those who regularly underwent PTP, it was significantly lower – 43.0%. In patients who received PTP regularly, the ratio was the opposite – 24% and 57%, respectively. When comparing the clinical condition indicators of patients with CP in dynamics, the indicators were assessed at the following stages: before treatment, after 3 months and after the pandemic (up to 5 years). According to RT-PCR data, positive dynamics of the periodontal and microbiome condition index indicators was also noted, however, the PPB markers also remained detected. In the group of patients who did not regularly undergo PTP, a significant clinical parameters deterioration with a higher content of PPB was noted in the long term. In patients who did not regularly undergo PTP (both with COVID-19 and who denied the disease in the anamnesis), the frequency of the PPB detection was significantly higher than in the comparison group. A significant increase in the frequency of *Candida* fungi isolation was also established – over 50%. The most resistant to repeated testing of the conducted PTP were representatives of the PPB species of *P. gingivalis*, *F. alocis*, as well as *A. actinomycetemcomitans* and fungi. In the late post-treatment period, the group of those who had COVID-19 showed restoration of the aggressive periodontopathogenic microbiome, including *Candida* fungi and its different species. *C. albicans* fungi (52%) and rarer species in CP – *C. krusei*, *C. glabrata* (16%) were isolated significantly more often than in the group of those who did not have COVID-19.

It is concluded that the contribution of individual taxa to the development and progression of CP can vary significantly depending on the previous coronavirus infection. A significant increase in the colonization of the gingival biofilm was noted by *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* and new species – *F. alocis* and *P. micra*, as well as fungi *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*. A statistically significant inverse relationship was established between the regularity of undergoing PTP and the incidence of COVID-19.

Key words: chronic periodontitis; COVID-19; periodontal microbiome; periodontopathogenic bacteria; *P. gingivalis*; *T. forsythia*; *A. actinomycetemcomitans*; *F. alocis*; *P. micra*; *Candida* spp. fungi

For citation: Ippolitov E.V., Tsareva T.V., Lalieva Z. E., Revazova Z. E., Tsarev V.N. Features of periodontopathogenic microbiome in patients with chronic periodontitis in the post-covid period. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(10): 692-700 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-692-700>
EDN: RXXFIS

For correspondence: Evgeny V. Ippolitov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology; e-mail: ippo@bk.ru

Information about authors:

Ippolitov E.V., <https://orcid.org/0000-0003-1737-0887>;
Tsareva T.V., <https://orcid.org/0000-0001-9571-0520>;
Lalieva Z. E., <https://orcid.org/0009-0007-4731-2967>;
Revazova Z. E., <https://orcid.org/0000-0003-4993-4720>;
Tsarev V.N. <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>.

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 17.08.2025
Accepted 25.09.2025
Published 03.10.2025

Проблема коморбидной патологии, в частности, болезней пародонта за период, прошедший после пандемии коронавирусной инфекции 2019-2022 гг., представляется крайне актуальной, поскольку исследователями получены неоспоримые доказательства прогрессирующего течения хронического (генерализованного) пародонтита (ХП) с развитием его осложнений, в том числе и увеличением частоты потери зубов [1,2]. Частота этих проявлений существенно варьирует в разные временные периоды болезни, причём, в некоторых исследованиях отмечается прогрессирующее развитие пародонтальных поражений после перенесённых тяжёлых форм заболевания, сопровождавшихся госпитализацией [3]. По имеющимся данным, вирус SARS-CoV-2 обнаруживается в десневой жидкости, смешанной слюне, носоглоточных смывах [4]. SARS-CoV-2 выявлен в образцах зубного налёта, поддесневой биоплёнки и зубного камня [4,5]. Объектами для внедрения SARS-CoV-2 во рту являются эпителиоциты слизистой оболочки рта, десневой эпителий и фибробласты пародонта, на которых находятся рецепторы АПФ-2

(ангиотензин-превращающего фермента-2) и молекулярные маркеры CD₁₄₇, обеспечивающие процесс проникновения вируса в соматические клетки [6].

При изучении структуры микробиоценоза данной экологической ниши организма с применением современных молекулярных методов установлено, что развитие хронического пародонтита является инфекционным процессом, вызванным инвазией токсигенных серотипов пародонтопатогенных бактерий I порядка (ППБ I порядка): *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* RTX⁺, *Filifactor alocis* FTX⁺, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* [7,8].

Среди дискуссионных вопросов, привлекающих внимание исследователей и практических врачей-стоматологов, нельзя обойти вниманием следующий – при хроническом пародонтите происходят глубокие изменения микробных ассоциаций нормобиоты, вызванные колонизацией не только этими возбудителями, но и ППБ II порядка, вступающими в метаболические связи, как с видами I порядка, так и с нормальной микробиотой [7,8]. ППБ II порядка (*Eikenella corrodens*, *Fusobacterium*

periodonticum, *Parvimonas micra*, *Prevotella intermedia*, *Seimonas sputigena*, *Treponema denticola*, *Wollinella recta* и несколько новых кандидатных видов) обычно присутствуют в небольших количествах в составе данной экологической ниши, но резко увеличивают свои популяции количественно при инвазии в ткани десны ППБ I порядка или «красного комплекса» [8,9]. Интересным в этом аспекте является факт выявления ассоциации оральных стрептококков с грибами рода *Candida* [10].

Последние факты лежат в основе альтернативной точки зрения о развитии дисбиоза, как важном патогенетическом факторе рецидивов хронического пародонтита, хотя на самом деле, возможно, никакого противоречия и нет.

В рассматриваемом аспекте постковидного синдрома можно высказать предположение, что коронавирусная инфекция COVID-19, серьёзно влияющая на Т-лимфоциты, активность макрофагов и цитокиновую регуляцию иммунного ответа, действительно может содействовать развитию дисбиоза и увеличению ассоциации пародонтопатогенов II порядка и дрожжевых грибов. Обращает на себя внимание факт, что через 3-6 мес. после перенесенного COVID-19 концентрация ИЛ-6 в десневой жидкости по сравнению с контролем остаётся высокой. Сочетание COVID-19 и ХП сопровождалось повышением концентрации ИЛ-6 в экссудате пародонтальных карманов [11,12]. С ИЛ-6 связывают целый комплекс иммуновоспалительных реакций, к которым можно отнести стимуляцию синтеза белков острой фазы воспаления, нарушение регуляции антиинфекционного иммунитета за счет угнетения Т-регуляторных клеток, активации Т-хелперов Th₁₇, что способствует переходу от врожденной системы защиты при внедрении инфекционных возбудителей к адаптивной, нарушению синтеза протективных антител В-лимфоцитами [12,13]. Одним из биологических эффектов ИЛ-6 и ИЛ-1β является стимуляция процессов остеорезорбции за счет активации остеокластов, что имеет принципиальное значение для прогрессирования ХП [13,14].

Временные рамки, а с момента завершения пандемии прошло не более 3-х лет, до сих пор не позволяли провести масштабное и глубокое изучение аспектов взаимосвязи коронавирусной инфекции с клинико-лабораторными параметрами, принятыми в современной пародонтологии. Накопленный нами клинический материал, включающий наблюдения и обследование 207 пациентов с хроническим пародонтитом (ХП) за пятилетний период, прошедший со времени перенесённой коронавирусной инфекции SARS-COV-2, позволяет провести подобный анализ и представляет собой попытку ответить на некоторые вопросы, связанные с традиционным пародонтологическим лечением и клинической лабораторной диагностикой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - повышение эффективности клинической лабораторной диагностики и выявление клинико-микробиологических особенностей течения хронического пародонтита у пациентов в постковидном периоде на основе анализа результатов молекулярно-биологических исследований в рандоми-

Таблица 1

Структура обследуемых пациентов с учётом регулярности ППЛ и подтверждённой коронавирусной инфекции

Группа пациентов	Перенесли подтверждённый ковид		Всего
	Да	Нет	
1А регулярное ППЛ	-	61 (44,5%)	61
1Б нерегулярное ППЛ	-	76 (55,5%)	76
2А регулярное ППЛ	46 (65,7%)	-	46
2Б нерегулярное ППЛ	24 (34,3%)	-	24
Всего	70 (100,0%)	137 (100,0%)	207

зированных группах с учётом поддерживающего пародонтологического лечения (ППЛ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Среди пациентов с хроническим (генерализованным) пародонтитом (всего 207 чел., МКБ 10 – класс K05.31) случайным образом отобран 61 человек, получавшие поддерживающее пародонтологическое лечение (ППЛ), включающее проведение профессиональной гигиены и антисептические инстилляции (хлоргексидин, мирамистин), 1-2 раза в 6 мес., и 76 человек, которые, имея аналогичный диагноз, не получали регулярного лечения, то есть посещали стоматолога от случая к случаю – группы сравнения 1А и 1Б, пациенты которых отрицали наличие коронавирусной инфекции в анамнезе (табл. 1). Для оценки влияния пандемии коронавирусной инфекции (МКБ 10 – класс U 07.1) на клинические и микробиологические особенности течения хронического пародонтита сформированы ещё 2 группы сравнения с госпитализацией в анамнезе, имевшей место в связи с подтверждённым диагнозом COVID-19 (за последние 5 лет), и сопутствующим ХП – 2А с регулярным ППЛ (46 чел.) и 2Б – с нерегулярным ППЛ (24 чел.).

Участники исследования отобраны на основе состояния их пародонта, стоматологического статуса, анамнеза. При клиническом обследовании у пациентов регистрировали значения пародонтального индекса (СРІ) и индекса потери прикрепления (СAL) соответственно национальным рекомендациям Российской Федерации [15]. Пациент классифицировался как страдающий ХП, если у него был по крайней мере один зуб в каждом квадранте с глубиной кармана ≥ 5 мм (показатель СРІ ≥ 3). Отсутствие показателя СРІ <3 использовано для определения лиц со здоровым пародонтом и исключения из исследования. Учитывали индекс кровоточивости по Мюллеману и индекс Силнесс-Лоэ. Из исследования исключены пациенты с менее чем 20 оставшимися зубами или приемом антибиотиков в течение последних трех месяцев, с любыми системными заболеваниями, изменяющими поддесневой микробный состав.

Для сбора биоматериала из пародонтальных карманов и получения ДНК у участников исследования взяты образцы поддесневой биопленки с помощью стерильных бумажных файлов (размер 30; Megadenta, Германия). У пациентов с ХП брали пробы из самого глубокого кармана в каждом квадранте. Образцы от каждого испытуемого помещали в фосфатный буфер и хранили при температуре -20° С. Для проведения экстракции ДНК образцы размораживали и центрифугировали при 15 тыс. об./мин. для

выделения бактериальных клеток, затем обрабатывали для экстракции ДНК с помощью набора для извлечения геномной ДНК Realex (НПФ «Генлаб», РФ), в соответствии с протоколом производителя для пародонтопатогенных бактерий. Экстрагированную ДНК из каждого образца элюировали в конечном объеме 100 мкл и хранили при температуре -80°С до постановки ПЦР-РВ.

Для количественного определения общего количества пародонтопатогенных бактерий, таких как *A. actinomycetemcomitans*, *F. alocis*, *P. gingivalis*, *P. micra*, *T. forsythia*, *T. denticola*, в объединенных/пуллованных образцах поддесневых биопленок использована ПЦР-РВ. Используя методику постановки ПЦР-РВ с олигонуклеотидными праймерами диагностических наборов НПФ «Генлаб» (РФ) проведено определение в экстрактах ДНК трёх традиционных ППБ I порядка: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, а также *T. denticola* (II порядка), и двух относительно недавно выявленных таксонов из грамположительных бактерий – *F. alocis* (I порядка) и *P. micra* (II порядка). Настройку ПЦР-РВ и амплификацию проводили, согласно установленным рекомендациям [16] и нашим предыдущим разработкам [17,18]. Абсолютное количество тестируемых видов/филотипов определяли в копиях ДНК/образец; затем их нормализовали к общему количеству бактерий, чтобы получить относительное количество (% от общего количества бактерий). Данный подход обеспечивает высокую специфичность и эффективность, а предел обнаружения соответствует выявлению 100-200 копий ДНК на образец. Определение грибов рода *Candida* в диагностически значимом количестве (>10³ КОЕ/мл) проводили культуральным методом путём количественного посева биоматериала на хромогенную среду (HimediaLabsLtd., Индия) [19].

Для анализа биологического разнообразия микробиоты применён коэффициент постоянства выделения микробиоты в биотопе *K* аналогичный коэффициенту Жаккара [16]. Коэффициент *K* рассчитан по частоте встречаемости с использованием формулы:

$K = p \times 100 / P$, где *p* – число наблюдений с выделением отдельного вида микроорганизма, *P* – общее число наблюдений.

Все участники исследования дали письменное согласие на участие в исследовании. На исследования в рамках выполнения работы проведена этическая экспертиза и получено разрешение Межвузовского ЛЭК г. Москвы при Российском университете медицины Минздрава РФ.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Клинические и микробиологические данные представлены в процентах или медианах с соответствующими межквартильными интервалами ($Q_1; Q_3$). Значи-

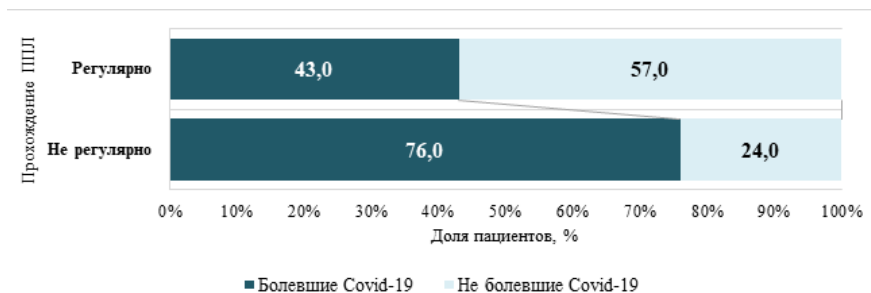


Рис. 1. Частота заболеваемости COVID-19 у пациентов с ХП, регулярно и нерегулярно проходящих ППЛ

Таблица 2

Динамика основных показателей клинического состояния пациентов, регулярно проходивших ППЛ (n=107)

Показатель	Me (Q ₁ ; Q ₃) на этапах наблюдения		
	до лечения	через 3 мес.	после пандемии
Глубина пародонтального кармана, мм	5,7 (4,6; 6,3)	3,7 (3,0; 4,2) p<0,001*	3,1 (2,8; 3,5) p<0,001*
Потеря пародонтального прикрепления, мм	6,1 (4,6; 6,8)	4,0 (3,5; 5,2) p<0,001*	3,3 (2,8; 4,0) p<0,001*
Индекс Силлесс-Лоэ	2,0 (1,8; 2,9)	0,9 (0,5; 1,1) p<0,001*	0,3 (0,3; 0,5) p<0,001*
Индекс кровоточивости	2,0 (1,9; 2,7)	1,0 (0,6; 1,1) p<0,001*	0,3 (0,3; 0,4) p<0,001*
Подвижность зуба	1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0) p<0,001*	0,0 (0,0; 0,0) –

*статистически значимые различия по тесту Вилкоксона при p<0,05 (этапы через 3 мес. и после пандемии)

мость различий между группами в клинических показателях оценена с помощью критерия Вилкоксона для категориальных показателей и критерия Манна-Уитни для переменных. Различия в микробиологических показателях между исследуемыми группами проанализированы с использованием порядковой регрессии при номинальном уровне значимости/достоверности различий ($\chi^2 \leq 0,05$). Все статистические анализы выполнены с использованием программ STATISTICA 13.0 и SPSS версии 20 (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первый вопрос, который мы пытались решить в работе – провести оценку частоты заболеваемости COVID-19 у пациентов с ХП, регулярно и нерегулярно проходящих ППЛ. Установлено, что доля болевших COVID-19 в группе нерегулярно проходящих ППЛ выше (критерий $\chi^2=23,273$, df=1, p<0,001) и составила 76,0% (ДИ 67,6%–84,4%), среди пациентов, болевших COVID-19 и регулярно проходивших ППЛ, эта доля составила 43,0% (ДИ 33,6%–52,4%). Выявлена статистически значимая зависимость между регулярностью прохождения ППЛ и частотой заболевания COVID-19: она выше у пациентов более невнимательных к своему образу жизни (рис. 1).

Форма распределения основных показателей клинического состояния была отличная от нормальной, поэтому для сравнения показателей в динамике и сопоставления групп выбраны непараметрические методы, оценка среднего значения давалась на основе медианы и межквартильного размаха Me ($Q_1; Q_3$) (При сравнении показателей клинического состояния ХП в динамике оценивали показатели на этапах до лечения, через 3

месяца и после пандемии (до 5 лет).

Результаты сравнения показателей, характеризующих состояние пациентов, регулярно проходивших ППЛ (группа 1А), представлены в табл. 2.

У пациентов данной группы можно констатировать статистически значимое улучшение состояния пародонта по всем показателям, как через 3 мес. после лечения, так и после пандемии по сравнению с состоянием до нее. После пандемии по сравнению с контрольным сроком 3 мес. средняя глубина пародонтального кармана уменьшилась с 3,7 (3,0; 4,2) до 3,1 (2,8; 3,5) ($p<0,001$), потеря пародонтального прикрепления – с 4,0 (3,5; 5,2) до 3,3 (2,8; 4,0) ($p<0,001$), величина индекса Силнесс-Лоэ снизилась с 0,9 (0,5; 1,1) до 0,3 (0,3; 0,5) ($p<0,001$), величина индекса Мюллмана – с 1,0 (0,6; 1,1) до 0,3 (0,3; 0,4) ($p<0,001$), изменений в подвижности зубов к концу наблюдения не отмечено.

Влияние данного отбора на количество/биомассу микробов пародонтопатогенной группы представлено ниже на основании оценки коэффициента частоты встречаемости штаммов K на случайную выборку, включавшую примерно 1/3 пациентов каждой группы.

Динамика основных показателей микробиома пациентов, регулярно проходивших ППЛ ($n=33$ из 107) представлена в табл. 3.

У всех пациентов, вошедших в выборку по данной группе, выявлены представители пародонтопатогенных видов бактерий. Отмечена наиболее высокая частота выявления (более 50% по индексу K) ППБ I порядка – *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *F. alocis*, *A. actinomycetemcomitans* (48,5%). Прочие пародонтопатогены, относящиеся ко II порядку, определялись с несколько меньшей частотой (*T. denticola*, *P. micra*, *C. albicans*). Контрольное исследование, выполненное через 3 мес. после ППЛ констатировало достоверное снижение частоты выявления всех исследуемых видов примерно в 1,5-2,5 раза. При повторном исследовании в более отдаленные сроки (6 мес. и более после пандемии) наблюдалась негативная тенденция к восстановлению частоты выявления трёх ведущих ППБ I порядка – *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, в то время как частота выявления прочих пародонтопатогенов и грибов *Candida* оставалась сравнительно низкой.

Результаты оценки динамики показателей состояния пародонта в группе пациентов, не регулярно проходивших ППЛ (группа 1Б), представлены в табл. 4.

В группе пациентов, не регулярно проходивших ППЛ, как и у пациентов регулярно проходивших ППЛ, через 3 мес., но не в отдаленные сроки после пандемии, отмечено значимое улучшение клинических параметров, характеризующих ХП (табл. 3).

После пандемии в контрольный срок 3 мес. у пациентов, не регулярно посещавших стоматолога, в отличие от пациентов регулярно проходивших ППЛ, отмечено ухудшение состояния тканей пародонта. Средняя глубина пародонтального кармана увеличилась по сравнению с контрольным сроком 3 мес. с 3,6 (3,1; 4,0) до

Таблица 3

Динамика основных показателей микробиома пациентов, регулярно проходивших ППЛ ($n=33$ из 107)

Показатель	К (% абс.) на этапах наблюдения		
	до лечения	через 3 мес.	после пандемии
<i>P. gingivalis</i>	54,5 (18)	27,3 (9) $p\leq 0,05^*$	48,5 (16) $p>0,05$
<i>T. forsythia</i>	63,6 (21)	30,3 (10) $p\leq 0,05^*$	60,6 (20) $p>0,05$
<i>T. denticola</i>	42,4 (14)	15,2 (5) $p\leq 0,05^*$	21,2 (7) $p\leq 0,05^*$
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	48,5 (16)	21,2 (7) $p\leq 0,05^*$	36,4 (12) $p>0,05$
<i>F. alocis</i>	57,6 (19)	30,3 (10) $p\leq 0,05^*$	21,2 (7) $p\leq 0,05^*$
<i>P. micra</i>	36,4 (12)	15,2 (5) $p\leq 0,05^*$	12,1 (4) $p\leq 0,05^*$
<i>C. albicans</i>	24,2 (8)	12,1 (4) $p\leq 0,05^*$	15,2 (5) $p\leq 0,05^*$
<i>C. non-albicans</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*статистически значимые различия по тесту χ^2 при $p\leq 0,05$ (этапы через 3 мес. и после пандемии)

Таблица 4

Динамика основных показателей клинического состояния пациентов, не регулярно проходивших ППЛ ($n=100$)

Показатель	Me (Q ₁ ; Q ₃) на этапах наблюдения		
	до лечения	через 3 мес.	после пандемии
Глубина пародонтального кармана, мм	6,2 (4,5; 6,7)	3,6 (3,1; 4,0) $p<0,001^*$	5,0 (4,0; 6,0) $p<0,001^*$
Потеря пародонтального прикрепления, мм	6,5 (4,5; 7,4)	4,0 (3,3; 5,4) $p<0,001^*$	5,5 (4,7; 6,5) $p<0,001^*$
Индекс Силнесс-Лоэ	2,0 (2,0; 2,5)	1,0 (0,8; 1,0) $p<0,001^*$	1,8 (1,5; 2,0) $p<0,001^*$
Индекс кровоточивости	2,0 (2,0; 2,7)	1,0 (0,9; 1,0) $p<0,001^*$	1,8 (1,4; 2,0) $p<0,001^*$
Подвижность зуба	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0) $p<0,001^*$	2,0 (0,0; 2,0) $p<0,001^*$

*статистически значимые различия по тесту Вилкоксона при $p<0,05$ (этапы через 3 мес. и после пандемии)

5,0 (4,0; 6,0) ($p<0,001$), глубина пародонтального прикрепления – с 4,0 (3,3; 5,4) до 5,5 (4,7; 6,5) ($p<0,001$), величина индекса Силнесс-Лоэ увеличилась с 1,0 (0,8; 1,0) до 1,8 (1,5; 2,0) ($p<0,001$), величина индекса Мюллмана – с 1,0 (0,9; 1,0) до 1,8 (1,4; 2,0) ($p<0,001$), увеличилась и подвижность зубов ($p<0,001$).

У пациентов, нерегулярно проходивших ППЛ, коэффициент частоты K для всех штаммов пародонтопатогенных видов бактерий оказался существенно выше, чем у предыдущей группы сравнения. В 24,2% случаев выявлено присутствие грибов *C. albicans*, в 6,7% – *C. krusei*. После проведения лечения через 3 мес., как и у предыдущей группы, отмечено достоверное снижение частоты выделения пародонтопатогенов и грибов. В отдаленные сроки после лечения все показатели, включая частоту выделения грибов, оставались на высоком уровне и достоверно не отличались от таковых при обследовании пациентов до лечения (табл. 5).

Из общей численности пациентов, проходивших ППЛ, выделены пациенты, переболевшие COVID-19 и для этой группы пациентов проведена оценка динамики основных показателей состояния пародонта. Нас интересовало состояние пациентов, перенесших COV-

ID-19, потому что при обработке данных выявлена статистически значимая связь между заболеваемостью COVID-19 и регулярностью прохождения ППЛ (критерий $\chi^2=23,273$, $df=1$, $p<0,001$).

Результаты сравнения показателей, характеризующих состояние пациентов, болевших COVID-19, регулярно проходивших ППЛ (группа 2А), представлены в табл. 6.

У пациентов, переболевших COVID-19, регулярно проходивших ППЛ, можно констатировать статистически значимое улучшение состояния пародонта по всем показателям, как через 3 мес. после лечения, так и в отдалённые сроки. После пандемии по сравнению с предыдущим этапом исследования состояние пародонта характеризовалось улучшением: средняя глубина пародонтального кармана уменьшилась с 3,9 (3,0; 4,5) до 3,1 (2,8; 3,3) ($p=0,023$), глубина пародонтального прикрепления достоверно не изменилась ($p=0,075$), величина индекса Силнесс-Лоэ снизилась с 0,9 (0,5; 1,3) до 0,3 (0,3; 0,5) ($p=0,028$), величина индекса Мюллмана – с 1,0 (0,5; 1,2) до 0,3 (0,3; 0,5) ($p=0,028$), изменений в подвижности зубов не отмечено.

Результаты сравнения показателей пародонтального микробиома, характеризующих состояние пациентов, болевших COVID-19, регулярно проходивших ППЛ (группа 2А), представлены в табл. 7.

Обращает на себя внимание высокий уровень частоты пародонтопатогенных бактерий (более 50% для всех видов) и, особенно, грибов рода *Candida* – свыше 50%. У 26,7% выделены дрожжевые грибы других видов – *C. krusei* (2), *C. glabrata* (2). После проведения лечения через 3 мес., как и у предыдущей группы, отмечена благоприятная динамика, заключающаяся в достоверном снижении частоты выявления *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. micra* – примерно в 2 раза, но не *P. gingivalis*, *F. alocis*, *A. actinomycetemcomitans*. Сокращалась частота выделения дрожжевых грибов (до 12%). В отдалённые сроки после ППЛ по всем параметрам отмечалось восстановление пародонтопатогенного микробиома, включая дрожжевые грибы *Candida*, разных видов.

У пациентов, переболевших COVID-19 и не регулярно проходивших ППЛ (группа 2Б), также как и у пациентов регулярно проходивших ППЛ (группа 2А), через 3 мес. отмечено значимое улучшение состояния тканей пародонта, но с последующим ухудшением в отдалённые сроки, что указывает на развитие обострения ХП (табл. 8).

В отдалённые сроки после пандемии средняя глубина пародонтального кармана увеличилась с 3,7 (3,1; 4,2) до 5,1 (4,0; 6,0) ($p<0,001$), потеря пародонтального прикрепления – с 4,5 (3,4; 6,0) до 5,6 (5,0; 6,9) ($p<0,001$), величина индекса Силнесс-Лоэ увеличилась с 1,0 (0,9; 1,0) до 1,8 (1,5; 2,0) ($p<0,001$), величина индекса Мюллмана – с 1,0 (0,9; 1,0) до 1,9 (1,5; 2,0) ($p<0,001$), в эти сроки значимо увеличилась подвижность зубов ($p<0,001$).

