

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  
11 • 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

НОЯБРЬ

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 24.10.2025  
Подписано в печать 01.11.2025  
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. №11.  
731-810

#### 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  
11 • 2025

Russian Clinical Laboratory Diagnostics

SCIENTIFIC PRACTICAL MONTHLY JOURNAL

NOVEMBER

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

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### БИОХИМИЯ

*Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Колесникова Л.И.*

Информативность молекулярно-метаболических параметров при идиопатическом бесплодии у мужчин разных этнических групп ..... 735

### ГЕМАТОЛОГИЯ

*Блиндарь В. Н., Климанов И.А.*

Показатели концентрации ферритина в периферической крови как предикторы скрининга на колоректальный рак ..... 742

### ИММУНОЛОГИЯ

*Сновская М.А., Курбатова О.В., Петричук С.В., Жужула А.А.*

*Семикина Е.Л., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Фисенко А.П.*

Выявление аутоиммунного компонента воспаления у пациентов с различными аллергическими заболеваниями методом непрямой иммунофлюоресценции ..... 747

*Александрова Е.Н., Дорофеев А.С., Новиков А.А.,*

*Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Винницкая Е.В.*

Профили антител при аутоиммунном гепатите ..... 757

*Высочанская С.О., Басов А.А., Борисова О.Ю., Марданлы С.Г.*

Изучение возможности применения иммуноферментного анализа для серологического мониторинга иммунитета к дифтерии ..... 762

*Акиншина Ю.А., Ротанов С.В., Марданлы С.Г., Марданлы А.Г., Помазанов В.В.*

Разработка иммунохроматографического набора для полуколичественного контроля уровня витамина D в крови ..... 767

### ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

*Сапожкова Ж.Ю., Долгов В.В.*

Клинико-лабораторная оценка взаимосвязи индекса фрагментации ДНК с показателями спермограммы у мужчин разных возрастных групп ..... 776

### МИКРОБИОЛОГИЯ

*Газизуллина Г.Р., Ибрагимова З.А.*

Микробиом зубного камня: экосистема ротовой полости и её влияние на здоровье человека (обзор литературы) ..... 784

*Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г., Миронов А.Ю.*

Особенности лабораторной диагностики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (обзор литературы) ..... 792

### ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

*Чагина И.А., Гадуа Н.Т., Пименова А.С., Леонова М.А., Андриевская И.Ю.,*

*Борисова О.Ю., Миронов А.Ю., Донских Е.Е., Кафарская Л.И.*

Анализ лабораторной диагностики дифтерийной инфекции в России в условиях введения новых нормативных документов ..... 805

### 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

*Kurashova N.A., Dashiev B.G., Koleniskov S.I., Kolesnikova L.I.*

Determination of the most informative molecular-metabolic parameters in men with idiopathic infertility of two ethnic groups using discriminant analysis ..... 735

### HEMATOLOGY

*Blindar V.N., Klimanov I.A.*

Peripheral blood ferritin concentrations as predictors of colorectal cancer screening ..... 742

### IMMUNOLOGY

*Snovskaya M.A., Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Zhuzhula A.A., Semikina E.L., Murashkin N.N., Makarova S.G., Fisenko A.P.*

Detection of the autoimmune component of inflammation in patients with various allergic diseases by indirect immunofluorescence ..... 747

*Aleksandrova E.N., Dorofeev A.S., Novikov A.A.,*

*Sandler Yu.G., Saliev K.G., Vinnitskaya E.V.*

Antibody profiles in autoimmune hepatitis ..... 757

*Vysochanskaya S.O., Basov A.A., Borisova O.Yu., Mardanly S.G.*

To study the possibility of using enzyme immunoassay for serological monitoring of immunity to diphtheria ..... 763

*Akinshina Yu.A., Rotanov S.V., Mardanly S.G., Mardanly A.G., Pomazanov V.V.*

On the development of an immunochromatographic kit for semi-quantitative monitoring of vitamin D levels in the blood ..... 769

### GENERAL CLINICAL METHODS

*Sapozhkova Zh.Yu., Dolgov V.V.*

Clinical and laboratory assessment of the relationship between sperm DNA fragmentation index and semen parameters in men of different age groups ..... 776

### MICROBIOLOGY

*Gazizullina G.R., Ibragimova Z.A.*

Dental calculus microbiome: the oral ecosystem and its impact on human health (review of literature) ..... 784

*Tyukavkina S.Y., Kharseeva G.G., Mironov A.Yu.*

Features of laboratory diagnostics of healthcare-associated infections (review of literature) ..... 792

### ORGANIZATION OF THE LABORATORY SERVICE

*Chagina I.A., Gadua N.T., Pimenova A.S., Leonova M.A., Andrievskaya I.Yu.,*

*Borisova O. Yu., Mironov A. Yu., Donskikh E.E., Kafarskaya L.I.*

Analysis of laboratory diagnostics of diphtheria infection in Russia in the context of the introduction of new regulatory documents ..... 805





Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Колесникова Л.И.

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ БЕСПЛОДИИ У МУЖЧИН РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП

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

*Нарушения мужской фертильности выявляются в 50% случаев бесплодных браков и часто сопровождаются изменениями количественных и качественных показателей эякулята – снижением концентрации, подвижности и доли нормальных форм сперматозоидов. Биохимические и метаболические показатели эякулята определяются в недостаточном объеме. Многие авторы справедливо отмечают, что персонализированный подход в лечении многих патологических состояний невозможен без учета индивидуальных особенностей организма, в том числе этнических. Однако данные об особенностях у мужчин разных этнических групп метаболитов эякулята и плазмы крови, параллельное изучение которых, безусловно, представляет интерес, практически отсутствуют.*

**Цель исследования** – выявление у мужчин двух этнических групп с идиопатическим бесплодием наиболее информативных молекулярно-метаболических параметров с помощью дискриминантного анализа.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование 632 мужчин из бесплодных супружеских пар двух этнических групп: европеоиды – на примере русских ( $n=407$ , средний возраст  $29,9 \pm 5,3$  лет) и монголоиды – на примере бурят ( $n=225$ , средний возраст  $31,6 \pm 5,9$  лет). Материалом для исследований служили эякулят, плазма, сыворотка крови и эритроцитарный гемолизат. В крови и эякуляте мужчин определяли продукты перекисного окисления липидов, параметры неферментативного и ферментативного звена антиоксидантной защиты, общую антиокислительную активность. Относительную длину теломерных повторов определяли в лейкоцитах периферической крови и сперматозоидах методом полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** Активность глутатионпероксидазы в крови, относительная длина теломерных повторов в лейкоцитах крови и сперматозоидах являются информативными признаками для бесплодных и фертильных мужчин – как европеоидов, так и монголоидов. Отличительными информативными признаками для бесплодных и фертильных европеоидов являются активность глутатионпероксидазы в эякуляте и уровень диеновых конъюгатов в крови, тогда как у бесплодных и фертильных монголоидов – общая антиокислительная активность крови.

**Заключение.** Применение дискриминантного анализа позволило определить наиболее информативные молекулярно-метаболические параметры и составить уравнения линейной классификационной функции у мужчин с идиопатическим бесплодием в зависимости от их этнической принадлежности.

**Ключевые слова:** мужчины; идиопатическое бесплодие; этнос; окислительный стресс; относительная длина теломер

**Для цитирования:** Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Информативность молекулярно-метаболических параметров при идиопатическом бесплодии у мужчин разных этнических групп. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (11): 735-741.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-735-741>

EDN: CTWONK

**Для корреспонденции:** Курашова Надежда Александровна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории патофизиологии; e-mail: [nakurashova@yandex.ru](mailto:nakurashova@yandex.ru)

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках госбюджетной темы № 121022500180-6 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах».

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

Поступила 05.08.2025

Принята к печати 10.10.2025

Опубликовано 01.11.2025

Kurashova N.A., Dashiev B.G., Koleniskov S.I., Kolesnikova L.I.

## DETERMINATION OF THE MOST INFORMATIVE MOLECULAR-METABOLIC PARAMETERS IN MEN WITH IDIOPATHIC INFERTILITY OF TWO ETHNIC GROUPS USING DISCRIMINANT ANALYSIS

Scientific Centre for Family Health Problems and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

*Violations of male fertility are detected in 50% of cases and are often accompanied by changes in quantitative and qualitative indicators of ejaculate – a decrease in concentration, mobility and share of normal forms of spermatozoa. Biochemical and metabolic sperm indicators are determined in insufficient volume. Many authors rightly note that the personalized approach in the treatment of many pathological conditions is impossible without taking into account the individual characteristics of the body, including ethnic ones. Clear algorithms for conducting men from barren couples connecting diagnostics and treatment still do not exist, there are also practically no data on the characteristics of the metabolites of ejaculate and blood plasma, the parallel study of which, of course, is of interest. The purpose of the study is to identify the most informative molecular -metabolic parameters in men with idiopathic infertility of two ethnic groups using discriminant analysis.*

**Material and methods.** A retrospective study was conducted by 632 men from infertile married couples of two ethnic groups: Caucasians - for the example of Russians ( $n = 407$ , average age  $29.9 \pm 5.3$  years) and Mongoloids - for the example of Buryats ( $N = 225$ , average age  $31.6 \pm 5.9$  years). The material for the studies was ejaculates, plasma, blood serum and erythrocytichemolysate. In the blood and ejaculate of men, the products of lipid peroxidation, the parameters of the non-enzymatic and enzymatic link of antioxidant protection, and total antioxidant activity were measured. The relative length of telomeric repetitions was determined in the leukocytes of peripheral blood and spermatozoa by polymerase chain reaction.

**Results.** Glutathione peroxidase activity in the blood, the relative length of telomeric repetitions in blood leukocytes and sperm are informative signs for barren and fertile men, both Caucasians and Mongoloids. Distinctive informative signs for barren and fertile Caucasians are glutathione peroxidase activity in the ejaculate and the level of diene conjugates in the blood, while in fruitless and fertile Mongoloids - the general antioxidant activity of the blood.

**Conclusion.** The use of discriminant analysis made it possible to determine the most informative molecular-metabolic parameters and compose equations of linear classification function in men with idiopathic infertility depending on their ethnicity.

**Key words:** men; idiopathic infertility; ethnic group; oxidative stress; relative length of telomeres

**For citation:** Kurashova N.A., Dashiev B.G., Koleniskov S.I., Kolesnikova L.I. Determination of the most informative molecular-metabolic parameters in men with idiopathic infertility of two ethnic groups using discriminant analysis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (11): 735-741 (in Russ.).

DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-735-741

EDN: CTWONK

**For correspondence:** Nadezhda A. Kurashova, Dr. Sci. Biol., lead researcher of the laboratory of pathophysiology; e-mail: nakurashova@yandex.ru

#### Information about authors:

Kurashova N.A., <https://orcid.org/0000-0001-8591-8619>;

Dashiev B.G., <https://orcid.org/0000-0003-2698-0687>;

Kolesnikov S.I., <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>;

Kolesnikova L.I., <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>.

**Funding.** The work was carried out within the framework of the state budget topic No. 121022500180-6 "Pathophysiological mechanisms and genetic and metabolic predictors of reproductive health and longevity in various age, gender, and ethnic groups".

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

Received 05.08.2025

Accepted 10.10.2025

Published 01.11.2025

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день около 15 % сексуально активных и не предохраняющихся от зачатия супружеских пар не могут достичь наступления беременности в течение года, при этом нарушения мужской фертильности выявляются в 50 % случаев и часто сопровождаются изменениями количественных и качественных показателей эякулята – снижением концентрации, подвижности и доли нормальных форм сперматозоидов. Однако мужчины, у которых показатели эякулята ниже референсных, не всегда бесплодны [1–5]. И, напротив, мужская infertility вероятна при выявленной нормозооспермии в случае различных функциональных нарушений сперматозоидов, таких как анеуплодия сперматозоидов, повреждение упаковки хроматина, фрагментация ДНК сперматозоидов, антиспермальные аутоиммунные реакции др. [3, 4, 6]. Сложности дифференциальной диагностики мужского бесплодия порождают трудности в лечении, эффективность которого на основе только формальных спермиологических диагнозов не всегда возможна, поэтому необходимы специальные лабораторные исследования, направленные на выяснение этиопатогенетических механизмов снижения мужской фертильности.

Окислительный стресс (ОС) является одним из универсальных патогенетических механизмов повреждения сперматозоидов при практически всех формах мужского бесплодия, независимо от их причины [3, 7–9]. Установлено, что при идиопатических формах патозооспермии ОС наблюдается почти в 80 % случаев, при бесплодии неясного генеза (функциональных нарушениях, не диа-

гностируемых при стандартном спермиологическом исследовании) – в 30–40 %, при варикоцеле – в 40 %, при хроническом простатите и пиоспермии – в 23 % [10]. Особый состав мембраны сперматозоидов, богатой полиненасыщенными жирными кислотами, специфические цитологические и метаболические особенности сперматозоидов (малое количество цитоплазмы и компонентов антиоксидантной защиты, неактивный хроматин) делают этот тип клеток наиболее подверженным окислительному повреждению [7].

Роль этнического фактора в медицине остается темой острых дискуссий. Многие авторы справедливо отмечают, что персонализированный подход в лечении многих патологических состояний невозможен без учета индивидуальных особенностей организма, в том числе этнических [11–14]. Четких алгоритмов ведения мужчин из бесплодных пар, связывающих диагностику и лечение, по-прежнему, не существует, также практически отсутствуют данные об особенностях метаболических характеристик эякулята и плазмы крови, параллельное изучение которых, безусловно, представляет интерес. Проведенные ранее исследования показали этнические особенности молекулярно-метаболических процессов у мужчин с идиопатическим бесплодием, однако не установлена информативность в отношении динамики изменения исследуемых параметров [14–16].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** - выявление у мужчин с идиопатическим бесплодием двух этнических групп наиболее информативных молекулярно-метаболических параметров с помощью дискриминантного анализа.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 632 мужчин из бесплодных супружеских пар двух этнических групп: европеоиды – на примере русских ( $n=407$ , средний возраст  $29,9 \pm 5,3$  лет) и монголоиды – на примере бурят ( $n=225$ , средний возраст  $31,6 \pm 5,9$  лет), проходивших обследование и лечение в ГАУЗ Республиканский перинатальный центр Минздрава РБ (г. Улан-Удэ, Бурятия) и ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск). Выявлена патозооспермия у 222 мужчин европеоидной (средний возраст  $30,2 \pm 5,4$  лет) и у 131 – монголоидной (средний возраст  $31,4 \pm 6,0$  лет) этногрупп, из которых выделены мужчины с идиопатическим бесплодием: 100 европеоидов и 79 монголоидов. Контрольные группы составили 100 мужчин европеоидной и 81 – монголоидной этнической принадлежности с реализованной репродуктивной функцией.

Критерии включения пациентов в исследование: отсутствие беременности в паре более 12 месяцев при регулярной половой жизни без контрацепции, идиопатическая олиго-, астено- или тератозооспермия, отсутствие инфекций репродуктивного тракта и признаков воспалительного процесса. Критерии включения в контрольную группу: наличие у супруги в анамнезе беременности, закончившейся родами; нормозооспермия. Критерии исключения: возраст младше 20 или старше 45 лет, азооспермия, пиоспермия, психосексуальная и эякуляторная дисфункции, гипогонадизм, варикоцеле, иммунная форма бесплодия (MAR-test IgG > 50 %), соматическая патология.

Все мужчины подписали информированное добровольное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (последний пересмотр на 75-й Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, октябрь 2024 г. 75th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, October 2024). Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (выписка из протокола заседания № 5 от 07.11.2019 г.).

Материалом для исследований служили эякулят, плазма, сыворотка крови и эритроцитарный гемолизат. Кровь забирали в утренние часы, натощак, из локтевой вены в вакуумные пробирки с ЭДТА-К3 и в пробирки с активатором свертывания.

В крови и эякуляте мужчин определяли продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), параметры неферментативного и ферментативного звена антиоксидантной защиты (АОЗ), общую антиокислительную активность (АОА). Относительную длину теломерных повторов определяли в лейкоцитах периферической крови и сперматозоидах. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию субстратов с ненасыщенными двойными связями (Дв. Св.), диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) по методу И.А. Волчегерского [17], ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) – по методу В.Б. Гаврилова и соавт. [18], общую антиокислительную активность крови – по методу Г.И. Клебанова и соавт. [19]. Содержание жирорастворимых витаминов ( $\alpha$ -токоферола и ретинола) определяли по методу Р.Ч. Черняускене и соавт. (1984)

[20], уровень восстановленного (GSH) и окисленного глутатиона (GSSG) – по методу P.Y. Hissin, R. Hilf [21], активность супероксиддисмутазы (СОД) – по методу Н.Р. Misra, I. Fridovich [22]. Активность глутатион-S-трансферазы (GST), глутатионпероксидазы (GPx) и глутатионредуктазы (GR) измеряли по методу А.И. Карпищенко [23]. Измерения проводили на спектрофлуориметре 02 АБФФ-Т (Россия) и спектрофотометре ВТС-350 (Испания). Материалом для определения относительной длины теломерных повторов служили пробы ДНК, экстракцию которой осуществляли из образцов цельной венозной крови и сперматозоидов эякулята. ДНК выделяли с использованием набора «ДНК-Экстран-1» (ЗАО «Синтол» Россия). Оценку относительной длины теломер проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на амплификаторе Bio-Rad CFX96 (США) с использованием праймеров и протокола проведения реакции по Richard M. Cawthon (2009).

Математический анализ проводили с помощью пакета статистических и прикладных программ STATISTICA 10.0 (Stat-Soft Inc.). Нормальность распределения данных проверялась визуально и графически с помощью критериев Шапиро-Уилка, Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова. Исследуемая выборка представлена асимметричным распределением, поэтому оценку различий количественных показателей между группами проводили непараметрическим методом, используя критерий Манна-Уитни. Для классификации результатов, оценки качества классификации и выбора наиболее информативных показателей был применен многофакторный дискриминантный анализ. Различия сравниваемых показателей считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, Иркутск.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для анализа нами использовался банк данных, частично приведенных в наших опубликованных работах. Ранее нами исследовано содержание продуктов свободнорадикального окисления, параметров антиоксидантной защиты, относительная длина теломерных повторов в крови и эякуляте у мужчин с идиопатическим бесплодием европеоидной и монголоидной принадлежности [11, 15, 16, 24]. У пациентов русского этноса бесплодие сопровождалось снижением субстратов с двойными связями, уровня ДК, концентрации  $\alpha$ -токоферола и ретинола, активности СОД, GSH, GPx, и GR в крови. При этом в эякуляте у европеоидов с идиопатическим бесплодием были отмечены достоверно высокие уровни субстратов ПОЛ с Дв. св., ДК, КТ и СТ, общей АОА на фоне низкого содержания GSH и активности GPx в сравнении с группой контроля. Низкими уровнями в крови ТБК-АП, СОД, GSH и GPx при высокой общей АОА сыворотки крови на фоне низких уровней КТ и СТ, GSH и GR в эякуляте характеризовалась группа монголоидов с идиопатическим бесплодием. Относительная длина теломерных повторов (ОДТП) была статистически значимо ниже и в лейкоцитах периферической крови, и в сперматозоидах у мужчин с идиопатическим бесплодием в



обеих этнических группах [24].

На основании вышеуказанных данных, в настоящем исследовании проведена оценка информативности параметров свободно-радикального гомеостаза и относительной длины теломерных повторов с использованием многофакторного дискриминантного анализа, которая позволила выделить наиболее информативные показатели для мужчин из разных этнических групп.

Для фертильных и инфертильных европеоидов информативными показателями являются активность GRx в крови и эякуляте, относительная длина теломерных повторов в лейкоцитах крови и сперматозоидах, концентрация ДК в крови. Оценка информативности показателей представлена в табл. 1.

По выявленным информативным показателям были составлены уравнения линейной дискриминантной функции, которые дают возможность отнести мужчин европеоидного и монголоидного этноса к фертильной или инфертильной группе. Определение мужчин в ту или иную группу осуществляется по принципу большего значения F, полученного расчетным путём.

Линейная дискриминантная функция (ЛДФ) для европеоидов рассчитывалась по формулам:

$$F1 = -4,9 - 5,22 \cdot X_1 - 2,5 \cdot X_2 - 1,52 \cdot X_3 - 1,04 \cdot X_4 - 0,98 \cdot X_5;$$

$$F2 = -4,9 + 5,22 \cdot X_1 + 2,5 \cdot X_2 + 1,52 \cdot X_3 + 1,04 \cdot X_4 + 0,98 \cdot X_5;$$

где: F1 – европеоиды с идиопатическим бесплодием, F2 – фертильные европеоиды,  $X_1$  – ОДТП в лейкоцитах крови,  $X_2$  – ОДТП в сперматозоидах,  $X_3$  – активность

GRx в крови,  $X_4$  – активность GRx в эякуляте,  $X_5$  – ДК в крови. Объект будет относиться к той группе, где  $\max F_i$  ( $i = 1, k$ ),  $k$  – количество групп ( $k=2$ ).

Расчёт коэффициентов в формулах линейной дискриминантной функции в дискриминантном анализе – это процесс, который позволяет найти линейную комбинацию признаков (дискриминантных признаков), наилучшим образом разделяющую два или более класса объектов или событий.

Для расчёта коэффициентов, минимизирующих вероятность ошибочной классификации, мы использовали пошаговый дискриминантный анализ (stepwise discriminant analysis). Предикторы вводились последовательно, в зависимости от их способности различить группы. Метод основан на минимизации коэффициента Уилкса ( $\lambda$ ) после включения в уравнение регрессии каждого нового предиктора. Коэффициенты выбирают так, чтобы центроиды различных групп как можно

Таблица 1

Оценка информативности признаков, включенных в линейную дискриминантную функцию, в группах европеоидов

Показатели	Итоги анализа дискриминантных функций. Переменных в модели: 5; Лямбда Уилкса: 0,10534; прил. F (5,194)=329,53; $p<0,00001$			
	Лямбда Уилкса	F-исключения (1,194)	p-уровень	Толерантность
Относительная длина теломерных повторов в лейкоцитах крови	0,203131	180,0968	<0,000001	0,979630
Относительная длина теломерных повторов в сперматозоидах	0,133825	52,4591	<0,000001	0,926327
Глутатионпероксидаза в крови	0,120269	27,4938	<0,000001	0,923252
Глутатионпероксидаза в эякуляте	0,116355	20,2860	0,000011	0,893130
Диеновые конъюгаты в крови	0,115418	18,5590	0,000026	0,948880

Таблица 2

Оценка чувствительности решающих правил для европеоидов

Наблюдаемые группы	Предсказанные группы		
	Европеоиды с бесплодием	Европеоиды фертильные	Точность группировки, %
Европеоиды с бесплодием	100	0	100
Европеоиды фертильные	1	99	99
Всего	101	99	99,5

Таблица 3

Оценка информативности признаков, включенных в линейную дискриминантную функцию, в группах монголоидов

Показатели	Итоги анализа дискриминантных функций. Переменных в модели: 4; Лямбда Уилкса 0,16366; прил. F (4,155)=198,02; $p<0,00001$			
	Лямбда Уилкса	F-исключения (1,155)	p-уровень	Толерантность
GRx в крови	0,289995	119,6451	<0,000001	0,909999
ОДТП в лейкоцитах крови	0,205269	39,4036	<0,000001	0,981343
ОДТП в сперматозоидах	0,200613	34,9942	<0,000001	0,997603
АОА в крови	0,181949	17,3179	0,000052	0,896271

больше отличались друг от друга [25].

Точность группировки по решающим правилам в среднем составила 99,5 %: для европеоидов с идиопатическим бесплодием – 100%, для фертильных европеоидов – 99 % (табл. 2).

Дискриминантный анализ показал, что для мужчин монголоидной этногруппы информативными признаками различия являются показатели GRx в крови, ОДТП в лейкоцитах крови и сперматозоидах, АОА в крови. Оценка их информативности показана в табл. 3.

ЛДФ для монголоидов рассчитывалась по формулам:

$$F3 = -3,29 - 3,16 \cdot X_1 - 1,63 \cdot X_2 - 1,57 \cdot X_3 + 0,84 \cdot X_4;$$

$$F4 = -3,14 + 3,08 \cdot X_1 + 1,59 \cdot X_2 + 1,53 \cdot X_3 - 0,82 \cdot X_4;$$

где: F3 – монголоиды с идиопатическим бесплодием, F4 – фертильные монголоиды,  $X_1$  – активность GRx в крови,  $X_2$  – ОДТП в лейкоцитах крови,  $X_3$  – ОДТП в сперматозоидах,  $X_4$  – АОА в крови. Объект будет относиться к той группе, где  $\max F_i$  ( $i = 1, k$ ),  $k$  – количество

групп (k = 2).

Точность группировки по решающим правилам в среднем имеет достоверность 97,5 %: для монголоидов с идиопатическим бесплодием – 100 %, для фертильных монголоидов – 95,06 % (табл. 4).

Таким образом, активность GRx в крови, относительная длина теломерных повторов в лейкоцитах крови и сперматозоидах являются информативными признаками для бесплодных и фертильных мужчин – как европеоидов, так и монголоидов. Отличительными информативными признаками для бесплодных и фертильных европеоидов являются активность GRx в эякуляте и уровень ДК в крови, тогда как у бесплодных и фертильных монголоидов – общая антиокислительная активность крови.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Дисфункция сперматозоидов – самая частая причина бесплодия, диагностируемая приблизительно у одного из бесплодных 15 мужчин [2, 26]. Нарушения репродуктивного статуса связаны с неблагоприятными последствиями для здоровья в целом. Так, у мужчин с низким качеством эякулята отмечается уменьшение продолжительности жизни и увеличение смертности, а у индивидов с двумя или более аномальными параметрами спермы риск преждевременной смерти увеличивается в 2,3 раза по сравнению с мужчинами с нормозооспермией [6]. Поэтому качество спермы рассматривается как фундаментальный биомаркер мужского здоровья. Известно, что любые нарушения со стороны мужского репродуктивного тракта ассоциированы со значительными биохимическими изменениями в составе семенной плазмы, влияющими на жизнедеятельность и фертильность сперматозоидов, однако, несмотря на это, биохимические и метаболические показатели спермы определяются сегодня в недостаточном объеме. Окислительный стресс негативно влияет на функцию сперматозоидов и общую фертильность [27].

Как показывают результаты проведенного исследования, информативными признаками для бесплодных и фертильных мужчин, как европеоидов, так и монголоидов, являются активность GRx в крови и относительная длина теломерных повторов в лейкоцитах крови и сперматозоидах. Полученные нами данные согласуются с данными исследований зарубежных авторов, в которых сообщается о более короткой длине теломер сперматозоидов у мужчин с идиопатическим бесплодием [28]. Воздействие таких эндогенных и экзогенных повреждающих ДНК агентов, как окислительный стресс, ультрафиолетовое облучение, хроническое и острое воспаление, может привести к одномоментной потере значительных теломерных фрагментов [29]. В 2019 году S. Tahamtan и соавт. [30] оценили длину теломер лейкоцитов периферической крови и сперматозоидов как абсолютными, так и относительными методами и выявили укорочение теломер у инфертильных мужчин с варикоцеле на фоне дефицита протамина и окислительного стресса. GRx катализирует восстановление гидроперекисей липидов в соответствующие спирты и восстановление пероксида водорода до воды.

Оценка чувствительности решающих правил для монголоидов

Наблюдаемые группы	Предсказанные группы		
	Монголоиды с бесплодием	Монголоиды фертильные	Точность группировки, %
Монголоиды с бесплодием	79	0	100
Монголоиды фертильные	4	77	95,06
Всего	83	77	97,5

GRx локализована в цитозоле и матриксе митохондрий, способна восстанавливать не только гидроперекиси жирных кислот, но и другие органические пероксиды, а также имеет непосредственное отношение к поддержанию целостности мембраны сперматозоидов. Фермент разрушает органические перекиси даже при незначительном увеличении их концентрации, поддерживая клеточный гомеостаз [8, 31]. В эякуляте фермент экспрессируется преимущественно в митохондриальной матрице сперматозоидов, хотя существует и его ядерная форма, защищающая ДНК сперматозоидов от ОС [31]. Ингибирование GRx приводит к снижению устойчивости сперматозоидов к окислительному стрессу у европеоидов с идиопатическим бесплодием, что демонстрирует и установленное повышение концентрации ДК в эякуляте.

Общая АОА зависит как от относительного количества ферментативных и неферментативных биоантиоксидантов и их взаимовлияния, так и от присутствия веществ, которые сами не оказывают антиоксидантного или прооксидантного действия, однако способны усиливать или ослаблять действие биоантиоксидантов, а также от присутствия компонентов, способных ускорять окислительные реакции. Повышение общей АОА в крови инфертильных монголоидов можно рассматривать в качестве фактора развития адаптивных реакций, а установленная информативность показателя АОА подтверждает данный факт. Для представителей коренных народов Восточной Сибири характерна более высокая АОА крови, что свидетельствует о широких резервных возможностях организма, вероятно выработанных в процессе эволюции [14, 15, 32].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение дискриминантного анализа позволило составить уравнения линейной дискриминантной функции и определить наиболее информативные молекулярно-метаболические параметры у мужчин с идиопатическим бесплодием в зависимости от их этнической принадлежности. Результаты исследования могут способствовать разработке комплекса мероприятий по персонализированной диагностике и профилактике репродуктивных нарушений у мужчин различных этносов.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Камалов А.А., Божедомов В.А., Габбасова Л.А., Нестерова О.Ю., Драпкина О.М. Гендерные различия в здоровье, развитии болез-



- ней, продолжительности жизни и подходы к выбору технологий здоровья сбережения. *Вестник Российской академии наук*. 2025; 95(1): 75-85. DOI: 10.31857/S0869587325010079.
2. Божедомов В.А., Корнеев И.А., Липатова Н.А., Божедомова Г.Е., Камарина Р.А., Николаева М.А. и др. Референтные показатели базового анализа эякулята фертильных мужчин: российские региональные особенности (многоцентровое поперечное ретроспективное исследование). *Урология*. 2023; 56: 48-56.
  3. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И.В., Божедомова Г.Е., Липатова Н.А., Камарина Р.Н. и др. Структура нарушений качества спермы у мужчин из бесплодных пар и алгоритм ведения таких пациентов в специализированных учреждениях третьего уровня. *Акушерство и гинекология*. 2020; 11:159-67.
  4. Камалов А.А., Габбасова Л.А., Нестерова О.Ю., Божедомов В.А., Драпкина О.М. Системы здоровьесбережения мужского населения: международный опыт программных решений. *Урология*. 2024; 6: 125-33. DOI: 10.18565/urology.2024.6.125-132.
  5. Курашова Н.А. Оценка репродуктивного потенциала мужского населения. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2014; 96(2): 104-9.
  6. Павлов В.Н., Галимова Э.Ф., Терегулов Б.Ф., Кайбышев В.Т., Галимов Ш.Н. Молекулярные и метаболические аспекты мужского бесплодия. *Вестник урологии*. 2016; 2: 40-59. DOI: 10.21886/2308-6424-2016-0-2-40-59.
  7. Овчинников Р.И. Мужское бесплодие, связанное с окислительным стрессом сперматозоидов: патогенез и терапевтический подход. *Медицинский совет*. 2022; 16(5):46-53. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-5-46-53.
  8. Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Indicators of the lipid peroxidation-antioxidant protection system as important metabolic markers of reproductive potential in men. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 171(6): 685-90. DOI: 10.1007/s10517-021-05295-0.
  9. Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Oxidative stress, telomere length and telomerase activity in spermatogenesis disorders (review of scientific activity). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023; 176(2): 115-22. DOI: 10.1007/s10517-024-05979-3.
  10. Wagner H., Cheng J.W., Ko E.Y. Role of reactive oxygen species in male infertility: an updated review of literature. *Arab. J. Urol*. 2017; 16(1): 35-43. DOI: 10.1016/j.aju.2017.11.001.
  11. Семенова Н.В., Лесная А.С., Мадаева И.М., Никитина О.А., Колесникова Л.И. Оценка вклада глутатионовой системы и продуктов окисления биомолекул в состояние свободнорадикального гомеостаза у женщин двух этнических групп с инсомнией. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023; 43(5): 95-101. DOI: 10.18699/SSMJ20230509.
  12. Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Nikitina O.A., Brichagina A.S. et al. Biochemical status of obese male adolescents of different ethnicity: discriminant analysis in the identification of the most informative indicators. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022; 173(4): 459-63. DOI: 10.1007/s10517-022-05579-z.
  13. Semenova N.V., Brichagina A.S., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Enzymatic component of the glutathione system in russian and buryat women depends on the menopausal phase. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2022; 58(4): 971-8. DOI: 10.1134/S0022093022040032.
  14. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Kurashova N.A., Osadchuk L.V., Osadchuk A.V., Dolgikh M.I. et al. Reproductive health and peculiarities of lipid peroxidation-antioxidant defense system in men of the main ethnic groups of the Baikal region. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 160(1): 32-4. DOI: 10.1007/s10517-015-3091-6.
  15. Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесникова Л.И. Этнические особенности антиоксидантного статуса у мужчин с бесплодием. *Экология человека*. 2022; 10: 699-707. DOI: 10.17816/humeco105642.
  16. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В., Дашиев Б.Г. и др. Метаболические аспекты нарушения репродуктивного здоровья у мужчин. В сборнике: Мужское здоровье. Сборник научных трудов VII Российского конгресса с международным участием. 2011; 277-8.
  17. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*. 1989; 35(1): 127-31.
  18. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопросы медицинской химии*. 1987; 1: 118-22.
  19. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., Комаров О.С., Владимиров Ю.А. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов. *Лабораторное дело*. 1988; 5: 59-62.
  20. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови. *Лабораторное дело*. 1984; 6: 362-5.
  21. Hissin P.J., Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Analytical Biochemistry*. 1976; 74: 214-26.
  22. Misra H.P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem*. 1972; 247: 3170-5.
  23. Медицинские лабораторные технологии: справочник: в 2 т. А.И. Карпищенко, ред. 2-е изд., перераб. и доп. СПб: Интермедика; 2002.
  24. Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Относительная длина теломер лейкоцитов как возможный биомаркер мужского идиопатического бесплодия. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2025; 180 (7): 109-13. DOI: 10.47056/0365-9615-2025-180-7-109-113.
  25. Михалевич И.М., Юрьева Т.Н. Дискриминантный анализ в медико-биологических исследованиях (с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.1): пособие для врачей. Иркутск: ИГМАПО; 2015.
  26. Загарских Е.Ю., Лабыгина А.В., Курашова Н.А. Опыт лечения нормогонадотропного бесплодия у мужчин. *Урология*. 2014; 5: 87-9.
  27. Agarwal A., Parekh N., Selvam Panner M.K., Henkel R., Shah R., Homa S.T. et al. Male oxidative stress infertility (MOSI): proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility. *World J. Mens Health*. 2019; 37:296-312. DOI: 10.5534/wjmh.190055.
  28. Thilagavathi J., Kumar M., Mishra S.S., Venkatesh S., Kumar R., Dada R. Analysis of sperm telomere length in men with idiopathic infertility. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2013; 287 (4): 803-7. DOI: 10.1007/s00404-012-2632-8.
  29. Moazamian A., Gharagozloo P., Aitken R.J., Drevet J.R. Oxidative stress and reproductive function: Sperm telomeres, oxidative stress, and infertility. *Reproduction*. 2022; 164(6): F125-F133. DOI: 10.1530/REP-22-0189.
  30. Tahamtan S., Tavalae M., Izadi T., Barikrow N., Zakeri Z., Lockshin R.A. et al. Reduced sperm telomere length in individuals with varicocele is associated with reduced genomic integrity. *Scientific Reports*. 2019; 9(1): 4336. DOI: 10.1038/S41598-019-40707-2.
  31. Chabory E., Damon C., Lenoir A., Henry-Berger J., Vernet P., Cadet R. et al. Mammalian glutathione peroxidases control acquisition and maintenance of spermatozoa integrity. *J. Anim. Sci*. 2010; 88: 1321-31.
  32. Колесникова Л. И., Даренская М. А., Гребенкина Л. А., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Семёнова Н.В. и др. Особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья. *Вопросы питания*. 2012; 81(3): 46-51.