У пациентов, переболевших COVID-19 и не

Таблица 5
Динамика основных показателей микробиома пациентов, нерегулярно проходивших ППЛ (n=30 из 100)

Показатель	К (% абс.) на этапах наблюдения		
	до лечения	через 3 мес.	после пандемии
<i>P. gingivalis</i>	66,7 (20)	36,7 (11) $p\leq 0,05^*$	70,0 (21) $p>0,05$
<i>T. forsythia</i>	76,7 (23)	33,3 (10) $p\leq 0,05^*$	66,6 (20) $p>0,05$
<i>T. denticola</i>	60,0 (18)	23,3 (7) $p\leq 0,05^*$	53,3 (16) $p>0,05$
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	63,3 (19)	23,3 (7) $p\leq 0,05^*$	53,3 (16) $p>0,05$
<i>F. alocis</i>	66,7 (20)	36,7 (11) $p\leq 0,05^*$	60,0 (18) $p>0,05$
<i>P. micra</i>	70,0 (21)	13,3 (4) $p\leq 0,05^*$	12,1 (4) $p>0,05$
<i>C. albicans</i>	24,2 (8)	12,1 (4) $p\leq 0,05^*$	15,2 (5) $p>0,05$
<i>C. non-albicans</i>	6,7 (2)	0 (0) $p\leq 0,05^*$	10,0 (3) $p>0,05$

*статистически значимые различия по тесту χ^2 при $p\leq 0,05$ (этапы через 3 мес. и после пандемии)

Таблица 6
Динамика основных показателей клинического состояния пациентов с COVID-19 в анамнезе, регулярно проходивших ППЛ (n=46)

Показатель	Me (Q ₁ ; Q ₃) на этапах наблюдения		
	до лечения	через 3 мес.	после пандемии
Глубина пародонтального кармана, мм	6,1 (4,9; 6,5)	3,9 (3,0; 4,5) $p<0,001^*$	3,1 (2,8; 3,3) $p=0,023^*$
Потеря пародонтального прикрепления, мм	6,6 (5,0; 7,7)	4,3 (3,0; 5,9) $p<0,001^*$	3,6 (2,8; 4,2) $p=0,075$
Индекс Силнесс-Лоэ	2,0 (1,7; 3,0)	0,9 (0,5; 1,3) $p<0,001^*$	0,3 (0,3; 0,5) $p=0,028^*$
Индекс кровоточивости	2,0 (1,6; 3,0)	1,0 (0,5; 1,2) $p<0,001^*$	0,3 (0,3; 0,5) $p=0,028^*$
Подвижность зуба	2,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0) $p<0,001^*$	0,0 (0,0; 0,0) –

*статистически значимые различия по тесту Вилкоксона при $p<0,05$ (этапы через 3 мес. и после пандемии)

Таблица 7
Динамика основных показателей микробиома пациентов с COVID-19 в анамнезе, регулярно проходивших ППЛ (n=15 из 46)

Показатель	К (% абс.) на этапах наблюдения		
	до лечения	через 3 мес.	после пандемии
<i>P. gingivalis</i>	80,0 (12)	60,0 (9) $p>0,05$	73,3 (11) $p>0,05$
<i>T. forsythia</i>	86,7 (13)	40,0 (6) $p\leq 0,05^*$	66,7 (10) $p>0,05$
<i>T. denticola</i>	53,3 (8)	26,7 (4) $p\leq 0,05^*$	46,7 (7) $p>0,05$
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	60,0 (9)	46,7 (7) $p>0,05$	66,7 (10) $p>0,05$
<i>F. alocis</i>	73,3 (11)	60,0 (9) $p>0,05$	73,3 (11) $p>0,05$
<i>P. micra</i>	80,0 (12)	40,0 (6) $p\leq 0,05^*$	73,3 (11) $p>0,05$
<i>C. albicans</i>	53,3 (8)	12,0 (3) $p\leq 0,05^*$	40,0 (6) $p>0,05$
<i>C. non-albicans</i>	26,7 (4)	6,7 (1) $p\leq 0,05^*$	20,0 (3) $p>0,05$

*статистически значимые различия по тесту χ^2 при $p\leq 0,05$ (этапы через 3 мес. и после пандемии)

регулярно проходивших ППЛ, также, как и у пациентов регулярно проходивших ППЛ, наблюдались крайне высокие показатели выделения не только пародонтопатогенов (ассоциация *P. gingivalis* и *F. alocis* достигала уровня 90%), но и дрожжевых грибов – 70% *C. albicans* (8) и 40% – *C. krusei* (2), *C. glabrata* (2). В отличие от всех предыдущих групп, в сроки 3 мес. после ППЛ не выявлено достоверного снижения частоты выделения ни по одному из видов пародонтопатогенных бактерий и дрожжевых грибов (табл. 9).

Аналогичная картина наблюдалась и в отдалённые сроки после ППЛ, что в целом отражало общую тенденцию нарушения микробиома при COVID-19 (в том числе, в условиях регулярной ППЛ).

Оценка стоматологического статуса и состава пародонтопатогенного микробиома в группах сравнения позволила выявить клинические и лабораторно-диагностические особенности, характеризующие как влияние COVID-19, так и регулярность посещения врача-стоматолога, в частности, регулярное или не регулярное проведение ППЛ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведено исследование клинических характеристик и состава микробиома у 207 пациентов с хроническим пародонтитом в постковидном периоде. Анализируемая группа пародонтопатогенов включала 4 классических пародонтальных патогена I порядка (*A. actinomycetemcomitans* RTX⁺, *F. alocis* FTX⁺, *P. gingivalis*, *T. forsythia*) и 2 вида II порядка (*P. micra*, *T. denticola*). Образцы ДНК поддесневой биопленки пациентов проанализированы с помощью ПЦР-РВ, которая, помимо высокой чувствительности и специфичности, позволяет проводить относительную количественную оценку целевых таксонов путем приведения их абсолютного количества к общему количеству бактерий [9,16].

Оценка статистической значимости проанализированных клинических параметров стоматологического статуса пациентов показала, что у тех, кто получал регулярную лечебно-профилактическую амбулаторную помощь (1-2 раза в 6 мес.) в виде ППЛ (группа 1А), значительная часть показателей нормализовалась, что подтверждалось при обследовании через 3 мес., и оставалась стабильной к концу срока наблюдения (через 5 лет после перенесённого COVID-19), в то время как в подгруппе без систематического ППЛ (группа 1Б) часть показателей проявляли тенденцию к ухудшению. Аналогичная тенденция прослеживалась и в группах с подтверждённой коронавирусной инфекцией (группа 2А), причём показатели в подгруппе без систематического ППЛ (группа 2Б) статистически достоверно хуже по сравнению со всеми остальными группами. Аналогичная картина наблюдалась и в отдалённые сроки после ППЛ, что в целом отражало общую тенденцию нарушения микробиома при COVID-19 (даже в условиях регулярной ППЛ).

Ещё более показательными и статистически значи-

Таблица 8

Динамика основных показателей клинического состояния пациентов с COVID-19 в анамнезе, не регулярно проходивших ППЛ (n=24)

Показатель	Me (Q ₁ ;Q ₃) на этапах наблюдения		
	до лечения	через 3 мес.	после пандемии
Глубина пародонтального кармана, мм	6,2 (4,5; 6,7)	3,7 (3,1; 4,2) p<0,001*	5,1 (4,0; 6,0) p<0,001*
Потеря пародонтального прикрепления, мм	6,5 (4,5; 8,0)	4,5 (3,4; 6,0) p<0,001*	5,6 (5,0; 6,9) p<0,001*
Индекс Силлесс-Лоэ	2,0 (2,0; 2,9)	1,0 (0,9; 1,0) p<0,001*	1,8 (1,5; 2,0) p<0,001*
Индекс кровоточивости	2,0 (2,0; 2,8)	1,0 (0,9; 1,0) p<0,001*	1,9 (1,5; 2,0) p<0,001*
Подвижность зуба	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0) p<0,001*	2,0 (1,0; 2,0) p<0,001*

*статистически значимые различия по тесту Вилкоксона при p<0,05 (этапы через 3 мес. и после пандемии)

Таблица 9

Динамика основных показателей микробиома пациентов с COVID-19 в анамнезе, не регулярно проходивших ППЛ (n=10 из 24)

Показатель	К (% абс.) на этапах наблюдения		
	до лечения	через 3 мес.	После пандемии
<i>P. gingivalis</i>	90,0 (9)	90 (9) p>0,05	90 (9) p>0,05
<i>T. forsythia</i>	80,0 (8)	60,0 (6) p>0,05	70,0 (7) p>0,05
<i>T. denticola</i>	60,0 (6)	60,0 (6) p>0,05	60,0 (6) p>0,05
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	70,0 (7)	70,0 (7) p>0,05	70,0 (7) p>0,05
<i>F. alocis</i>	90,0 (9)	90,0 (9) p>0,05	90,0 (9) p>0,05
<i>P. micra</i>	60,0 (6)	70,0 (7) p>0,05	60,0 (6) p>0,05
<i>C. albicans</i>	70,0 (7)	60,0 (6) p>0,05	70,0 (7) p>0,05
<i>C. non-albicans</i>	40,0 (4)	40,0 (4) p>0,05	40,0 (4) p>0,05

*статистически значимые различия по тесту χ^2 при p≤0,05 (этапы через 3 мес. и после пандемии)

мыми являлись различия по относительному количеству представителей протестированных таксонов пародонтопатогенов, особенно, I порядка (для *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *F. alocis*, *A. actinomycetemcomitans*) и грибов рода *Candida* в группе с систематическим ППЛ (группа 1А) по сравнению с группой без систематического ППЛ (группа 1Б). В случае коронавирусной инфекции все показатели были достоверно хуже, особенно в группе 2Б. Полученные результаты подтверждают значимость нового пародонтопатогена I порядка - *F. alocis*, как маркера прогрессирования ХП при системной коморбидной патологии [17,18].

Предметом данного исследования являлось также продолжение наших предыдущих работ, направленных на выяснение роли ассоциаций пародонтопатогенных бактерий и дрожжевых грибов *Candida* в микророзкологии поддесневой зубной биопленки [19,20]. Полученные данные в отношении дрожжевых грибов полностью согласуются с результатами публикаций, в которых обоснована роль дрожжевых грибов в качестве одного из важных агентов при прогрессировании ХП [21,22].

Известно, что увеличение колонизации дрожжевых грибов является важным маркером развития иммунодефицита, а избыточное накопление ИЛ-6 и ИЛ-1b в экссудате ПК может способствовать активации остеодеструктивных процессов [12,13], особенно при проведении иммуносупрессорной терапии при коронавирусной инфекции [14,23]. У больных при ХП после перенесенного COVID-19 концентрация ТФР-b1 в содержимом пародонтального кармана возросла по отношению к контролю в 4,2 раза ($p < 0,001$), что может способствовать активации цитокинового каскада и запуску остеодеструктивных процессов и формированию ПК [23,24].

Другим важным цитокином, играющим несомненную роль в патогенезе поражений, является ТФР-b1, который многими исследователями рассматривается как противовоспалительный медиатор, поскольку угнетает экспрессию Toll-подобных рецепторов, в частности, TLR₄, играющих важную роль в патогенезе ХП [25]. TLR₄ связывают липополисахариды грамотрицательных бактерий (в том числе, у ППБ I порядка) и способствуют их проникновению в ткани пародонта. При усилении экспрессии гена TLR₄ происходит активация синтеза и выброса провоспалительных цитокинов [12]. Выявлена обратная связь между экспрессией ТФР-b1 и RANKL, а также ИЛ-17 [13]. Установлено, что снижение синтеза ТФР-b1 приводит к гиперэкспрессии RANKL, что запускает остеокластическую резорбцию костной ткани альвеолярной кости при пародонтите [14, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-COV-2 способствует персистенции пародонтопатогенных микроорганизмов не только в виде ассоциаций пародонтопатогенных бактерий I/II порядков, но и в виде прогрессирующей колонизации пародонта дрожжевыми грибами *Candida*, которая наблюдалась более, чем в 50% случаев, то есть у каждого второго пациента. Несистематическое проведение ППЛ у пациентов с ХП, особенно в условиях после перенесённого COVID-19, ведёт к более тяжёлым проявлениям патологии с клиническими проявлениями быстрого прогрессирования процесса и характеризуется более быстрым восстановлением популяции пародонтопатогенных видов (уже через 3 мес. и далее в отдалённые сроки). Изменение цитокинового профиля пациентов с COVID-19, в том числе, вследствие применения различных иммуносупрессорных препаратов, используемых при лечении больных коронавирусной инфекцией, сопровождается изменением концентрации провоспалительных цитокинов в ротовой/десневой жидкости и может оказать неблагоприятное влияние на патогенез ХП, что ведёт к ухудшению клинических параметров стоматологического статуса и данных молекулярно-биологических методов исследования.



ЛИТЕРАТУРА (пп. 2-7, 9-14, 19-22, 26 см. REFERENCES)

- Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Колосовская Е.Н., Кудрявцева Е.Н., Семенов Т.А., Плоскирева А.А. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Санкт-Петербурге. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии*. 2021; 98 (5): 497-511. DOI: 10.36233/0372-9311-154

- Царева Т.В., Балмасова И.П., Царев В.Н. Поддесневой микробиом при заболеваниях пародонта и коморбидной патологии (метаанализ). *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии*. 2024; 101 (2):281-92. DOI: 10.36233/0372-9311-500
- Дмитриева Л.А., Ревазова З.Э. Методы комплексного обследования пациентов с болезнями пародонта / в кн.: Пародонтология. Национальное руководство // под ред. О.О. Янушевича, Л.А. Дмитриевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 124-72.
- Ребриков Д.В., Саматов Г.А., Трофимов Д.Ю., Семёнов П.А., Савилова А. М., Кофиади И. А. и др. ПЦР в реальном времени / под ред. Д.В. Ребрикова. М.: Лаборатория знаний, 2024; 223с.
- Янушевич О.О., Царев В.Н., Балмасова И.П., Николаева Е.Н., Царева Т.В., Подпорин М.С. и др. Первый опыт применения отечественного диагностического набора генетических праймеров для выявления нового пародонтопатогена *Filifactor alocis* и его ассоциации с *Porphyromonas gingivalis*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (12): 744-48. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-12-744-748
- Янушевич О.О., Царев В.Н., Николаева Е.Н., Балмасова И.П., Ипполитов Е.В., Царева Т.В. и др. Первый отечественный опыт выявления ассоциации анаэробных бактерий *Filifactor alocis* и *Porphyromonas gingivalis* молекулярно-биологическими методами при заболеваниях пародонта и коморбидной патологии (сравнительное исследование). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022; 77 (6): 437-46. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn2262>
- Амхадова М.А., Петрухина Н.Б., Сандлер И.В., Поляков В.М., Демидова А.А., Салтовец М.В. Особенности течения хронического генерализованного пародонтита после перенесенной коронавирусной инфекции. *Клиническая стоматология*. 2023; 26(2): 52-6. DOI: 10.37988/1811-153X_2023_2_52
- Амхадова М.А., Петрухина Н.Б., Сандлер И.В., Поляков В.М., Демидова А.А., Салтовец М.В. Особенности цитокинового состава и костного метаболизма биологических сред полости рта у пациентов с пародонтитом после коронавирусной инфекции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68(4): 210-14. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-4-210-214
- Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В., Царева Т.В., Подпорин М.С., Балмасова И.П. Диагностическое значение рецепторов TLR2 и TLR4 на лимфоидных клетках как маркера прогрессирования воспаления пародонта, ассоциированного с ключевыми пародонтопатогенными видами *F. alocis* и *P. gingivalis*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии*. 2022; 99(5): 565-72. DOI: 10.36233/0372-9311-336



REFERENCES

- Akimkin V.G., Kuzin S.N., Kolosovskaya E.N., Kudryavtseva E.N., Semenenko T.A., Ploskireva A.A. et al. Assessment of the COVID-19 epidemiological situation in St. Petersburg. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021; 98 (5): 497-511 (in Russian). DOI: 10.36233/0372-9311-154
- Ivanisenko N.V., Seyrek K., Kolchanov N.A., Ivanisenko V.A., Lavrik I.N. The role of death domain proteins in host response upon SARS-CoV-2 infection: modulation of programmed cell death and translational applications. *Cell Death Discov*. 2020; 6 (1): 101. DOI: 10.1038/s41420-020-00331-w.
- Gomes S.C., Fachin S., da Fonseca J.G., Angst P.D., Lamers M.L., da Silva I.S. et al. Dental biofilm of symptomatic COVID-19 patients harbours SARS-CoV-2. *J Clin Periodontol*. 2021; 48 (7): 880-85. DOI: 10.1111/jcpe.13471.
- Gupta S., Mohindra R., Chauhan P.K., Singla V., Goyal K., Sahni V. et al. SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid. *J Dent Res*. 2021; 100 (2): 187-93. DOI: 10.1177/0022034520970536.
- Berton F., Rupel K., Florian F., Biasotto M., Pallavicini A., di Lenarda R. Dental calculus: a reservoir for detection of past SARS-CoV-2 infection. *Clin Oral Investig*. 2021; 25 (8): 5113-14. DOI: 10.1007/s00784-021-04001-8.
- Campisi G., Bizzoca M.E., Lo Muzio L. COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. *Head Face Med*; 17 (1):16. DOI: 10.1186/s13005-021-00267-1.
- Balmasova I.P., Olekhovich E.I., Klimina K.M., Korenkova A.A., Vakhitova M.T., Babaev E.A. et al. Drift of the Subgingival Peri-

- odontal Microbiome during Chronic Periodontitis in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Pathogens*. 2021; 10 (5) :504. DOI: 10.3390/pathogens10050504
8. Tsareva T.V., Balmasova I.P., Tsarev V.N. Subgingival microbiome in periodontal disease and comorbid pathology (meta-analysis). *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2024. 101 (2): 281-92 (in Russian). DOI:10.36233/0372-9311-500
9. Al-hebshi N.N., Al-Alimi A., Taiyeb-Ali T., Jaafar N. Quantitative analysis of classical and new putative periodontal pathogens in subgingival biofilm: a case-control study. *J Periodontal Res*. 2015; 50 (3): 320-29. DOI: 10.1111/jre.12210.
10. Koo H., Andes D.R., Krysan D.J. Candida-streptococcal interactions in biofilm-associated oral diseases. *PLoS Pathog*. 2018; 14 (12): e1007342. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007342.
11. Chen Z., Wherry J.E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20 (9): 529-36. DOI: 10.1038/s41577-020-0402-6.
12. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J., HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033-34. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
13. Stebbing J., Phelan A., Griffin I., Tucker C., Oechsle O., Smith D., Richardson P. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (4): 400-02. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
14. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I., Kritas S.K. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020; 34 (2): 327-31. DOI:10.23812/CONTI-E
15. Dmitrieva L.A., Revazova Z.E. Metody kompleksnogo issledovaniya pacientov s boleznyami parodonta / v kn.: Parodontologiya. Nacional'noe rukovodstvo // pod red. O.O. Yanushevicha, L.A. Dmitrievoy. M.:GEOTAR-Media, 2018; 124-72. (in Russian)
16. Rebrikov D.V., Samatov G.A., Trofimov D.Yu., Semyonov P.A., Savilova A. M., Kofiadi I. A. i dr. PCzR v real'nom vremeni / pod red. D.V. Rebrikova. M.: Laboratoriya znaniy, 2024; 223s. (in Russian)
17. Yanushevich O.O., Tsarev V.N., Balmasova I.P., Nikolaeva E.N., Tsareva T.V., Podporin M.S., Ippolitov E.V. The first experience of using a domestic diagnostic set of genetic primers to identify a new periodontopathogen *Filifactor alocis* and its association with *Porphyromonas gingivalis*. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (12): 744-48 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-12-744-748>
18. Yanushevich O.O., Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Balmasova I.P., Ippolitov E.V., Tsareva T.V. et al. The First Domestic Experience of Detecting the Association of Anaerobic Bacteria *Filifactor Alocis* and *Porphyromonas Gingivalis* by Molecular Biological Methods in Periodontal Diseases and Comorbid Pathology (Comparative Research). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022; 77 (6): 437-46 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn2262>
19. Samusenkov V.O., Yumashev A.V., Vlasova N.N., Borisov V.V., Tsarev V.N., Ippolitov E.V. et al. Substantiation of use of photodynamic therapy in experimental research in vitro with strains of periodontopathogenic bacteria and fungi *Candida*. *J Global Pharma Technology*. 2020; 12 (2): 178-86.
20. Slazhneva E., Tikhomirova E., Tsarev V., Orekhova L., Loboda E., Atrushkevich V. Candida species detection in patients with chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res*. 2022; 8 (6): 1354-75. DOI: 10.1002/cre2.635.
21. Ghannoum M.A., Jurevic R.J., Mukherjee P.K., Cui F., Sikaroodi M., Naqvi A. et al. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathog*. 2010; 6 (1): e1000713. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000713.
22. Suresh Unniachan A., Krishnavilasom Jayakumari N., Sethuraman S. Association between *Candida* species and periodontal disease: A systematic review. *Curr Med Mycol*. 2020; 6 (2): 63-8. DOI: 10.18502/CMM.6.2.3420
23. Amkhadova M.A., Petrukhina N.B., Sandler I.V., Polyakov V.M., Demidova A.A., Saltovets M.V. Features of the course of chronic generalized periodontitis after a coronavirus infection. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2023; 26 (2): 52-6 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X_2023_2_52
24. Amkhadova M.A., Petrukhina N.B., Sandler I.V., Saltovets M.V., Polyakov V.M., Demidova A.A. et al. Features of the cytokine composition and bone metabolism of the biological media of the oral cavity in patients with periodontitis after coronavirus infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (4): 210-14 (in Russian). DOI:10.51620/0869-2084-2023-68-4-210-214
25. Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Ippolitov E.V., Tsareva T.V., Podporin M.S., Balmasova I.P. Diagnostic significance of TLR2 and TLR4 receptors on lymphoid cells as a marker of the progression of periodontal inflammation associated with key periodontal pathogenic species *F. alocis* and *P. gingivalis*. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022; 99 (5): 565-572 (in Russian). DOI:10.36233/0372-9311-336
26. Balmasova I.P., Lomakin Y.A., Babaev E.A., Tsarev V.N., Gabibov A.G., Smirnov I.V. et al. "Shielding" of cytokine induction by the periodontal microbiome in patients with periodontitis associated with type 2 diabetes mellitus. *Acta Naturae*. 2019; 11 (4 (43)), 79-87. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-79-87

ЭКОМУЦИЛ ЭКОЛАБ

Восстанавливает регулярный стул
Очищает кишечник

- Обеспечивает мягкое и комфортное освобождение кишечника
- Восстанавливает регулярный стул
- Нормализует микрофлору кишечника
- Выводит токсины и канцерогены
- Не вызывает побочных эффектов и привыкания

доступно на маркетплейсах

ЭКОМУЦИЛ ЭКОЛАБ — это натуральная активная добавка, являющаяся лекарственным средством.

ЭКОлаб

Рецепт крепкого здоровья!

ЭКСПРЕСС-ТЕСТ НА ГРИПП

- ✓ Экспресс-анализ в домашних условиях
- ✓ В комплекте все необходимые материалы
- ✓ Быстрый результат через 10 минут
- ✓ Раздельное выявление гриппа А и В
- ✓ Для детей и взрослых

Положительный результат

Грипп типа А

С

А

В

Грипп типа В

С

А

В

Отрицательный результат

С

А

В

Покупайте на маркетплейсах

ЭКОлаб

ЭКО-ТЕРБИН

ПРОТИВОГРИБКОВОЕ СРЕДСТВО ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

- ◆ бесконтактно один раз в сутки
- ◆ одна упаковка на курс лечения
- ◆ бесцветный, не оставляет пятен и следов на одежде
- ◆ для профилактической обработки обуви
- ◆ для профилактики после посещения бассейнов, бань, спа-комплексов

ЭКО-ТЕРБИН тербинафин

Спрей для наружного применения 1%

30 мл

ПРОТИВОГРИБКОВОЕ СРЕДСТВО

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

г. Электросталь, ул. Буденного, д. 1 | 8-800-333-33-47 | www.ekolab.ru | otprod@mail.ru

© МИРОНОВА А. В., МИРОНОВ А. Ю., 2025

Миронова А.В.¹, Миронов А.Ю.^{1,2}

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ИЗ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ГРУПП ACCESS, WATCH, RESERVE



https://elibrary.ru/vqtyvm

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

²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
ФМБА России, 115682, Москва, Россия

Klebsiella pneumoniae является второй наиболее распространенной причиной грамнегативной бактериемии после *Escherichia coli*. Главная причина опасности госпитальных штаммов *K. pneumoniae* кроется в их способности проявлять нечувствительность к антимикробным препаратам (АМП). Рост антибиотикорезистентности и увеличение глобального потребления АМП явилось одной из причин внедрения ВОЗ классификации АМП, получившей название AWaRe – «Access, Watch, Reserve».

Цель исследования: оценка динамики лекарственной устойчивости штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из крови пациентов многопрофильного стационара города Москвы за три года (2021–2023 гг.), к АМП групп Access, Watch, Reserve.

Результаты. Доля *K. pneumoniae* в структуре ESKAPE-патогенов инфекций кровотока в отделениях онкогематологии и ОРИТ составила 31,0% и 21% соответственно. Доля штаммов MDR *K. pneumoniae* – 79,9%, XDR *K. pneumoniae* – 40,5%, PDR *K. pneumoniae* – 7,1%. Штаммы *K. pneumoniae* демонстрировали высокую резистентность к АМП группы Access: цефазолину – 73,14%, триметоприму сульфаметоксазолу – 77,78%, амоксициллину клавуланату – 69,14%, амикацину – 15,66%; к АМП из группы Watch: цефуроксиму – 73,15% цефтазидиму – 70,1%, цефепиму – 64,34%; ципрофлоксацину – 67,04%, меропенему – 24,5%, пиперацillin-тазобактаму – 49,9%; к АМП группы Reserve: цефтазидим/авибактаму – 11,63%.

Обсуждение. Крайне высокая частота резистентности к цефалоспорином у *K. pneumoniae* (>64%–73%) исключает возможность их применения для стартовой эмпирической терапии инфекций кровотока.

Высокая частота сочетанной устойчивости к аминогликозидам (группа Access) и фторхинолонам (группа Watch) не позволяет рекомендовать их широкое клиническое применение при госпитальных ИСМП.