## REFERENCES

1. Kamalov A.A., Bozhedomov V.A., Gabbasova L.A., Nesterova O.Yu., Drapkina O.M. Gender differences in health, disease development and life expectancy and approaches to the choice of health-saving technologies *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2025; 95(1): 75-85. DOI: 10.31857/S0869587325010079. (in Russian)
2. Bozhedomov V.A., Korneev I.A., Lipatova N.A., Bozhedomova G.E., Kamarina R.A., Nikolaeva M.A. et al. Reference values for basic ejaculate analysis from fertile men: Russian regional characteristics (multicenter cross-sectional retrospective study). *Urologiya*. 2023; 5:

- 48-56. (in Russian)
3. Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I.V. Bozhedomova G.E., Lipatova N.A., Kamarina R.N. et al. Structure of defects in sperm quality in men in the infertile couples and the algorithm for their management in level 3 healthcare facilities. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; 11: 159-67. (in Russian)
4. Kamalov A.A., Gabbasova L.A., Nesterova O.Yu., Bozhedomov V.A., Drapkina O.M. Men's health preservation: gender-specific features of disease prevention and choice of program solutions. *Urologiya*. 2024; 6: 125-33. DOI: 10.18565/urology.2024.6.125-132. (in Russian)
5. Kurashova N.A. Assessment of the reproductive potential of the male population. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2014; 2(96): 104-9. (in Russian)
6. Pavlov V.N., Galimova E.F., Teregulov B.F., Kaybishev V.T., Galimov Sh.N. Molecular and metabolic aspects of male infertility. *Vestnik urologii*. 2016; 2: 40-59. DOI: 10.21886/2308-6424-2016-0-2-40-59. (in Russian)
7. Ovchinnikov R.I. Male infertility associated with oxidative stress of spermatozoa: pathogenesis and therapeutic approach. *Meditsinskiy sovet*. 2022; 16(5): 46-53. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-5-46-53. (in Russian)
8. Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Indicators of the lipid peroxidation-antioxidant protection system as important metabolic markers of reproductive potential in men. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 171(6): 685-90. DOI: 10.1007/s10517-021-05295-0.
9. Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Oxidative stress, telomere length and telomerase activity in spermatogenesis disorders (review of scientific activity). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023; 176(2): 115-22. DOI: 10.1007/s10517-024-05979-3.
10. Wagner H., Cheng J.W., Ko E.Y. Role of reactive oxygen species in male infertility: an updated review of literature. *Arab. J. Urol*. 2017; 16(1): 35-43. DOI: 10.1016/j.aju.2017.11.001.
11. Semenova N.V., Lesnaya A.S., Madaeva I.M., Nikitina O.A., Kolesnikova L.I. Assessment of the glutathione system and the biomolecules oxidation products contribution to the state of free radical homeostasis in women of two ethnic groups with insomnia. *Sibirskiy nauchnyi meditsinskiy zhurnal*. 2023; 43(5): 95-101. DOI: 10.18699/SSMJ20230509. (in Russian)
12. Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Nikitina O.A., Brichagina A.S. et al. Biochemical status of obese male adolescents of different ethnicity: discriminant analysis in the identification of the most informative indicators. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022; 173(4): 459-63. DOI: 10.1007/s10517-022-05579-z.
13. Semenova N.V., Brichagina A.S., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Enzymatic component of the glutathione system in russian and buryat women depends on the menopausal phase. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2022; 58(4): 971-8. DOI: 10.1134/S0022093022040032.
14. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Kurashova N.A., Osadchuk L.V., Osadchuk A.V., Dolgikh M.I. et al. Reproductive health and peculiarities of lipid peroxidation-antioxidant defense system in men of the main ethnic groups of the Baikal region. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 160(1): 32-4. DOI: 10.1007/s10517-015-3091-6.
15. Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikova L.I. Ethnic characteristics of antioxidant status in men with infertility. *Ekologiya cheloveka*. 2022; 10: 699-707. DOI: 10.17816/humeco105642. (in Russian)
16. Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Grebenkina L.A., Labygina A.V., Suturina L.V., Dashiev B.G. et al. Metabolic aspects of re-productive health disorders in men [V sbornike: Muzhskoe zdorov'e. Sbornik nauchnykh trudov VII Rossiyskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem]. 2011: 277-8. (in Russian)
17. Volchegorsky I.A., Nalimov A.G., Yarovinsky B.G., Lifshits R.I. Comparison of different approaches to determining lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1989; 35(1): 127-31. (in Russian)
18. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul L.M. Analysis of methods for determining lipid peroxidation products in blood serum using the thiobarbituric acid test. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1987; 1: 118-22. (in Russian)
19. Klebanov G.I., Babenkova I.V., Teselkin Yu.O., Komarov O.S., Vladimirov Yu.A. Assessment of the antioxidant activity of blood plasma using yolk lipoproteins. *Laboratornoye delo*. 1988; 5: 59-62. (in Russian)
20. Cherniauskene R.Ch., Varshkiaviche Z.Z., Gribauskas P.S. Simultaneous determination of the concentrations of vitamins E and A in blood serum. *Laboratornoye delo*. 1984; 6: 362-5. (in Russian)
21. Hissin P.J., Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Analytical Biochemistry*. 1976; 74: 214-26.
22. Misra H.P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem*. 1972; 247: 3170-5.
23. Medical Laboratory Technologies: Handbook: in 2 vol. A.I. Karpishchenko., ed. 2<sup>nd</sup> ed., revised and expanded. St. Petersburg: Intermedika; 2002. (in Russian)
24. Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. The relative length of the telomeres of leukocytes as a possible biomarker of male idiopathic infertility. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2025; 180 (7): 109-13. DOI: 10.47056/0365-9615-2025-180-7-109-113. (in Russian)
25. Mikhalevich I.M., Yurieva T.N. Discriminant analysis in medical and biological research (Using the STATISTICA 6.1 Application Package): A guide for physicians. Irkutsk: IGMAPO; 2015. (in Russian)
26. Zagarskih E.Yu., Labygina A.V., Kurashova N.A. Experience in the treatment of normogonadotropic infertility in men. *Urologiya*. 2014; 5: 87-9. (in Russian)
27. Agarwal A., Parekh N., Selvam Panner M.K., Henkel R., Shah R., Homa S.T. et al. Male oxidative stress infertility (MOSI): proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility. *World J. Mens Health*. 2019; 37: 296-312. DOI: 10.5534/wjmh.190055.
28. Thilagavathi J., Kumar M., Mishra S.S., Venkatesh S., Kumar R., Dada R. Analysis of sperm telomere length in men with idiopathic infertility. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2013; 287 (4): 803-7. DOI: 10.1007/s00404-012-2632-8.
29. Moazamian A., Gharagozloo P., Aitken R.J., Drevet J.R. Oxidative stress and reproductive function: Sperm telomeres, oxidative stress, and infertility. *Reproduction*. 2022; 164(6): F125-F133. DOI: 10.1530/REP-22-0189.
30. Tahamtan S., Tavalaei M., Izadi T., Barikrow N., Zakeri Z., Lockshin R.A. et al. Reduced sperm telomere length in individuals with varicocele is associated with reduced genomic integrity. *Scientific Reports*. 2019; 9(1): 4336. DOI: 10.1038/S41598-019-40707-2.
31. Chabory E., Damon C., Lenoir A., Henry-Berger J., Vernet P., Cadet R. et al. Mammalian glutathione peroxidases control acquisition and maintenance of spermatozoa integrity. *J. Anim. Sci*. 2010; 88: 1321-31.
32. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Suturina L.V., Labygina A.V., Semenova N.V. et al. State features of the antioxidant system at healthy people of the basic ethnic groups of Baikal lake. *Voprosy pitaniya*. 2012; 81(3): 46-51. (in Russian)

# Энимед ЭКОлаб

## Интимное здоровье ДО и ПОСЛЕ

Спрей для наружного  
и местного применения



Покупайте  
на маркетплейсах

АО "ЭКОлаб"  
142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1  
ИНН 50/35025076 ОГРН 1035007106958

ЭКОлаб  
красота и здоровье

## ГЕМАТОЛОГИЯ



<https://elibrary.ru/egdjjb>

© БЛИНДАРЬ В.Н., КЛИМАНОВ И.А., 2025

Блиндарь В.Н., Климанов И.А.

### ПОКАЗАТЕЛИ КОНЦЕНТРАЦИИ ФЕРРИТИНА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК ПРЕДИКТОРЫ СКРИНИНГА НА КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

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

**Введение.** Колоректальный рак (КРР) характеризуется высоким уровнем заболеваемости, является глобальной медицинской проблемой. Несмотря на достижения в стратегиях, принятых для ранней диагностики, КРР остается ведущей причиной смертности, как у мужчин, так и у женщин во всем мире и это связано с тем, что КРР часто диагностируется на поздней стадии, который плохо поддается лечению.

**Цель** - исследовать показатели концентрации ферритина (ФР) в плазме периферической крови онкологических больных как предикторы скрининга на КРР.

**Материал и методы.** Содержание ферритина исследовали с помощью иммуноферментного анализа в плазме периферической крови у 121 больного колоректальным раком (КРР) до лечения. Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex XE-2100-1. Контрольная группа состояла из 50 человек соответствующего возраста и пола без онкопатологии и анемии.

**Результаты.** Нарушение метаболизма железа выявили у больных КРР уже на начальных этапах формирования злокачественного процесса. Это проявлялось в отклонении показателей концентрации ФР от значений контрольной группы у больных как с III-IV так и с I-II стадией заболевания. У 62% больных КРР выявлена анемия в двух вариантах: ЖДА со значительным снижением концентрации ФР и анемия хронического заболевания с функциональным дефицитом железа (АХЗ с ФДЖ) с высокими или нормальными концентрациями ФР. Следует отметить, что больные без анемии, латентный дефицит железа и ЖДА чаще выявлялись у больных с I-II стадией, а АХЗ с ФДЖ и АХЗ-НС (начальная стадия) у больных КРР с III-IV стадией.

**Выводы.** Исследование показало, что показатели концентрации ФР в периферической крови могут быть использованы в клинической практике, как предикторы скрининга на КРР в комплексе с гематологическими параметрами периферической крови.

**Ключевые слова:** колоректальный рак; ферритин; анемия; абсолютный дефицит железа; функциональный дефицит железа; скрининг

**Для цитирования:** Блиндарь В.Н., Климанов И.А. Показатели концентрации ферритина в периферической крови как предикторы скрининга на колоректальный рак. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (11): 742-746.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-742-746>

EDN: EGDJJB

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

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 17.08.2025

Принято к печати 19.10.2025

Опубликовано 01.11.2025

Blindar V.N., Klimanov I.A.

### PERIPHERAL BLOOD FERRITIN CONCENTRATION VALUES AS PREDICTORS OF COLORECTAL CANCER SCREENING

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

**Background.** Colorectal cancer (CRC) is a high-incidence, global health problem. Despite advances in early diagnosis strategies, CRC remains the leading cause of death in both men and women worldwide, and this is due to the fact that CRC is often diagnosed at a late stage that is difficult to treat.

**Aim.** To study the concentration of ferritin in the peripheral blood plasma of cancer patients as predictors of CRC screening

**Material and methods.** Ferritin (FR) content was studied using enzyme immunoassay in the peripheral blood plasma of 121 patients with colorectal cancer (CRC) before treatment. Clinical blood analysis was performed on a Sysmex XE-2100-1 hematology analyzer. The control group consisted of 50 people of the corresponding age and gender without oncopathology and anemia.

**Results.** Impaired iron metabolism was detected in CRC patients already at the initial stages of the malignant process. This was manifested in the deviation of the GF concentration indicators from the control group values in patients with both stage III-IV and stage I-II of the disease. In 62% of patients with CRC, anemia was detected in two variants: IDA with a significant decrease in the GF concentration and anemia of chronic disease with functional iron deficiency (ACD with FID) with high or normal GF concentrations. It should be noted that patients without anemia, latent iron deficiency and IDA were more often detected in patients with stage I-II, and ACD with FID and ACD-NS (initial stage) in patients with CRC with stage III-IV.

**Conclusion.** The study showed that the GF concentration indicators in the peripheral blood can be used in clinical practice as



*predictors of CRC screening in combination with hematological parameters of the peripheral blood.*

**Key words:** colorectal cancer; ferritin; anemia; absolute iron deficiency; functional iron deficiency; screening

**For citation:** Blindar V.N., Klimanov I.A. Peripheral blood ferritin concentrations as predictors of colorectal cancer screening. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (11): 742-746 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-742-746>  
EDN: EGDJJB

**For correspondence:** Blindar Valentina Nikolaevna, Dr. biol. sciences, scientific consultant; e-mail: [bld51@list.ru](mailto:bld51@list.ru)

**Information about authors:**

Blindar V.N., <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>;

Klimanov I.A., <https://orcid.org/0000-0001-8593-1098>.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

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

Received 17.08.2025

Accepted 19.10.2025

Published 00.11.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) характеризуется высоким уровнем заболеваемости, является глобальной медицинской проблемой [1]. Несмотря на достижения в стратегиях, принятых для ранней диагностики, КРР остается ведущей причиной смертности, как у мужчин, так и у женщин во всем мире и это связано с тем, что КРР часто диагностируется на поздней стадии, который плохо поддается лечению [1, 2].

Известно, что у онкологических больных нарушен метаболизм железа, причем уже на ранних стадиях формирования злокачественного процесса. Одним из белков, который объективно отражает эти отклонения от референсных значений может быть ферритин (ФР). Ценность определения ФР как онкомаркера подтверждают многие исследования [3–5]. Причем выявляются как низкие, так и высокие концентрации этого белка у онкологических больных [6].

Белок-накопитель железа ФР непрерывно изучался более 70 лет, и его функция в качестве основного белка-накопителя железа в клетках хорошо установлена. Хотя внутриклеточные функции ФР по большей части подробно охарактеризованы, значение внеклеточного ФР в биологии человека изучено недостаточно. Недавно было получено несколько данных, подтверждающих, что ФР является многофункциональным белком с возможной ролью в пролиферации, ангиогенезе, иммуносупрессии и доставке железа в опухоль [7, 8]. В контексте рака ФР обнаруживается в более высоких концентрациях в сыворотках у большинства онкологических больных, и более высокие уровни коррелируют с агрессивным течением заболевания и плохим клиническим исходом. Кроме того, выявлена высокая концентрация ФР в ассоциированных с опухолью макрофагах, которые, как недавно было признано, играют решающую роль в прогрессировании опухоли и резистентности к терапии. Эти характеристики позволяют предположить, что ФР может быть привлекательной мишенью не только для ранней диагностики, но и для терапии рака, поскольку его понижающая регуляция может нарушать поддерживающее опухоль микроокружение, убивать раковые клетки и повышать чувствительность к химиотерапии [7, 8].

В настоящее время появилась еще одна возможность нацелиться на избыток железа в опухолевых клетках,

которая заключается в индукции ферроптоза железо-зависимой и управляемой перекисным окислением формы гибели клеток. Примечательно, что особенно резистентные к терапии и толерантные к лекарствам опухолевые клетки склонны к ферроптозу. Так, можно предположить то, что индукторы ферроптоза появятся как новые и довольно избирательные противораковые препараты [9, 10].

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ** – исследовать показатели концентрации ФР в плазме периферической крови как предикторы скрининга на колоректальный рак.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование проведено у 121 больного КРР до лечения при случайной выборке с гистологически доказанным диагнозом, поступившие в отделение проктологии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2022–2024 гг. I стадия РПК выявлена у 6 больных, II стадия – у 26, III стадия – у 65, IV стадия – у 24 больных. В исследование включили 75 мужчин и 46 женщин в возрасте от 34 до 88 ( $61,5 \pm 1,7$  лет). Больные не получали препараты железа для лечения анемии. В историях болезни отсутствовали данные о заболевании печени, в частности, хронических гепатитах, аутоиммунных, ревматоидных заболеваниях и других хронических воспалительных процессах. Контрольная группа состояла из 50 человек соответствующего возраста и пола без онкопатологии и анемии. Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100-1 (Sysmex, Япония). Содержание ФР определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами фирмы «Orgentec Diagnostica GmbH» (Германия) на спектрофотометре «Multiskan Spectrum» (Финляндия). Статистическую обработку полученных данных (определение среднего значения, среднего квадратического отклонения или стандартной ошибки, статистической значимости результатов, границы доверительных интервалов в диаграммах) проводили с использованием программных пакетов MS Excel Biostat (Microsoft). Для оценки достоверности результатов использовали t-критерий Стьюдента, а при непараметрическом распределении – критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным или менее

0,05. Исследования выполняли в соответствии с принципами Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание ФР в контрольной группе было в среднем  $87,9 \pm 11,5$  нг/мл с колебаниями от 31 до 187 нг/мл, медиана – 78,1 нг/мл. У мужчин значения ФР составили  $102,4 \pm 11,9$  нг/мл, у женщин –  $67,7 \pm 10,5$  нг/мл. (табл.1).

В среднем по всей группе больных КРР концентрация ФР составила  $225,8 \pm 125,9$  нг/мл, т.е. более, чем в 2 раза превышала значения контрольной группы, при диапазоне показателей от 3,8 до 642,1 нг/мл (табл. 1).

В зависимости от концентрации ФР больные КРР были разделены на три группы 1-я группа ( $n=37$ ; 30,6 %) с низкими значениями концентрации ФР (3,8–30 нг/мл), 2-я группа ( $n=29$ ; 24%) – показатели ФР были в пределах нормы (30-98 нг/мл) и 3-я группа ( $n=55$ ; 45,4 %) с уровнем ФР выше  $>100$  нг/мл.

У большинства ( $n=27$ ; 73 %) больных КРР 1-й группы диагностирована ЖДА. Среднее значение ФР у больных с ЖДА составило  $13,7 \pm 6,4$  нг/мл, что статистически значимо было ниже, чем в контроле ( $p<0,012$ ). У остальных ( $n=10$ ; 27 %) больных КРР 1-й группы гематологические показатели были в пределах референсных значений, при этом относительно низкие значения ФР ( $22,5 \pm 5,9$  нг/мл) свидетельствовали об истощении запасов железа и не исключали латентную стадию ЖДА (ЛДЖ).

Больные 2-й группы с нормальной концентрацией ФР распределились следующим образом: у значительной части ( $n=16$ ; 55 %) из них выявлена анемия хронического заболевания (АХЗ) с функциональным дефицитом железа (ФДЖ), у остальных ( $n=13$ ; 45 %) – гематологические показатели были в пределах нормы. Такая же ситуация прослеживалась у больных 3-й группы, где концентрация ФР значительно превышала норму. Более чем у половины ( $n=32$ ; 58,2 %) больных выявили АХЗ с ФДЖ. У остальных ( $n=23$ ; 41,8 %) больных этой группы не обнаружена анемия. При этом высокие значения концентрации ФР могли свидетельствовать об избытке железа и не исключалась начальная стадия АХЗ (АХЗ-НС).