Использование группы Reserve – тигециклина, полимиксинов, фосфомидина, ограничено перечнем показаний для их применения (тигециклин), недостатками фармакокинетики (тигециклин, полимиксины), меньшей по сравнению с β-лактамами клинической эффективностью и безопасностью (полимиксины), возможностью развития устойчивости в процессе терапии (фосфомидин), и в целом относительно высокой частотой встречаемости устойчивости. Высокая активность комбинации цефтазидима с авибактамом, в том числе в отношении карбапенемоустойчивых штаммов предполагает необходимость повышения частоты ее использования при инфекциях кровотока.

Заключение. *K. pneumoniae* остается одним из проблемных возбудителей инфекций кровотока. Отмечен рост частоты резистентности *K. pneumoniae* к большинству АМП из группы Access, за исключением амикацина. Наиболее активными в отношении *K. pneumoniae* остаются АМП группы Watch – класс карбапенемов, а также группы Reserve – цефтазидим авибактам.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*; лекарственная устойчивость; бактериемия; классификация AWaRe

Для цитирования: Миронова А.В., Миронов А.Ю. Лекарственная устойчивость клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* из крови пациентов к антимикробным препаратам групп access, watch, reserve. Клиническая лабораторная диагностика 2025; 70(10): 701–707.

DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-701-707

EDN: VQTYVM

Для корреспонденции: Миронов Андрей Юрьевич, руководитель отдела микробиологии ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора; e-mail: andy.60@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Поступила 20.07.2025

Принята к печати 25.09.2025

Опубликовано 03.10.2025

Mironova A.V.¹, Mironov A.Yu.^{1,2}

DRUG RESISTANCE OF NOSOCOMIAL STRAINS OF *K. PNEUMONIAE* ISOLATED FROM PATIENTS' BLOOD TO ANTIMICROBIAL DRUGS OF THE ACCESS, WATCH, RESERVE GROUPS

¹G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia;

²State Budgetary Institution Federal Scientific & Clinical Center FMBA, 115682, Moscow, Russia

K. pneumoniae is the second most common cause of gram-negative bacteremia after *E. coli*. The main reason for the danger of hospital strains of *K. pneumoniae* lies in their ability to be insensitive to antibiotics. The increase in antibiotic resistance and the increase in global AMP consumption was one of the reasons for the introduction of the WHO classification of AMP, called AWaRe – «Access, Watch, Reserve».

The aim of the study was to evaluate the dynamics of drug resistance of *K. pneumoniae* strains isolated from the blood of patients of a multidisciplinary hospital in Moscow over three years (2021–2023) to antimicrobial drugs of the Access, Watch, Reserve groups. **Results.** The share of *K. pneumoniae* in the structure of ESKAPE pathogens of bloodstream infections in the departments of hematology

and ICU was 31.0% and 21%, respectively. The proportion of MDR *K. pneumoniae* strains is 79.9%, XDR *K. pneumoniae* - 40.5%, PDR *K. pneumoniae* - 7.1%. *K. pneumoniae* strains demonstrated high resistance to Access AMP: ceftazolin - 73.14%, trimethoprim sulfomethoxazole - 77.78%, Amoxicillin Clavulanate - Stat - 69.14%, amikacin - 15.66% and to AMP from the Watch group: cefuroxime - 73.15% ceftazidime - 70.1%, cefepime - 64.34%; ciprofloxacin - 67.04 %, meropenem - 24.5%, piperacillin-tazobactam - 49.9%; Reserve group AMP: ceftazidime/avibactam - 11.63%.

Discussion. The extremely high incidence of cephalosporin resistance in *K. pneumoniae* (>64%-73%) excludes the possibility of their empirical use for the treatment of bloodstream infections. The high frequency of combined resistance to aminoglycosides (Access group) and fluoroquinolones (Watch group) also does not allow their widespread use in nosocomial infections to be recommended. The use of the Reserve group, tigecycline, polymyxins and fosfomycin, is limited by the list of indications for their use (tigecycline), the disadvantages of pharmacokinetics (tigecycline, polymyxins), lower clinical efficacy and safety compared to beta-lactams (polymyxins), the possibility of developing resistance during therapy (fosfomycin), and generally a relatively high incidence sustainability. The high activity of the combination of ceftazidime with avibactam, including with respect to carbapenem-resistant isolates, suggests the need to increase the frequency of its use in bloodstream infections.

Conclusion: *K. pneumoniae* remains one of the problematic pathogens of bloodstream infections. An increase in the frequency of *K. pneumoniae* resistance to most AMPS from the Access group, with the exception of amikacin, was noted. The AMP groups of the Watch group, the carbapenem class, and the Reserve group, ceftazidime avibactam, remain the most active against *K. pneumoniae*.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; drug resistance; bacteremia; AWaRe classification

For citation: Mironova A.V., Mironov A.Yu. Drug resistance of nosocomial strains of *K. pneumoniae* isolated from patients' blood to antimicrobial drugs of the access, watch, reserve groups. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2025; 70(10): 701-707 (in Russ.)
DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-701-707
EDN: VQTYVM

For correspondence: Andrey Yu. Mironov, MD, PhD, professor, Head of the microbiology department, Gabrichevsky Moscow research institute for epidemiology & microbiology Rospotrebnadzor; e-mail: andy.60@mail.ru

Information about authors:

Mironova A.V., <https://orcid.org/0000-0001-6316-5046>;

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

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

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

Received 20.07.2025

Accepted 25.09.2025

Published 03.10.2025

ВВЕДЕНИЕ

Klebsiella pneumoniae - хорошо известный проблемный оппортунистический патоген, относящийся к бактериям группы ESKAPE, включающей также *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, и других представителей порядка *Enterobacterales* и рассматривающейся как угроза глобального уровня для человечества [1,2].

K. pneumoniae является второй наиболее распространенной причиной грамтрицательной бактериемии после *Escherichia coli* [3]. Частота развития бактериемий, вызванных *K. pneumoniae* имеет тенденцию к росту [3], а уровень смертности, обусловленный инфекциями кровотока, вызванными данным патогеном, варьируется от 11% до 81% [3].

У 35% здоровых лиц кишечник колонизирован *K. pneumoniae* [4-8], 6% здоровых лиц являются носителями *K. pneumoniae* на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, преимущественно в носоглотке [11-13]. Реже *K. pneumoniae* может присутствовать на кожных покровах, в дистальном отделе мочеполовой системы и на наружных половых органах здорового человека [14].

Патогенный потенциал *K. pneumoniae* реализуются за счёт образования капсулы, липополисахарида (ЛПС), пилей, сидерофоров, колибактина и белков наружной мембраны [4,15].

Главная причина опасности госпитальных штаммов *K. pneumoniae* кроется в их способности проявлять нечувствительность к антимикробным препаратам (АМП) [15-19]. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2020-2021 г.г.

устойчивость госпитальных штаммов *K. pneumoniae* составила: амоксициллин-клавуланат - 88,63%, пиперацillin-тазобактам - 82,92%, цефотаксим - 87,74%, цефтазидим - 84,76%, цефепим - 81,43%, азтреонам - 1,63%, цефтазидим-авибактам - 30,88%, цефтолозан-тазобактам - 70,06%, эртапенем - 72,10%, меропенем - 49,60%, имипенем - 44,54%, гентамицин - 60,82%, амикацин - 42,06%, цiproфлоксацин - 85,10%; триметоприм-сульфаметоксазол - 74,38%, колистин - 5,96% [2].

Рост антибиотикорезистентности и увеличение глобального потребления АМП явилось одной из причин внедрения ВОЗ классификации АМП, получившей название AWaRe - «Access, Watch, Reserve». Классификационная база данных «AWaRe» включает 180 АМП, разделённых на три группы: 1) доступные (Access); 2) поднадзорные (Watch); 3) резервные (Reserve) [9]. Принципами структурирования в классификации AWaRe является максимизация клинической эффективности; минимизация токсичности и ненужных затрат для пациентов и системы здравоохранения; снижение возникновения и распространения устойчивости микроорганизмов к АМП и соответствие существующим рекомендациям ВОЗ по антимикробной терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка динамики лекарственной устойчивости штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из крови пациентов многопрофильного стационара города Москвы за три года (2021-2023 гг.), к АМП групп Access, Watch, Reserve.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование анти-

микробной резистентности клинических изолятов *K. pneumoniae* из крови пациентов, находящихся на лечении в ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ («НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ). Обследованы 68, 36 и 22 взрослых пациента с выявленной бактериемией, вызванной штаммами *K. pneumoniae* в 2021, 2022, 2023 годах соответственно.

Всего исследовано 126 клинических штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из крови взрослых пациентов многопрофильного стационара с оценкой их антимикробной резистентности и ранжированием АМП по классификации «AWaRe». Микроорганизмы одного и того же вида, повторно выделенные от одного и того же пациента, из исследования исключены.

Образцы крови пациентов инокулировались во флаконы для гемокультивирования, инкубировались в анализаторе гемокультур BACT/ALERT (bioMerieux, Франция), а с мая 2022 года - в анализаторе гемокультур «ЮНОНА Labstar» (SCENKER Biological Technology Co., Ltd., Китай) до момента регистрации роста микроорганизмов. Из полученной гемокультуры готовились мазки и проводилось микроскопическое исследование, делались высевы на плотные питательные среды для выделения чистой культуры возбудителя.

Видовая идентификация клинических изолятов проводилась на масс-спектрометре VitekMS (bioMerieux, Франция) методом MALDI-ToF масс-спектрометрии, иммунохимическими и биохимическими методами, включая использование автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 (bioMerieux, Франция).

Определение чувствительности бактерий к АМП проводили диско-диффузионным методом с дальнейшей интерпретацией полученных зон задержки роста на бактериологическом анализаторе ADAGIO и автоматизированным методом с помощью бактериологических анализаторов VitekCompact2 (bioMerieux, Франция) и Phoenix M50 (Becton Dickinson, США). Результаты интерпретировали по критериям EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Определение продукции БЛРС проводилось методом «двойных дисков» с применением дисков с Амоксициллин + Клавулановая кислота (20/10 мкг), цефотаксимом (30 мкг) и цефтазидимом (30 мкг). Продукция БЛРС определялась при увеличении зоны подавления роста вокруг диска с цефалоспорином III поколения напротив диска с амоксициллином/клавулонатом.

Тенденции антимикробной резистентности клинических штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из крови, оценивали для разных классов АМП с ранжированием по классификации «AWaRe»:

АМП, обладающие активностью в отношении широкого спектра часто выявляемых чувствительных патогенов и хорошим профилем безопасности с точки зрения побочных эффектов - *группа Access*;

АМП широкого спектра действия, рекомендуемые в качестве препаратов первого выбора для пациентов с более тяжёлыми клиническими проявлениями или с инфекциями, при которых возбудители с большей вероятностью будут устойчивы к АМП группы Access - *группа Watch*;

АМП резерва, являющиеся АМП последнего выбора,

используемые для лечения инфекций с множественной лекарственной устойчивостью - *группа Reserve* [10].

Чувствительность клинических изолятов *K. pneumoniae* к проанализированным АМП представлены в табл. 1.

Статистическая обработка данных проведена методами простой описательной статистики, методами многомерной статистики. Оценка характера распределения проведена по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Уровень статистической значимости для всех расчётов принимался 95% ($p < 0,05$). Статистические расчёты проведены с помощью пакета программ Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее часто бактериемии, вызванные *K. pneumoniae*, встречались у пациентов отделения онкогематологии и ОРИТ. Онкогематологические пациенты являются особенно уязвимой категорией развития инфекционных осложнений из-за выраженной иммуносупрессии, обусловленной подверженностью основному заболеванию, и агрессивной противоопухолевой терапии. Высокая частота инфекций кровотока у данных пациентов связана с выраженной нейтропенией, снижением барьерной функции тканей и массивной антибиотикотерапией, что приводит к селекции мультирезистентных штаммов.

Пациенты ОРИТ находятся в группе высокого риска развития инфекций кровотока из-за тяжести состояния, проведения инвазивных процедур и наличия инвазивных медицинских устройств (катетеры, дыхательная аппаратура), длительной госпитализации и высокой распространённости ИСМП.

Структура ESKAPE-патогенов инфекций кровотока в отделениях онкогематологии и ОРИТ показана на рис. 1.

Доля *K. pneumoniae* в отделении онкогематологии и ОРИТ составила 31,0% и 21% соответственно. Возбудители порядка *Enterobacteriales* занимали лидирующие позиции как этиологические агенты инфекций

Таблица 1

Группа «Access», «Watch», «Reserved» классификации «AWaRe»

Группа AWaRe	АМП	Класс АМП
Access	Амикацин	Аминогликозиды
	Амоксициллин/клавулановая кислота	β-лактамы - ингибитор β-лактамаз
	Ампициллин	Пенициллины
	Цефазолин	Цефалоспорины I поколения
	Сульфаметоксазол/триметоприм	Сульфонамид и триметоприм
Watch	Цефуроксим	Цефалоспорины II поколения
	Цефтазидим	Цефалоспорины III поколения
	Цефепим	Цефалоспорины IV поколения
	Ципрофлоксацин	Фторхинолоны
	Меропенем	Карбапенемы
	Пиперациллин/тазобактам	β-лактамы, с ингибитором
Reserved	Азтреонам	Монобактамы
	Цефтазидим-авибактам	Ингибиторзащищенные Цефалоспорины
	Фосфомидин (в/в)	Фосфоны
	Тайгексиклин	Глицилциклины

кровотока - 62% в онкогематологии и 47% в ОРИТ. Далее следовал *Staphylococcus aureus* - 16% в ОРИТ и 3% в онкогематологии, *P. aeruginosa* - 9% в ОРИТ и 4% в онкогематологии, *A. baumannii* - 5% в ОРИТ, *E. faecium* - 2% в ОРИТ.

Доля штаммов *K. pneumoniae* со множественной лекарственной устойчивостью (MDR - multidrug resistance) в течение трёх лет составляла в среднем 79,9% от всех клинических штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из крови, преимущественно за счёт продукции БЛРС.

За исследуемый период доля штаммов *K. pneumoniae* с экстремальной устойчивостью (XDR - extensively drug-resistant), резистентных ко всем классам АМП, кроме карбапенемов и ингибитор-защищённых цефалоспоринов, составила 40,5%.

Прослеживается тенденция роста панрезистентных штаммов (PDR - pan drug resistance) *K. pneumoniae*, доля которых в 2021-2023 гг. составила 7,1% (рис. 2).

Штаммы *K. pneumoniae*, выделенные из крови, демонстрировали высокую резистентность к АМП группы Access (доступные АМП): к цефалоспорином I поколения (цефазолин) на уровне 73,14%, к сульфаниламидам (триметоприм сульфаметоксазол) - 77,78% резистентных штаммов в 2021-2023 годах. *K. pneumoniae* обладает природной резистентностью к незащищённым пенициллинам, включая ампициллин, к макролидам, гликопептидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину, даптомицину, фузидовой кислоте (фузидину), линезолиду¹.

Резистентность к ингибитор-защищённым пенициллинам (амоксиклав, клавуланат) у штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из крови, в среднем составила 69,14% с тенденцией роста резистентности (рис. 3).

Наибольший потенциал чувствительности к АМП группы Access показан к аминогликозидам - процент устойчивых штаммов к амикацину составил 15,66% с тенденцией роста резистентности в 2021-2023 годах.

¹ Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST), www.eucast.org; Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI), www.clsi.org

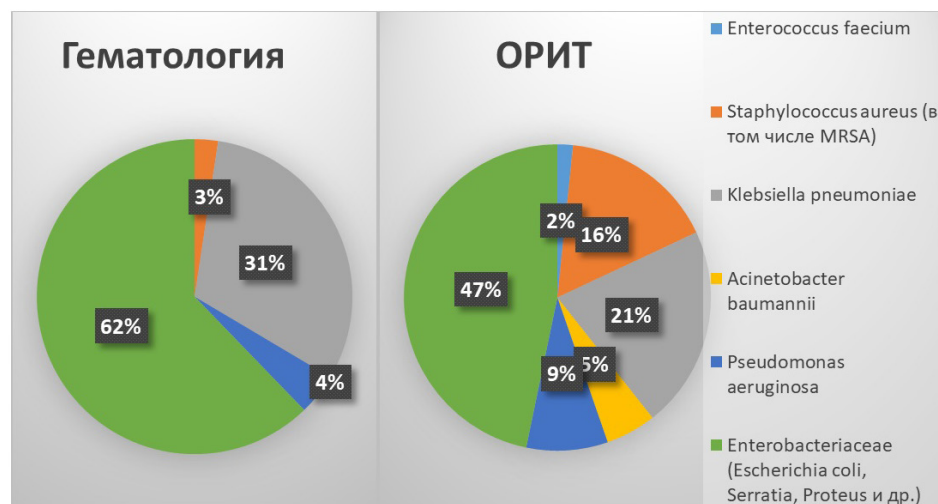


Рис. 1. Структура ESKAPE-патогенов инфекций кровотока в отделении онкогематологии и ОРИТ

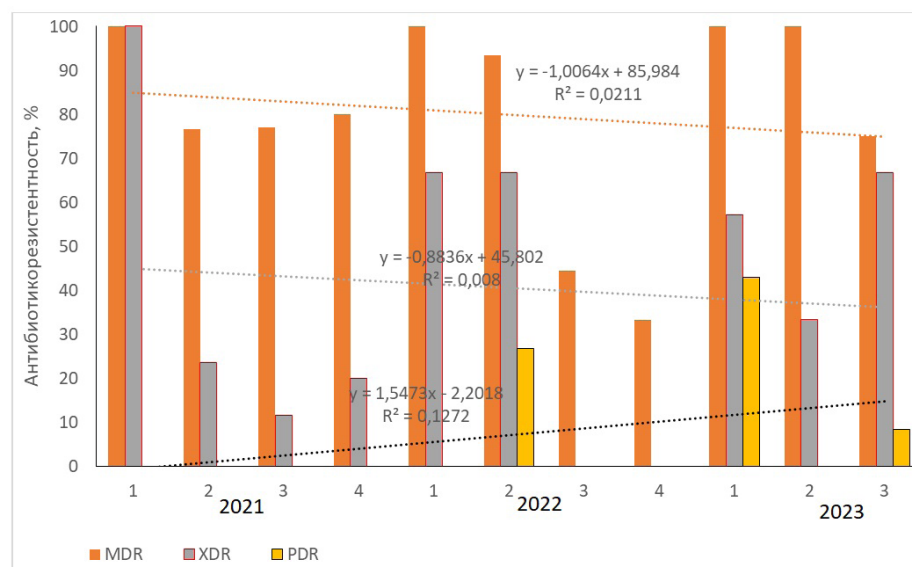


Рис. 2. Распространённость MDR, XDR, PDR штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из крови за период с 2021 по 2023 годы с делением по кварталам (в 4 квартале 2023 года *K. pneumoniae* из крови не выделялась)

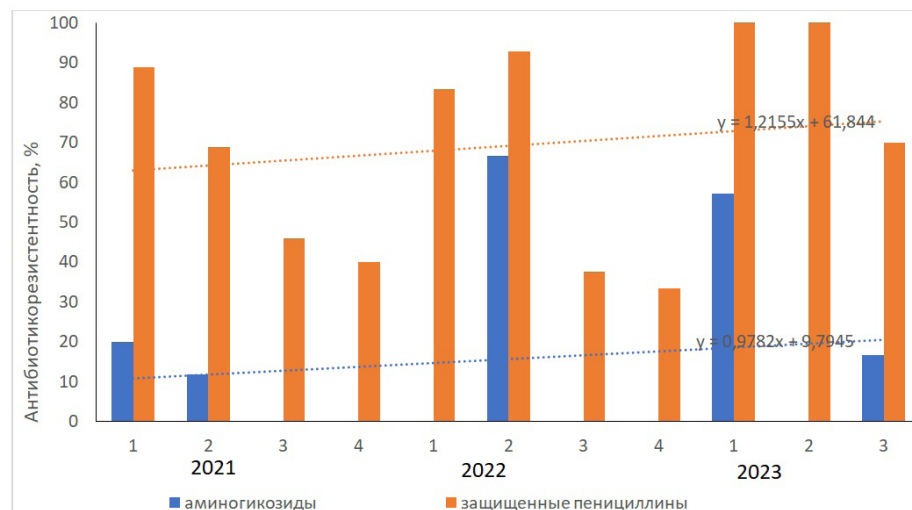


Рис. 3. Резистентность *K. pneumoniae*, выделенных из крови, к АМП группы Access

Штаммы *K. pneumoniae*, выделенные из крови, демонстрируют высокий уровень резистентности к АМП из группы Watch (цефалоспорины II, III, IV поколений), так к цефалоспоридам II поколения (цефуроксим) - 73,15% устойчивых штаммов за 2021-2023 гг. Нечувствительными к цефтазидиму являлись 70,1% штаммов *K. pneumoniae* в 2021 - 2023 гг. Цефалоспорины III поколения демонстрировали тенденцию роста резистентности среди штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из крови (рис. 4). Устойчивость к цефалоспоридам IV поколения проявляли 64,34% штаммов *K. pneumoniae* за трёхлетний период наблюдения (рис. 4). Уровень выделения БЛРС-продуцирующих штаммов *K. pneumoniae* составил 70,1% за счет продукции бета-лактамаз трех классов по Ambler: A (группы *shv*, *tem*, *ctx-m*, *kps*, *ges*), B (группы *imp*, *vim*, *ndm*) и D (группа *oxa*).

Невысокая антимикробная активность отмечена у фторхинолонов: нечувствительность к ципрофлоксацину составила 67,04% с тенденцией к росту (рис. 5), что необходимо учитывать при выборе АМП для селективной деконтаминации кишечника у пациентов отделения онкогематологии, где препаратами выбора являются фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) [5].

Доля *K. pneumoniae* устойчивых к карбапенемам (меропенему), составила 24,5%, к пиперацillin-тазобактаму - 49,9%, с тенденцией к росту (рис. 5). Среди АМП группы Watch наиболее эффективными являлись карбапенемы.

Среди АМП группы Reserve цефтазидим/авибактам (11,63% устойчивых штаммов) демонстрировал высокую активность против штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема роста устойчивости к АМП входит в десятку главных угроз глобальному здравоохранению по данным ВОЗ^{1,2}.

K. pneumoniae является наиболее распространённым и проблемным с точки зрения антибиотикорезистентности и, соответственно, выбора антибактериальной терапии патогеном ИСМП в России. Высокая частота резистентности к цефалоспоридам у *K. pneumoniae*

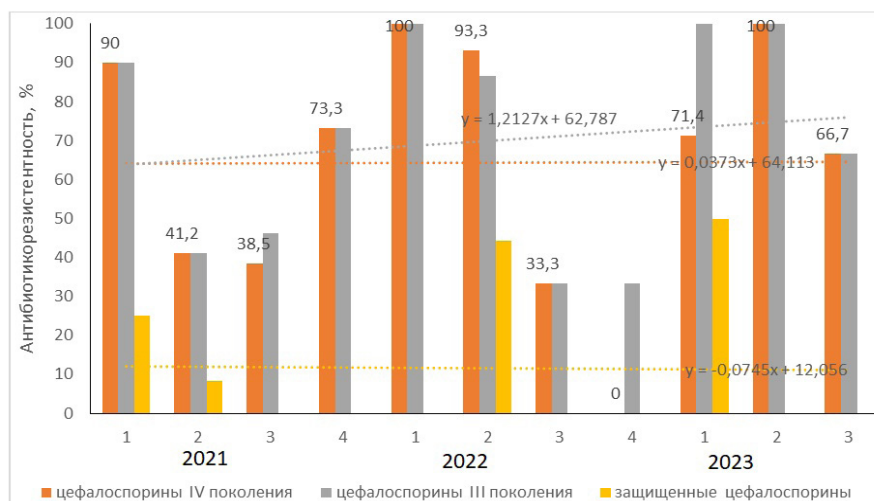


Рис. 4. Резистентность *K. pneumoniae*, выделенных из крови, к АМП группы Watch.

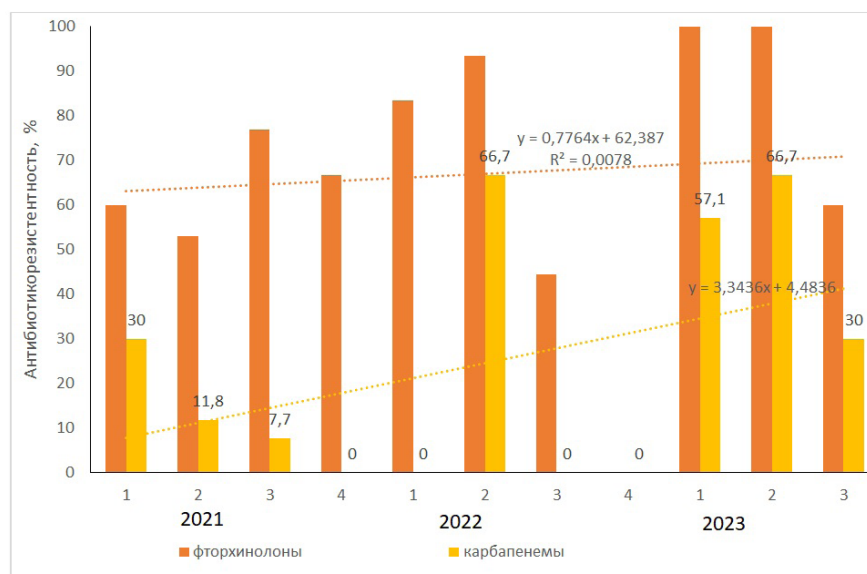


Рис. 5. Резистентность *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из крови, к карбапенемам и фторхинолонам

(>64%) исключает возможность их эмпирического применения для лечения инфекций кровотока, вызванных данной группой бактерий [16-20].

У *K. pneumoniae* отмечается быстрое нарастание устойчивости к карбапенемам, в основном за счет распространения карбапенемаз трех основных групп: *oxa-48*, *ndm*, *kpc*. Одновременно с ростом частоты продукции карбапенемаз следует отметить увеличение их разнообразия и доли штаммов, несущих гены *ndm* и *kpc* карбапенемаз, штаммов, несущих гены нескольких карбапенемаз одновременно [21-24]. Это свидетельствует о необходимости обязательной детекции и дифференциации карбапенемаз в рутинной практике микробиологической лаборатории.

Возросший за счет распространения карбапенемаз уровень устойчивости к карбапенемам указывает на необходимость пересмотра стандартных подходов к терапии ИСМП, по крайней мере, у пациентов с жиз-

² Глобальный план действий по сдерживанию антибиотикорезистентности, ВОЗ / Global action plan on antimicrobial resistance, WHO. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1.

³ Дополнительные глобальные, региональные и национальные стратегии по сдерживанию антибиотикорезистентности, ВОЗ / Additional-global, regional and national strategies and plans to address antimicrobial resistance, WHO. http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/General_and_national_plans_amr_Dec_2014.pdf?ua=1.

неугрожающими инфекциями. Высокая частота сочетанной устойчивости к традиционно используемым β -лактамам АМП - аминогликозидам (*группа Access*) и фторхинолонам (группа Watch), не позволяет рекомендовать их широкое применение при госпитальных ИСМП [25-27].

Использование АМП группы Reserve - тигециклина, полимиксинов, фосфомицина, ограничено перечнем показаний для их применения (тигециклин), недостатками фармакокинетики (тигециклин, полимиксины), меньшей по сравнению с β -лактамами клинической эффективностью и безопасностью (полимиксины), возможностью развития устойчивости в процессе терапии (фосфомицин), и в целом относительно высокой частотой встречаемости устойчивости [28,29]. Высокая активность комбинации цефтазидима с авибактамом, в том числе в отношении карбапенемоустойчивых штаммов предполагает необходимость повышения частоты ее использования при серьезных инфекциях, вызванных продуцентами сериновых карбапенемаз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

K. pneumoniae остается одним из проблемных возбудителей инфекций кровотока. Отмечен рост частоты резистентности *K. pneumoniae* к большинству АМП из группы Access, за исключением амикацина. Наиболее активными в отношении *K. pneumoniae* остаются АМП группы Watch - класс карбапенемов, и группы Reserve - цефтазидим авибактам.

Глобальное распространение антибиотикорезистентности указывает на важность стратегий антимикробной терапии, в том числе внедрение в работу классификации «AWaRe», направленной на оптимизацию использования АМП и минимизацию устойчивости.

Рост антибиотикорезистентности в России является одной из наиболее серьезных и актуальных проблем здравоохранения, находящихся под контролем государства. В России реализуются национальные стратегии и программы, направленные на предупреждение распространения антибиотикорезистентности, мониторинг её уровня, развитие новых АМП, просвещение населения и медических работников.⁴ С 2011 года в рамках Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года⁵ в стране реализуется программа СКАТ - стратегия контроля антибактериальной терапии, внедрённая в более чем 120 стационарах, включая ФГБУ «НМХЦ им Н. И. Пирогова».



ЛИТЕРАТУРА (ПП. 3, 7, 9, 10, 17-27 СМ. REFERENCES)

1. Гоманова Л.И., Бражников А.Ю. Сепсис в XXI веке: этиология, факторы риска, эпидемиологические особенности, осложнения, профилактика. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021; 3.

⁴ Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р).

⁵ Распоряжение Правительства РФ от 30 марта 2019 г. № 604-р «Об утверждении плана мероприятий на 2019-2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.».

- URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sepsis-v-xxi-veke-etiologya-factory-riska-epidemiologicheskie-osobennosti-oslozheniya-profilaktika> (дата обращения: 27.07.2024).
2. Эйдельштейн М. В., Шайдуллина Э. Р., Иванчик Н. В., Дехнич А. В., Микотина А. В., Склеенова Е. Ю. и др. Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования // *KMAX*. 2024. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-klinicheskikh-izolyatov-klebsiella-pneumoniae-i-escherichia-coli-v-statsionarah-rossii-rezultaty> (дата обращения: 08.08.2025).
 4. Миронов А.Ю. Основы клинической микробиологии и иммунологии. М.: Сеченовский Университет; 1997.
 5. Коробова А.Г., Клясова Г. А., Охмат В.А., Кравченко С.К., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией β -лактамаз расширенного спектра при лечении острых миелоидных лейкозов и лимфом. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kolonizatsiya-slizistoy-obolochki-kishechnika-enterobakteriyami-s-produktsiei-laktamaz-rasshirennogo-spektra-pri-lechenii-ostrykh> (дата обращения: 27.07.2024).
 6. Шелыгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI). *Колопроктология*. 2018; 65(3): 7-23.
 8. Чеботарь И. В., Бочарова Ю. А., Подопригора И. В., Шагин Д. А. ПОЧЕМУ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* СТАНОВИТСЯ ЛИДИРУЮЩИМ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИМ ПАТОГЕНОМ // *KMAX*. 2020. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pochemu-klebsiella-pneumoniae-stanovitsya-lidiruyuschim-opportunistskim-patogenom> (дата обращения: 08.08.2025).
 11. Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С., Киселева Е.Е., Стижак Н.П., Кайтанджан Е.И., Бурылев В.В. Клинико-микробиологическая характеристика изменения течения у онкогематологических больных. *Онкогематология*. 2016; 11(3): 58-67. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-58-67.
 12. Каргальцева Н. М., Борисова О. Ю., Миронов А. Ю., Кочеровцев В.И., Пименова А.С., Гадуа Н.Т. Инфекция кровотока у госпитальных терапевтических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(6): 355-61. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-355-361.
 13. Миронов А.Ю., Крапивина И.В., Мудрак Д.Е., Иванов Д.В. Молекулярные механизмы резистентности к β -лактамам патогенов внутрибольничных инфекций. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 1: 39-43.
 14. Ивушкина Л.В., Миронов А.Ю. Микробиологический мониторинг *Klebsiella pneumoniae* и механизмы их резистентности к антимикробным препаратам у больных туберкулезом г. Москвы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(4): 131-41. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141.
 15. Козлов Р. С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка Ренессанса антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-ispolzovaniya-antimikrobnih-preparatov-kak-popytka-renessansa-antibiotikov> (дата обращения: 30.07.2024).
 16. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. С.В. Яковлев, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко, ред. М.: Перо; 2018.
 28. Научный отчёт о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). Смоленск: Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии; 2009.
 29. Поликарпова С.В., Миронов А.Ю., Митрохин С.Д. Чувствительность к антибиотикам патогенов нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006; 9: 52.



REFERENCES

- Gomanova L.I., Brazhnikov A.Yu. Sepsis in the XXI century: etiology, risk factors, epidemiological features, complications, prevention. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2021; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sepsis-v-xxi-veke-etologiya-factory-riska-epidemiologicheskie-osobennosti-oslozhneniya-profilaktika> (date of application: 27.07.2024). (in Russian)
- Eydel'shteyn M. V., Shaydullina E. R., Ivanchik N. V., Dekhnich A. V., Mikotina A. V., Skleenova E. Yu. i dr. Antibiotic resistance of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study // *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2024. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-klinicheskikh-izolyatov-klebsiella-pneumoniae-i-escherichia-coli-v-statsionarah-rossii-rezultaty> (date of application: 08.08.2025) (in Russian)
- Li D, Huang X, Rao H, Yu H, Long S, Li Y et al. *Klebsiella pneumoniae* bacteremia mortality: a systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Apr 20;13:1157010. doi: 10.3389/fcimb.2023.1157010. PMID: 37153146; PMCID: PMC10159367.
- Mironov A.Yu. Fundamentals of clinical microbiology and immunology Osnovy klinicheskoy mikrobiologii i immunologii. Moscow: Sechenovskiy Universitet; 1997. (in Russian)
- Korobova A.G., Klyasova G. A., Okhmat V.A., Kravchenko S.K., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Colonization of the intestinal mucosa by enterobacteria with the production of broad-spectrum β -lactamases in the treatment of acute myeloid leukemia and lymphomas. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kolonizatsiya-slizistoy-obolochki-kishechnika-enterobakteriyami-s-produktsiei-laktamaz-rasshirennogo-spektra-pri-lechenii-ostrykh> (date of application: 27.07.2024). (in Russian)
- Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., Mironov A.Yu., Briko N.I., Kozlov R.S. i dr et al. Clinical recommendations of the National Association of Specialists in the Control of Infections related to medical care and the All-Russian public Non-profit organization «Association of Coloproctologists of Russia» on the diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDI) *Koloproktologiya*. 2018; 65(3): 7-23. (in Russian)
- Pryamchuk S.D., Fursova N.K., Abaev I.V. Kovalev Yu.N., Shishkova N.A., Pecherskikh E.I. et al. Genetic determinants of antibacterial resistance among nosocomial *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., and *Enterobacter* spp. isolates collected in Russia within 2003-2007. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2010; 55(9-10): 3-10. (in Russian)
- Chebota I. V., Bocharova Yu. A., Podoprigora I. V., Shagin D. A.
- Why is *Klebsiella pneumoniae* becoming a leading opportunistic pathogen? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2020. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pochemu-klebsiella-pneumoniae-stanovitsya-lidiruyuschim-opportunisticheskim-patogenom> (date of application: 08.08.2025) (in Russian)
- Yonga P., Pulcini C., Skov R., Paño-Pardo J.R., Schouten J. The case for the access, watch, and reserve (AWaRe) universal guidelines for antibiotic use. *Clin. Microbiol. Infect.* 2024; 30(7):848-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2024.04.003.
- Klein E.Y., Milkowska-Shibata M., Tseng K.K., Sharland M., Gandra S., Pulcini C., Laxminarayan R. Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000-15: an analysis of pharmaceutical sales data. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21(1):107-15. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30332-7.
- Chebotkevich V.N., Bessmel'tsev S.S., Kiseleva E.E., Stizhak N.P., Kaytandzhan E.I., Burylev V.V. Clinical and microbiological characteristics of changes in the course of oncohematological patients. *Onkogematologiya*. 2016; 11(3):58-67. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-58-67. (in Russian)
- Kargal'tseva N. M., Borisova O. Yu., Mironov A. Yu., Kocherovets V.I., Pimenova A.S., Gadua N.T. Infection of the bloodstream in hospital therapeutic patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(6): 355-61. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-355-361. (in Russian)
- Mironov A.Yu., Krapivina I.V., Mudrak D.E., Ivanov D.V. Molecular mechanisms of resistance to β -lactate pathogens of nosocomial infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2012; 1: 39-43. (in Russian)
- Ivushkina L.V., Mironov A.Yu. Microbiological monitoring of *Klebsiella pneumoniae* and mechanisms of their antimicrobial resistance in patients with tuberculosis in Moscow. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69(4): 131-41. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141. (in Russian)
- Kozlov R., Golub A.V. The strategy of using antimicrobials as an attempt at an antibiotic Renaissance. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-ispolzovaniya-antimikrobnih-preparatov-kak-popytka-renessansa-antibiotikov> (data obrashcheniya: 30.07.2024). (in Russian)
- The SCAT Program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care Russian clinical guidelines S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko, eds. Moscow: Pero; 2018. (in Russian)
- Asensio A., Oliver A., Gonzales-Diego P., et al. Outbreak of a multiresistant *K. pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as a risk factor for colonization and infection. *Clin. Infect. Dis* 2000; 30:55-60.
- Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B., Edelstein P.H., Fishman N. O. et al Extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin. Infect. Dis*. 2001; 32:1162-71.
- Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A., Sunita Mohapatra, Jose Maria Casellas, et al. International prospective study of *K. pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140:26-32.
- Park Y.S., Yoo S., Seo M.R., et al. Risk factors and clinical features of infections caused by plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009; 34:38-43.
- Nelson D.E., Auerbach S.B., Baltch A.L., et al. Epidemic *C. difficile*-associated diarrhea: role of second- and third-generation cephalosporins. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1994; 15:88-94.
- Golledge C.L., McKenzie T., Riley T.V. Extended spectrum cephalosporins and *C. difficile*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; 23:929-31.
- Schwaber M.J., Simhon. A., Block C., V Roval, N Ferderber, M Shapiro et al.
- Factors associated with nosocomial diarrhea and *C. difficile* associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis* 2000; 19:9-15.
- Ludlam H., Brown N., Sule O. C Redpath, N Coni, G Owen et al.. An antibiotic policy associated with reduced risk of *C. difficile*-associated diarrhea. *Age Ageing* 1999; 28:578-80.
- Golledge C.L., Carson C.F., O'Neill G.L., et al. Ciprofloxacin and *C. difficile*-associated diarrhea. *J. Antimicrob. Chemother.* 1992; 30:141-7.
- Lai K.K., Melvin Z.S., Menard M.J., et al., *C. difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1997; 18:628-32.
- Yip C., Loeb M., Salama S., L. Moss, J. Olde et al.. Quinolone use as risk factor for nosocomial *C. difficile*-associated diarrhea. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2001; 22:572-5.
- Scientific report on the results of the study of antibiotic resistance of bacterial pathogens of nosocomial infections in departments with intensive use of antibiotics in hospitals in Russia (Revenge). Smolensk: Nauchno-issledovatel'skiy institut antimikrobnoy khimioterapii; 2009.
- Polikarpova S.V., Mironov A.Yu., Mitrokhin S.D. Antibiotic sensitivity of lower respiratory tract pathogens in children with cystic fibrosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2006; 9: 52. (in Russian)

КОЛАБ

**СЕЛЕН + ЦИНК +
ВИТАМИН С**

ПОКУПАЙТЕ НА МАРКЕТПЛЕЙСАХ

- ✓ Защита репродуктивной системы
- ✓ Регуляция гормонального баланса
- ✓ Помогает восстановить здоровье волос и ногтей



БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Харсеева Г.Г.¹, Подойницына О.А.², Щербатая О.С.¹, Гаевская Н.Е.², Алутина Э.Л.¹,
Чепусова А.В.¹, Киселева А.С.¹, Велюханова С.В.¹, Агафонова В.В.²



<https://elibrary.ru/yggdor>

ГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ *CORYNEBACTERIUM STRIATUM* И *CORYNEBACTERIUM PSEUDODIPHtheriticum*: СХОДСТВО И ОТЛИЧИЕ

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344022, Ростов-на-Дону, Россия

²ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, 344002, Ростов-на-Дону, Россия

Цель исследования – сравнительный анализ геномов клинических изолятов *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum* для характеристики их патогенного потенциала.

Материалы и методы. Клинические штаммы *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum* идентифицированы масс-спектрометрическим методом (MALDI-ToFMS, BioMerieux, Франция), проведено их полногеномное секвенирование и филогенетический анализ.

Результаты. Установлено, что штаммы *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum* содержат широкий набор общих генов, связанных с метаболизмом железа, адгезией, формированием биопленки, выживаемостью в макрофагах и их активацией. Все исследованные клинические изоляты имели в составе генома полифункциональные гены, связанные как с метаболическими процессами, протекающими в бактериальной клетке, так и патогенностью. Все штаммы содержат полифункциональный ген *rpf2*, кодирующий переход от комменсализма к паразитизму и формирование биопленки.

Заключение. По данным геномного анализа клинические изоляты *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum* обладают патогенным потенциалом, причем клиническим штаммам *C. striatum* свойственна большая консервативность генома по сравнению с *C. pseudodiphtheriticum*, характеризующимся значительным разнообразием и более широкой генетической вариабельностью.

Ключевые слова: *C. striatum*; *C. pseudodiphtheriticum*; гены; патогенность; полногеномное секвенирование

Для цитирования: Харсеева Г.Г., Подойницына О.А., Щербатая О.С., Гаевская Н.Е., Алутина Э.Л., Чепусова А.В., Киселева А.С., Велюханова С.В., Агафонова В.В. Геномный анализ *Corynebacterium striatum* и *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: сходство и отличие. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(10): 708-713

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-708-713>

EDN: YGGDOR

Для корреспонденции: Харсеева Галина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, начальник отдела микробиологии и вирусологии, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, 344022; e-mail: galinagh@bk.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила	31.07.2025
Принята к печати	02.10.2025
Опубликовано	03.10.2025

Kharseeva G.G.¹, Podoynitsyna O.A.², Shcherbataya O.S.¹, Gaevskaya N.E.², Alutina E.L.¹,
Chepusova A.V.¹, Kiseleva A.S.¹, Velyukhanova S.V.¹, Agafonova V.V.²

GENOMIC ANALYSIS OF *CORYNEBACTERIUM STRIATUM* AND *CORYNEBACTERIUM PSEUDODIPHtheriticum*: SIMILARITIES AND DIFFERENCES

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, 344022, Russia

²Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, 344002, Russia

The aim of the study was to compare the genomes of clinical isolates of *C. striatum* and *C. pseudodiphtheriticum* to characterize their pathogenic potential. Clinical strains of *C. striatum* and *C. pseudodiphtheriticum* were identified by mass spectrometry (MALDI-ToFMS, BioMerieux, France), their genome-wide sequencing and phylogenetic analysis were performed. It was found that the strains of *C. striatum* and *C. pseudodiphtheriticum* contained a fairly wide range of common genes related to iron metabolism, adhesion, biofilm formation, survival in macrophages and their activation. All the studied clinical isolates contained multifunctional genes in the genome related to both metabolic processes occurring in the bacterial cell and pathogenicity. All strains contained the multifunctional *rpf2* gene encoding the transition from commensalism to parasitism and biofilm formation. According to genomic analysis, clinical isolates of *C. striatum* and *C. pseudodiphtheriticum* have pathogenic potential, and clinical strains of *C. striatum* are characterized by greater genome conservatism compared to *C. pseudodiphtheriticum*, characterized by significant diversity and wider genetic variability.

Key words: *C. striatum*; *C. pseudodiphtheriticum*; genes; pathogenicity; whole-genome sequencing

For citation: Kharseeva G.G., Podoynitsyna O.A., Shcherbataya O.S., Gaevskaya N.E., Alutina E.L., Chepusova A.V., Kiseleva A.S., Velyukhanova S.V., Agafonova V.V. Genomic analysis of *Corynebacterium striatum* and *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: similarities and differences. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2025; 70(10): 708-713 (in Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-708-713>

EDN: YGGDOR

For correspondence: Galina G. Kharseeva, Dr. Sci. (medical), Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology № 2; e-mail: galinagh@bk.ru

Information about authors:

Kharseeva G.G., <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>;

Podoynitsyna O.A., <https://orcid.org/0000-0002-9996-4189>;
Shcherbataya O.S., <https://orcid.org/0000-0002-0507-3853>;
Gaevskaya N.E., <https://orcid.org/0000-0002-0762-3628>;
Alutina E.L., <https://orcid.org/0000-0001-6968-0583>;
Chepusova A.V., <https://orcid.org/0000-0002-4490-7013>;
Kiseleva A.S., <https://orcid.org/0009-0004-6619-1986>;
Velukhanova S.V., <https://orcid.org/0009-0000-0002-1280>;
Agafonova V.V. <https://orcid.org/0000-0001-5331-4255>.

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

Funding. The study was not supported by any sponsors.

Received 31.07.2025

Accepted 02.10.2025

Published 03.10.2025

Corynebacterium striatum впервые описан в 1980-е годы как индигенный представитель микробиоты кожи и слизистых оболочек человека, являющийся потенциальным патогеном [1-3]. Начиная с 2000 г. появляются многочисленные свидетельства о роли *C. striatum* в развитии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), заболеваний дыхательных путей, гнойных осложнений ран, бактериемии, эндокардита и др. [4-10]. Распространенность инфекций, связанных с *C. striatum*, значительно увеличилась в течение и после пандемии COVID-19, когда этот микроорганизм стал одним из приоритетных патогенов ИСМП среди пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии [11]. Филогенетический и пангеномный анализ популяции *C. striatum* показал, что большинство геномов *C. striatum*, размещенных в GenBank, выделены в Китае с 2016 по 2018 г. г. [4, 12]. Наибольшее генетическое разнообразие обнаружено у штаммов *C. striatum* из Пекина, что косвенно указывает на их длительную циркуляцию в этом регионе [13]. Патогенные свойства *C. striatum* обусловлены способностью к адгезии, колонизации и выживанию в организме хозяина, а также поглощению железа и раннему образованию биопленки [14]. Вирулентность у этого вида коринебактерий коррелирует с фенотипом биопленки, которую он способен образовывать *in vitro* и *in vivo* [14-16]. *C. striatum* характеризуется высокой инвазивностью и выраженной генетической пластичностью, наличием разнообразных генов патогенности и антибиотикорезистентности [17].

Одним из наиболее часто выделяемых от человека видов коринебактерий является *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, о значении которого как возможного агента развития инфекционной патологии имеются многочисленные сведения. Несмотря на неспособность продуцировать токсин, *C. pseudodiphtheriticum* связан с развитием гнойно-воспалительных инфекций дыхательной и сердечно-сосудистой систем, выделяется от пациентов с ВИЧ-инфекцией, COVID-19, муковисцидозом, онкологическими заболеваниями и др. [18-20]. Патогенные свойства *C. pseudodiphtheriticum* могут быть связаны с обусловлены воздействием его поверхностных структур на клетки человека, что обуславливает цитотоксический эффект, адгезивную, инвазивную, биопленкообразующую активность [18,21]. Значение *C. pseudodiphtheriticum* для организма человека не однозначно. Исследователи сообщают о том, что

этот комменсальный микроорганизм может проявлять полезные свойства и рассматривают его как перспективный пробиотик, проявляющий антагонистическую активность по отношению к респираторным патогенам (*Streptococcus pneumoniae*, RS-вирус) и другим условно-патогенным микроорганизмам [22, 23]. Известно о способности *C. pseudodiphtheriticum* продуцировать витамины и аминокислоты, проявлять адьювантную активность [22, 23]. Учитывая неоднозначность оценки значения этого вида коринебактерий для человека, встает вопрос о важности дифференциации его комменсальных и патогенных свойств.

Представляет интерес провести сравнительный анализ геномов двух видов недифтерийных коринебактерий: *C. striatum*, характеризующегося патогенностью, и *C. pseudodiphtheriticum* –микроорганизма-комменсала, способного проявлять патогенные и полезные свойства. Это может быть полезным при разработке подходов к клинической лабораторной диагностике инфекций, обусловленных этими микроорганизмами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – сравнительный анализ геномов клинических изолятов *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum* для характеристики их патогенного потенциала.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические штаммы *C. striatum* ЩАХ1-10 выделены из отделяемого слизистой оболочки ротоглотки и ран, мокроты и бронхоальвеолярного лаважа от пациентов 39-74 лет, *C. pseudodiphtheriticum* ЩХЗ, ЩХ6 – со слизистой оболочки ротоглотки практически здоровых лиц 41-42 лет в 2020-2025 гг. в лаборатории клинической бактериологии ГАУ РО «Областной клинико-диагностический центр». Идентификация исследованных штаммов проведена с помощью анализатора VITEK MS (BioMérieux, Франция) масс-спектрометрическим методом (MALDI-ToF MS, BioMérieux, Франция).

Выделение тотальной ДНК исследованных клинических изолятов недифтерийных коринебактерий для полногеномного секвенирования проведено с помощью набора PureLink™ Mini (Thermo Fisher Scientific, США). Полногеномное секвенирование осуществлено на платформе MGI (MGI Tech Co., Ltd, США) с использованием наборов MGIEasy FS DNA Library Prep Kit и MGI-Seq 2000RS High-throughput sequencing kit PE200 (MGI Tech Co., Ltd, США). Единичные прочтения собраны в контиги с помощью программного обеспечения SPAdes

3.9.0 [24,25]. Анализ качества сборки проведен с использованием пакета QUAST 5.0.2 [26,27]. Для поиска генов патогенности применены базы данных факторов вирулентности (VFDB) [28] путем сравнения нуклеотидных последовательностей *C. pseudodiphtheriticum* с помощью BlastN, учитывая только результаты с покрытием выравнивания >80% и идентичностью >60%. Аннотация геномных последовательностей выполнена с помощью программы Prokka 1.14.5 [29]. Функциональная интерпретация генов, аннотированных в Prokka, проведена с привлечением экспертной системы DeepSeekChat и последующей ручной верификацией. Сравнение нуклеотидных и аминокислотных последовательностей выполнено посредством Mega 6 [30,31].

Для построения филогенетического дерева взяты геномы исследованных штаммов *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum*, генетические последовательности пяти штаммов *C. pseudodiphtheriticum*, произвольно отобранные из базы данных GeneBank. В качестве референс-штаммов для филогенетического анализа использованы нуклеотидные последовательности *C. striatum* ATCC 6940 (GCF_000159135.1) и *C. pseudodiphtheriticum* DSM 44287 (GCF_000688415.1).

Для получения коротких ридов библиотеки готовили с использованием набора реагентов NexteraDNA Flex Library Prep (Illumina, США). Секвенирование выполнено на платформе MiSeq (Illumina). Филогенетическое дерево построено по генам корового генома методом максимального правдоподобия в программе FastTreev2.1.11 с использованием обобщенной реверсивной модели (GTR). Статистическая поддержка узлов оценена с помощью SH-подобных значений на ос-

нове 1000 псевдоповторностей. Топология дерева оптимизирована с применением алгоритмов NNI и SPR. Визуализацию проведена в программе iTOL (<https://itol.embl.de>).

Авторские штаммы *C. striatum* ЩАХ1-10, *C. pseudodiphtheriticum* ЩХ3, ЩХ6 депонированы в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКМП-Оболенск».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Размер полученных сборок клинических штаммов *C. striatum* составил от 2820000 до 3020000 пар оснований. Геномы содержали от 2600 до 2863 белок-кодирующих генов, 55-57 транспортных РНК. Геномы штаммов *C. pseudodiphtheriticum* ЩХ3 и ЩХ6 имели размер около 2290000 пар оснований. Штаммы содержали 2037-2054 белок-кодирующих последовательностей, 47 генов тРНК и по одному гену тмРНК.