Таким образом, у значительной части обследованных ( $n=75$ , 62 %) обследованных больных КРР выявлена анемия с железодефицитным эритропоэзом, что свидетельствовало о нарушении метаболизма железа. Анемия устанавливалась при снижении уровня гемоглобина  $< 120$  г/л у женщин и  $< 130$  г/л у мужчин. Больные КРР с анемией имели одинаковые морфологические признаки эритроцитов крови, а именно, микроцитоз и гипохромия. Средний объем эритроцитов (MCV) составил  $76,3 \pm 1,3$  фл., среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) -  $23,4 \pm 0,6$  пг, среднее число гипохромных эритроцитов значительно превышало норму ( $1,7 \pm 0,5$  %) и составило  $27,4 \pm 1,5$  %.

Известно, что самым информативным показателем оценки эритропоэза у онкологических больных является показатель среднего содержания HGB в ре-

Таблица 1

Показатели концентрации ферритина (нг/мл) у больных колоректальным раком

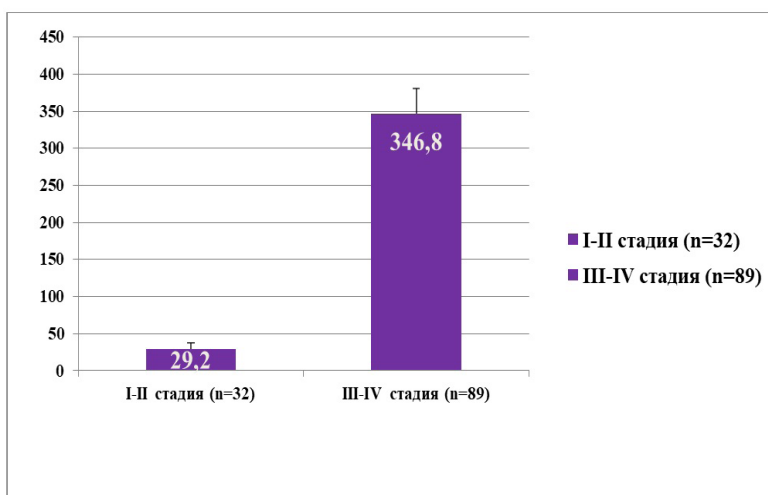
Показатели	Контрольная группа	Больные с колоректальным раком
<i>n</i>	50	121
$\bar{X} \pm m$	$87,9 \pm 11,5$	$225,8 \pm 126,9^*$
Диапазон	31-187	3,8-642,1

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

Таблица 2

Частота встречаемости различных вариантов анемии у больных КРР

Группы	Без анемии	ЛДЖ	ЖДА	АХЗ-НС	АХЗ-ФДЖ
I-II стадия ( $n=32$ )	7(21,8%)	10(31,2%)	15 (46,9)	0	0
III-IV стадия ( $n=89$ )	6 (6,7%)	0	12 (13,5%)	23(25,8%)	48 (53,9%)



Показатели концентрации ферритина у больных колоректальным раком в зависимости от стадии заболевания.

тикулоците (RET-HE). Его диагностическая ценность заключается в том, что он первым информирует о состоянии кроветворения в костном мозге, в частности о железодефицитном эритропоэзе. Ретикулоциты – это молодые эритроциты, содержащие остатки рибонуклеиновых кислот. Они, в отличие от эритроцитов, имеют короткий срок жизни. Они формируются и созревают в костном мозге, после чего, покидают его и еще 1–3 дня дозревают в кровотоке. У всех обследованных больных КРР с анемией показатель RET-HE был значительно снижен по сравнению с контрольной группой ( $29,7 \pm 2,1$  пг) и составил  $24,5 \pm 3,2$  пг ( $p<0,01$ ), что свидетельствовало о железодефицитном эритропоэзе.

Уровень HGB колебался у больных с АС от 79 до 117 г/л и в среднем по группе составил  $86,5 \pm 9,1$  г/л, преобладали больные с анемией I и II степени тяжести. Анемия и ее вариант ЖДА встречалась как у больных с III-IV-й, так и с I II-й стадией заболевания КРР. Однако следует отметить, что АХЗ с ФДЖ и АХЗ-НС выявлялась только у больных с распространенным опухолевым процессом (III-IV стадия), что может свидетельствовать о длительном процессе формирования нарушения метаболизма железа. Напротив, у больных с I



II стадией заболевания чаще встречались больные без анемии, ЛДЖ и ЖДА (табл.2).

На рисунке представлены показатели концентрации ФР в зависимости от стадии заболевания КРР. Концентрация ФР у больных с III-IV стадией при непараметрическом анализе параметров статистически значимо превышала показатели больных со I-II стадией заболевания КРР ( $p < 0,012$ ), что согласуется с литературными данными [6, 8, 12, 13].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что АС может сопровождать многие заболевания, в том числе и злокачественные новообразования. В частности, у больных КРР он выявляется в 40- 90% случаев, это зависит от стадии заболевания. Раннее выявление и лечение АС признано важной составляющей онкологической терапии. АС наряду с размером опухоли и стадией заболевания рассматривают как независимый фактор прогноза, влияющий на выживаемость. Доказано, что нормализация уровня гемоглобина приводит к увеличению, как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования заболевания [1, 2, 7, 8, 12]. Важно как можно раньше выявить первые признаки, характеризующие АС. А самое главное, найти тот метод диагностики, который позволяет ориентировать врачей любых специальностей на онкологический поиск. Как показало наше исследование, это может быть метод определения ФР. Показателем количества «запаса железа» в организме является концентрация ФР в плазме или сыворотке крови. Он связывает «избыточное» железо и откладываются практически во всех тканях организма, но особенно интенсивно в печени, селезенке, мышцах, костном мозге. Депонированное железо, или «железо запаса», количественно представляет наиболее значимую часть его в организме, уступая только «функционально активному железу», которое находится в основном в составе HGB и миоглобина. ФР, циркулирующий в крови, прямо коррелирует с количеством депонированного железа. При снижении депонированного железа или при полном его отсутствии развивается сначала латентный, затем абсолютный дефицит железа. Это отражается в показателях концентрации ФР в периферической крови [8]. Референсные значения ФР пересмотрены Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA) в 2020 году, теперь этот показатель 45–120 нг/мл [13].

ФР, в том числе позволяет улучшить диагностику нарушений метаболизма железа у онкологических больных. Несомненными достоинствами метода являются доступность и простота выполнения. По литературным и нашим данным показано, что абсолютный дефицит Fe именно у онкологических больных констатируется при уровне ФР менее 30 нг/мл [6, 14]. Мы выявили латентный дефицит железа у 27 % больных КРР без гематологических признаков АС и у 62% – абсолютный дефицит железа с железodefицитным эритропоэзом. Они чаще диагностированы у больных КРР с I-II стадией заболевания, что свидетельствовало о нарушении метаболизма железа уже на ранних стадиях формирования злокачественного процесса. Необходимо отметить, что у части больных КРР выявлена высокая концентрация ФР, это повод для того чтобы врач задумался о причине отклонения этого показателя от референсных значе-

ний. Так как это может свидетельствовать о начальной стадии анемии хронического заболевания (АХЗ) или о функциональном дефиците железа (ФДЖ). АХЗ часто развивается на фоне длительных воспалительных процессов, в том числе и у онкологических больных. ФДЖ – это одна из стадий формирования АХЗ, обусловленная дисбалансом цитокинов [5, 14]. У онкологических больных этот вариант АС чаще выявляется, как и показало наше исследование, у больных с распространенными стадиями (III-IV) заболевания КРР, что говорит о длительном процессе формирования АС. Большую роль в этом может играть белок гепсидин. По литературным данным показано, что в результате гиперэкспрессии гепсидина, под воздействием интерлейкина-6 блокируется основной клеточный транспортер железа ферропортин и, это приводит к ФДЖ, запаса железа в макрофагах достаточное, но оно не поступает к эритроидным клеткам костного мозга [3, 4, 5, 6]. Поэтому и развивается железodefицитный эритропоэз, как при классической ЖДА. При этом концентрация ФР у больных с ФДЖ может быть повышена или находится в пределах референсных значений. При этом следует отметить, что недавние исследования показали, что гепсидин, пептидный гормон, вырабатываемый главным образом гепатоцитами, может экспрессироваться опухолевыми клетками и усиливать их рост [7]

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушение метаболизма железа выявили у больных КРР уже на начальных этапах формирования злокачественного процесса. Это проявлялось в отклонении показателей концентрации ФР от контрольной группы у больных КРР как с III-IV, так и с I-II стадией заболевания. У 62 % больных КРР выявлена анемия в двух вариантах: ЖДА со значительным снижением концентрации ФР и АХЗ с ФДЖ с высокими или нормальными концентрациями ФР. Следует отметить, что больные без анемии, латентный дефицит железа и ЖДА чаще выявлялись у больных с I-II стадией, а АХЗ с ФДЖ и АХЗ-НС у больных КРР с III-IV стадией. Наше исследование показало, что показатели концентрации ФР в периферической крови могут быть использованы в клинической практике, как предикторы скрининга на КРР в комплексе с гематологическими параметрами периферической крови.



## ЛИТЕРАТУРА (1-5, 7-14) СМ. REFERENCES

6. Блиндарь В.Н., Добровольская М.М., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В. Анемический синдром, ассоциированный со злокачественными новообразованиями у больных колоректальным раком. *Российский биотерапевтический журнал*. 2023; 22(1): 62-7. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-62-67.



## REFERENCES

1. Hossain M.S., Karuniawati H., Jairun A.A., Urbi Z., Ooi J., John A. et.al. Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, global epidemiology, current issues, risk factors, prevention and treatment strategies. *Cancer (Basel)*. 29 Mar 2022; 14(7):1732. DOI: 10.3390/cancer14071732.
2. Bray F., Laversanne M., Son H., Ferlet J., Siegel R.L., Soerjomataram

реклама

# РЕУТЕРИ ЭКОЛАБ

- Входящие в состав *Lactobacillus reuteri* уменьшают количество бактерий *Helicobacter pylori* в желудке
- Улучшает пищеварение
- Поддержание баланса микрофлоры



покупайте  
на маркетплейсах

АО "ЭКОЛАБ"

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

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- I., Jemal Ah. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN estimates of worldwide incidence and mortality for 36 cancer types in 185 countries CA: *Clinician's Journal of Cancer*. May / June 2024; 74(3):229-63. DOI: 10.3322/caac.21834.
- Pinnix Z.K., Miller L.D., Wang W., D'Agostino Jr. R., Coote T., Willingham M.S. et al. Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis. *Sci. Transl. Med.* 2010; 2(43):43-56. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001127.
- Madeddu C., Neri M., Sanna E., Oppi S., Macciò A. Experimental Drugs for Chemotherapy and Cancer-Related Anemia. *J. Exp. Pharmacol.* 2021; 13:593-611. DOI: 0.2147/JEP.S262349.
- Nemeth E., Ganz T. Hepcidin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(12):6493. DOI: 10.3390/ijms22126493.
- Blindar' V.N., Dobrovol'skaya M.M., Zubrikina G.N., Davy'dova T.V. Anemic syndrome associated with malignant neoplasms in patients with colorectal cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2023; 22(1): 62-7. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-62-67. (in Russian)
- Wang J., Liu W., Lee J.K., Mingy Li. et al. Hepcidin downregulation correlates with disease aggressiveness and immune infiltration in liver cancer. *Front. oncology*. 2021; 11:714756. DOI: 10.3389/fonc.2021.714756.
- Place M., Muller S., Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin. *Metallomics*. 12 May 2021; 13: 5: mfab021. DOI: 10.1093/mtomcs/mfab021.
- Gu X., Liu W., Dai X., Yang Wu G., Zhang H. et al. Deciphering the potential role of ferroptosis in the regulation of tumor immunity and tumor immunotherapy. *Front Immunol.* 2023 Feb 28; 14:1137107. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1137107. Environmental Collection 2023.
- Rodriguez R., Schreiber S.L., Conrad M. Persistent cancer cells: iron dependence and vulnerability to ferroptosis. *Mol. Cell*. 2022; 82(4):728-40. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.12.001.
- World Medical Association, Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, *JAMA*. 2013; 310(20):2191-4, PMID 24141714, DOI: 10.1001/jama.2013.281053.
- Qianqian G., Liwen L., Shanshan H., Ziqiao Y., Chenhui L., Wenzhou Zh. et al. The role of iron in cancer progression. *Front Oncol.* 2021; 11:778492. DOI: 10.3389/fonc.2021.778492/.
- Ko C.W., Siddique S.M., Patel A., Harris A., Sultan S., Altayar O. et al. AGA clinical practice guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia [published online August 15, 2020]. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 1085-94. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.046.
- Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C., Dicato M., Gascón P., Glaspy J., Hofmann A. et al. Management of anemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018; 29(4): 96-110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758.

ЭКОЛАБ  
красота и здоровье

ЭКОФИТОЛ  
ЭКОЛАБ

ЭКСТРАКТ АРТИШОКА

100 мл

**ЭКОФИТОЛ  
ЭКОЛАБ**

- Стимулирует образование и выведение желчи
- Только натуральные компоненты
- Защищает клетки печени от негативных факторов

покупайте на маркетплейсах

АО "ЭКОЛАБ"

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

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Сновская М.А.<sup>1</sup>, Курбатова О.В.<sup>1</sup>, Петричук С.В.<sup>1</sup>, Жужула А.А.<sup>1</sup>, Семикина Е.Л.<sup>1,2</sup>,  
Мурашкин Н.Н.<sup>1</sup>, Макарова С.Г.<sup>1,2</sup>, Фисенко А.П.<sup>1</sup>

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ АУТОИММУННОГО КОМПОНЕНТА ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, 119991, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, 119435, Москва, Россия

*Изучение аутоиммунного компонента воспаления у детей с аллергическими заболеваниями остается малоизученной областью. Исследование механизмов повреждения тканей при аллергопатологии может дать ответ на вопрос о различиях в тяжести течения заболевания. Выявление антинуклеарных антител крайне ограничено применяется при обследовании пациентов с аллергическими заболеваниями.*

**Цель работы:** изучить частоту выявления положительного антинуклеарного фактора и оценить его значимость у детей с различными аллергическими заболеваниями.

**Материал и методы.** Титр и тип свечения АНФ методом реакции непрямой иммунофлюоресценции - РНИФ (HEp-2, Aeskuslides) определены у 46 здоровых детей (группа сравнения) и у 262 детей с аллергопатологией: atopический дерматит (АтД), аллергический ринит (АР), бронхиальная астма (БА), сочетание АтД с АР, АтД с БА.

**Результаты.** У пациентов с аллергией значимо чаще выявлялся АНФ по сравнению с группой сравнения (58,8 % и 10,9 %). В группе АР обнаружено 42,2 % случаев положительного АНФ, преимущественно АС-2, АС-4, АС-19 паттерны. В группе АтД - 56,9 %, преобладали АС-2, АС-4, АС-19 паттерны. В группе АтД+АР - 56,6 %, преимущественно АС-4, АС-9, АС-19 паттерны. В группе БА - 63,2 %, преобладали АС-2, АС-4, АС-9, АС-19. В группе АтД+БА - 71,4 %, паттерны АС-1, АС-2, АС-4, АС-7, АС-9, АС-19. Паттерн АС-4 характерен для пациентов с АтД, АС-2, АС-7 и АС-9 – для детей с БА. У детей сочетания АтД и БА обнаружено наибольшее число случаев АС-1, АС-2, АС-7, АС-19. Тяжелое течение, распространенная форма АтД ассоциированы с повышенной частотой положительного АНФ.

**Заключение.** АНФ встречается у более 50 % детей с аллергопатологией, его частота зависит от типа и тяжести аллергического заболевания. У детей с сочетанием АтД и БА наблюдается наибольшее число случаев АНФ. РНИФ является важным диагностическим методом выявления аутоиммунного компонента воспаления у пациентов с аллергическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** дети; бронхиальная астма; atopический дерматит; аллергический ринит; аутоантитела; антинуклеарный фактор; непрямая иммунофлюоресценция

**Для цитирования:** Сновская М.А., Курбатова О.В., Петричук С.В., Жужула А.А., Семикина Е.Л., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Фисенко А.П. Выявление аутоиммунного компонента воспаления у пациентов с различными аллергическими заболеваниями методом непрямой иммунофлюоресценции. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70(11): 747-756. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-747-756>  
EDN: JLXZMO

**Для корреспонденции:** Сновская Марина Андреевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии; e-mail: [snows@inbox.ru](mailto:snows@inbox.ru)

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 25.04.2025  
Принята к печати 08.10.2025  
Опубликовано 01.11.2025

Snovskaya M.A.<sup>1</sup>, Kurbatova O.V.<sup>1</sup>, Petrichuk S.V.<sup>1</sup>, Zhuzhula A.A.<sup>1</sup>, Semikina E.L.<sup>1,2</sup>, Murashkin N.N.<sup>1</sup>,  
Makarova S.G.<sup>1,2</sup>, Fisenko A.P.<sup>1</sup>

## USING MODERN LABORATORY DIAGNOSTICS METHODS TO IDENTIFY THE AUTOIMMUNE COMPONENT OF INFLAMMATION IN CHILDREN WITH VARIOUS ALLERGIC DISEASES

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Institution «National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119435, Moscow, Russia

*The study of the autoimmune component of inflammation in children with allergic diseases remains a poorly understood area. Research into the mechanisms of tissue damage at allergic pathology may provide an answer to the question of differences in the severity of these diseases. However, detection of antinuclear antibodies is extremely rarely used in the examination of patients with allergic diseases.*

**The aim** was to study the frequency of positive antinuclear factor and assess its significance in children with various allergic diseases.

**Material and methods.** The titer and type of ANF were determined by the IIFR (HEp-2, Aeskuslides) in 46 healthy children (comparison group) and 262 children with allergic pathology: atopical dermatitis (AD), allergic rhinitis (AR), bronchial asthma (BA), a combination



of AD with AR, AD with AD.

**Results.** ANF was significantly more often detected in patients with allergies compared to the comparison group (58.8 % and 10.9 %). Positive ANF cases were found in the AR group in 42.2 %, mainly AC-2, AC-4, and AC-19 patterns. In the AD group - 56.9 %, AC-2, AC-4 and AC-19 patterns prevailed. In the AD+AP group - 56.6 %, mainly AC-4, AC-9, AC-19 patterns. In the BA group - 63.2 %, AC-2, AC-4, AC-9 and AC-19 prevailed. In the AD+BA group, 71.4 %, patterns AC-1, AC-2, AC-4, AC-7, AC-9, AC-19. The AC-4 pattern is typical for patients with AD, while AC-2, AC-7, and AC-9 are typical for children with BA. The greatest number of cases of AC-1, AC-2, AC-7, and AC-19 were found in children with AD and BA. A severe course and a common form of AD are associated with an increased frequency of positive ANF.

**Conclusion.** ANF occurs in more than 50 % of allergic children. Its frequency depends on the type and severity of the allergic disease. Children with a combination of AD and BA have the highest number of the positive ANF. IIFR is an important diagnostic method for detecting the autoimmune component of inflammation in patients with allergic diseases.

**Key words:** children; bronchial asthma; atopic dermatitis; allergic rhinitis; autoantibodies; antinuclear factor; indirect immunofluorescence

**For citation:** Snovskaya M.A., Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Zhuzhula A.A., Semikina E.L., Murashkin N.N., Makarova S.G., Fisenko A.P. Detection of the autoimmune component of inflammation in patients with various allergic diseases by indirect immunofluorescence. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (11): 747-756 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-747-756>  
EDN: JLXZMO

**For correspondence:** Snovskaya M.A., MD, cand. sci. (med.); Leading Research Associate, laboratory of experimental immunology and virology; e-mail: [snows@inbox.ru](mailto:snows@inbox.ru)

#### Information about authors:

Snovskaya M.A., <https://orcid.org/0000-0002-5263-6743>;

Kurbatova O.V., <https://orcid.org/0000-0002-9213-5281>;

Petrichuk S.V., <https://orcid.org/0000-0003-0896-6996>;

Zhuzhula A.A., <https://orcid.org/0000-0002-6292-7229>;

Semikina E.L., <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>;

Murashkin N.N., <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>;

Makarova S.G., <https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>;

Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>.

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

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 25.04.2025

Accepted 07.10.2025

Published 00.11.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) представляют собой разнообразную группу заболеваний, характеризующихся повреждающими иммунными реакциями, направленными на собственные антигены [1]. АИЗ затрагивают 5–8 % популяции, причем в последнее время наблюдается их рост и среди детского населения [2, 3].

Антинуклеарные антитела (АНА) являются одними из сывороточных биомаркеров развития у пациентов аутоиммунных реакций [4]. Показана их связь с социально-демографическими факторами [5], генетическими факторами [6] и воздействием окружающей среды, включая инфекции, лекарственные препараты, органические и неорганические химические вещества, токсины [7, 8]. Существует много типов АНА и их специфических мишеней, одни описаны как более значимые клинически, чем другие при диагностике системных аутоиммунных ревматоидных заболеваний (САРЗ) [9].

Атопические заболевания, имеющие в патогенезе иммунные механизмы, тем не менее, не относят к системным аутоиммунным заболеваниям. Наличие атопии не исключает возможность срыва иммунологической толерантности к собственным антигенам и появления аутоагрессивных антител и клеточных клонов [10, 11]. Мировые исследования показывают в ряде случаев появление аутоантител к белку DFS-70 у пациентов с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой [12].

Для диагностики аутоиммунных заболеваний широко применяют реакцию непрямой иммунофлюо-

ресценции (РНИФ), позволяющую выявить антитела к структурам клетки ядерным, мембранным и цитоплазматическим [14]. Метод основан на применении в качестве субстрата реакции клеточной линии Нер-2 (ATCC ref.no. CCL-23), полученной из аденокарциномы гортани человека. Неороговевающие плоские эпителиоциты обладают крупным ядром, несут все антигены человека, к которым возможно образование аутоантител. Часть клеток находится в состоянии митоза, что позволяет обнаружить антитела к антигенам, экспрессирующимся только при делении клетки. Распределение антигенов внутри клетки определяет тип флюоресцентного свечения - антинуклеарный фактор (АНФ), позволяющий судить о спектре АНА, присутствующих у пациента [9]. Антитела пациента, инкубированные с клетками Нер-2 образуют комплекс со специфичными антигенами, выявляемый с помощью моноклональных антител (anti-hu-IgG), конъюгированных с флюоресцентным красителем (FITC). Комплекс «антиген клетки - антитело пациента - моноклональное антитело - флюорохром» обнаруживается по характерному свечению при люминисцентной микроскопии, появление которого отражает не только факт наличия аутоантител, но и позволяет сделать предположение о мишенях аутоагрессии. Описаны ассоциации определенных типов флюоресцентного свечения с выявлением аутоантител той или иной специфичности [13, 14].

Преимущество РНИФ состоит в том, что она позволяет выявить антитела, образовавшиеся против антиге-

нов АНА, представляющих собой конформационные, нестабильные или комплексные белковые или рибонуклеопротеиновые структуры, которые невозможно выделить для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) или иммуноблота (ИБ) [14]. Используется как визуальная оценка паттернов флуоресценции (микроскопия), так и стандартизованная автоматизированная методика для фиксации и анализа изображения (анализатор HELIOS, AESKU Diagnostics, Германия).

Выявление АНА важно в диагностике системной красной волчанки (СКВ), системного склероза (СС), синдрома Шегрена (СП), аутоиммунных миозитов (АИМ), аутоиммунных заболеваний печени и других патологий [15].

Остается недостаточно изучена диагностическая значимость определения АНА у детей с аллергическими болезнями. Атопические заболевания развиваются преимущественно по  $Th_2$ -механизму с переключением синтеза антител с IgG на IgE и развитием хронического аллергического воспаления в тканях органов-мишеней. Отмечается вовлеченность в иммунный ответ на аллергены и иных клеточных популяций, в том числе  $Th_{17}$ -лимфоцитов,  $T_{reg}$  и клеток памяти [11].

Хроническое воспаление при аллергопатологии, самоподдерживающееся, длительно текущее, приводящее к значительной деструкции тканей, вовлекает все большее количество участников иммунного ответа в очаг воспаления и приводит к повышению риска срыва иммунологической толерантности к собственным антигенам.

В связи с вышеизложенным актуальным является изучение вопроса о наличии аутоиммунного компонента воспаления и его значимости для пациентов с атопией.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** изучить частоту выявления положительного антинуклеарного фактора и оценить его значимость у детей с различными аллергическими заболеваниями.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое сравнительное ретроспективное исследование наличия аутоиммунного компонента воспаления у пациентов с аллергическими заболеваниями. В ходе исследования осуществлён ретроспективный сбор и анализ данных; медицинского вмешательства не проводилось. Оценены истории болезни и результаты обследования 262 детей в возрасте от 6 месяцев до 17,9 лет.

**Критерии включения:** наличие у пациента атопического дерматита или аллергического ринита, или атопической бронхиальной астмы, или их сочетания, подтверждённого в соответствии с принятыми стандартами диагностики; наличие IgE-опосредованной сенсibilизации, установленной методом ИФА; подписанное законными представителями пациента добровольное информированное согласие о проведении обследования.

**Критерии исключения:** наличие у пациента аутоиммунного заболевания (СКВ, системная склеродермия, дерматомиозит, ювенильный юношеский артрит, болезнь Крона, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный тиреоидит, псориаз и др.), генетического заболевания, хронической и/или остропротекающей инфекции на момент

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Группа	Число пациентов	Возраст, годы (Медиана [25;75 перцентиль])	Пол, мальчики / девочки
ГС	46	6,95 [3,82; 10,10]	27/19
АР	45	8,80 [6,51;13,09]	34/11
БА	57	9,80 [7,16;14,00]	34/23
АтД	51	6,05 [2,00;9,69]	24/27
АтД+АР	53	8,68 [4,44;12,20]	33/20
АтД+БА	56	9,25 [5,51; 12,69]	37/19

проведения исследования; терапия генно-инженерными биологическими препаратами; отсутствие информированного согласия на проведение исследования.

**Этическая экспертиза.** Протокол № 6 от 19.06.2025 заседания локального независимого этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»: на основании консенсуса принято решение «Одобрить» материалы статьи «Использование современных методов лабораторной диагностики для идентификации аутоиммунного компонента воспаления у детей с различными аллергическими заболеваниями» для публикации в журнале «Клиническая лабораторная диагностика».

**Дизайн исследования.** Пациенты, вошедшие в исследование, разделены на пять групп в зависимости от аллергического заболевания и их сочетания: дети с атопическим дерматитом (АтД), не имеющие респираторных симптомов аллергии (группа АтД) – 51 ребенок; дети с АтД и аллергическим ринитом (АР) (группа АтД+АР) – 53 ребенка; с АтД и атопической бронхиальной астмой (БА) (группа АтД+БА) – 56 детей; с АР без АтД (группа АР) – 45 детей; с атопической БА без АтД (группа БА) 57 детей. Здоровые дети без аллергопатологии составили группу сравнения (ГС) – 46 детей. Данные о пациентах представлены в табл. 1.

Оценка степени тяжести аллергического ринита проведена на основании выраженности симптомов и их влияния на качество жизни пациента согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации и с применением шкалы общей оценки назальных симптомов – Total Nasal Symptom Score (TNSS). В зависимости от этиологического фактора выделяли сезонный (САР), круглогодичный аллергический ринит (КАР) или их сочетание (КАР+САР).

У пациентов с атопическим дерматитом для оценки тяжести течения заболевания использована шкала SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis). Оценивали объем поражения кожного покрова: локализованная форма АтД устанавливалась при поражении кожи площадью не более 5–10 %, распространенная – от 10 до 50 %.

У пациентов с БА с преобладанием аллергического компонента согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ оценены тяжесть течения заболевания и степень контроля над БА. Клинико-anamnestические данные представлены в табл. 2.

Все дети обследованы на наличие антинуклеарного фактора (АНФ) с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ). Выполнение РНИФ проводилось с помощью автоматического анализатора HELIOS (AESKU Diagnostics, Германия) с последующим анализом полученных изображений в программ-



Таблица 2

Клинико-anamnestические данные обследованных пациентов

Атопический дерматит								
	Течение			Стадия			Форма	
Группа	Легкое	Средне-тяжелое	Тяжелое	Ремиссия	Неполная ремиссия	Обострение	Локализованная	Распространенная
АтД	2	20	29	0	13	38	3	48
АтД+АР	6	17	30	8	8	37	8	45
АтД+БА	9	23	24	8	12	36	8	48
Бронхиальная астма								
	Течение			Степень контроля				
Группа	Легкое	Средне-тяжелое	Тяжелое	Контролируемая	Частично контролируемая		Неконтролируемая	
БА	37	16	4	39	13		5	
АтД+БА	33	19	4	42	6		8	
Аллергический ринит								
	Течение			Форма				
Группа	Легкое	Средне-тяжелое	Тяжелое	КАР (круглогодичный аллергический ринит)	САР (сезонный аллергический ринит)		КАР+САР	
АР	18	27	0	19	15		11	
АтД+АР	21	32	0	22	18		13	

ном обеспечении HELIOS с оценкой типа флуоресцентного свечения (паттерн) и титра АНФ. Материал исследования – сыворотка крови в объеме 10 микролитров. Исследование выполнялось в рамках назначенного обследования пациента при нахождении в отделении Центра.

Международная номенклатура типов свечения ядра и цитоплазмы клетки, разработанная Международной согласительной группой по типам свечения АНФ (International Consensus on ANA Patterns - ICAP), выделяет 29 типов свечения, обозначаемых буквенно-цифровым кодом АС (anti-cell pattern) от АС-1 до АС-29. Принято выделять три основных группы паттернов флюоресценции: ядерные, цитоплазматические, митотические. Каждый из типов АС отражает появление антител, способных связаться с определенной структурой клетки.

Титр АНФ используется для определения наибольшего разведения сыворотки пациента, при котором отмечается флюоресценция структур клеток, и ассоциирован с клинической значимостью результата теста. Минимально положительным принято считать титр АНФ 1:160. Используется титрование шагом x2 (1:160–1:320 – 1:640 – 1:1280 – 1:2560 – 1:5120 и т.д.).

Статистический анализ данных выполнен с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics (США) и программы Microsoft Office Excel (США), результаты представлены в виде сводных таблиц и рисунков. Сравнительный анализ данных проведен с использованием U-критерия Манна-Уитни, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят  $p=0,05$ .

**Результаты.** Положительный АНФ статистически значимо чаще встречался у пациентов с аллергическими забо-

леваниями (58,8 %) относительно группы сравнения (10,9 %) ( $p=0,001$ ). В группе пациентов с АР обнаружено 42,2% положительных результатов. Значимо выше относительно пациентов с АР число случаев положительного АНФ наблюдалось у пациентов с АтД (56,9 % и 56,6 % в группах АтД и АтД+АР соответственно,  $p=0,020$  и  $p=0,021$ ), у пациентов с БА (при отсутствии АтД) – 63,2% ( $p=0,001$ ), у детей с АтД в сочетании с БА – в 71,4 % случаев ( $p=0,001$ ) (табл. 3).

У детей с АтД и сопутствующей БА чаще выявлялся положительный АНФ по сравнению с группой детей с АтД в сочетании с АР ( $p=0,027$ ).

При анализе АНФ у пациентов выявлены три основных типа флуоресцентного свечения (ядерный, цитоплазматический, митотический) и смешанные варианты. Преобладал ядерный тип свечения (от 22,2 % до 42,8 % пациентов в зависимости от группы), наиболее часто выявляемый у детей с БА, особенно при сочетании

Таблица 3

Частота выявления флуоресцентного свечения в РНИФ и основные его типы у детей с различными аллергическими заболеваниями и их сочетаниями

Показатели	Группа сравнения (n=46)		АР (n=45)		БА (n=57)		АтД (n=51)		АтД + АР (n=53)		АтД + БА (n=56)	
Пациенты	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Положительный АНФ	5	10,9	19	42,2	36	63,2	29	56,9	30	56,6	40	71,4
Паттерны свечения:												
Я	4	8,7	10	22,2	22	38,6	17	33,3	14	26,4	24	42,8
Ц	1	2,2	4	8,9	6	10,5	3	5,9	4	7,5	3	5,4
М	0	0	0	0	2	3,5	0	0	0	0	0	0
Смешанные паттерны:												
Я+Ц	0	0	2	4,4	4	7	6	11,8	8	15,1	9	16,1
Я+М	0	0	1	2,2	0	0	0	0	1	1,9	2	3,6
Ц+М	0	0	2	4,4	1	1,8	0	0	1	1,9	1	1,8
Я+Ц+М	0	0	0	0	1	1,8	3	5,9	2	3,8	1	1,8

Примечание. N – абсолютное число пациентов, % - относительное число пациентов (процент от n), Я - ядерный, Ц - цитоплазматический, М - митотический типы свечения.

АтД и БА (38,6 % и 42,8 % соответственно) (табл. 3).

Сочетание ядерного и цитоплазматического паттерна флуоресценции наиболее часто выявлялось у пациентов с атопическим дерматитом: в группе АтД – 11,8 %, АтД + АР – 15,1 %, АтД + БА – 16,1 % пациентов. При этом у детей с респираторной формой аллергии сочетание ядерного и цитоплазматического свечения выявлялось редко: 4,4 % и 7,0 % – у детей с АР и БА соответственно.

Цитоплазматические паттерны свечения при отсутствии ядерных паттернов, встречались реже, чем ядерное свечение или сочетание ядерного и цитоплазматического: у здоровых детей в 2,2 %, у пациентов с аллергопатологией в 5,4–10,5 % (см. табл. 3).

У пациентов с БА число случаев выявления АНФ, связанного с ядерным паттерном свечения, значимо больше, чем у пациентов с АР (47,4 % и 28,8 % соответственно,  $p=0,007$ ) (рис. 1). У пациентов с АтД и пациентов с АтД+АР – значимо не отличалось, но статистически значимо выше, чем у пациентов с АР (51,0 %, 47,2 % и 28,9 %,  $p=0,002$  и  $p=0,009$  соответственно). В группе АтД+БА наиболее часто определялся ядерный тип АНФ (64,3 %) в сравнении со всеми группами пациентов.

Аналогичная тенденция отмечена при анализе выявления паттернов флуоресценции, ассоциированных с антителами к цитоплазме клетки: положительный АНФ выявляли чаще у пациентов с АтД.

Митотические паттерны свечения наблюдались в единичных случаях (5,9–7,6 %) у пациентов с аллергией и преимущественно в сочетании с ядерными и/или цитоплазматическими паттернами; частота их выявления не зависит от аллергопатологии, не обнаружены у ГС (см. табл. 3 и рис. 1).

Согласно международной классификации ICAP оценены типы флуоресцентного свечения (табл. 4). У здоровых детей и детей с АР не обнаружено случаев ядерного гомогенного типа свечения АС-1, у детей с АтД, БА, АтД+АР данный тип свечения выявлен в 3,9 %, 3,5 % и 3,8 % случаев соответственно, у детей с сочетанием АтД и БА – в 12,5 % случаев (см. табл. 4, рис. 2, А).

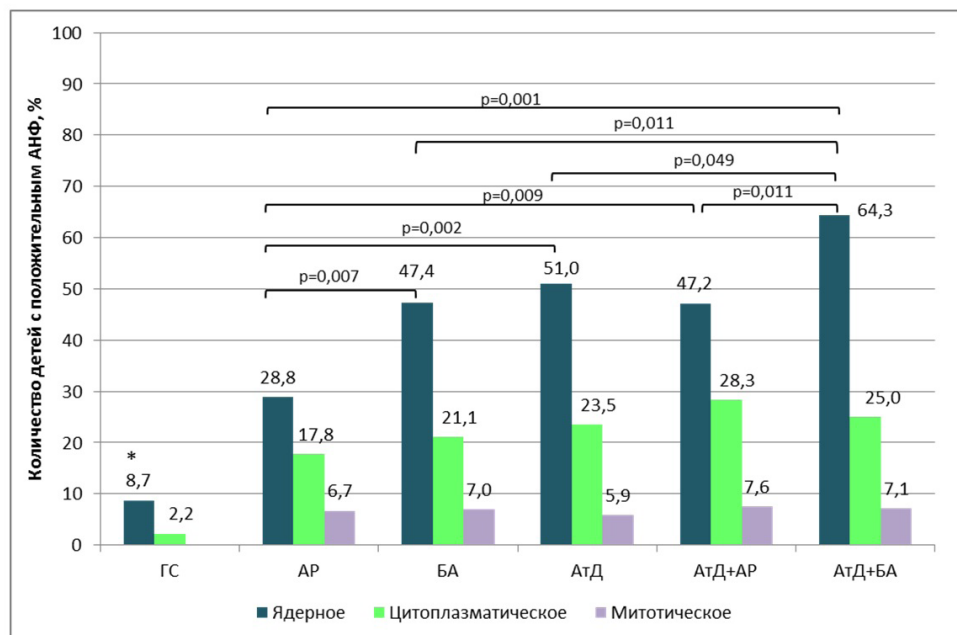


Рис. 1. Встречаемость основных групп паттернов флуоресценции АНФ у здоровых детей и пациентов с аллергопатологией.