Филогенетический анализ выявил четкое разделение исследованных клинических штаммов коринебактерий на две высоко поддерживаемые монофилетические клады, соответствующие видам *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum* (рис. 1). Штаммы *C. striatum* образуют компактную кладу с формированием нескольких отдельных ветвей. Клада *C. pseudodiphtheriticum* демонстрирует более сложную филогенетическую структуру и большие генетические дистанции по сравнению с *C. striatum*. Штаммы образуют несколько субклад с варьирующей статистической поддержкой. Полученные данные подтверждают видовую идентификацию клинических изолятов и выявляют особенности их генетического разнообразия. Высокая сте-

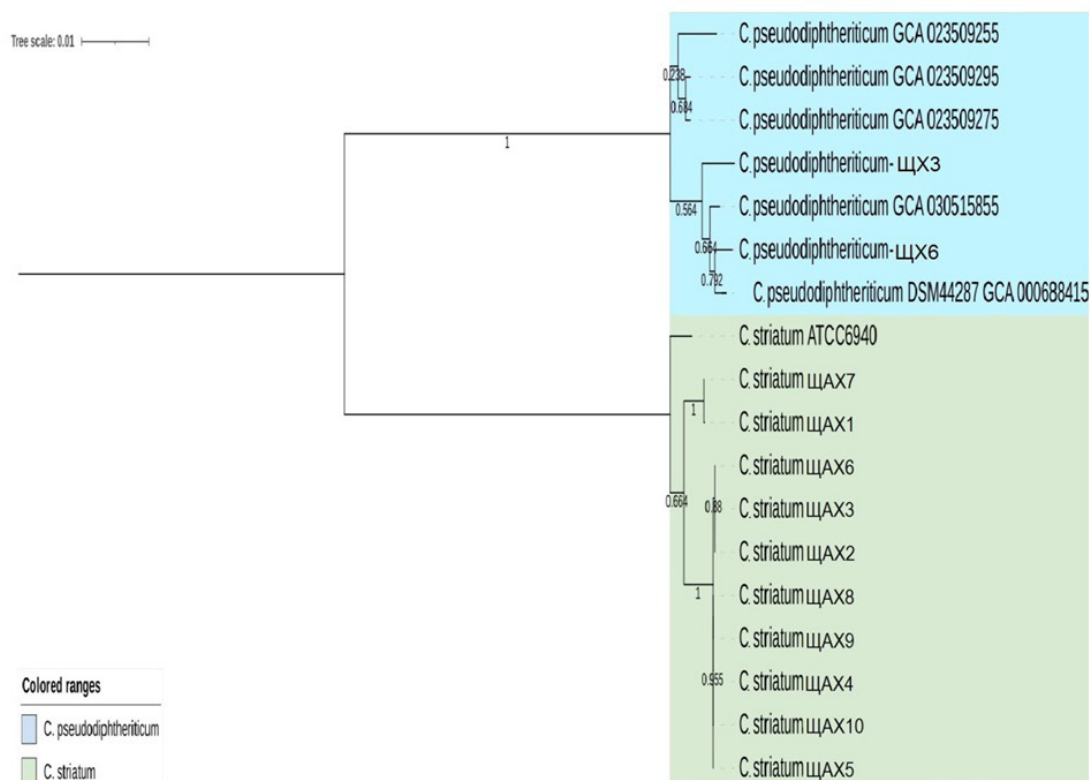


Рис. 1. Филогенетическое дерево клинических штаммов *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum*, построенное на основе анализа нуклеотидных последовательностей коровых генов

пень генетической идентичности между некоторыми штаммами *C. striatum* указывает на то, что этому виду коринебактерий в большей степени свойственна консервативность генома по сравнению с *C. pseudodiphtheriticum*. Значительное разнообразие среди клинических изолятов *C. pseudodiphtheriticum*, напротив, отражает более широкую генетическую вариабельность этого вида.

При выявлении генов, связанных с патогенностью, установлено (табл. 1), что исследованные штаммы *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum* содержат широкий набор общих генов, связанных с метаболизмом железа, адгезией, формированием биопленки, выживаемостью в макрофагах и их активацией. Указанные гены не являются истинными генами патогенности и не детерминируют синтез токсинов. Участвуя в этих процессах, они обеспечивают проникновение и персистенцию коринебактерий в клетках человека. Все исследованные клинические изоляты имели в составе генома полифункциональные гены, связанные как с метаболическими процессами, протекающими в бактериальной клетке, так и патогенностью. Штаммы, относящиеся как к виду *C. striatum*, признанному патогенным, так и *C. pseudodiphtheriticum*, составляющему значительную часть микробиоты организма здоровых лиц, содержали полифункциональный ген *rpf2*, кодирующий переход от комменсализма к паразитизму и формирование биопленки.

У отдельных клинических изолятов *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum* обнаружены отличия при определении генов, связанных с проявлением патогенных свойств (табл. 2). Эти отличия касались в большей мере штаммов *C. pseudodiphtheriticum* по сравнению с *C. striatum*. Из десяти исследованных клинических изолятов *C. striatum* только один отличался от прочих отсутствием генов пилей *spaD,E,F*, детерминирующих заякоривание субъединиц пилей на клеточной стенке, доставку и сборку пилей. Штаммы *C. pseudodiphtheriticum* отличались по содержанию генов *feoB*, *potH,E* и *exbD*, кодирующих синтез транспортных белков и обеспечивающих поступление двухвалентного железа в клетку. Отличия выявлены и по содержанию гена *papC*, детерминирующего продукцию белка, являющегося составной частью системы сборки пилей типа Р (Pyelonephritis-associated pili), играющих ключевую роль в адгезии патогенных бактерий к тканям хозяина, особенно в мочеыводящих путях.

У всех десяти штаммов *C. striatum* выявлен отсутствующий у *C. pseudodiphtheriticum* ген *lspA*, кодирующий синтез липопротеиновой сигнальной пептидазы, участвующей в биосинтезе липопротеинов.

У всех штаммов *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum* обнаружены гены, детерминирующие синтез неза-

Таблица 1

Гены, связанные с патогенностью, обнаруженные у всех клинических изолятов *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum*

Функция	ген
Метаболизм железа (поглощение, транспорт, окисление)	<i>dtxR</i> ; <i>hmuOUV</i> ; <i>mntA,B,C</i> ; <i>nrdH</i> ; <i>poxB</i>
Выживаемость в макрофагах и их активация	<i>katA</i> ; <i>esxA,B</i> ; <i>lipA</i>
Адгезия	<i>srt</i> ; <i>tuf</i> ; <i>mmpL3</i> ; <i>yfiZ</i>
Переход от комменсализма к паразитизму	<i>rpf2</i>
Формирование биопленки	<i>rpf2</i> ; <i>dnaK</i> ; <i>groLS</i> ; <i>katA</i> ; <i>fadD_1</i>
Метаболизм с возможной функцией патогенности	<i>cspA</i> ; <i>groLS</i> ; <i>opuAB</i> ; <i>esxA,B</i> ; <i>secA1,Y</i> ; <i>bcr</i> ; <i>accD5_1/accD5_</i>

Таблица 2

Гены, связанные с патогенностью, обнаруженные у отдельных клинических изолятов *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum*

Функция	Ген	<i>C. striatum</i> ШАХ1	<i>C. striatum</i> ШАХ2-10	<i>C. pseudodiphtheriticum</i> 3	<i>C. pseudodiphtheriticum</i> 6
Метаболизм железа (поглощение, транспорт, окисление)	<i>feoB</i>	+	+	+	
	<i>mntD</i> ; <i>catC,D,E</i> ; <i>acn</i> ; <i>ftnA</i>			+	+
	<i>potH,E</i> ; <i>exbD</i>				+
Адгезия	<i>spaD,E,F</i>		+		
	<i>papC</i>				+
	<i>glf</i> ; <i>tagH</i> ; <i>cugP</i> ; <i>dipZ</i> ; <i>yfiY</i>			+	+
	<i>lspA</i>	+	+		
Формирование биопленки	<i>groE</i>			+	+
Метаболизм с возможной функцией патогенности	<i>groE</i> ; <i>opuAB</i>			+	+
	<i>opuCA</i>	+	+		

Таблица 3

Гены, связанные с синтезом полезных веществ, обнаруженные у всех клинических изолятов *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum*

Синтезируемые полезные вещества	гены
Незаменимые аминокислоты: аргинин, валин, лейцин, изолейцин, лизин, фенилаланин, триптофан	<i>argB,D,F,G,H,J,R</i> ; <i>ilv</i> ; <i>leuA,B,C,D</i> ; <i>lysS1</i> ; <i>pheS</i> ; <i>trpB,G</i>
Заменимые аминокислоты: аланин, глютаминовая кислота, глицин, орнитин, пролин, тирозин	<i>alaC,S</i> ; <i>gdhA</i> ; <i>glnA</i> ; <i>gdh</i> ; <i>glyA</i> ; <i>argB,C,D,J</i> ; <i>proA,B</i> ; <i>tyrA,S</i>
Витамины (B ₇ , B ₉ , B12, K)	<i>bioB</i> ; <i>folE,C</i> ; <i>btuD</i> ; <i>menA,B,F,G</i>
Терпены	<i>dxs</i> ; <i>dxr</i> ; <i>ispA,D,E,F,G,H</i> ; <i>fni</i> ; <i>idi</i> ; <i>uppS</i> ; <i>hepT</i>

менимых (аргинин, валин, лейцин, изолейцин, лизин, фенилаланин, триптофан) и заменимых (аланин, глютаминовая кислота, глицин, орнитин, пролин, тирозин) аминокислот, витаминов и терпенов (табл.3). Никаких отличий в содержании генов, отвечающих за синтез этих полезных для организма веществ у исследованных штаммов не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Популяция недифтерийных коринебактерий многочисленна и гетерогенна, характеризуется широким спектром биологической активности. Являясь комменсалами, эти микроорганизмы при определенных усло-

виях могут проявлять патогенные свойства, обуславливая развитие гнойно-воспалительных заболеваний различной локализации. Из многообразия видов *Corynebacterium* spp. выделяется *C. striatum* - патоген, связанный с ИСМП, раневой инфекцией, заболеваниями дыхательного тракта, бактериемией и др. Другим, наиболее распространенным представителем рода *Corynebacterium*, является *C. pseudodiphtheriticum*, о значении которого в патологии человека имеется большое количество данных. Сообщается и о возможной полезной роли этого вида коринебактерий как потенциального пробиотика и адьюванта. Учитывая филогенетическое родство этих микроорганизмов, представляет интерес исследовать структуру геномов клинических изолятов этих видов коринебактерий для характеристики их патогенного потенциала.

По данным филогенетического анализа виды *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum* формируют две высоко поддерживаемые монофилетические клады. Примечательно, что виду *C. striatum* в большей степени свойственна консервативность генома по сравнению с *C. pseudodiphtheriticum*, тогда как виду *C. pseudodiphtheriticum*, напротив, свойственно значительное разнообразие и более широкая генетическая пластичность.

При сравнительном исследовании геномов клинических штаммов *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum* обнаружено наличие у них большого количества общих генов, связанных с проявлением патогенных свойств, при отсутствии истинных генов патогенности, кодирующих выработку токсинов (дифтерийного, PLD). К числу таких генов относятся группы генов, детерминирующие процессы метаболизма железа, необходимого для выживания коринебактерий в организме человека и реализацию патогенных свойств (*dtxR*; *hmuOUV*; *mntA,B,C*; *nrdH*; *poxB*). У всех изолятов обнаружены гены, связанные с процессами формирования биопленки (*rpf2*; *dnaK*; *groLS*; *katA*; *fadD_1*). Несколько меньшим разнообразием представлены гены, связанные с адгезией и способностью персистировать в макрофагах.

Обращает на себя внимание тот факт, что геномы всех десяти исследованных клинических изолятов *C. striatum* консервативны и практически не отличаются друг от друга, что совпадает с данными филогенетического анализа. Отличия выявлены только по небольшим генам, связанным с адгезией и транспортом ионов железа в бактериальную клетку. Штаммы *C. pseudodiphtheriticum*, напротив, варьируемы по наличию различных генов патогенности в их геноме. Большинство генов, связанных с патогенностью, являются общими для *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum*. Как правило, эти гены полифункциональны и связаны не только с патогенностью, но и процессами метаболизма.

Все исследованные штаммы содержат ген *rpf2*, регулирующий переход коринебактерий от комменсализма к паразитизму. Этот ген кодирует процессы формирования биопленки, что позволяет предположить, что патогенность *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum* коррелирует с фенотипом биопленки.

Все без исключения штаммы *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum* обладают широким набором генов, обеспечивающих синтез заменимых и незаменимых аминокислот, витаминов, терпенов. Никаких отличий по этому признаку выявить не удалось среди клинических

изолятов *C. striatum* от пациентов с раневой инфекцией и патологией респираторного тракта и штаммов *C. pseudodiphtheriticum*, выделенных от практически здоровых лиц. Возможно, синтез полезных для человека веществ является важной составляющей метаболизма коринебактерий, направленной на адаптацию и выживание в организме хозяина. Наличие этих генов свидетельствует лишь о возможности продукции аминокислот, витаминов, терпенов, но не позволяет оценить ее уровень, который зависит от условий, в которых пребывают микроорганизмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным геномного анализа клинические изоляты *C. striatum* и *C. pseudodiphtheriticum* обладают патогенным потенциалом, который обусловлен их способностью к метаболизму железа, персистенции в макрофагах, адгезии, биопленкообразованию. Клиническим изолятам *C. striatum* свойственна большая консервативность генома по сравнению с *C. pseudodiphtheriticum*, характеризующимся значительным разнообразием и более широкой генетической пластичностью.



ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-9, 11-17, 19-31 см. REFERENCES)

- Харсеева Г. Г., Мангутов Э. О., Миронов А. Ю. Коринебактериозы: этиология, микробиологическая диагностика. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (1): 59-67.
- Мангутов Э. О., Харсеева Г. Г., Подойницына О. А., и др. *Corynebacterium* spp.: отличия фено- и генотипических маркеров патогенности изолятов от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта и практически здоровых лиц. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (10): 604-11.



REFERENCES

- Charalampous T., Alcolea-Medina A., Snell L.B., Williams T.G.S., Batra R., Alder C., Telatin A., Camporota L., Meadows C.I.S., Wyncoll D., et al. Evaluating the Potential for Respiratory Metagenomics to Improve Treatment of Secondary Infection and Detection of Nosocomial Transmission on Expanded COVID-19 Intensive Care Units. *Genome Med.* 2021;13:182. doi: 10.1186/s13073-021-00991-y.
- McMullen A.R., Anderson N., Wallace M.A., Shupe A., Burnham C.-A.D. When Good Bugs Go Bad: Epidemiology and Antimicrobial Resistance Profiles of *Corynebacterium striatum*, an Emerging Multidrug-Resistant, Opportunistic Pathogen. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017;61:e01111-17. doi: 10.1128/AAC.01111-17.
- Shariff M., Aditi A., Beri K. *Corynebacterium striatum*: An Emerging Respiratory Pathogen. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2018;12:581-86. doi: 10.3855/jidc.10406.
- Orosz L., Lengyel G., Makai K., Burián K. Prescription of Rifampicin for *Staphylococcus aureus* Infections Increased the Incidence of *Corynebacterium striatum* with Decreased Susceptibility to Rifampicin in a Hungarian Clinical Center. *Pathogens.* 2023;12:481. doi: 10.3390/pathogens12030481.
- Silva-Santana G., Silva C.M.F., Olivella J.G.B., Silva I.F., Fernandes L.M.O., Sued-Karam B.R., Santos C.S., Souza C., Mattos-Guaraldi A.L. Worldwide Survey of *Corynebacterium striatum* Increasingly Associated with Human Invasive Infections, Nosocomial Outbreak, and Antimicrobial Multidrug-Resistance, 1976–2020. *Arch. Microbiol.* 2021;203:1863-80. doi: 10.1007/s00203-021-02246-1.
- Söderquist B., Henningsson T., Stegger M. *Corynebacterium striatum* Prosthetic Joint Infection Successfully Treated with Long-Term Dalbavancin. *Microorganisms.* 2023;11(3):550. doi: 10.3390/microorganisms11030550.
- Marino A., Campanella E., Stracquandano S., Ceccarelli M., Zagami

- A., Nunnari G. et al. *Corynebacterium striatum* Bacteremia during SARS-CoV2 Infection: Case Report, Literature Review, and Clinical Considerations. *Infect Dis Rep*. 2022;14(3):383-90. doi: 10.3390/idr14030042.
8. Fernández Guerrero M.L., Molins A., Rey M., Romero J., Gadea I. Multidrug-Resistant *Corynebacterium striatum* Endocarditis Successfully Treated with Daptomycin. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2012;40:373–74. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.06.001.
 9. Oliva A., Belvisi V., Iannetta M., Andreoni C., Mascellino M.T., Lichtner M., Vullo V., Mastroianni C.M. Pacemaker Lead Endocarditis Due to Multidrug-Resistant *Corynebacterium striatum* Detected with Sonication of the Device. *J. Clin. Microbiol.* 2010;48:4669-71. doi: 10.1128/JCM.01532-10.
 10. Kharseeva G.G., Mangutov E.O., Mironov A. Yu. *Corynebacteriosis: etiology, microbiological diagnostics (lecture). Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (1): 59-67. (in Russ.). doi: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-59-67.
 11. Orosz L., Sókai J., Kókai D., Burián K. *Corynebacterium striatum*-Got Worse by a Pandemic? *J.Pathogens*. 2022;11(6):685. doi: 10.3390/pathogens11060685.
 12. Kang Y., Chen S., Zheng B., Du X., Li Z., Tan Z., Zhou H., Huang J., Tian L., Zhong J., et al. Epidemiological Investigation of Hospital Transmission of *Corynebacterium Striatum* Infection by Core Genome Multilocus Sequence Typing Approach. *Microbiol. Spectr.* 2023;11:e0149022. doi: 10.1128/spectrum.01490-22.
 13. Qiu J., Shi Y., Zhao F., Xu Y., Xu H., Dai Y., Cao Y. The Pan-Genomic Analysis of *Corynebacterium Striatum* Revealed Its Genetic Characteristics as an Emerging Multidrug-Resistant Pathogen. *Evol. Bioinform.* 2023; 19: 11769343231191481. doi: 10.1177/11769343231191481.
 14. De Souza C., Faria Y.V., de Oliveira Sant'Anna L., Viana V.G., Seabra S.H., de Souza M.C. et al. Biofilm production by multiresistant *Corynebacterium striatum* associated with nosocomial outbreak. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2015; 110: 242-48. doi: 10.1590/0074-02760140373.
 15. Ramos J.N., Souza C., Faria Y.V., da Silva E.C., Veras J.F.C., Baio P.V.P. et al. Bloodstream and catheter-related infections due to different clones of multidrug-resistant and biofilm producer *Corynebacterium striatum*. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):672. doi: 10.1186/s12879-019-4294-7
 16. Ozdemir S., Aydogan O., Koksak Cakirlar F. Biofilm formation and antimicrobial susceptibility of non-diphtheriae corynebacterium strains isolated from blood cultures: First report from Turkey. *Medeni. Med. J.* 2021; 36: 123-29. doi: 10.5222/MMJ.2021.60252.
 17. Jesus H. N. R., Ramos J. N., Rocha D., Alves D. A., Silva C. S., Cruz J. V.O., et al. (2022). The pan-genome of the emerging multidrug-resistant pathogen *Corynebacterium striatum*. *Funct. Integr. Genomics* 2023, 5. doi: 10.21203/rs.3.rs-1666801/v1
 18. Mangutov E.O., Kharseeva G.G., Podoyntsyna O.A., et al. *Corynebacterium* spp: differences in pheno- and genotypic markers of pathogenicity of isolates from patients with inflammatory diseases of the respiratory tract and practically healthy individuals. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (10): 604-11 (in Russ). doi org/10 51620/0869-2084-2023-68-10-604-611.
 19. Weil L.M., Williams M.M., Shirin T., et al. Investigation of a Large Diphtheria Outbreak and Cocirculation of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* Among Forcibly Displaced Myanmar Nationals, 2017-2019. *J. Infect. Dis*. 2021; 224(2): 318-25. doi:10.1093/infdis/jiaa729.
 20. Gompelmann D., Kappes J., Heussel C.P., Schnabel P.A., Herth F.J. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* als Erreger einer schwerwiegenden Pneumonie bei sekundärem Immunglobulinmangel [Corynebacterium pseudodiphtheriticum causing severe pneumonia in secondary immunoglobulin deficiency]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011;136(48):2503-06. doi:10.1055/s-0031-1297277.
 21. Souza M.C., dos Santos L.S., Sousa L.P., et al. Biofilm formation and fibrinogen and fibronectin binding activities by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* invasive strains. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015;107(6):1387-99. doi:10.1007/s10482-015-0433-3.
 22. Moyano R.O., Tonetti F.R., Fukuyama K., et al. The Respiratory Commensal Bacterium *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* as a Mucosal Adjuvant for Nasal Vaccines. *Vaccines*. 2023;11:611
 23. Ortiz Moyano R., Raya Tonetti F., Tomokiyo M., Kanmani P., Vizoso-Pinto M.G., Kim H., Quilodrán-Vega S., Melnikov V., Alvarez S., Takahashi H., Kurata S., Kitazawa H., Villena J. The Ability of Respiratory Commensal Bacteria to Beneficially Modulate the Lung Innate Immune Response Is a Strain Dependent Characteristic. *Microorganisms*. 2020;8(5):727. doi: 10.3390/microorganisms8050727.
 24. Bankevich A., Nurk S., Antipov D., et al. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J Comput Biol*. 2012; 19(5):455-77. doi: 10.1089/cmb.2012.0021
 25. Prjibelski A., Antipov D., Meleshko D., et al. Using SPAdes De Novo Assembler. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2020;70(1):e102. doi: 10.1002/cpbi.102.
 26. Gurevich A., Saveliev V., Vyahhi N., et al. QUAST: quality assessment tool for genome assemblies. *Bioinformatics*. 2013;29(8):1072-5. doi: 10.1093/bioinformatics/btt086.
 27. Page A.J., Cummins C.A., Hunt M., et al. Roary: rapid large-scale prokaryote pan genome analysis. *Bioinformatics*. 2015;31(22):3691-3. doi: 10.1093/bioinformatics/btv421.
 28. Database of virulence factors (VFDB). Available at: http://www.mgc.ac.cn/VFs/. Accessed: 21.08.2025.
 29. Seemann T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. *Bioinformatics*. 2014; 30(14):2068-9. doi: 10.1093/bioinformatics/btu153
 30. Kumar S., Stecher G., Li M., et al. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. *Mol Biol Evol*. 201835(6):1547-1549. doi: 10.1093/molbev/msy096
 31. Tamura K., Peterson D., Peterson N., et al. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol Biol Evol*. 2011;28(10):2731-9. doi: 10.1093/molbev/msr121.

ЭКОЛАБ
красота и здоровье

ЭКОФРИН

Средство для слизистой оболочки носа

Увлажняет

Защищает

Заживляет

Витамин Е

эфирное масло лимона

гиалуроновая кислота

Не имеет побочных эффектов

Выгодный объем 50 мл

Без привыкания



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

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



<https://elibrary.ru/mfkvkv>

ОСОБЕННОСТИ МИКОТИЧЕСКОЙ КОЛОНИЗАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА В КОНТЕКСТЕ АНАЛИЗА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

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

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

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

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

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

Актуальным представляется изучение особенностей микотической колонизации слизистой оболочки полости рта в контексте с анализом клинических проявлений у пациентов, пользующихся полными съёмными протезами. Выявление ведущих факторов, вызывающих развитие в полости рта кандидозного стоматита и определение их степени выраженности являются необходимым при проведении ортопедической реабилитации у пациентов для определения тактики корректирующих превентивных и лечебных мероприятий.

Цель исследования: изучить особенности микотической колонизации слизистой оболочки полости рта в контексте с анализом клинических проявлений при проведении реабилитационных мероприятий.

Материал и методы. Изучена видовая и количественной характеристики микобиоты слизистой оболочки полости рта пациентов с кандидозным стоматитом и контрольной группы с длительным сроком пользования полными съёмными пластинчатыми протезами в контексте с оценкой клинических показателей обследования при ортопедической реабилитации. Установлены особенности выраженности клинических признаков в группах обследованных пациентов при стоматологическом обследовании. Получены результаты микологического анализа биоматериала слизистой оболочки полости рта протезного ложа с видовой и количественной характеристикой идентифицированных грибов рода *Candida* вида *Candida albicans*. Определены статистически значимые различия количественного содержания дрожжеподобных грибов вида *Candida albicans* в биоматериале слизистой оболочки полости рта обследованных групп пациентов при длительной продолжительности ношения съёмных протезов.

Заключение. Полученные результаты подтверждают необходимость проведения микологического анализа биоматериала слизистой оболочки полости рта наряду с изучением клинического обследования на стоматологическом приеме пациентов в процессе реабилитации с целью осуществления профилактических мероприятий.

Ключевые слова: микобиота; слизистая оболочка полости рта; дрожжеподобные грибы; кандидозный стоматит; съёмные зубные протезы

Для цитирования: Чесноков В.А., Чеснокова М.Г., Миронов А.Ю. Особенности микотической колонизации слизистой оболочки полости рта в контексте анализа клинических проявлений при проведении реабилитационных мероприятий в ортопедической стоматологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (10): 714-718.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-714-718>

EDN: MFKVKV

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 14.05.2025

Принята к печати 20.08.2025

Опубликовано 03.10.2025

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

FEATURES OF MYCOTIC COLONIZATION OF THE ORAL MUCOSA IN THE CONTEXT OF THE ANALYSIS OF CLINICAL MANIFESTATIONS DURING REHABILITATION MEASURES IN ORTHOPEDIC DENTISTRY

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

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

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

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

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

It is relevant to study the characteristics of mycotic colonization of the oral mucosa in the context of an analysis of clinical manifestations in patients using complete removable dentures. The complex of predictors of candidal denture stomatitis in the oral cavity

includes unsatisfactory fixation and stabilization of removable orthopedic structures, poor hygienic care of the prosthesis, long-term use of prostheses, massive mycological colonization of the oral mucosa. Identification of the leading factors causing the development of candidal stomatitis in the oral cavity and determination of their severity are necessary when conducting orthopedic rehabilitation in patients to determine the tactics of corrective preventive and therapeutic measures.

Purpose of the study. To study the features of mycotic colonization of the oral mucosa in the context of the analysis of clinical manifestations during rehabilitation measures.

Material and methods. A study was conducted of the qualitative and quantitative characteristics of the mycobiota of the oral mucosa of patients with candidal stomatitis and a control group with a long period of use of complete removable plate dentures in the context of an assessment of clinical examination indicators during orthopedic rehabilitation. The features of clinical signs expression in groups of examined patients during dental examination were established.

Results. The results of mycological analysis of biomaterial of oral mucosa of prosthetic bed with qualitative and quantitative characteristics of identified yeast-like fungi of genus *Candida* of species *Candida albicans* were obtained. Statistically significant differences in the quantitative content of yeast-like fungi of the *Candida albicans* species in the biomaterial of the oral mucosa of the examined groups of patients with long-term wearing of removable dentures were determined.

Conclusion. The obtained results confirm the need for mycological analysis of the biomaterial of the oral mucosa along with the study of clinical examination at the dental appointment of patients during the rehabilitation process in order to implement preventive measures.

Key words: mycobiota; oral mucosa; yeast-like fungi; candidal stomatitis; removable dentures

For citation: Chesnokov V.A., Chesnokova M.G., Mironov A. Yu. Peculiarities of mycotic colonization of the oral mucosa in the context of the analysis of clinical manifestations during rehabilitation measures in orthopedic dentistry. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (10): 714-718 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-714-718>
EDN: MFKVKV

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

Information about authors:

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

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

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

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 14.07.2025

Accepted 20.08.2025

Published 00.10.2025

Представляется актуальным изучение особенностей микотической колонизации слизистой оболочки полости рта в контексте с анализом клинических проявлений у пациентов, пользующихся полными съёмными протезами *Candida*-ассоциированный стоматит или протезный стоматит, связанный с протезированием, является распространенным воспалением слизистой оболочки полости рта, встречающимся в ортопедической стоматологии [1,2]. К комплексу предикторов кандидозного протезного стоматита в полости рта относятся неудовлетворительные фиксация и стабилизация съёмных ортопедических конструкций, плохой гигиенический уход за протезом, длительное использование протезов, массивная микологическая колонизация слизистой оболочки полости рта [3,4]. Хронический атрофический кандидоз является наиболее распространённой формой кандидоза полости рта. Основной локализацией грибов в полости рта у протезированных пациентов являются задняя поверхность языка и складки слизистой оболочки [5,6]. Этиологическим фактором развития протезного стоматита являются грибы рода *Candida*. Гидрофобная особенность характеристики поверхности базиса акрилового протеза играет важную роль в процессах адгезии, колонизации и формировании микологических биоплёнок биотопы слизистой оболочки полости рта. К факторам патогенности грибов относят адгезины (маннанопротеины), протеиназы, способствующие развитию инвазивного кандидоза, фосфолипазы (А, В, С, лизофосфолипаза, лизофосфолипаза-трансациллаза), разрушающие мембраны клеток и участвующие в переносе [7,8]. Установлена изменчивость грибов, обу-

словленная воздействием факторов внешней среды, отмечаются изменения в структуре клеточной стенки при смене фаз роста, что характеризует лабильность антигенной структуры и факторов патогенности грибов. Высокая степень изменчивости и адаптации грибов детерминирована отдельными генами. Биопотенциал грибов включает продукцию ферментов, воздействующих на кератин, белки, жиры, углеводы с образованием органических кислот, что способствует снижению pH, повреждению структуры протезного материала, изменению его физико-химических свойств и развитию дальнейшей биодegradации [9 - 11].

Преобладание *Candida albicans* на слизистых оболочках обусловлено активной адгезией дрожжевых клеток к эпителию и активизируется при оптимальных для развития условиях в полости рта. Колонизация слизистой оболочки полости рта грибами возрастает при сопутствующей патологии, механической травме, ношении протезов, пожилом возрасте, иммунокомпрометированности, гормоно- и антибиотикотерапии, снижении значения pH слюны, увеличении концентрации глюкозы в слюне, курении, пищевом дефиците [12,13].

При внедрении в ткани клетки грибов трансформируются в тканевую форму с характерным уменьшением толщины клеточной стенки и утратой мощного прозрачного слоя типичного для дрожжевой фазы [14-16]. Наличие грибов рода *Candida* в составе биоплёнки обуславливает рецидивный, затяжной и устойчивый к традиционной терапии характер течения воспалительного процесса. Находясь в биоплёнке, грибы наиболее защищены от действия антифунгальных препаратов [17,18].

Проведённый анализ морфологических вариантов сформированных биоплёнок клинических штаммов грибов *Candida albicans* на образцах базисных пластмасс горячего типа полимеризации с применением сканирующей электронной микроскопии и лазерной интерференционной микроскопии подтверждает формирование мощной биоплёнки клинических штаммов грибов: установлены особенности топографической поверхности, морфоваров биоплёнки, внешний вид и плотность биоплёнки, характер трещин [19]. Выявление ведущих факторов, вызывающих развитие в полости рта кандидозного стоматита и определение степени их выраженности являются необходимым при проведении ортопедической реабилитации у пациентов для определения тактики корректирующих превентивных и лечебных мероприятий. Критерии диагностики кандидоза слизистой оболочки полости рта включают характерные клинические изменения слизистой полости рта и данные количественного определения содержания в биоматериале грибов *C. albicans*.

Актуальным является проведение анализа микобиоты слизистой оболочки протезного ложа под базисом съёмной конструкции зубного протеза в контексте с определением характера выраженности клинических проявлений кандидозного стоматита у пациентов при длительном сроке пользования полными съёмными протезами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучение особенностей микотической колонизации слизистой оболочки полости рта в контексте с анализом клинических проявлений при проведении реабилитационных мероприятий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследование проведено на стоматологическом приёме пациентов с диагнозом по МКБ-10 K00.01 «полная адентия», обратившихся по поводу полного отсутствия зубов на обеих челюстях, в возрасте от 60 до 75 лет с длительным сроком пользования съёмными протезами. Из них выделены: 1-я группа - 47 пациентов, имеющих клинические признаки кандидозного стоматита, 2-я группа (контрольная) - 51 пациент без клинических признаков кандидозного стоматита. Диагноз кандидоза слизистой оболочки полости рта подтверждён клинически и лабораторно.

Критерии включения пациентов в группы исследования: возраст от 60 до 75 лет; полное отсутствие зубов на обеих челюстях; проведение протезирования полными съёмными протезами из акриловых материалов; комплаентность в проведении диагностических и лечебных процедур, информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Пациенты группы исследования не имели различий по сравниваемым параметрам: возрасту, гендерной структуре, наличию тех или иных сопутствующих заболеваний, типу протеза, удельному весу комплаентных (правильно эксплуатирующих протез и соблюдающих гигиену) пациентов.

На стоматологическом приёме проводили осмотр состояния слизистой оболочки полости рта, увлажнённости и цвет, сохранность (наличие изъязвлений, пролежней, странгуляционных полос от давления протезом). При микологическом исследовании биоматериал сеяли на питательную среду Сабуро. Видовую идентификацию клинических изолятов грибов рода

Candida осуществляли с применением селективной питательной среды Кандиселект и использованием тест-системы Ауксоколор. Количественное содержание грибов рода *Candida* выражали через десятичный логарифм величины выросших колоний (lg КОЕ/мл).

Биометрический анализ проведён с использованием пакетов Statistica 6.0, БИОСТАТИСТИКА. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принят равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по трём уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведённый анализ клинических проявлений у обследованных пациентов показал различный характер их выраженности в группах. Следует отметить отсутствие при обследовании пациентов травматических повреждений слизистой оболочки, эрозий, пролежней.

Установлено, что в 1-й группе пациентов наиболее часто встречалась в отличие от 2-й (контрольной) группы такая сопутствующая патология, как заболевания желудочно-кишечного тракта (соответственно, 26,6% и 28,9% случаев), сахарный диабет - соответственно, 6,7% и 8,9%.

В 1-й группе обследования 29,41% пациентов обратились по причине изготовления нового протеза, в связи с поломкой протеза (для починки) - 27,59%, при значительном количестве случаев обращения по поводу коррекции протеза - 22,22%. Во 2-й группе обследованных ведущими являлись причины: изготовление нового протеза - 33,33%; поломка протеза (для починки) - 31,03%.

Наличие «заед» регистрировали при осмотре преимущественно в 1-й группе обследования в 34,04% случаев, в группе контроля признак регистрировали реже - в 15,69% случаев. Признак гиперемии слизистой оболочки отмечен в 1-й группе в преобладающем числе случаев 44,68% в сравнении со 2-й (контрольной) группой - 33,3% случаев. Пигментация поверхности протеза отмечена преимущественно в 1-й группе пациентов с кандидозным стоматитом - в 70,21% случаев в сравнении со 2-й группой (41,18%) случаев (рис. 1). Аналогичную тенденцию наблюдали при изучении признака наличия налёта на поверхности протеза, показатель в группах составил, соответственно 72,34% и 49,02% случаев. Наличие налёта на языке, на слизистой оболочке под протезом регистрировали в группах обследования, соответственно в 46,80%, 29,41% и 65,96%, 31,37% случаев. Изучение других клинических показателей при проведении стоматологического осмотра полости рта: сухость слизистой оболочки рта, повреждение протеза, отсутствие достаточной фиксации протеза, его балансирование, странгуляционная полоса по границе протеза, отёк слизистой оболочки под протезом, не установило статистических различий в 1-й и 2-й группах обследования.

Проведённые микологические исследования биоматериала, полученного с протезного ложа слизистой оболочки полости рта пациентов обследованных групп показали особенности видовой и количественной характеристики микобиоценоза.

При обследовании пациентов 1-й группы с кандидозным стоматитом со слизистой оболочки протезного ложа полости рта выделены и идентифицированы

грибы *C.albicans* в 100,0% случаев, при среднем содержании $7,62 \pm 0,07$ КОЕ/мл, медиана 8,0, P 10,00-7,00, P 90,00-8,00 КОЕ/мл.

Микологический анализ биоматериала со слизистой оболочки позволил идентифицировать грибы *C.albicans* в 43,14% случаев при содержании $5,59 \pm 0,1$ КОЕ/мл, медиана 6,0, P 10,00-5,00, P 90,00-6,00 КОЕ/мл (рис. 2).

Во 2-й (контрольной) группе обследованных пациентов в сравнении с 1-й группой пациентов с кандидозным стоматитом регистрировали более низкую концентрацию грибов *C.albicans* ($T=0,00$, $Z=4,014509$; $p=0,000060$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведён анализ выявления грибов *C.albicans* с установлением видовой и количественной характеристики в группах пациентов с длительной продолжительностью ношения полных съёмных пластиночных протезов. Зарегистрирована массивная микологическая колонизация слизистой оболочки полости рта у пациентов 1-й группы с кандидозным стоматитом. Определены статистически значимые различия количественного содержания грибов *C.albicans* в биоматериале слизистой оболочки полости рта обследованных групп пациентов при длительной продолжительности ношения съёмных протезов. При стоматологическом обследовании общими клиническими проявлениями в группах являлись следующие показатели: сухость слизистой оболочки рта, повреждение протеза, отсутствие достаточной фиксации протеза, его балансирование, странгуляционная полоса по границе протеза, отёк слизистой оболочки под протезом, что можно объяснить длительным сроком ношения съёмных ортопедических конструкций. Выявлены ведущие клинические проявления в полости рта в 1-й группе пациентов с кандидозным стоматитом - гиперемия слизистой оболочки, наличие «заед», пигментация поверхности протеза, наличие налёта на языке и поверхности протеза, на слизистой оболочке под протезом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают необходимость проведения микологического анализа биоматериала слизистой оболочки полости рта наряду с проведением клинического обследования на стоматологическом приёме пациентов в процессе реабилитации с целью осуществления профилактических мероприятий.

Проведённые исследования подтверждают актуальность действия ведущих факторов развития воспалительного процесса в полости рта - неудовлетворительные фиксация и стабилизация съёмных ортопедических конструкций, плохой гигиенический уход за протезом, длительное использование протезов, массивная микологическая колонизация слизистой оболочки полости рта. При проведении ортопедической реабилитации пациентов с кандидозным стоматитом важное значение приобретает осуществление микологического исследования с учётом видового и количественного анализа грибов рода *Candida* для коррекции ортопедического лечения.



Рис. 1. Полные съёмные пластиночные протезы со сроком ношения более 5 лет. Выраженная пигментация поверхности протеза.

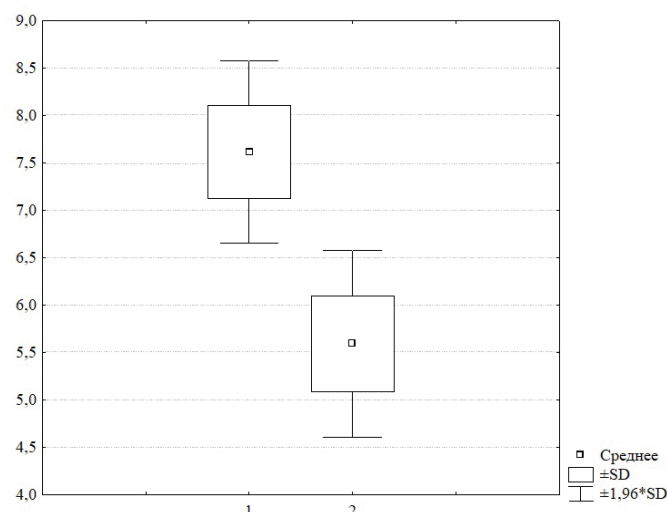


Рис.2 Уровень содержания грибов *Candida albicans* на слизистой оболочке протезного ложа полости рта пациентов 1-й и 2-й групп. По оси абсцисс - группы обследованных пациентов (1,2), по оси ординат - концентрация выявленных микроорганизмов, десятичный логарифм величины выросших колоний (lgKOE/мл).

- топедическом лечении съёмными зубными протезами. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2022; 21(1): 16-20.
- Керимханов К.А., Беделов Н.Н., Иорданишвили А.К. Протезный стоматит: лечение и профилактика. *Медицинский алфавит*. 2024;18: 25-8.
- Перемышленко А.С., Иорданишвили А.К., Беделов Н.Н., Керимханов К.А. Возможности коррекции реакции слизистой оболочки рта на съёмные зубные протезы. *Институт стоматологии*. 2023; 100(3): 27-9.
- Комарова Ю.Н., Каливградиян Э.С. Полимеры стоматологического назначения. *Современная ортопедическая стоматология*. 2020; 33/34:6-22.
- Ершов К.А., Севбитов А.В., Шакарьянц А.А., Дорофеев А.Е. Анализ качества жизни пациентов пожилого возраста со съёмными ортопедическими конструкциями на этапе реабилитации. *Российский стоматологический журнал*. 2017; 21(5): 285-7.
- Чесноков В.А., Чеснокова М.Г. Микобиота слизистой оболочки полости рта и поверхности съёмных акриловых пластиночных протезов при ортопедической реабилитации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(2): 126-8.
- Чесноков В.А., Чеснокова М.Г., Миронов А.Ю., Рогачев Е.А. Анализ рельефа поверхности базисного материала съёмных



ЛИТЕРАТУРА (пп. 14-18 см. REFERENCES)

- Вечеркина Ж.В., Чиркова Н.В., Андреева Е.А., Дронов Д.В., Гуров Д.В. Совершенствование профилактического обеспечения при ор-

зубных протезов с помощью сканирующей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии в динамике проведения ортопедической реабилитации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025;70(5): 352-8.

8. Чесноков В.А., Чеснокова М.Г., Миронов А.Ю., Турчанинов Д.В., Крига А.С. Байесовские подходы к определению кариесогенных стрептококков в зубной бляшке у детей с дистальной окклюзией при ортодонтическом лечении. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;8: 54-8.
9. Миронов А.Ю., Шепелин И.А. Биоплёнки: Справочник бактериолога. М.: ООО «Типография-Копиринг»; 2021.
10. Харсеева Г.Г., Фролова Я.Н., Миронов А.Ю. Биоплёнки патогенных бактерий: биологические свойства и роль в хронизации инфекционного процесса. *Успехи современной биологии*. 2015; 135(4): 346-54.
11. Чеснокова М.Г., Чесноков В.А., Миронов А.Ю. Оценка поверхности биоплёнки клинических штаммов дрожжеподобных грибов на зубных протезах с применением сканирующей электронной микроскопии и лазерной интерференционной микроскопии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (6): 278-85.
12. Чеснокова М.Г., Чесноков В.А., Миронов А.Ю. Применение сканирующей электронной микроскопии с целью изучения биоплёнок *Candida albicans* на поверхности базисных пластмасс съёмных ортопедических конструкций. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(5): 308-13.
13. Чеснокова М.Г., Чесноков В.А., Миронов А.Ю., Блесман А.И., Полонянкин Д.А. Анализ микрорельефа биоплёнки грибов *Candida albicans* базисных пластмасс методом лазерной модуляционной интерференционной микроскопии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(7): 407-13.
19. Чеснокова М.Г., Чесноков В.А., Жеребцов В.В., Миронов А.Ю. Анализ состояния слизистой оболочки полости рта пациентов с кандидозным стоматитом и микробиома поверхности съёмных зубных протезов при ортопедической реабилитации *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (12): 693-9.



REFERENCES

1. Vecherkina Zh.V., Chirkova N.V., Andreeva E.A., Dronov D.V., Gurov D.V. Improving preventive care in orthopedic treatment with removable dentures. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2022; 21(1): 16-20. (in Russian)
2. Kerimhanov K.A., Bedelov N.N., Iordanishvili A.K. Denture stomatitis: treatment and prevention. *Meditinskii al'favit*. 2024; 18: 25-8. (in Russian)
3. Peremyshlenko A.S., Iordanishvili A.K., Bedelov N.N., Kerimhanov K.A. Possibilities for correcting the reaction of the oral mucosa to removable dentures. *Institut stomatologii*. 2023; 100(3): 27-9. (in Russian)
4. Komarova Yu.N., Kalivradzhiani E.S. Polymers for dental purposes. *Sovremennaya ortopedicheskaya stomatologiya*. 2020; 33/34:6-22. (in Russian)
5. Ershov K.A., Sevbitov A.V., Shakar'yanc A.A., Dorofeev. Analysis of the quality of life of elderly patients with removable orthopedic structures at the rehabilitation stage. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2017; 21(5): 285-7. (in Russian)
6. Chesnokov V.A., Chesnokova M.G. Mycobiota of the oral mucosa and the surface of removable acrylic laminar prostheses for orthopedic rehabilitation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016; 61(2): 126-8. (in Russian)
7. Chesnokov V.A., Chesnokova M.G., Mironov A.Yu., Rogachev E.A. Analysis of the surface relief of the base material of removable dentures using scanning electron microscopy and atomic force microscopy in the dynamics of orthopedic rehabilitation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60(3): 55-8. (in Russian)
8. Chesnokov V.A., Chesnokova G., Mironov A.Yu., Turchaninov D.V., Kriga A.S. Bayesian approaches to the determination of cariogenic streptococci in dental plaque in children with distal occlusion during orthodontic treatment. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2013; 8: 54-8. (in Russian)
9. Mironov A.Yu., Shepelin I.A. Biofilms: A Bacteriologist's Handbook. Moscow: ООО «Типография-Копиринг»; 2021. (in Russian)
10. Kharsheeva G.G., Frolova Ya.N., Mironov A.Yu. Biofilms of pathogenic bacteria: biological properties and role in the chronicity of the infectious process. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2015; 135(4): 346-54. (in Russian)
11. Chesnokova M.G., Chesnokov V.A., Mironov A.Yu. Evaluation of the biofilm surface of clinical strains of yeast-like fungi on dentures using scanning electron microscopy and laser interference microscopy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69(6): 278-85. (in Russian)
12. Chesnokova M.G., Chesnokov V.A., Mironov A.Yu. Application of scanning electron microscopy to study the biofilms of *Candida albicans* on the surface of base plastics of removable orthopedic structures. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019; 64(5): 308-13. (in Russian)
13. Chesnokova M.G., Chesnokov V.A., Mironov A.Yu., Blesman A.I., Polonyankin D.A. Analysis of the microrelief of the *Candida albicans* biofilm of base plastics using laser modulation interference microscopy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(7): 407-13. (in Russian)
14. Caballero K.P., Karel S.F., Register R.A. Biosynthesis, and characterization of hydroxybutyrate-hydroxycaproate copolymers. *International journal of biological macromolecules*. 1995; 17: 86-92.
15. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms clinically relevant microorganisms. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15(2): 167-93.
16. Rimondini L., Fare S., Brambilla E. The effect of surface roughness on early *in vivo* plaque colonization on titanium. *J. Periodontol.* 1997; 68: 556.
17. Rimondini L., Cerroni L., Carrassi A., Torricelli P. Bacterial colonization of zirconia ceramic surfaces: an *in vitro* and an *in vivo* study. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants*. 2002; 17: 793-8.
18. Quirynen M., Bollen C.M. The influence of surface roughness and surface-free energy on supra- and subgingival plaque formation in man. *J. Clin. Periodontol.* 1995; 22: 1-14.
19. Chesnokova M.G., Chesnokov V.A., Zherebtsov V.V., Mironov A.Yu. Analysis of the state of the oral mucosa of patients with candidal stomatitis and the microbiome of the surface of removable dentures during orthopedic rehabilitation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69(12): 693-9. (in Russian)

реклама

КОЛЛАГЕН АРТРО



ЭКОлаб
Коллаген Артро
ЭКОлаб

Содержит
уменьшенную
ощущения дискомфорта
в области суставов

Поддерживает подвижность
костей и суставов

Благотворно влияет на состояние
опорно-двигательного аппарата

Способствует укреплению костей
и улучшению суставов

**покупайте
на маркетплейсах**

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



АО «ЭКОлаб»
143300, Московская обл., г. Пущино, Покровский, ул. Бульварный, д.1
ИНН 50/0202078, ОГРН 10350070959

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

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



<https://elibrary.ru/ejwlnz>

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ КОКЛЮША В ПЕРИОД 2018-2024 ГОДОВ

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

²ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава
России, 117997, Москва, Россия;

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

Представлен анализ состояния и динамики клинической лабораторной диагностики коклюша в России за период 2018-2024 годов. За данный период отмечался подъем заболеваемости коклюшем в 2019 году и резкий рост заболеваемости в 2023-2024 годах.

Цель: анализ состояния и динамики клинической лабораторной диагностики коклюша в России за период 2018-2024 годов.

Материал и методы. Использованы аналитические материалы в виде анкет-опросников, собранные из субъектов РФ в рамках работы Референс-центра по мониторингу за коклюшем ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора.

Результаты и обсуждение. За период 2018-2024 годов проведено около миллиона исследований, большая часть которых проведена в 2023-2024 годах. Произошел значительный сдвиг в сторону применения ПЦР-диагностики, ставшей ведущим методом клинической лабораторной диагностики благодаря высокой чувствительности и оперативности: в 2023 году ПЦР использована в 59,3% случаев, в 2024 году - 52,9%, а доля серологических методов значительно сократилась. ПЦР позволила повысить уровень лабораторного подтверждения диагноза коклюша до 98,5% в 2024 году. Этиологическая структура возбудителей коклюша за период подъема заболеваемости представлена в основном *B. pertussis* (89-99%), но в последние годы увеличилась доля *B. parapertussis* и *B. bronchiseptica*, отмечены случаи ко-инфекций, способствующих тяжелому течению болезни. Анализ методов клинической лабораторной диагностики показал необходимость применения современного стандартизированного ИФА для серологической диагностики, подтверждает эффективность и высокую чувствительность современных ПЦР-наборов. Бактериологический метод остается менее применяемым из-за трудоемкости.

Заключение. Для эффективной диагностики коклюшной инфекции рационально использовать ПЦР как наиболее чувствительный и быстрый метод клинической лабораторной диагностики, превосходящий бактериологический метод.

Ключевые слова: коклюш; клиническая лабораторная диагностика; бактериологическая диагностика; ПЦР-диагностика; серологическая диагностика; иммуноферментный анализ

Для цитирования: Андриевская И.Ю., Пименова А.С., Гадуа Н.Т., Леонова М.А., Чагина И.А., Борисова О.Ю., Миронов А.Ю., Кафарская Л.И. Оценка эффективности лабораторных методов диагностики коклюша в период 2018-2024 годов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (10): 719-724.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-719-724>

EDN: EJWLNZ

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Поступила 25.06.2025

Принята к печати 31.08.2025

Опубликовано 03.10.2025

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

ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF CLINICAL LABORATORY METHODS FOR DIAGNOSTICS OF WHOOPIING COUGH IN THE PERIOD 2018-2024

¹G.N. Gabrichevsky research institute for epidemiologyµbiology, 125212, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian national research medical university, 117997, Moscow, Russia;

³Federal clinical center for specialized medical care and medical technologies of the FMBA of Russia, 115682, Moscow, Russia

The article presents an analysis of the state and dynamics of laboratory diagnostics of whooping cough in Russia for the period 2018-2024. During this period, there was an increase in the incidence of pertussis in 2019 and a sharp increase in the incidence in 2023-2024.

Objective. Analyze the state and dynamics of laboratory diagnostics of whooping cough in Russia for the period 2018-2024.

Material and methods. The work uses analytical materials in the form of questionnaires collected from the subjects of the Russian Federation within the framework of the work of the Reference Center for monitoring whooping cough of the G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology & microbiology.

Results and discussion. For the period 2018-2024 about a million studies were conducted during this period, most of which were conducted in 2023-2024. There was a significant shift towards the use of PCR diagnostics, which became the dominant method due to its high sensitivity and efficiency: in 2023, PCR was used in 59.3% of cases, and in 2024 - 52.9%, while the share of serological methods decreased significantly. PCR made it possible to increase the level of laboratory confirmation of the diagnosis of whooping cough to 98.5% in 2024. The etiological structure of whooping cough pathogens during the period of increased incidence was represented mainly by *B. pertussis* (89-99%), but in recent years the proportion of *B. parapertussis* and *B. bronchiseptica* has increased, and cases

of co-infections have been noted, contributing to the severe course of the disease. Analysis of the methods showed the need to use modern standardized ELISA for serological diagnostics, and also confirms the effectiveness and high sensitivity of modern PCR kits. The bacteriological method remains less used due to its labor intensity.

Conclusion. For effective diagnosis of whooping cough infection, it is rational to use PCR as the most sensitive and rapid method, superior to the bacteriological method.

Key words: whooping cough; clinical laboratory diagnostics; bacteriological diagnostics; PCR diagnostics; serological diagnostics; ELISA

For citation: Andrievskaya I.Yu., Pimenova A.S., Gadua N.T., Leonova M.A., Chagina I.A., Borisova O.Yu., Mironov A.Yu., Kafarskaya L.I. Assessment of the efficiency of clinical laboratory methods for diagnostics of whooping cough in the period 2018-2024. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (10): 719-724 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-719-724>

EDN: EJWLNZ

For correspondence: Olga Y. Borisova, Dr. Sci. Med., Professor, Director of G. N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: olgborisova@mail.ru

Information about authors:

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 ;
Leonova M.A.,	https://orcid.org/0009-0006-4376-1119 ;
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 ;
Kafarskaya L.I.,	https://orcid.org/0000-0002-5488-5786 .

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

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

Received 25.06.2025

Accepted 31.08.2025

Published 00.10.2025

ВВЕДЕНИЕ

Коклюш остается одной из актуальных инфекционных патологий дыхательных путей, особенно среди детского населения, что обуславливает необходимость точной и своевременной диагностики. Лабораторные методы играют ключевую роль в подтверждении диагноза и дифференциации заболевания, что оказывает существенное влияние на эффективность лечения и эпидемиологический контроль. Современные диагностические подходы включают бактериологический, молекулярно-генетический (полимеразная цепная реакция (ПЦР)) и серологический методы, каждый из которых имеет свои преимущества и ограничения в зависимости от периода заболевания и состояния пациента. Применение молекулярно-генетических технологий способствует повышению чувствительности и специфичности выявления возбудителя, что значительно расширяет диагностические возможности [1-4].