Таблица 4

Типы флуоресцентного свечения АНФ у здоровых детей и детей с аллергопатологией

Показатели	ГС (n=46)		АР (n=45)		БА (n=57)		АтД (n=51)		АтД + АР (n=53)		АтД + БА (n=56)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Пациенты												
Положительный АНФ	5	10,9	19	42,2	36	63,2	29	56,9	30	56,6	40	71,4
Ядерный тип свечения	4	8,7	13	28,9	27	47,4	26	51,0	25	47,2	36	64,3
АС-1 (гомогенное)	0	0	0	0,0	2	3,5	2	3,9	2	3,8	7	12,5
АС-2 (dfs-70 подобное)	4	8,7	5	11,1	9	15,8	7	13,7	6	11,3	9	16,1
АС-4/5 (гранулярное)	0	0	6	13,3	10	17,5	19	37,3	16	30,2	19	33,9
АС-6/7 (точки в ядре)	0	0	1	2,2	4	7,0	3	5,9	2	3,8	7	12,5
АС-8/9 (ядрышковое)	0	0	2	4,4	7	12,3	4	7,8	6	11,3	6	10,7
Цитоплазматический тип свечения	1	2,2	8	17,8	12	21,1	12	23,5	15	28,3	14	25,0
АС-19 (гомогенное)	1	2,2	8	17,8	11	19,3	9	17,6	14	26,4	14	25,0
АС-16 (фибрилярное)	0	0	0	0	1	1,8	2	3,9	1	1,9	0	0
АС-18 (точки в цитоплазме)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,9	0	0
АС-21 (ретикулярное)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
Митотический тип свечения	0	0	3	6,7	4	7	3	5,9	4	7,5	4	7,1
АС-24 (центросомы)	0	0	1	2,2	1	1,8	1	2	0	0	1	1,8
АС-25 (веретено деления)	0	0	1	2,2	2	3,5	1	2	2	3,8	2	3,6
АС-26 (NuMa-подобный)	0	0	0	0	1	1,8	0	0	0	0	0	0
АС-27 (межклеточные мостики)	0	0	2	4,4	0	0	2	3,9	2	3,8	2	3,6

АС-2 тип выявлялся у 8,7 % здоровых детей, что статистически значимо не отличалось от показателей в группах детей с АтД, АР и АтД+АР (13,7 %, 11,1 %, 11,3 %), но значимо ниже по сравнению с детьми с БА: при БА и БА+АтД – в 15,8 % и 16,1 % случаев соответственно ( $p=0,049$  и  $p=0,043$ ) (рис. 2, Б).

Гранулярный тип свечения (АС-4 или АС-5) значи-

мо чаще выявлялся у детей с atopическим дерматитом (АтД, АтД+АР, АтД+БА – в 37 %, 30,2 %, 33,9 % случаев) по сравнению с детьми с респираторной аллергией (АР и БА в 13,3 % и 17,5 %, соответственно) (рис. 2, В). У здоровых детей данный тип свечения не обнаружен.

Тип свечения «точки в ядре» (АС-6 или АС-7) встречался у детей с сочетанием АтД+БА (12,5 %), в других группах случаи выявления единичны (2,2 %–7,0 %), у здоровых детей отсутствуют. Статистически значимые различия получены для групп АтД+БА и АР ( $p=0,007$ ), АтД+БА и АтД+АР ( $p=0,020$ ) (рис. 2, Г).

Ядрышковый тип свечения (АС-8 или АС-9) наблюдался преимущественно у детей с БА (12,3 %) или у детей с коморбидными состояниями: БА+АтД (10,7 %), АР+АтД (11,3 %). В группах пациентов с АтД и у пациентов с АР ядрышковый тип свечения выявлялся в единичных случаях (у 7,8 % и 4,4 % соответственно), у детей ГС – не выявлен. Статистически значимые различия получены для групп АР и БА ( $p=0,049$ ) (рис. 2, Д).

Среди цитоплазматических паттернов свечения у

детей с аллергическими заболеваниями наиболее часто определялся АС-19 тип (гомогенное свечение цитоплазмы): значительно выше у детей с сочетанием АтД и респираторных симптомов аллергии (АР или БА) – 26,4 % и 25,0 % соответственно. У детей с аллергическими заболеваниями обнаружены единичные случаи фибриллярного свечения АС-16 и свечения точек в цитоплазме АС-18. В группе здоровых детей выявлен один ребенок с АС-19 типом свечения (2,2 %) (рис. 2, Е).

Среди митотических типов свечения, определены единичные случаи свечения центросом, веретена деления, межклеточных мостиков и NuMa-подобного свечения (см. табл. 4).

Обнаружено различие в количестве вариантов паттернов флюоресценции в зависимости от вида аллергопатологии: у детей с АР – 9, у детей с БА – 14, у пациентов с АтД и АтД+АР – 15. Наибольшее разнообразие сочетаний паттернов показано в группе детей АтД+БА – 20 вариантов. У детей ГС выявлено 3 паттерна свечения.

Число выявлений положительного АНФ у пациен-

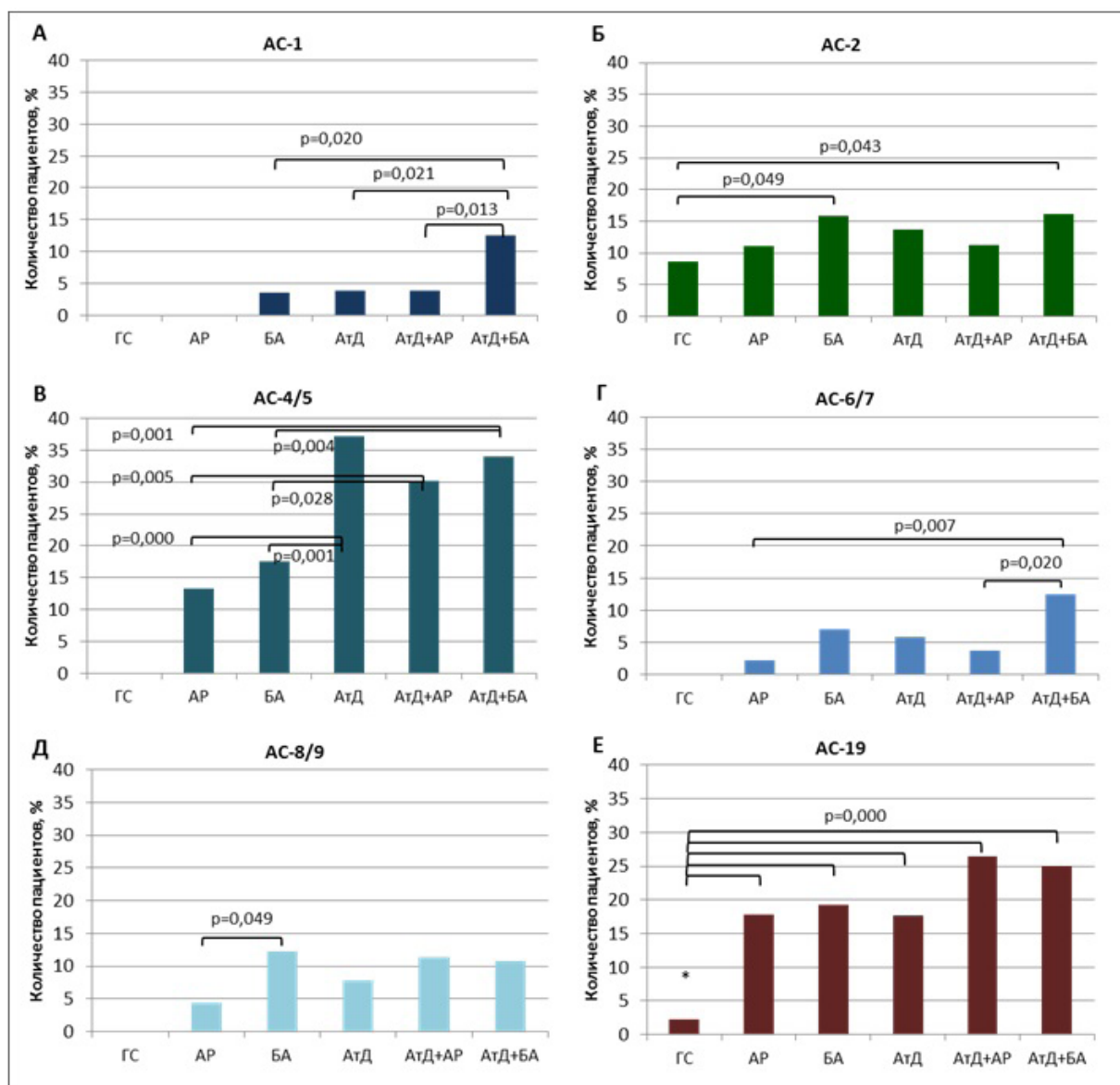


Рис. 2. Паттерны флюоресцентного свечения АНФ у здоровых детей и пациентов с аллергопатологией: А - АС-1, Б - АС-2, В - АС-4/5, Г - АС-6/7, Д - АС-8/9, Е - АС-19.

тов с АтД связано с распространенностью, тяжестью течения и стадией патологического процесса. Анализ клинических симптомов у пациентов с АтД, АтД и АР, АтД и БА показал следующее: более 66 % пациентов с распространенной формой АтД, тяжелого течения, в стадии обострения имели положительный АНФ. Данные представлены в табл.5 и на рис. 3.

При локализованной форме АтД положительный АНФ встречался у пациентов значимо реже по сравнению с детьми с распространенной формой АтД (группы АтД, АтД+АР, АтД+БА) (рис. 3, А). У пациентов с распространенной формой АтД при наличии сопутствующей бронхиальной астмы положительный АНФ выявлялся значимо чаще по сравнению с детьми с АтД ( $p=0,010$ ) и АтД+АР ( $p=0,022$ ).

У пациентов с легким течением АтД статистически значимо реже выявлялся положительный АНФ по сравнению с пациентами со среднетяжелым и тяжелым течением (группы АтД и АтД+БА) (рис. 3, Б). В группах АтД и АтД+БА выявлено увеличение числа случаев положительных АНФ с возрастанием тяжести течения заболевания. У детей со средне-тяжелым течением АтД значимо чаще положительный АНФ выявлялся в случае наличия БА по сравнению с детьми без респираторных симптомов аллергии ( $p=0,000$ ). У детей с тяжелым течением АтД встречаемость положительного АНФ наибольшая и не зависит от наличия или отсутствия БА.

При сравнении результатов исследования у пациентов в зависимости от стадии АтД обнаружено, что положительный АНФ чаще выявляется у детей с обострением АтД, в случае сочетания АтД с БА число выявлений АНФ наибольшее (83,3 %) (рис. 3В). У детей с АтД без сопутствующей респираторной патологии положительный АНФ значимо чаще выявлялся в случае обострения АтД по сравнению с пациентами с неполной ремиссией ( $p=0,029$ ). У пациентов с АтД+БА значимое различие отмечено между группами пациентов с обострением АтД и с неполной ремиссией ( $p=0,012$ ), между пациентами с обострением и с ремиссией АтД ( $p=0,000$ ).

Проведен корреляционный анализ тяжести течения АтД и вариантов паттернов флуоресцентного свечения. У пациентов с сочетанием АтД и БА обнаружена умеренная положительная связь между встречаемостью АС-4 и тяжелым течением АтД ( $r$ -Спирмена =0,314, при  $p=0,019$ ), у детей с АтД без сопутствующей респираторной аллергии - слабая положительная связь встречаемости АС-19 и тяжелого течения АтД ( $r$ -Спирмена

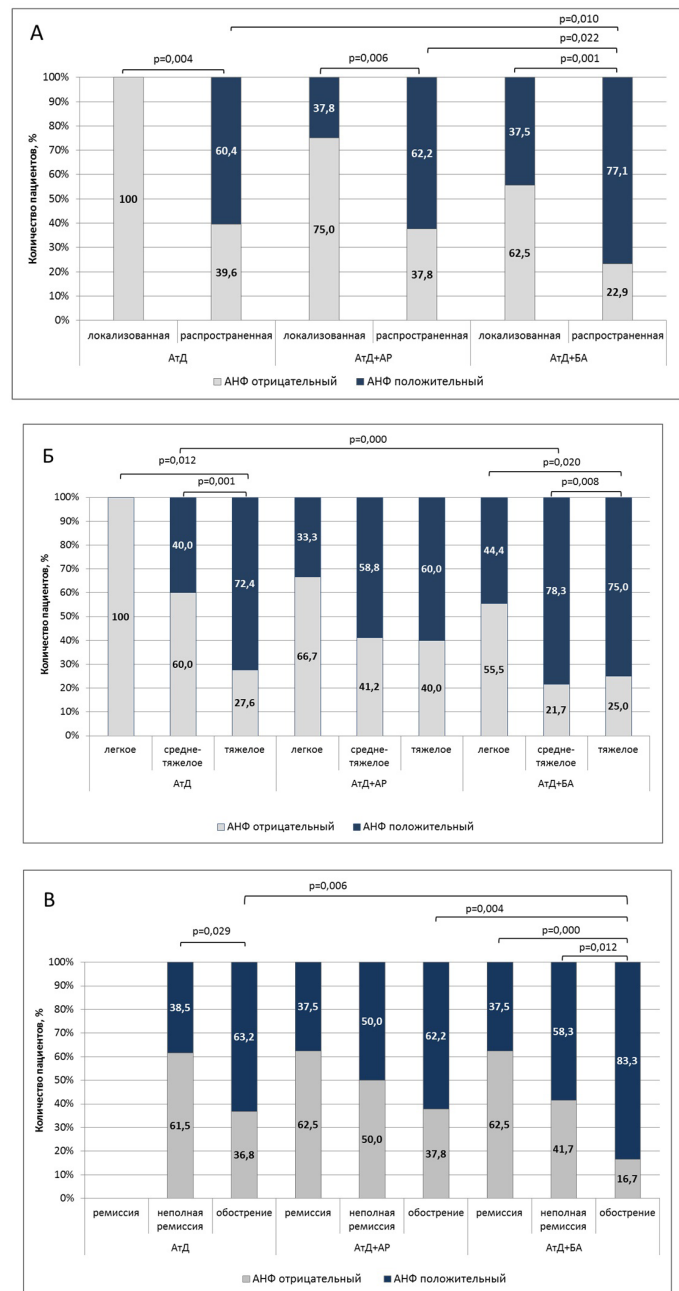


Рис. 3. Встречаемость АНФ у пациентов с атопией в зависимости от формы (А), тяжести течения (Б), стадии (В) атопического дерматита и наличия коморбидного состояния.

Таблица 5

Встречаемость положительного АНФ в зависимости от формы, тяжести течения, стадии АтД

Показатели		АтД				АтД+АР				АтД+БА			
АНФ		Отрицательный		Положительный		Отрицательный		Положительный		Отрицательный		Положительный	
Пациенты		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Форма АтД	Локализованная	3	100,0	0	0,0	6	75,0	2	25,0	5	62,5	3	37,5
	Распространенная	19	39,6	29	60,4	17	37,8	28	62,2	11	22,9	37	77,1
Течение АтД	Легкое	2	100,0	0	0,0	4	66,7	2	33,3	5	55,6	4	44,4
	Средне-тяжелое	12	60,0	8	40,0	7	41,2	10	58,8	5	21,7	18	78,3
	Тяжелое	8	27,6	21	72,4	12	40,0	18	60,0	6	25,0	18	75,0
Стадия АтД	Ремиссия	0	0	0	0,0	5	62,5	3	37,5	5	62,5	3	37,5
	Неполная ремиссия	8	61,5	5	38,5	4	50,0	4	50,0	5	41,7	7	58,3
	Обострение	14	36,8	24	63,2	14	37,8	23	62,2	6	16,7	30	83,3



=0,299, при  $p=0,033$ ).

Несмотря на то, что наличие у пациентов БА ассоциировано со значительно более частым выявлением положительного АНФ, не обнаружена взаимосвязь АНФ с тяжестью течения БА и контролем ее терапии.

Анализ полученных результатов показал преобладание низких и умеренно высоких титров АНФ у пациентов с аллергопатологией, и зависимость высоких титров АНФ от вида аллергического заболевания. При рассмотрении ядерных типов флюоресценции отмечено преобладание низких титров АНФ 1:160 у детей с АР (53,8 % от всех ядерных паттернов свечения), у детей с АтД, БА и смешенной аллергопатологией значительно чаще выявлялись титры АНФ 1:320 и более (57,7 %, 59,3 %, 64,0 %, 58,3 % - для пациентов с АтД, БА, АтД+АР, АтД+БА соответственно). Максимальные титры флюоресцентного свечения отмечены у пациентов с сочетанием АтД и БА (рис. 4).

Цитоплазматические и митотические паттерны флюоресценции представлены преимущественно низкими титрами АНФ: 1:160, реже 1:320. Не выявлено пациентов с цитоплазматическими паттернами АНФ в титре 1:640 и выше, титр 1:640 при выявлении митотического паттерна обнаружен только у двух пациентов с БА.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от вида патологии от 40 до 70 % пациентов демонстрируют положительный титр АНФ. У пациентов с АР в меньшем числе случаев, чем у пациентов других групп, определялся АНФ, при этом в 53,8 % титры минимально позитивные (1:160). У детей с АтД и БА, особенно при их сочетании, значительно чаще выявлялся положительный АНФ и максимально высокие титры (1:2560, 1:5120). Число пациентов с положительным АНФ тем больше, чем выше тяжесть течения АтД, его распространенность и активность воспалительного процесса.

Показано появление у пациентов с аллергопатологией паттерна свечения АС-2, ранее уже описанного в литературе как фактора, ассоциированного с БА и АтД [12]. В нашем исследовании паттерн АС-2 встречался в 11–16 % случаев у детей с аллергическими заболеваниями, при этом статистически значимые различия относительно группы сравнения показаны для пациентов с БА и пациентов, имеющих сочетание АтД и БА.