За период 2018-2024 годов на территории России происходили значительные изменения в использовании методов клинической лабораторной диагностики коклюша, с заметным переходом от преимущественно серологического метода к более современным и информативным подходам, таким как ПЦР, позволяющей повысить точность и оперативность выявления возбудителя *B. pertussis*. В периоды подъема заболеваемости возрастает роль ПЦР, которая значительно превосходит бактериологический метод по эффективности детекции возбудителя. При этом лабораторное подтверждение

диагноза особенно важно для оценки эпидемиологической обстановки и выявления источников возбудителя инфекции в разных возрастных группах. Анализ динамики применения различных методов в указанный период демонстрирует рост объема исследований, увеличение доли ПЦР-диагностики и улучшение лабораторного подтверждения клинических случаев коклюша. Учитывая высокий уровень заболеваемости у детей, включая грудной возраст, и риски развития осложнений, анализ лабораторных данных становится ключевым элементом в эпидемиологическом контроле заболевания [1, 6].

Проведение комплексной клинической лабораторной диагностики коклюша является необходимым и актуальным инструментом в период подъема заболеваемости для эффективного мониторинга и противодействия заболеванию.

ЦЕЛЬ: анализ состояния и динамики клинической лабораторной диагностики коклюша в России за период 2018-2024 годов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы аналитические материалы в виде анкет-опросников, собранные из субъектов РФ в рамках работы Референс-центра по мониторингу за коклюшем ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора согласно Приказа Роспотребнадзора¹, «Положения об эпидемиологическом мониторинге»² и Методических указаний МУ 3.1.2.4066-24³.

¹Приказ Роспотребнадзора от 01.12.2017 г. № 1116 «О совершенствовании системы мониторинга, лабораторной диагностики инфекционных и паразитарных болезней и индикации ПБА в Российской Федерации». https://www.rospotrebнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=9445. «Положение об эпидемиологическом мониторинге за инфекционными и паразитарными болезнями» утверждённое руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 28.11.2023 от 29.11.2023 г. № 02/20475-2-23-27.

³Методические указания МУ 3.1.2.4066-24 «Эпидемиологический надзор за коклюшной инфекцией» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 28 сентября 2024 г.). <https://legalacts.ru/doc/mu-3124066-24-312-infektsiiydykhatelynykhputei-epidemiologicheskii-nadzor-za/>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа полученных данных установлено, что за период с 2018 по 2024 годы проведено 970 528 исследований на коклюшную инфекцию, из них большее количество 49,8% (95% ДИ: 49,7-49,9) исследований проведено в 2024 году, что в 1,9 раз больше, чем в 2023 году (рис. 1). В 2024 году 83,1% больных обследованы в первые две недели заболевания, что позволило своевременно выявить возбудителя заболевания и начать адекватное лечение. Своевременная диагностика значительно снижает риск распространения возбудителя инфекции и развития тяжелых осложнений.

Анализ динамики применения трёх методов клинической лабораторной диагностики коклюша с диагностической целью за период 2018-2022 годов показал преимущественное использование серодиагностики, доля которой составила 41,5% (95% ДИ: 41,2-41,7). В то же время бактериологическая диагностика применялась в 31,4% (95% ДИ: 31,2-31,6) случаев, ПЦР - в 27,1% (95% ДИ: 26,9-27,3) исследований. В 2023 году ПЦР-диагностика стала ведущим методом клинической лабораторной диагностики, используемым в 59,3% (95% ДИ: 59,0-59,5) случаев, при этом количество серологических исследований значительно сократилось до 22% (95% ДИ: 21,8-22,2). В 2024 году ПЦР оставалась наиболее востребованным методом клинической лабораторной диагностики и применялась в 52,9% (95% ДИ: 52,7-53,1) случаев (рис. 2).

По эпидемиологическим показаниям в 2018-2019 годах в основном применялись бактериологическая и серологическая диагностика, доли которых составили 48,2% (95% ДИ: 47,2-48,9) и 32,9% (95% ДИ: 32,1-33,7)

соответственно. ПЦР использована только в 19,1% (95% ДИ: 18,4-19,8) случаев. В 2021 году наблюдалось значительное увеличение доли ПЦР-диагностики до 57,8% (95% ДИ: 57,1-58,5). В период резкого подъема заболеваемости коклюшем 2023-2024 годов при проведении исследований по эпидемиологическим показаниям ПЦР оставалась ведущим методом клинической лабораторной диагностики, применяемым в 59,6% (95% ДИ: 59,4-59,9) случаев, тогда как бактериологическая диагностика использована в 30,9% (95% ДИ: 30,6-31,1), серологическая - лишь в 9,5% (95% ДИ: 9,3-9,7) случаев.

В 2023 году подтверждение диагноза с использованием методов клинической лабораторной диагностики составило 95,4% (95% ДИ: 95,1-95,7), при этом 4,6% (95% ДИ: 4,4-4,9) диагнозов установлено без лабораторного подтверждения. В 2024 году в Российской Федерации наблюдалось увеличение доли лабораторно подтверждённых диагнозов коклюша, достигшей 98,5% (95% ДИ: 98,4-98,7), сократилась доля диагнозов без лабораторного подтверждения до 1,5% (рис. 3).

Этиологическая структура возбудителей коклюша в

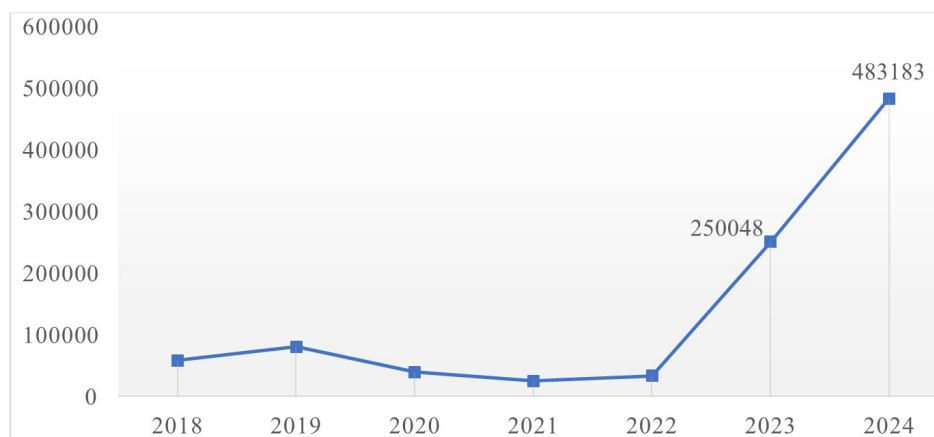


Рис. 1. Количество проведенных исследований при обследовании с подозрением на коклюш.

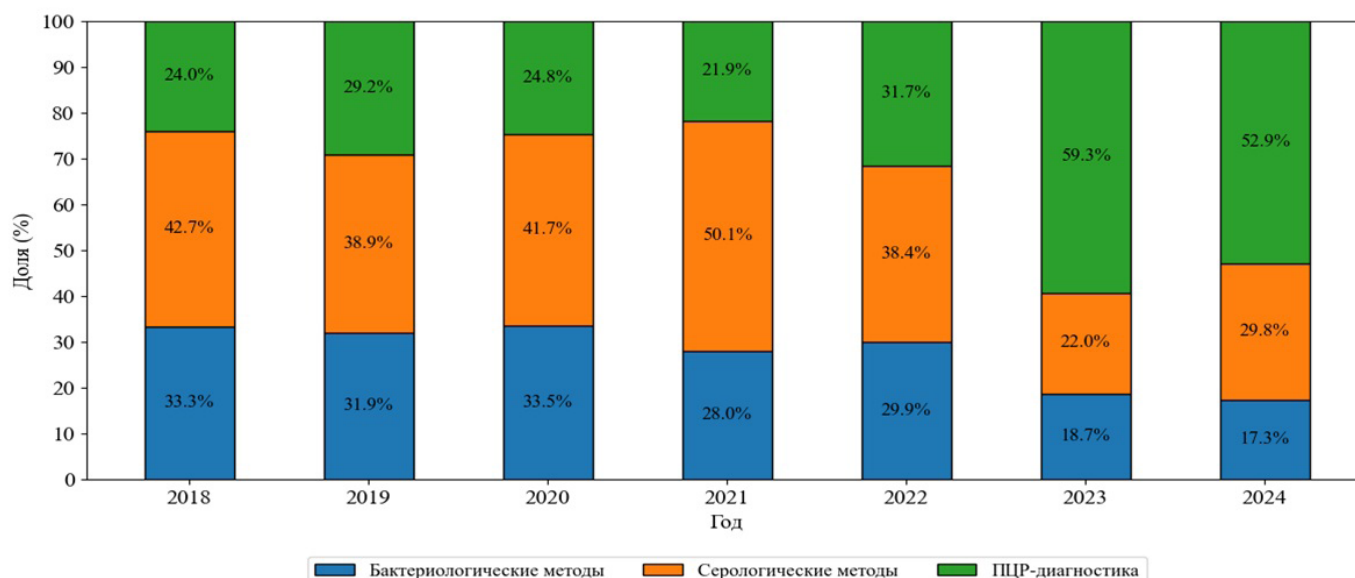


Рис. 2. Удельный вес использования различных методов клинической лабораторной диагностики с диагностической целью.

период подъёма заболеваемости в 2023-2024 годах с учётом трёх методов клинической лабораторной диагностики характеризовалась следующими показателями. В 2023 году доминировала *B. pertussis*, выявляемая в 98,7% случаев (95% ДИ: 98,1-99,0), тогда как доли *B. paraptussis*, *B. bronchiseptica* и *B. holmesii* составляли соответственно 0,8% (95% ДИ: 0,5-1,3), 0,3% (95% ДИ: 0,1-0,6) и 0,3% (95% ДИ: 0,1-0,6). В 2024 году наблюдалось увеличение доли выявления *B. paraptussis* до 7,1% (95% ДИ: 6,4-7,8) и *B. bronchiseptica* до 3,7% (95% ДИ: 3,2-4,2), при этом частота выявления *B. pertussis* снизилась до 89,2% (95% ДИ: 88,3-89,9), а *B. holmesii* - до 0,1% (95% ДИ: 0,02-0,2). Данные изменения свидетельствуют об изменении этиологической структуры возбудителей коклюша в рассматриваемый период (рис. 4).

Отмечены случаи ко-инфекции *B. pertussis* + *B. paraptussis* - на двух территориях, *B. pertussis* + *B. bronchiseptica* - на трех территориях. В последних случаях наличие ко-инфекции привело к утяжелению клинической картины заболевания с развитием бронхопневмоний [5].

Серологическая диагностика коклюша в Российской Федерации за анализируемый период использована на 90,8% территорий для проведения 42 145 исследований с диагностической целью и 4153 исследований по эпидемиологическим показаниям. Анализ удельного веса применения серодиагностики при подтверждении диагноза показал, что данный метод применён на 12,7% территорий для подтверждения более 70% диагнозов, на 10,1% территорий - для подтверждения от 50% до 70% диагнозов, на 32,9% территорий - для подтверждения менее 15% диагнозов. На некоторых территориях серодиагностика обеспечивала подтверждение более 84% случаев коклюша. Серодиагностика позволяет подтвердить диагноз коклюша не ранее третьей недели заболевания, то есть ретроспективно.

Согласно нормативной и методической документации, до 2021 года в Российской Федерации для проведения серологической диагностики регламентированы: реакция агглютинации (РА), реакции пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноферментный анализ (ИФА). С 2021 года для диагностических целей рекомендуется использовать исключительно ИФА. Анализ применения методов серодиагностики в 2023 году показал, что лишь 61,0% исследований выполнены с использованием ИФА, в то время как 39,0% приходилось на нерегламентированные методы РА и РПГА. В 2024 году наблюдалось положительное изменение: доля использования ИФА с диагностической целью возросла до 89,5% (95% ДИ: 89,3-89,7) (рис. 5).

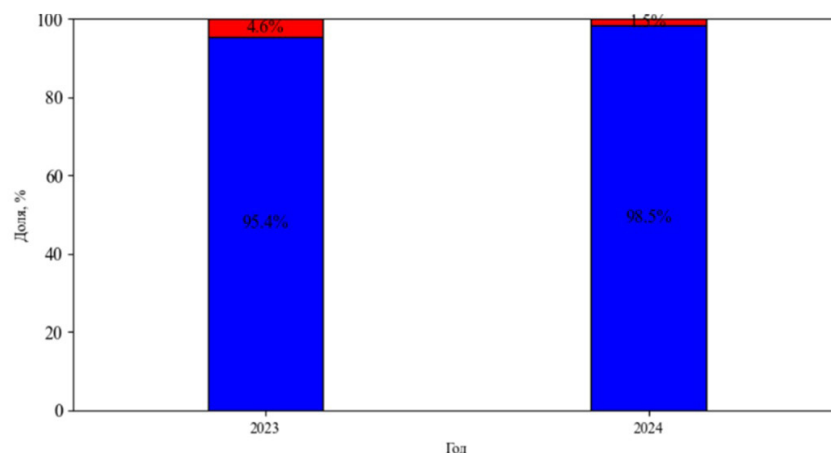


Рис. 3. Лабораторное подтверждение диагноза коклюш в Российской Федерации в 2023 и 2024 году.

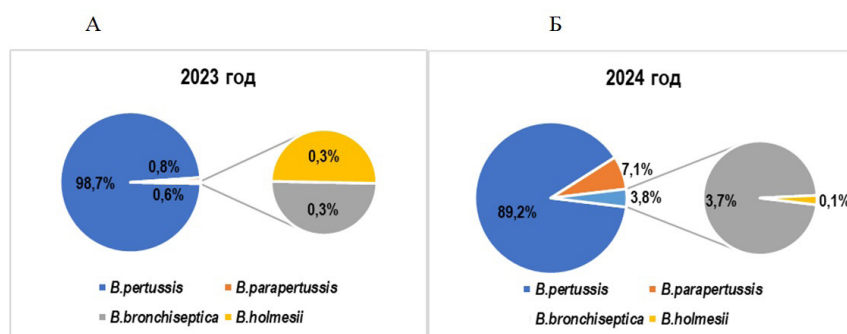


Рис. 4. Этиологическая структура возбудителей коклюша. А - в 2023 году, Б - в 2024 году.

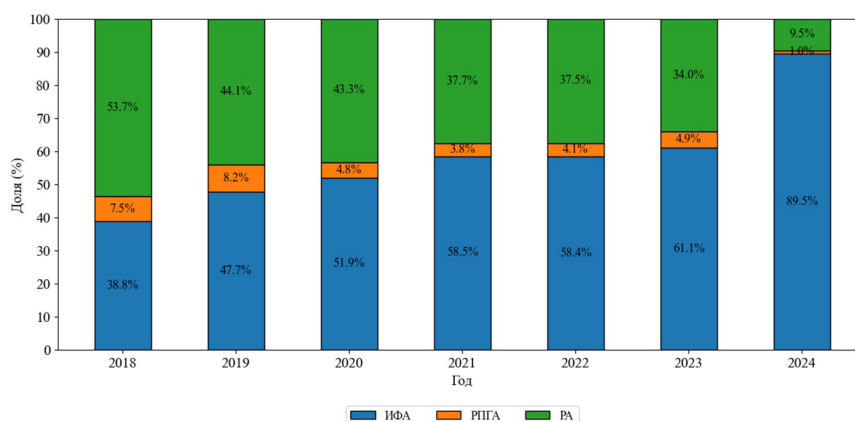


Рис. 5. Используемые реакции для проведения серодиагностики коклюша в РФ в 2018-2024 годах.

В 2024 году Референс-центр по мониторингу за коклюшем на базе ФБУН МНИИЭМ им. Н. Г. Габричевского Роспотребнадзора провёл комплексный анализ качества питательных сред в соответствии с МУК 4.2.3701-21¹. Проанализированы питательные среды разных серий: 11 серий Бордетеллага (производства ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора, п. Оболенск) и 1 серии КУА (производства АО «НПО Микроген», г. Москва). Результаты показали, что все исследованные се-

¹ МУК 4.2.3701-21 «Лабораторная диагностика коклюша и заболеваний, обусловленных другими бордетеллами» <https://base.garant.ru/403357325/>.

рии питательных сред обладают хорошими ростовыми характеристиками, полностью соответствующими требованиям нормативно-методической документации, регламентирующей бактериологическую диагностику коклюша. Хорошие ростовые свойства питательных сред способствуют успешному выделению *B. pertussis* и других возбудителей коклюшной инфекции, что обеспечивает надёжное лабораторное подтверждение диагноза.

Проведен анализ чувствительности наборов реагентов для выявления и дифференциации возбудителей коклюшной инфекции методом ПЦР [7]. В 2023-2024 годах в клинической лабораторной диагностике коклюша использованы три набора для ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ): набор для выявления и дифференциации ДНК возбудителей коклюша (*B. pertussis*), паракоклюша (*B. parapertussis*) и бронхисептикоза (*B. bronchiseptica*) в биологическом материале «Ампли-Сенс Bordetella multi-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, г. Москва), набор для выявления и дифференциации ДНК *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. holmesii* «АмплиПрайм Bordetella» (ООО «НекстБИО», Россия) и набор для выявления ДНК *Bordetella species* с дифференциацией видов *B. pertussis* и *B. bronchiseptica* «РеалБест ДНК *Bordetella species* / *Bordetella pertussis* / *Bordetella bronchiseptica*» (АО «Вектор-Бест», Россия). Анализ диагностической эффективности показал, что набор реагентов «Ампли-Сенс Bordetella multi-FL» эффективно позволяет выявлять ДНК *B. pertussis*, ДНК *B. bronchiseptica* в биологическом материале, но при детекции и интерпретации ДНК *B. parapertussis* возможны ошибки. Набор реагентов «АмплиПрайм Bordetella» эффективно позволяет выявлять ДНК *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* в биологическом материале, при детекции и интерпретации ДНК *B. holmesii* возможны ошибки. Набор реагентов «РеалБест ДНК *Bordetella species* / *Bordetella pertussis* / *Bordetella bronchiseptica*» эффективно позволяет выявлять ДНК *B. pertussis* и *B. bronchiseptica*, но регистрируются ошибки интерпретации результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2018 по 2024 год в России проведён обширный анализ клинической лабораторной диагностики коклюша, охватывающий почти миллион исследований. Динамика использования различных методов клинической лабораторной диагностики за этот период отражает эволюцию подходов на фоне изменений эпидемиологической ситуации. В 2023 году произошел резкий рост заболеваемости коклюшем, что сопровождалось существенным увеличением количества проведённых исследований и смещением акцента в сторону более чувствительной и быстрой ПЦР-диагностики, используемой в 59% случаев и обеспечившей лабораторное подтверждение диагноза в 61% из них. При этом серологические методы оставались значимыми, подтверждая диагноз у 35% пациентов, культуральный метод применялся значительно реже (3,8%), что связано с его трудоёмкостью.

Сравнительный анализ с предыдущими годами показал рост доли ПЦР-исследований и снижение роли серодиагностики, что может свидетельствовать о повышении уровня технического оснащения микробиологи-

ческих лабораторий и изменении регламентов клинической лабораторной диагностики. На территории России существуют территориальные различия в качестве лабораторного подтверждения, что связано с уровнем заболеваемости и интенсивностью эпидемического процесса. В очагах инфекций с несколькими случаями уровень лабораторного подтверждения выше, что свидетельствует о более тщательном обследовании при распространении инфекции.

Одной из причин роста заболеваемости коклюшем в период 2023-2024 годов является улучшение клинической лабораторной диагностики в связи с применением более чувствительных и специфичных молекулярно-генетических методов, приводящих к увеличению числа выявленных случаев заболевания. В структуре возбудителей коклюша преобладает *B. pertussis* 73,7%. Отмечается циркуляция *B. holmesii* до 0,3% случаев. Зарегистрированы случаи ко-инфекции *B. pertussis* и *B. parapertussis*, а также *B. pertussis* с *B. bronchiseptica*, что способствует более тяжелому течению болезни. Установлено, что положительные результаты при бактериологическом исследовании диагностического материала с целью лабораторного подтверждения диагноза коклюш, составляют менее 1,5%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для ранней и эффективной диагностики коклюшной инфекции рационально в рутинной практике микробиологической лаборатории применение ПЦР, учитывая её высокую эффективность в сравнении с бактериологическим методом диагностики.



ЛИТЕРАТУРА

1. Пименова А.С., Борисова А.Б., Гадуа Н.Т., Борисова О.Ю., Афанасьев С.С., Петрова М.С. 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.
2. Попова О.П., Скирда Т.А., Федорова И.М., Петрова М.С., Борисова О.Ю., Комбарова С.Ю. и др. Диагностическая ценность метода ИФА при коклюше у детей. *Детские инфекции*. 2016; 15(2): 36-40.
3. 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.
4. Скирда Т.А., Борисова О.Ю., Петрова М.С., Борисова А.Б. Серологическая диагностика коклюша у лиц старшего возраста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(8): 492-5. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-8-492-495.
5. 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.
6. Борисова О.Ю., Андриевская И.Ю., Гадуа Н.Т., Пименова А.С., Чагина И.А., Миронов А.Ю., Кафарская Л.И. 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.
7. 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. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(9): 636-43. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-9-636-643.

REFERENCES



1. Pimenova A.S., Borisova A.B., Gadua N.T., Borisova O.Yu., Afanasyev S.S., Petrova M.S., et al. Application of PCR method for species identification of pertussis pathogen in the Russian Federation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66(1): 52-8. DOI: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-52-58. (in Russian)
2. Popova O.P., Skirda T.A., Fedorova I.M., Petrova M.S., Borisova O.Yu., Kombarova S.Yu., et al. Diagnostic value of the pertussis ELISA method in children. *Detskii infektsii*. 2016; 15(2): 36-40. (in Russian)
3. Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Chernyshova Yu.Yu., Karasev V.V., Pochinyaeva 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. (in Russian)
4. Skirda T.A., Borisova O.Yu., Petrova M.S., Borisova A.B. Serological diagnosis of pertussis in older people. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65(8): 492-95. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-8-492-495. (in Russian)
5. 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 infektsionnye bolezni*. 2024; 2: 71-81. (in Russian)
6. Borisova O.Yu., Andrievskaya I.Yu., Gadua N.T., Pimenova A.S., Chagina I.A., Mironov A.Yu., Kafarskaya L.I. Analysis of laboratory diagnostics of pertussis infection in Russia in 2023. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69(10): 548-55. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-10-548-555. (in Russian)
7. Leonova M.A., Andrievskaya I.Yu., Pimenova A. S., Gadua N. T., Chagina I.A., Borisova O. Yu., Mironov A.Yu., Podoprigora I.V. Comprehensive assessment of the effectiveness of PCR diagnostics in the conditions of pertussis morbidity rise in 2023-2024. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(9): 636-43. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-9-636-643. (in Russian)

Лакталиф ЭКОлаб

Лактазная недостаточность - одна из причин младенческих коликов и несварения желудка у взрослых.

Не отказывайтесь от молочных продуктов – добавьте в рацион **Лакталиф от ЭКОлаб**

- ✓ Разрешен детям с 0 лет
- ✓ Можно принимать взрослым
- ✓ Жидкая лактаза удобна в применении

 **Покупайте на маркетплейсах**



ЭКОлаб
красота и здоровье

РЕКЛАМА

КАШЕЛОТИК

**СИРОП
ДЛЯ ДЕТЕЙ С 3-Х ЛЕТ
И ВЗРОСЛЫХ**

**СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ
МОКРОТЫ**

**ОБЛАДАЕТ
ОБВОЛАКИВАЮЩИМ
ЭФФЕКТОМ**

**СПОСОБСТВУЕТ
УМЕНЬШЕНИЮ
РАЗДРАЖЕНИЯ КАШЛЕВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ**

**Покупайте
на маркетплейсах**



Распространяется на территории РФ

АО «ЭКОлаб»
 142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский,
 г. Электрогорск, ул. Буденного, 81
 ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ



https://elibrary.ru/bhqmqze

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Прусак Н.В.¹, Юкович Е.В.², Белохвостикова Т.С.³, Гильманов А.Ж.⁴, Соснин Д.Ю.⁵

ПРОБЛЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРУППЫ КРОВИ СИСТЕМЫ АВО(Н)

¹ ООО «МедЛабЭкспресс», 614077, Пермь, Россия;

² ГБУЗ «Пермская краевая станция переливания крови», 614060, Пермь, Россия;

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 664049, Иркутск, Россия;

⁴ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 450008, Уфа, Россия;

⁵ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 450008, Пермь, Россия

Представлен случай обнаружения необычного сочетания антигенов эритроцитов и естественных антител при использовании гелевой технологии при типировании группы крови системы АВО(Н): отсутствие антигенов на эритроцитах, характерное для I группы крови и изолированное наличие естественных антител, направленности анти-В, типичное для группы крови II. При дополнительном типировании эритроцитов с применением отечественных реактивов – «ЦОЛИКЛОНА анти-АсI» и «ЦОЛИКЛОНА анти-А1» было верифицировано присутствие на эритроцитах антигена А2, что подтверждало наличие подгруппы II группы крови системы АВО(Н). Полный фенотип был определен как А2_b(II). Представлен сравнительный анализ применения различных технологий при типировании подгрупп крови в системе АВО(Н). На примере конкретного случая анализируются достоинства и ограничения различных методик типирования групп крови. Обсуждаются клинические проблемы неправильного типирования подгрупп системы АВО(Н). Особое внимание уделяется необходимости обязательного использования перекрестного метода с типированием как антигенов, так и естественных антител системы АВО для правильного установления фенотипа группы крови в данной системе, а также дифференциации подгрупп А1 и А2. Пациенту было разъяснены особенности его группы крови по системе АВО(Н), выдан результат и рекомендовано хранить его вместе с паспортом в доступном для третьих лиц месте.

Ключевые слова: группы крови; система АВО(Н); антиген А2 эритроцитов; ошибки определения группы крови; клинический случай подгруппы А2

Для цитирования: Прусак Н.В., Юкович Е.В., Белохвостикова Т.С., Гильманов А.Ж., Соснин Д.Ю. Проблемы определения группы крови системы АВО(Н). Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (10): 725-730.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-725-730>

EDN: BHQMZE

Для корреспонденции: Соснин Дмитрий Юрьевич, доктор медицинский наук, доцент, 614990, Пермь, ул. Петропавловская 26, e-mail: sosnin_dm@mail.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.06.2025

Принята к печати 03.09.2025

Опубликовано 03.10.2025

Prusak N.V.¹, Yukovich E.V.², Belokhvostikova T.S.³, Gil'manov A.Zh.⁴, Sosnin D.Yu.⁵

PROBLEMS OF DETERMINING THE BLOOD TYPE OF THE ABO(H) SYSTEM

¹ «MedLabExpress», 614077, Perm, Russia;

² State Budgetary Healthcare Institution Perm Regional Blood Transfusion Station, 614060, Perm, Russia;

³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 664049, Irkutsk, Russia;

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 450008, Ufa, Russia;

⁵ E.A. Vagner Perm State Medical University, 450008, Perm, Russia

A case of detection of an unusual combination of erythrocyte antigens and natural antibodies is presented when using gel technology for blood group typing of the ABO(H) system: the absence of antigens on erythrocytes, characteristic of blood group I, and the isolated presence of natural antibodies, targeting anti-B, typical of blood group II. With additional typing of erythrocytes using domestic reagents – "TSOLIKLON anti-AsI" and "TSOLIKLON anti-A1", the presence of A2 antigen on erythrocytes was verified, which confirmed the presence of a subgroup of the ABO(H) blood group II. The complete phenotype was determined as A2b(II). A comparative analysis of the use of various technologies in the typing of blood subgroups in the ABO(H) system is presented. Using a specific case example, the advantages and limitations of various blood group typing techniques are analyzed. The clinical problems of incorrect typing of the ABO(H) system subgroups are discussed. Special attention is paid to the need for the mandatory use of a cross-method with typing of both antigens and natural antibodies of the ABO system for the correct establishment of the phenotype of the blood

group in this system, as well as the differentiation of subgroups A1 and A2. The patient was informed about the specifics of his blood type according to the ABO(H) system, the result was given and it was recommended to keep it together with the passport in a place accessible to third parties.

Key words: blood groups, ABO(H) system, A2 erythrocyte antigen, errors in determining blood type, clinical case of A2 subgroup

For citation: Prusak N.V., Yukovich E.V., Belokhvostikova T.S., Gil'manov A.Zh., Sosnin D.Yu. Problems of determining the blood type of the ABO(H) system. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (10): 725-730(in Russ.).

DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-725-730

EDN: BHQMZE

For correspondence: Sosnin Dmitry Yurievich, Doctor of Medical Science, Associate Professor, 614990, E.A. Vagner Perm State Medical University, 26, Petropavlovskaya str, Perm', Russian Federation ; e-mail: sosnin_dm@mail.ru.

Information about authors:

Prusak N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2997-942X>;

Belokhvostikova T.S., <https://orcid.org/0000-0002-4529-3770>;

Gil'manov A.Zh., <https://orcid.org/0000-0003-0996-6189>;

Sosnin D.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-1232-8826>.

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

Acknowledgment. The authors declare absence of conflict of interest.

Received 21.06.2025

Accepted 03.09.2025

Published 03.10.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из проблем современной лабораторной диагностики, а именно изосерологических исследований, связанных с правильным определением групп крови, является определение подгруппы A2 эритроцитов в системе группы крови ABO(H) [1,2].

По сегодняшним представлениям в данной группе описано два основных антигена эритроцитов, антигенная субстанция А (старое название агглютининоген А) и антигенная субстанция В (старое название агглютининоген В). Эти антигенные субстанции формируются путем дополнительного гликозилирования остатка галактозы в цепи предшественника Н-субстрата. В ходе ферментативных реакций, катализируемых соответствующими гликозилтрансферазами (либо α -галактозил-трансферазой, либо α -N-ацетилгалактозамин-трансферазой) происходит дополнительное гликозилирование остатка галактозы связанного с фукозой в Н-субстрате. В результате такой реакции иммуногенность образующихся антигенных субстанций значительно увеличивается и формируются два антигена А и В. Для системы ABO(H), определяющей ее уникальность кроме наличия эритроцитарных антигенов характерно наличие в плазме крови естественных антител (агглютининов α и β), взаимодействующих с антигенами А и В [3,4]. В обычных ситуациях у человека наблюдаются взаимоисключающие сочетания антигенов эритроцитов и естественных антител. Это ведет к формированию 4-х основных фенотипов крови в данной системе: $O_{\alpha\beta}$ (I), A_{β} (II), B_{α} (III) и AB_0 (IV) [1]. При этом в подавляющем количестве ситуаций наблюдаются антагонистические отношения между присутствием одноименных антигенов эритроцитов и естественных антител в плазме крови. Это легло в основу методик типирования группы крови ABO(H), для которой предложены [5,6]:

1) методы прямого типирования по антигенам эритроцитов (с использованием либо поликлональных антисывороток, либо моноклональных реактивов (ЦОЛИКЛОНОВ),

2) методы обратного типирования по оценке типа

естественных антител с использованием стандартных эритроцитов.

3) учитывая наличие в системе ABO(H) как антигенов, так и естественных антител, наибольшее распространение получил перекрестный метод полного (одномоментного) типирования антител и антигенов системы AB0. Именно данный метод является основным методом типирования системы ABO(H) в клинико-диагностических лабораториях (КДЛ).

В некоторых ситуациях в практике КДЛ могут наблюдаться необычные, кажущиеся противоречивыми сочетаниями антигенов эритроцитов и естественных антител, требующие использование дополнительных методов верификации антигенов.

ПРИВОДИМ ОПИСАНИЕ КОНКРЕТНОГО СЛУЧАЯ

В независимую КДЛ ООО «МедЛабЭкспресс» (г. Пермь) обратился пациент, 25 лет для планового обследования с целью выполнения анализов и, в том числе, определения группы крови. Для выполнения иммуногематологических исследований была использована гелевая технология, что регламентировано протоколом исследований, принятым в КДЛ ООО «МедЛабЭкспресс». Была использована карточка DiaClon ABO/D + Reverse Grouping (BIO-RAD, США). По результатам выполнения исследования у пациента был установлен фенотип по группе крови ABO - O_{β} резус (D) положительный (рис. 1). В данном случае отсутствовали естественные антитела анти-А, что не типично для сочетания антигенов и антител при классических группах крови системы AB0 [1,2].

Учитывая не типичное сочетание результатов прямой и обратной реакции в гелевом тесте дополнительно было выполнено исследование агглютинации эритроцитов с реакциях с ЦОЛИКЛОНАМИ. Использовались реактивы: ЦОЛИКЛОН CM анти-АсЛ и ЦОЛИКЛОН CM анти A1 (ГЕМАТОЛОГ РОССИЯ).

В реакции агглютинации на плоскости с ЦОЛИКЛОНОМ анти-АсЛ была выявлена замедленная неполная мелкозернистая агглютинация +/++ (рис. 2А).

Рядом представлена обычная реакция эритроцитов второй группы A_{β} (II) с ЦОЛИКЛОНОМ анти-АсЛ, агглютинация ++++/+++ (рис. 2Б).

Слабая агглютинация в реакции с ЦОЛИКЛОНОМ АНТИ-АсЛ в сочетании с результатами гелевого теста потребовали исключения у обследуемого подгруппы второй группы крови, в обычной практике КДЛ обозначаемой как A_2 . Для ее верификации было выполнено исследование с реактивом ЭРИТРОТЕСТ™ АНТИ- A_1 (производства ГЕМАТОЛОГ Россия), в которой агглютинация отсутствовала (рис. 3).

Отрицательная реакция с ЦОЛИКЛОНОМ СМ АНТИ- A_1 («Гематолог», Россия) доказала, что на эритроцитах отсутствует обычный («дикий») вариант антигена А. Слабо положительная реакция с ЦОЛИКЛОНОМ АНТИ-АсЛ доказывает, что на эритроцитах имеется другой вариант антигена А, который в практике КДЛ обозначается как A_2 .

Образец крови и был проконсультирован на краевой станции переливания крови, где были подтверждены результаты, полученные в КДЛ ООО «МедЛабЭкспрес», куда первоначально обратился пациент и подтверждена группа A_2_{β} (подгруппа II группы крови).

ОБСУЖДЕНИЕ СЛУЧАЯ

Многочисленными исследованиями установлено, что агглютиногены А и В не являются однородными антигенами [3,7,8]. В наибольшей степени гетерогенность выражена у антигенной субстанции А. На сегодняшний день установлено наличие около 30 индивидуальных вариантов этого антигена: A_1 , A_2 , A_3 , A_4 ,..... A_{27} , A_x , A_{end} , и так далее [7]. При этом в ряде случаев возможна выработка антител к обычным антигенным вариантам антигена А. Однако их точная идентификация возможна лишь в специализированных клинко-диагностических лабораториях, занимающихся научными изосерологическими исследованиями и располагающими специализированными реактивами.

В практике КДЛ выделяют два варианта антигена А [3,7]. Антиген A_1 – обычный «дикий» вариант антигена А, характеризующийся высокой агглютинабельностью. Он обнаруживается у подавляющего числа пациентов. Для удобства в практике медицинских учреждений его просто обозначают как антиген А. Все другие варианты антигена А, включающие A_2 , A_3 , A_4 ,..... A_{27} , A_x , A_{end} и характеризующиеся более слабой агглютинабельностью, для простоты и удобства практики обозначают собирательным термином A_2 . Частота встречаемости антигена A_2 среди лиц группы А составляет 14,7–17,8 %; частота фенотипа A_2B среди лиц группы АВ составляет 23,5–26,2 % [8,9]. Необходимо учитывать, что различные варианты антигена A_2 характеризуются слабой агглютинабельностью и в ряде случаев могут быть «пропущены» при определении группы крови АВ(Н) только по реакции с ЦОЛИКЛОНАМИ [1,2]. Именно это обстоятельство явилось одной из причин введения в практику лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) процедуры повторного (после типирования группы крови системы АВ(Н) лечащими врачами с использованием ЦОЛИКЛОНОВ) подтверждения этой группы крови сотрудниками КДЛ с применением полного (перекрестного) метода с использованием как прямой так и обратной реакции, а также, при необходимо-



Рис. 1. Результаты исследования группы крови пациента А., 25 лет, в гелевом тесте с применением карточки DiaClon ABO/D + Reverse Grouping (BIO-RAD, США) (BIO-RAD, США).

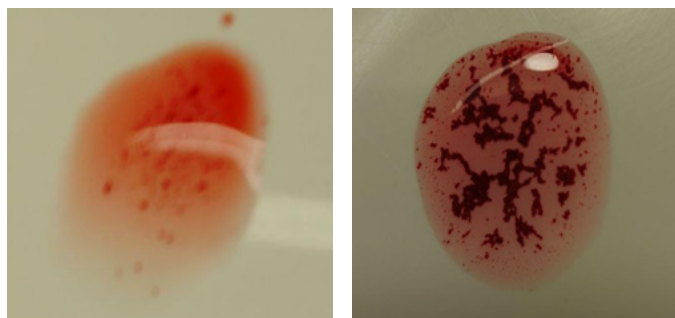


Рис. 2. А - Результаты агглютинации эритроцитов пациента А., 25 лет с ЦОЛИКЛОНОМ АНТИ-АсЛ («Гематолог», Российская Федерация) Б - Результаты агглютинации эритроцитов пациента с классической группой крови A_{β} (II) с тем же ЦОЛИКЛОНОМ АНТИ-АсЛ («Гематолог», Российская Федерация)



Рис. 3. Результаты агглютинации эритроцитов пациента А, 25 лет (слева слабо положительная с ЦОЛИКЛОНОМ СМ АНТИ-АсЛ («Гематолог», Российская Федерация), справа отрицательная реакция с реактивом ЦОЛИКЛОНОМ СМ АНТИ- A_1 («Гематолог», Российская Федерация)

сти дополнительного тестирования антигена А, например с использованием лектина.

Важность правильной идентификации антигенной субстанции группы А (по умолчанию A_1) от группы A_2 обусловлена, возможности осложнений после переливания крови. Переливание реципиентам с группой A_2 , эритроцитов, несущих на своей поверхности обычный антиген А, может вызвать сенсибилизацию таких пациентов и последующее развитие посттрансфузиологических осложнений. Кроме того, следует учитывать, что у пациентов с подгруппой A_2 возможна циркуляция в

Различия между цоликлонами и лектинами

	Цоликлоны	Лектины
Химическая природа	Моноклональные антитела	Белки не человеческого происхождения
Источник	Гибридная технология (продукция клетками, полученными при слиянии лимфоцитов и клеток миеломы)	Выделение из плодов, семян растений, а также продуцируемые грибами или бактериями
Тип взаимодействия	Антитела специфично связываются с определенными антигенами на поверхности эритроцитов	Лектины связываются с углеводами, являющимися частью антигенов эритроцитов

крови естественных антител к антигену А – анти-А антител, представленных IgM или α -экстраагглютинидами. У таких лиц даже однократное переливание эритроцитов, несущих на своей поверхности дикий вариант антигенной субстанции А может привести к серьезным гемотрансфузиологическим осложнениям.

Основная проблема правильно-го типирования антигена А связана с сниженной агглютинабельностью эритроцитов, несущих антиген А2 [9,10]. Эритроциты таких пациентов плохо агглютинируются при стандартных методиках реакции агглютинации как на плоскости, так и более чувствительными гелевыми методиками. Пониженная агглютинабельность может быть также обусловлена нарушением техники определения групп крови, в частности:

- выполнение реакции не с эритроцитарной взвесью, а с цельной кровью, что при низком количестве эритроцитов может вести к замедленному проявлению визуально видимой агглютинации;
- нарушение соотношения объемов реагента (цоликлонов) и исследуемого материала (эритроцитарной взвеси), используемых при определении групп крови. (в приказе соотношение цоликлон /эритроциты 10-5 к 1(v/v);
- сокращение времени инкубации по истечении которого учитывается результат реакции (в приказе реакцию учитывают через 3 минуты);
- повышенная температура в лаборатории (выше 25 °С), где выполняются изосерологические исследования, что тормозит и замедляет реакцию агглютинации.

Все подобные факторы могут вести к ослаблению реакции агглютинации и создавать впечатление о наличии подгруппы А2 у обследуемого пациента.

На сегодняшний день существует четкий алгоритм подтверждения/исключения подгруппы А2 у обследуемого пациента. Он заключается в следующем:

- все изосерологические исследования выполняются по строго регламентированному протоколу, не предусматривающему никаких модификаций или усовершенствований протокола исследования;
- все образцы исследуемой крови должны быть верифицированы, а реактивы должны иметь действующие разрешения Росздравнадзора и не просроченный срок годности;
- при определении группы крови по системе АВО(Н) в практике КДЛ должен применяться перекрёстный метод с определением антигенов эритроцитов с помощью ЦОЛИКЛОНОВ или их аналогов, а также естественных антител с использованием стандартных эритроцитов;
- при получении неотчетливой агглютинации выполняется верификация наличия или отсутствия обычного («дикого») варианта антигена А с использованием специфических реактивов, формирующих агглютинацию только с эритроцитами несущих дикий вариант антигена А, т.н. А1. Для этого применяются специфические реактивы, вызывающий агглютинацию эритроцитов на поверхности которых имеется антиген дикий вариант антигена А, т.н. А1. Эритроциты на поверхности, которых присутствуют варианты антигена А, от-

личные от дикого (А2), не агглютинируются. В практике КДЛ наиболее часто используют в качестве реактива, например, ЭРИТРОТЕСТ™ АНТИ-А1 Лектин или его аналоги других производителей. Именно такой подход позволяет правильно выполнить тестирование эритроцитов в системе АВО.

В широкой практике при изосерологических исследованиях для выявления антигенов на эритроцитах используются два типа реактивов: ЦОЛИКЛОНЫ и лектины. Их основные характеристики и различия представлены в таблице (табл. 1).

Для верификации обычного фенотипа антигенной субстанции А характерна крупно лепестковая агглютинация как с ЦОЛИКЛОНОМ АНТИ-А или ЦОЛИКЛОНОМ АНТИ-Асл, так и с реактивом ЭРИТРОТЕСТ™ АНТИ-А1 Лектин. Другие варианты антигена А, включающие множество различных вариантов антигена А и обозначаемые как антиген А2, могут давать агглютинацию различной степени выраженности со стандартным ЦОЛИКЛОНОМ АНТИ-А, но при этом не агглютинируются реактивом ЭРИТРОТЕСТ™ ЦОЛИКЛОН СМ АНТИ-А1.

На сегодняшний день выпускается широкий спектр цоликлонов:

ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН Анти-А надежно выявляет антигены А1 и А2, причем в большинстве случаев возможно по силе агглютинации четко различить эти антигены (в образцах АВ(IV) группы А2В агглютинация слабее и часто неполная). Однако для достоверной дифференциации антигенов А1 и А2 рекомендуется использовать препараты ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН Анти-А1 или ЭРИТРОТЕСТ™ Анти-А1 Лектин, которые позволяют четко различить А1 и А2 подгруппы, так как реагируют только с А1 эритроцитами.

Активным компонентом ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН Анти-А являются моноклональные антитела класса IgM, секретируемые мышинными гибридами. Выявляемые антигены: А1, А2, А3. ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН Анти-А являются моноклональные антитела класса IgM, секретируемые мышинными гибридами. Выявляемые антигены: А1, А2, А3. ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН Анти-А выпускается в двух вариантах – F и R. Варианты отличаются составом: они содержат моноклональные антитела с одинаковой специфичностью и активностью, но от разных гибридом. Тестирование крови одновременно двумя вариантами (сериями) ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОНов Анти-А позволяет получать гарантировано достоверные результаты и избегать параллельного тестирования

Таблица 2

ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОНЫ	Варианты антигена А			
	A1	A2	A3 и другие	Aх
Анти-А	сильная агглютинация	вариабельная агглютинация в группе A2B	+/-	о
Анти-A1 и Анти-A1 Лектин	сильная агглютинация	о	о	о
Анти-Асл	сильная агглютинация	сильная агглютинация	вариабельная агглютинация	слабая агглютинация

ния с изогемагглютинирующими сыворотками. Форма выпуска: жидкий препарат, готовый к употреблению. Фасовка: пластиковые флаконы-капельницы и стеклянные флаконы емкостью 2, 5 и 10 мл.

ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН

Анти-Асл — реагент, разработанный для определения слабых вариантов А-антигена, активным компонентом которого являются моноклональные антитела класса IgM, секретируемые мышинной гибридомой. Реагент дает одинаковую агглютинацию с A1 и A2 эритроцитами. Более слабая, но четкая агглютинация отмечается и с эритроцитами A3, Aх и других слабых вариантов А-антигена. Предназначен для уточнения группы крови в случаях расхождения результатов перекрестного определения групп системы ABO.

ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН Анти-A1 — моноклональные антитела, разработанные для дифференциации A1 и более слабых форм антигена А по силе агглютинации. Активным компонентом являются моноклональные антитела класса IgM, секретируемые мышинной гибридомой. Реагент вызывает полную агглютинацию эритроцитов A1 и A1B. С эритроцитами, содержащими A2 или более слабые формы А антигена ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН Анти-A1 не реагирует. Реагент предназначен для проведения теста в пробирках.

ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН Анти-A1 Лектин — реагент, применяемый для дифференциации A1 и более слабых форм А антигена по силе агглютинации, активным компонентом является лектин *Dolichus biflorus*. Реагент вызывает полную агглютинацию эритроцитов A1 и A1B. С эритроцитами, содержащими A2 или более слабые формы А антигена, ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН Анти-A1 не реагирует, но в отдельных случаях может давать неполную мелкозернистую агглютинацию.

Основные характеристики и различия между реактивами представлены в таблице (табл. 2).

Группа крови ABO человека является уникальной из-за наличия не только множественных вариантов антигенов, но и присутствия естественных антител, представляющих собой иммуноглобулины класса IgM. Известны два основных типа таких агглютининов: альфа и бета. У лиц со второй группой крови отсутствуют агглютинины альфа и присутствуют агглютинины бета.

Иногда у лиц с подгруппой A2 в крови могут обнаруживаться альфа-агглютинины. Такие агглютинины в практике называют экстраагглютинины и их наличие может приводить к тяжелым посттрансфузиологическим осложнениям. В описываемом случае подобные экстраагглютинины отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес данного случая заключается в том, что слабая агглютинация с цоликлонами в практике ЛПУ встречается достаточно часто. В большинстве случаев она обусловлена отклонениями в технологии проведения иммуногематологических реакций. Слабая агглютинация, обусловленная наличием подгрупп антигена А (суммарное название в практике КДЛ антиген A2) обнаруживается достаточно редко, и чаще у пациентов

с четвертой группой крови в системе ABO(H) [10]. В данном случае подгруппа установлена у обследуемого со второй группой крови.

В описанном случае при обнаружении варианта антигена A2 продемонстрировано ограничение более дорогой гелевой технологии, которая не обнаружила присутствия антигена А на эритроцитах (рис. 1) в сравнении с более дешевой технологией с применением ЦОЛИКЛОНЫ, где в реакции с ЦОЛИКОНОМ АНТИ-Асл была обнаружена слабая агглютинация исследуемых эритроцитов (рис. 2А). Следует подчеркнуть, что при использовании гелевой технологии по результатам только прямого метода по определению эритроцитарных антигенов мог быть получен неправильный вариант и обследуемому была бы установлена 0 (I) группа крови. И только полное фенотипирование как по оценке антигенов эритроцитов, так и по спектру естественных антител системы ABO(H) позволило заподозрить наличие подгруппы антигена А. Окончательное фенотипирование группы крови было выполнено с использованием специфического реактива ЭРИТРОТЕСТ™ АНТИ-A1 Лектин.

Общий фенотип у обследованного пациента был описан как A2_β (подгруппа II группы крови).

На сегодняшний день информация о наличии такой особенности обязательно должна быть доведена до обследуемого и ему выдается справка об особенностях фенотипа его группы крови. Данную справку рекомендуют хранить вместе с паспортом или военным билетом и при необходимости информировать медицинских работников о данной особенности.

Учитывая, что современными приказами, регламентирующими переливание крови, принята практика переливания, как правило, одногруппных эритроцитов, для таких лиц предусматривается индивидуальная тактика. Как доноры эритроцитов их кровь может использоваться, но как реципиенты для них предусматривается индивидуальная тактика переливания крови, и, как правило, выполняется переливание эритроцитов лиц с 0_{αβ} (I) группой крови, чтобы не спровоцировать сенсibilизацию и/или развитие посттрансфузионных осложнений.



ЛИТЕРАТУРА (пп. 4, 8 см. REFERENCES)

- Донсков С.И. Ошибки при определении групп крови (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2003; 4:25-39.
- Жибурт Е.Б., Караваев А.В., Глазов К.Н., Шестаков Е.А. Ошибки первичного определения группы крови лечащим врачом. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2012; 7(3): 113-115.
- Донсков С.И., Мороков В.А. Группы крови человека: Руководство



ОНКОРЕМИС ЭКОЛАБ

Витамины группы В (Пантотеновая кислота (витамин В5), Витамин В6, Фолиевая кислота, Витамин В12)
**оптимизируют обмен веществ
в костной и мышечной тканях
и помогают справляться
с недостатком тромбоцитов в крови**



Оптимизация обмена веществ
в костной и мышечной тканях



Устраняет повышенную
раздражительность



Профилактика токсичности
во время облучения



покупайте
на маркетплейсах
АО "ЭКОЛАБ"

142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1
ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

по иммуносерологии. М.: ИП Скороходов В. А., 2011.

5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1134н "Об утверждении порядка медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов".
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2020 г. N 1166н "Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов".
7. Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л., Стремухова А.Г., Пушкина Т.Д. и др.. Молекулярно-серологические характеристики антигена А системы АВО. *Онкогематология*. 2021; 16(4): 73-82.
9. Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Стремухова А.Г., Калмыкова О.С., Пушкина Т.Д., Сурин В.Л., и др. Дифференциация подгрупп А1 и А2 антигена А системы АВО: биологическая основа и серологическая стратегия. *Гематология и трансфузиология*. 2019; 64(4): 504-515.



REFERENCES

1. Donskov S.I. Errors in determining blood groups (lecture). *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2003; 4: 25-39. (in Russian)
2. Zhiburt E.B., Karavaev A.V., Glazov K.N., Shestakov E.A. Errors in the primary determination of blood type by the attending physician. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N. I. Pirogova*, 2012; 7(3): 113-115. (in Russian)
3. Donskov S.I., Morokov V.A. Gruppy krovi cheloveka: Rukovodstvo po immunoserologii. M.: IP Skorohodov V. A., 2011. (in Russian)
4. Chester M.A., Olsson M.L. The ABO blood group gene: a locus of considerable genetic diversity. *Transfus Med Rev*. 2001; 15(3): 177-200. DOI: 10.1053/tmrv.2001.24591
5. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1134n dated October 20, 2020 "On approval of the procedure for medical examination of the recipient, conducting tests for individual compatibility, including a biological sample, during transfusion of donated blood and (or) its components". (in Russian)
6. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1166n dated October 28, 2020 "On Approval of the Procedure for Donors to undergo a medical examination and a list of medical Contraindications (temporary and Permanent) for blood Donation and (or) its Components and the timing of withdrawal, to which a person is subject in the presence of temporary medical indications, from blood donation and (or) its components" (in Russian)
7. Golovkina L.L., Kalandarov R.S., Pshenichnikova O.S., Surin V.L., Stremukhova A.G., Pushkina T.D. et al. Molecular and serological characteristics of the A antigen of the ABO system. *Oncohematology*. 2021; 16(4):73-82. (in Russian) DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-73-82
8. Martinez KL, Klein A, Martin JR, Sampson CU, Giles JB, Beck ML, Bhakta K, Quatraro G, Farol J, Karnes JH. Disparities in ABO blood type determination across diverse ancestries: a systematic review and validation in the All of Us Research Program. *J Am Med Inform Assoc*. 2024; 31(12): 3022-3031. DOI: 10.1093/jamia/ocae161
9. Golovkina L.L., Kalandarov R.S., Stremukhova A.G., Kalmykova O.S., Pushkina T.D., Surin V.L. et al. Differentiation of the a1 and a2 subgroups of the ab0 system: biological background and serological strategy. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2019; 64(4): 504-515. (in Russian) DOI 10.35754/0234-5730-2019-64-4-504-515
10. Chopra G., Kataria M., Batra A.K., Kaur G., Kumar R. Detection of a weaker subgroup of A in ABO blood group system. *Asian J Transfus Sci*. 2022; 16(1): 132-134. DOI: 10.4103/ajts.ajts_66_21