Согласно мировым исследованиям паттерн АС-2 может быть обнаружен у здоровых лиц или у пациентов, не страдающих системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями [16]. Характерное для АС-2 флюоресцентное свечение ядра связывают с появлением антител к белку DFS-70 (известный как фактор роста эпителия хрусталика p75 – LEDGF/p75) [16]. Предполагают, что анти-DFS-70 антитела могут быть ассоциированы с повреждением тканей и выступать в роли маркеров клеточного стресса и воспаления [17]. Эти антитела обнаружены у пациентов с аллергопато-

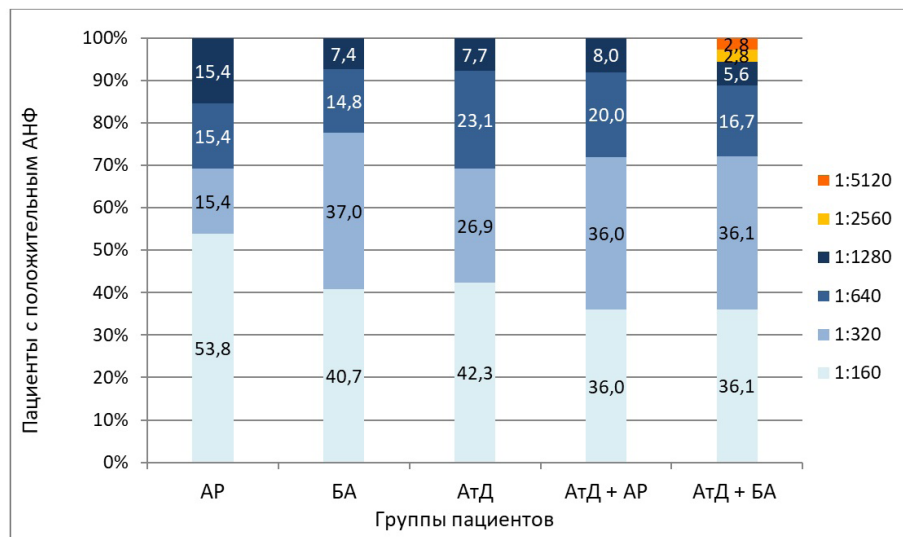


Рис. 4. Титры АНФ у пациентов с ядерными паттернами свечения в зависимости от аллергического заболевания.

логией [18], заболеваниями глаз, раком предстательной железы. Хотя некоторые исследователи рассматривают антитела к DFS70 как биомаркер отсутствия САРЗ, но при этом аутоиммунная патология не может быть достоверно исключена [17]. Неоднозначная роль АС-2 паттерна и ассоциированных с ним анти-DFS70 антител определяет необходимость изучения их биологического, клинического и диагностического значения при развитии аутоиммунной патологии или иных воспалительных заболеваний [20].

В проведенном исследовании у пациентов с аллергопатологией обнаружены паттерны флюоресценции, характерные для системных аутоиммунных заболеваний. Наблюдалось различие в типах свечения АНФ у пациентов с разными аллергическими заболеваниями. Ядерный гомогенный тип АС-1 обнаружен у 12,5 % детей с АтД+БА и у 3,5–3,9 % детей из групп АтД, АтД+АР, БА. Согласно мировым исследованиям тип свечения АС-1 характерен для пациентов с СКВ, хроническим аутоиммунным гепатитом, ювенильным идиопатическим артритом и ассоциирован с появлением антител против ДНК, комплекса ДНК/гистоны [21]. Нами выявлено значительное число пациентов, имеющих сочетание кожного воспалительного процесса и гиперреактивности бронхов, обусловленное иммунными механизмами, демонстрирующими наличие АС-1 паттерна свечения. У детей с легкой аллергопатологией (АР) данный паттерн свечения не встречался.

Ядерный гранулярный паттерн АС-4 обнаружен как у пациентов с респираторными симптомами аллергии, так и кожным воспалительным процессом, но наибольшая ассоциация АС-4 отмечена у детей с АтД, в том числе при сочетании АтД с АР или БА (более 30% детей с АтД). Обнаружена умеренная положительная корреляционная связь встречаемости АС-4 и тяжести течения АтД у детей с сопутствующей БА. Согласно данным мировых исследований тип АС-4 с разной частотой присутствует у пациентов с системными аутоиммунными ревматоидными заболеваниями (САРЗ), в том числе при СКВ, синдроме Шегрена, дерматомиозите, системной склеродермии (ССД) [24]. Показана



связь AC-4 с появлением аутоантител к таким белкам как SS-A/Ro, Mi-2, TIF1 $\gamma$ , Ku [25]. Выявление гранулярного типа свечения у пациентов с аллергопатологией без явных клинических симптомов CAP3 требует внимательного динамического наблюдения за пациентами и, согласно нашим данным, является маркером тяжелого течения АтД.

Значимо чаще относительно группы сравнения у детей с аллергией обнаружен паттерн флюоресцентного свечения, ассоциированный с образованием антител к цитоплазме клеток – AC-19. У детей с АтД, AP, БА, паттерн AC-19 встречался в 17–19 % случаев, при наличии коморбидного состояния – в 25–26 % случаев. AC-19 встречается у пациентов с СКВ и антисинтезным синдромом (разновидность АИМ), некротической миопатией, интерстициальным заболеванием легких, полиартритом, феноменом Рейно [26]. Данный тип свечения может быть ассоциирован с появлением антител к рибосомальным Р фосфопротеинам (P0, P1, P2, C22 пептиды), к tРНК-синтазам, белку SRP [25, 27]. Мы обнаружили высокую частоту встречаемости данного паттерна у пациентов с сочетанием респираторных симптомов и кожного процесса, что подчеркивает роль АНФ для диагностики субклинических аутоиммунных процессов и важность углубленного обследования пациентов с коморбидными состояниями и тяжелым течением основного заболевания.

Паттерны флюоресценции, ассоциированные со свечением точек в ядре (AC-6, AC-7) встречались реже описанных ранее паттернов флюоресценции (AC-1, AC-2, AC-4, AC-19), и были характерны для пациентов с БА и сочетанием БА с АтД, у пациентов с AP выявлены в 2,2% случаев и не встречались у здоровых детей. Согласно данным литературы AC-7 связывают с появлением антител к белкам p80-coilin, SMN (survival motor neuron protein), и такими заболеваниями как СКВ, ССД, синдром Шегрена, аутоиммунный миозит [28]. AC-6 связывают с аутоантителами к белкам Sp-100, PML, MJ/NXP-2, которые выявляются при широком спектре аутоиммунных заболеваний, включая аутоиммунный миозит [21]. У 12,5 % пациентов с сочетанием АтД и БА выявляются флюоресцирующие точки в ядре, что свидетельствует о появлении аутоантител, направленных против ядерных мишеней.

Нуклеолярные (ядрышковые) паттерны свечения (AC-8, AC-9) так же встречались реже, чем AC-4 и AC-19, и характерны для пациентов с БА (12,3 %) и пациентов с сочетанием АтД и БА (10,7 %), но в единичных случаях выявлены у пациентов с AP, при этом отсутствовали у здоровых детей. Гомогенный ядрышковый AC-8 тип флюоресценции описан у пациентов с ССД, перекрестным синдромом ССД-АИМ, у пациентов с клиническими проявлениями других CAP3; глубокий (крупногранулярный) ядрышковый тип AC-9 – у пациентов с системным склерозом [9].

Митотические паттерны флюоресценции являлись редкими находками без убедительной ассоциации с определенной аллергопатологией.

В современных работах подчеркивается факт того, что как АтД, так и БА все чаще выявляются в сочетании с другими патологиями, в том числе аутоиммунными заболеваниями. АтД часто связан с неатопическими заболеваниями, такими как инфекционные, эндокрин-

ные, сердечно-сосудистые, аутоиммунные [20]. Показана связь АтД с более высоким риском развития ревматоидного артрита, сахарного диабета 1 типа и очаговой алопеции [21].

Выявление паттернов свечения АНФ, известных своей ассоциацией с тяжелыми аутоиммунными поражениями, таких как AC-1, AC-4, AC-19, у детей с аллергическими заболеваниями являетсястораживающим маркером. Исследование АНФ рассматривается нами как важный этап диагностики пациентов с коморбидными состояниями при аллергических заболеваниях с целью идентификации у них аутоиммунного компонента воспаления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с аллергическими заболеваниями чаще, чем у здоровых детей, выявляется положительный АНФ, при этом наибольшие частота и титры характерны для пациентов с АтД, особенно в сочетании с БА. Число случаев положительного АНФ тем больше, чем больше тяжесть и распространенность воспалительного процесса в коже.

Разные аллергические заболевания ассоциированы с разными паттернами флюоресценции. Для детей с АтД наиболее характерно наличие ядерного гранулярного AC-4 типа. Для детей с БА – наличие ядерного гранулярного AC-2 и ядрышкового AC-9 типа. Гомогенный ядерный AC-1 и точки в ядре AC-7 типы свечения выявлены у детей с сочетанием АтД и БА. Мелкогранулярный цитоплазматический AC-19 выявляется у всех детей с аллергическими заболеваниями и преобладает у пациентов с сочетанием АтД и респираторных проявлениях атопии (AP, БА).

Определение антинуклеарного фактора у пациентов с аллергическими заболеваниями является важным диагностическим методом выявления аутоиммунного компонента воспалительного процесса в органе-мишени. Обнаружение положительного АНФ у пациента отражает сложный патогенез основного заболевания и требует последующего динамического наблюдения для подбора оптимальной терапевтической тактики.



## ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1-3, 5-9, 11, 13-28 СМ. REFERENCES)

- Долгов В.В., ред. Клиническая лабораторная диагностика: в 2-х т. Т.2. М.: «Лабдиаг»; 2018.
- Сновская М.А., Курбатова О.В., Жужула А.А., Петричук С.В., Семикина Е.Л., Фисенко А.П. Особенности выявления антинуклеарного фактора у детей с атопическим дерматитом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (7): 332-40. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-7-332-340.
- Аббас А.К., Лихтман Э.Г., Пиллаи Ш. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения. Хайтов Р.М., Гариб Ф.Ю., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.
- Жужула А.А., Курбатова О.В., Сновская М.А., Фисенко А.П., Петричук С.В., Коноплева Т.Н., Семикина Е.Л. Специфические антинуклеарные антитела при разных типах свечения антинуклеарного фактора на клеточной линии HEp-2 у детей с аутоиммунными заболеваниями. *Российский иммунологический журнал*. 2025; 28(2):247-54. DOI: 10.46235/1028-7221-17038-SAA.
- Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. СПб: Человек; 2010.



## REFERENCES

- Wang L., Wang F.S., Gershwin M.E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J. Intern. Med.* 2015; 278(4):369-95. DOI: 10.1111/joim.12395.
- Lerner A., Jeremias P., Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int. J. Celiac. Dis.* 2015; 3:151-5. DOI: 10.12691/ijcd-3-4-8
- Miller F.W. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr. Opin. Immunol.* 2023; 80:102266. DOI: 10.1016/j.coi.2022.102266.
- Dolgov V.V., ed. Clinical laboratory diagnostics: in 2 vol. Vol. 2 [Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: v 2 tomakh. Tom 2]. Moscow: Labdiag; 2018. (in Russian)
- Satoh M., Chan E.K., Ho L.A., Rose K.M., Parks C.G., Cohn R.D. et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(7):2319-27. DOI: 10.1002/art.34380.
- Liao K.P., Kurreeman F., Li G., Duclos G., Murphy S., Guzman R. et al. Associations of autoantibodies, autoimmune risk alleles, and clinical diagnoses from the electronic medical records in rheumatoid arthritis cases and non-rheumatoid arthritis controls. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(3):571-81. DOI: 10.1002/art.37801.
- Dinse G.E., Co C.A., Parks C.G., Weinberg C.R., Xie G., Chan E.K.L., Birnbaum L.S., Miller F.W. Expanded assessment of xenobiotic associations with antinuclear antibodies in the United States, 1988-2012. *Environ. Int.* 2022; 166:107376. DOI: 10.1016/j.envint.2022.107376.
- Miller F.W., Alfredsson L., Costenbader K.H., Kamen D.L., Nelson L.M., Norris J.M., De Roos A.J. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences expert panel workshop. *J. Autoimmun.* 2012; 39(4):259-71. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.05.002.
- Damoiseaux J., Andrade L.E.C., Carballo O.G., Conrad K., Francescantonio P.L.C., Fritzler M.J. et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(7):879-89. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214436.
- Snovskaya M.A., Kurbatova O.V., Zhuzhula A.A., Petrichuk S.V., Semikina E.L., Fisenko A.P. Features of the detection of antinuclear factor in children with atopic dermatitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69(7): 332-40. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-7-332-340.(in Russian)
- Abbas A.K., Lichtman E.G., Pillai S. Fundamentals of immunology. Functions of the immune system and their disorders. Khaitov R.M., Garib F.Yu., eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (in Russian)
- Ochs R.L., Muro Y., Si Y., Ge H., Chan E.K., Tan E.M. Autoantibodies to DFS 70 Kd/Transcription coactivator P75 in atopic dermatitis and other conditions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105(6 Pt 1):1211-20. DOI: 10.1067/mai.2000.107039.
- Zhuzhula A.A., Kurbatova O.V., Snovskaya M.A., Fisenko A.P., Petrichuk S.V., Konopleva T.N., Semikina E.L. Specific antinuclear antibodies in different fluorescence patterns of antinuclear factor on the HEp-2 cell line in children with autoimmune diseases. *Russian Journal of Immunology*. 2025; 28(2):247-54. DOI: 10.46235/1028-7221-17038-SAA.
- Lapin S.V., Totolyan A.A. Immunological laboratory diagnostics of autoimmune diseases [Immunologicheskaya laboratornaya diagnostika autoimmunnykh zabolevaniy]. St. Petersburg: Chelovek; 2010. (in Russian)
- Tešija Kuna A, Đerek L, Drvar V, Kozmar A, Gugo K. Assessment of antinuclear antibodies (ANA): National recommendations on behalf of the Croatian society of medical biochemistry and laboratory medicine. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2021; 31(2):020502. DOI: 10.11613/BM.2021.020502.
- Mariz H.A., Sato E.I., Barbosa S.H., Rodrigues S.H., Dellavance A., Andrade L.E. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:191-200. DOI: 10.1002/art.30084.
- Ochs R.L., Mahler M., Basu A., Rios-Colon L., Sanchez T.W., Andrade L.E. et al. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: integrating basic science with clinical understanding. *Clin. Exp. Med.* 2016; 16:273-93. DOI: 10.1007/s10238-015-0367-0.
- Togay A., Yilmaz N. An Investigation of the Relationship Between Isolated Anti-dense Fine-Speckled 70 Autoantibodies and Allergen-Specific Immunoglobulin E. *Cureus*. 2023; 15(5):e38494. DOI: 10.7759/cureus.38494.
- Kiefer D., von Brunn M., Baraliakos X., Andreica I., Braun J. Clinical significance of determination of DFS70 antibodies to rule out connective tissue diseases. *J. Rheumatol.* 2020; 79(8):749-54. DOI: 10.1007/s00393-019-00741-x. PMID: 31889213.
- Dinse G.E., Zheng B., Co C.A., Parks C.G., Weinberg C.R., Miller F.W., Chan E.K.L. Anti-dense fine speckled 70 (DFS70) autoantibodies: correlates and increasing prevalence in the United States. *Front. Immunol.* 2023; 14:1186439. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1186439.
- Conrad K., Schöbner W., Hiepe F., Fritzler M.J. Autoantibodies in organ specific autoimmune diseases. A diagnostic reference. Autoantigens autoantibodies autoimmunity. Vol. 8, 2<sup>nd</sup> ed. Dresden. Pabst, Wolfgang Science; 2017.
- Thyssen J.P., Halling A.S., Schmid-Grendelmeier P., Guttman-Yassky E., Silverberg J.I. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 151(5):1155-62. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.12.002.
- Zhou W., Cai J., Li Z., Lin Y. Association of atopic dermatitis with autoimmune diseases: A bidirectional and multivariable two-sample mendelian randomization study. *Front. Immunol.* 2023; 14:1132719. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1132719.
- Conrad K., Schöbner W., Hiepe F., Fritzler M.J. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: a diagnostic reference. Autoantigens autoantibodies autoimmunity. Vol. 2, 3<sup>rd</sup> ed. Dresden. Pabst, Wolfgang Science; 2015.
- Betteridge Z., McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J. Intern. Med.* 2016; 280(1):8-23. DOI: 10.1111/joim.12451.
- Yura H., Sakamoto N., Satoh M., Ishimoto H., Hanaka T., Ito C. et al. Clinical characteristics of patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody positive idiopathic interstitial pneumonia. *Respir. Med.* 2017; 132:189-94. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.10.020.
- Valdes C.C., Molinari B.C., Pitta A.C., Gormezano N.W., Farhat S.C., Kozu K. et al. Anti-ribosomal P antibody: a multicenter study in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017; 26:484-9. DOI: 10.1177/0961203316676386.
- Satoh M., Chan J.Y., Ross S.J., Ceribelli A., Cavazzana I., Franceschini F., Li Y., Reeves W.H., Sobel E.S., Chan E.K. Autoantibodies to survival of motor neuron complex in patients with polymyositis: immunoprecipitation of D, E, F, and G proteins without other components of small nuclear ribonucleoproteins. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:1972-8. DOI: 10.1002/art.30349.

ЭКОЛАБ  
красота и здоровье



# ВИТАМИН С ДЕТСКИЙ

С 1,5 ЛЕТ ЭКОЛАБ

Покупайте  
на маркетплейсах

- ✓ 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

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Александрова Е.Н., Дорофеев А.С., Новиков А.А., Сандлер Ю.Г.,  
Салиев К.Г., Винницкая Е.В.



https://elibrary.ru/kdamio

## ПРОФИЛИ АНТИТЕЛ ПРИ АУТОИММУННОМ ГЕПАТИТЕ

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента  
здравоохранения города Москвы», 111123, Москва, Россия

Аутоиммунный гепатит (АИГ) характеризуется одновременным присутствием в сыворотках пациентов нескольких разновидностей аутоантител, включая антинуклеарные антитела (АНА), антитела к гладкой мускулатуре (АСМА), микросомам печени и почек (aLKM-1), цитоплазматическому антигену печени (aLC-1), растворимому антигену печени/печеночно-панкреатическому антигену (aSLA/LP), атипичные перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (пАНЦА), антитела к асиалогликопротеиновому рецептору (aASGPR), в связи с чем особый интерес представляет изучение клинической информативности профилей данных биомаркеров.

**Цель исследования** – оценка диагностического значения определения профилей аутоантител при АИГ.

**Материал и методы.** Исследованы сыворотки 51 больного АИГ, 30 больных неалкогольной жировой болезнью печени и 30 здоровых доноров. Для определения АНА использована непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) на HEP-2 клетках; АСМА, aLKM-1, aLC-1 – НРИФ на тройном субстрате тканевого комплекса криосрезов печени/почки/желудка мыши; атипичных пАНЦА – НРИФ на нейтрофилах, фиксированных этанолом и формальдегидом; aSLA/LP и aASGPR – ИФА.

**Результаты.** АНА, АСМА, aSLA/LP, атипичные пАНЦА и aASGPR обнаружены в сыворотках 72,5 % больных АИГ; aLKM-1 и aLC-1 не выявлены; серонегативный вариант АИГ отмечен у 27,5 % пациентов. У 43,1 % больных установлено изолированное повышение продукции одной разновидности антител. Наличие двух разновидностей аутоантител отмечено у 21,6 %, трех – у 7,8 % больных АИГ. Среди больных АИГ, серонегативных по АНА и АСМА, у 10 % пациентов выявлены aSLA/LP, у 10 % – атипичные пАНЦА, у 10 % – aASGPR. Комплексное определение всех аутоантител увеличивает диагностическую чувствительность (ДЧ) исследования до 72,5 %. Идентификация при АИГ профилей из двух и более разновидностей аутоантител сопровождается увеличением диагностической специфичности (ДС) до 93,3–100 %, отношения правдоподобия положительного результата (ОППР) тестирования до максимальных значений (>10,0).

**Заключение.** Выявление профилей аутоантител повышает эффективность диагностики АИГ.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит; антинуклеарные антитела (АНА); антитела к гладкой мускулатуре (АСМА); антитела к микросомам печени и почек (aLKM-1); антитела к цитоплазматическому антигену печени (aLC-1); антитела к растворимому антигену печени/печеночно-панкреатическому антигену (aSLA/LP); антитела к асиалогликопротеиновому рецептору (aASGPR); атипичные перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (пАНЦА); профили аутоантител; диагностическое значение

**Для цитирования:** Александрова Е.Н., Дорофеев А.С., Новиков А.А., Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Винницкая Е.В. Профили антител при аутоиммунном гепатите. Клиническая лабораторная диагностика. 2026; 70 (11): 757-761.

DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-757-761

EDN: KDMIO

**Для корреспонденции:** Александрова Елена Николаевна, д-р мед. наук, зав. лабораторией клинической иммунологии;  
e-mail: aleksandrovaen2015@yandex.ru

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила	21.07.2025
Принята к печати	06.10.2025
Опубликовано	01.11.2025

Aleksandrova E.N., Dorofeev A.S., Novikov A.A., Sandler Yu.G., Saliev K.G., Vinnitskaya E.V.

## ANTIBODY PROFILES IN AUTOIMMUNE HEPATITIS

A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department. Moscow, Russian Federation

Autoimmune hepatitis (AIH) is characterized by the simultaneous presence of several types of autoantibodies in patient sera, including antinuclear antibodies (ANA), antibodies to smooth muscle (ASMA), liver and kidney microsomes (aLKM-1), liver cytoplasmic antigen (aLC-1), soluble liver antigen/liver-pancreatic antigen (aSLA/LP), atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA), antibodies to the asialoglycoprotein receptor (aASGPR). The study of the clinical significance of these biomarker profiles is of particular interest.

**Objectives.** The aim of the study is to evaluate the diagnostic value of determining autoantibody profiles in AIH.

**Material and methods.** The sera of 51 patients with AIH, 30 patients with non-alcoholic fatty liver disease and 30 healthy donors were studied. To determine ANA, we used an indirect immunofluorescence (IIF) on HEP-2 cells; ASMA, aLKM-1 and aLC-1 – IIF on a triple substrate of the tissue complex of mouse liver/kidney/stomach cryosections; atypical p-ANCA – IIF on neutrophils fixed with ethanol and formaldehyde; aSLA/LP and aASGPR – ELISA.

**Results.** ANA, ASMA, aSLA/LP, atypical p-ANCA and aASGPR were detected in the sera of 72.5% patients with AIH; aLKM-1 and aLC-1 were not detected; the seronegative variant of AIH was noted in 27.5% patients. Isolated increase in production of one type of antibodies was detected in 43.1% of patients. The presence of two types of autoantibodies was noted in 21.6%, three types – in 7.8% of patients with AIH. Among AIH patients seronegative for ANA and ASMA, aSLA/LP were detected in 10% of patients, atypical p-ANCA in 10%, and aASGPR in 10%. Complex determination of all autoantibodies increases the diagnostic sensitivity (Sen) of the study to 72.5%. Identification of profiles of two or more types of autoantibodies in AIH is accompanied by an increase in diagnostic specificity (Sp) to 93.3–100%, the likelihood ratio of a positive result (LR+) of testing to maximum values (>10.0).

**Conclusion.** Detection of autoantibody profiles improves the diagnostic efficiency of AIH.



**Key words:** autoimmune hepatitis; antinuclear antibodies (ANA); antibodies to smooth muscles (ASMA); antibodies to liver and kidney microsomes (aLKM-1); antibodies to liver cytoplasmic antigen (aLC-1); antibodies to soluble liver antigen/liver-pancreatic antigen (aSLA/LP); antibodies to asialoglycoprotein receptor (aASGPR); atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA); autoantibody profiles; diagnostic value

**For citation:** Aleksandrova E.N., Dorofeev A.S., Novikov A.A., Sandler Yu.G., Saliev K.G., Vinnitskaya E.V. Antibody profiles in autoimmune hepatitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (11): 757-761 (in Russ.).

DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-757-761

EDN: K DAMIO

**For correspondence:** Aleksandrova Elena Nikolaevna; Dr. Sci. Med., head of the laboratory of clinical immunology; e-mail: aleksandrovaen2015@yandex.ru

**Information about authors:**

Aleksandrova E.N., <https://orcid.org/0000-0003-4074-5907>;

Dorofeev A.S., <https://orcid.org/0000-0002-8515-6658>;

Novikov A.A., <https://orcid.org/0000-0002-2738-2956>;

Sandler Yu.G., <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>;

Saliev K.G., <https://orcid.org/0000-0002-4581-7052>;

Vinnitskaya E.V., <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>.

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

**Financing.** The study had no sponsor support.

Received 21.07.2025

Accepted 06.10.2025

Published 01.11.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – иммуновоспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, развивающееся преимущественно у генетически предрасположенных лиц, сопровождающееся повышением активности аминотрансфераз, уровня иммуноглобулина IgG или гамма-глобулинов, наличием аутоантител в сыворотке крови и морфологическими признаками активного портального/лобулярного гепатита, имеющее хороший ответ на иммуносупрессивную терапию [1]. Основными иммунологическими маркерами АИГ являются антинуклеарные антитела (АНА), антитела к гладкой мускулатуре (ASMA), антитела к микросомам печени и почек (aLKM-1), цитоплазматическому антигену печени (aLC-1), растворимому антигену печени/печечно-панкреатическому антигену (aSLA/LP), асialogликопротеиновому рецептору (aASGPR), атипичные перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (пАНЦА) [2–4]. Положительные результаты определения аутоантител в сыворотке крови входят в число диагностических критериев АИГ [1, 5–8]; применяются для оценки активности, тяжести течения, эффективности терапии заболевания [3–4, 9]; служат предикторами развития АИГ на доклинической стадии [10]. Поскольку для АИГ характерно одновременное присутствие нескольких разновидностей аутоантител в одном образце сыворотки крови, особый интерес представляет изучение клинической информативности выявления профилей данных биомаркеров [11].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – оценка диагностического значения определения профилей аутоантител в сыворотках больных АИГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследованы сыворотки 51 больного АИГ (44 женщин и 7 мужчин) в возрасте 51,8 (25–75) лет. Диагноз АИГ установлен в соответствии с международными и отечественными диагностическими критериями [1,

5–7] и подтвержден результатами морфологического исследования биоптатов печени. Больные наблюдались в ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ с 2018 по 2020 год. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на исследование. Группу сравнения составили 30 больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), контрольную группу – 30 здоровых доноров (ЗД). Обе группы сопоставимы по полу и возрасту с обследованными больными АИГ.

АНА определяли с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) на HEp-2 клетках, ASMA, aLKM-1 и aLC-1 – методом НРИФ на «тройном субстрате» (тканевом комплексе криосрезов печени/почки/желудка мыши), атипичные пАНЦА – методом НРИФ на нейтрофилах человека, фиксированных этанолом и формальдегидом при использовании коммерческих наборов реагентов «ImmuGlo Hep-2-Cell Anti-Nuclear Antibodi IFA Kit», «Mouse Liver/Kidney/Stomach IFA Kit» и «ImmuGlo COMVI anti-neutrophil cytoplasmic antibody (c+pANCA) IFA Kit» («Immco Diagnostics», США) путем визуальной оценки образцов флюоресценции под микроскопом AXIOSKOP 40 («Zeiss», ФРГ). Положительные результаты исследования АНА соответствовали титрам  $\geq 1:160$ , ASMA, aLKM-1 и aLC-1 –  $\geq 1:40$ , атипичных пАНЦА –  $\geq 1:20$ . aSLA/LP и aASGPR выявляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов «AESKULISA SLA/LP» («AESKU. DIAGNOSTICS GmbH & Co», ФРГ) и «Anti-ASGPR» («MEDIPAN GMBH», ФРГ) на микропланшетном ридере «Sunrise» («Tecan», Австрия). Верхние пределы референсных интервалов (ВПИ) при определении aSLA/LP составили  $\leq 18$  ЕД/мл, aASGPR  $\leq 0,7$  у.е.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica 12.0, включая методы параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (ИР) 25–75 процентилей. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Оценка



клинической информативности определения профилей аутоантител осуществлена путем расчета диагностической чувствительности и специфичности (ДЧ и ДС), отношения правдоподобия положительного и отрицательного результата теста (ОППР и ОПОР). Наиболее «полезными» для диагностики АИГ считались профили аутоантител с ОППР > 5 и ОПОР < 0,2; «полезными» – с ОППР > 2 и ≤ 5, ОПОР > 0,2 и ≤ 0,5; «не имеющими пользы» – с ОППР ≤ 2 и ОПОР > 0,5.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота определения профилей аутоантител в сыворотках больных АИГ представлена в табл. 1. АНА, ASMA, aSLA/LP, атипичные пАНЦА и aASGPR обнаружены в сыворотках 37 (72,5 %) больных АИГ; aLKM-1 и aLC-1 не выявлены; серонегативный вариант АИГ отмечен у 14 (27,5 %) пациентов. У 22 (43,1 %) больных установлено изолированное повышение продукции какой-либо одной разновидности антител. Частота селективного обнаружения АНА составляла 29,4 %, ASMA – 1,9 %, aSLA/LP – 3,9 %, пАНЦА – 3,9 %, aASGPR – 3,9 %. Одновременная идентификация двух антител наблюдалась у 11 (21,5 %) больных (АНА+ASMA+ у 7,8 %; АНА+aASGPR+ у 3,9 %; АНА+пАНЦА+ у 5,9 %; АНА+aSLA+ у 3,9 %). Обнаружение трех антител отмечалось у 4 (7,8 %) больных (АНА+ASMA+aSLA+ у 3,9 %; АНА+пАНЦА+aASGPR+ у 2,0 %; АНА+aSLA+пАНЦА+ у 2,0 %). Среди 20 больных АИГ, серонегативных по АНА и ASMA, у 2 (10 %) пациентов выявлены aSLA/LP, у 2 (10 %) – атипичные пАНЦА, у 2 (10 %) – aASGPR.

ДЧ совокупного определения АНА при АИГ составляла 58,8 %, ASMA – 13,7 %, aSLA/LP – 15,7 %, атипичных пАНЦА – 13,7 %, aASGPR – 9,8 %. Комплексное исследование данных аутоантител повышает ДЧ тестирования до 72,5 %.

Выявление одной разновидности аутоантител имело недостаточную эффективность для диагностики АИГ (ДЧ – 43,1 %, ДС – 65,0 %, ОППР – 1,23). Исследование профилей из двух и трех аутоантител сопровождалось повышением ДС до 93,3–100 %, ОППР до 3,2 и > 10,0 (табл. 2).

**Обсуждение.** Патогенетические механизмы АИГ тесно связаны с образованием широкого спектра аутоантител к нормальным печеночным антигенам. Разработан комплекс скрининговых, подтверждающих и дополнительных методов исследования аутоантител в сыворотке крови для диагностики АИГ [1–7, 12–13]. На первом этапе выполняются скрининговые иммунодиагностические тесты первой линии, включающие определение АНА методом НРИФ с использованием в качестве субстрата Нер-2 клеток (эпителиальных клеток рака гортани человека) и идентификацию ASMA, aLKM-1 в НРИФ на тканевом комплексе криосрезом печени/почки/желудка крысы или мыши. На втором этапе проводятся подтверждающие и дополнительные иммунодиагностические тесты второй линии. К подтверждающим тестам относятся исследования антител к F-актину, LKM-1, LC-1 методами ИФА и иммуноблота (ИБ) у пациентов с положительными результатами

Таблица 1

Частота определения профилей аутоантител в сыворотках больных АИГ (n=51)

Аутоантитела					n (%)
АНА	ASMA	aSLA/LP	атипичные пАНЦА	aASGPR	
+	-	-	-	-	15 (29,4)
+	+	-	-	-	4 (7,8)
+	+	+	-	-	2 (3,9)
+	-	-	+	+	1 (1,9)
+	-	-	-	+	2 (3,9)
+	-	-	+	-	3 (5,9)
+	-	+	-	-	2 (3,9)
+	-	+	+	-	1 (1,9)
-	+	-	-	-	1 (1,9)
-	-	+	-	-	2 (3,9)
-	-	-	+	-	2 (3,9)
-	-	-	-	+	2 (3,9)
-	-	-	-	-	14 (27,5)
Выявленные аутоантитела					37 (72,5)

Таблица 2

Диагностическое значение профилей аутоантител при АИГ

Аутоантитела	ДЧ	ДС	ОППР	ОПОР
1 АТ	43,1	65,0	1,23	0,87
2 АТ	21,6	93,3	3,24	0,84
3 АТ	7,8	100	>10,0	0,92

Примечание. Расчет показателей ДС и ОП проведён относительно общей группы больных НАЖБП и ЗД.

скринингового определения ASMA и aLKM-1 в НРИФ. Дополнительными тестами для диагностики АИГ служат исследования aSLA/LP с помощью ИФА и ИБ, атипичных пАНЦА в НРИФ на нейтрофилах человека, фиксированных формальдегидом, и aASGPR методом ИФА.

АНА, ASMA, aSLA/LP, атипичные пАНЦА и aASGPR обнаружены нами у 72,5 % больных АИГ. Серонегативный вариант заболевания отмечался у 27,5 % пациентов. У 43,1 % больных АИГ выявлено изолированное повышение продукции какой-либо одной разновидности аутоантител. Одновременное наличие двух разновидностей аутоантител отмечено у 21,6 %, трех – у 7,8 % больных АИГ. АНА, ASMA и aLKM1 являются частью диагностических критериев АИГ и считаются «классическими», стандартными аутоантителами для данной патологии [1, 5–8, 14]. Серонегативный АИГ с отсутствием в сыворотке крови стандартных аутоантител наблюдается с частотой < 7 % при остром, тяжелом течении заболевания и 1–35 % у пациентов с хроническими проявлениями АИГ [1, 6, 15]. Среди 265 взрослых пациентов с АИГ, изолированное обнаружение одной из разновидностей стандартных аутоантител отмечено в 39 % случаев, при этом АНА, ASMA и aLKM-1 встречались у 32 %, 16 %, и 1 % больных, соответственно [11]. Две и более субпопуляции аутоантител присутствовали в сыворотках 51 % больного АИГ, наиболее распространенной являлась комбинация АНА и ASMA, частота которой составляла 43 %. В когорте обследованных нами больных АИГ встречаемость АНА равнялась 58,8 %, ASMA – у 13,7 %. Частота селективного обнаружения АНА соответствовала 29,4 %, а ASMA – 1,9 %, aSLA/LP – 3,9 %, атипичных пАНЦА – 3,9 %, aASGPR – 3,9 %.

ASMA – 1,9 %, одновременного наличия АНА и ASMA – 7,8 %. Антитела к LKM-1 и LC-1, которые наиболее часто идентифицируются при АИГ у детей в возрасте от 2 до 14 лет, в нашем исследовании, проводившемся у взрослых пациентов, не выявлены. aSLA/LP служат наиболее высокоспецифичным дополнительным диагностическим маркером АИГ [1, 6]. Частота выявления aSLA/LP при АИГ составляет 7–30 %, у больных, серонегативных по АНА, ASMA и aLKM1, – 14–20 % [2, 4, 6, 9, 12]. В нашей работе aSLA/LP обнаружены у 15,7 % больных АИГ, в том числе, у 10 % пациентов с отрицательными результатами определения АНА и ASMA в сыворотке крови. Частота сочетанного выявления aSLA/LP с АНА и ASMA составляла 9,8 %. Атипичные пАНЦА и aASGPR, встречающиеся у 20–96 % и 67–88 % пациентов с АИГ, рассматриваются в качестве дополнительных диагностических маркеров заболевания при отсутствии других аутоантител (АНА, ASMA, aLKM-1, aSLA/LP) [1, 2, 4, 9]. По нашим данным, атипичные пАНЦА и aASGPR присутствуют в сыворотках у 13,7 % и 9,8 % больных АИГ и, в основном, выявлялись совместно с АНА (9,8 % и 5,9 %, соответственно). Среди АНА- и ASMA-серонегативных пациентов, частота обнаружения пАНЦА и aASGPR составила 10 %. Нами получены более низкие, чем у зарубежных исследователей, показатели встречаемости ASMA, атипичных пАНЦА и aASGPR при АИГ, что может быть связано с различиями в подборе групп пациентов, методах определения и уровнях серопозитивности изучаемых аутоантител, субъективным характером оценки типов свечения при использовании НРИФ, проведением иммуносупрессивной терапии, тяжестью течения и длительностью заболевания. По сравнению с исследованием двух стандартных аутоантител (АНА и ASMA), комплексное определение пяти разновидностей аутоантител (АНА, ASMA, aSLA/LP, атипичных пАНЦА, aASGPR) приводит к увеличению ДЧ тестирования с 60,7 % до 72,5 % и снижению количества серонегативных вариантов АИГ. Обнаружение одной разновидности аутоантител имеет низкую клиническую информативность для диагностики АИГ, в то время как анализ профилей из двух и трех аутоантител сопровождается повышением ДС до 93,3–100 % и ОППР до максимальных значений. В литературе, изучение диагностического значения профилей аутоантител при АИГ ограничивается работой А.А. Сзажа [11]. Автором представлены сходные результаты, согласно которым одновременное тестирование двух и более аутоантител повышает ДЧ и эффективность диагностики АИГ, однако, в отличие от нашего исследования, им использовано ограниченное количество определяемых аутоантител (АНА, ASMA, aLKM1). Выявление профилей аутоантител может отражать существование различных иммунологических субфенотипов АИГ и повышает эффективность диагностики данного заболевания.

**Заключение.** Аутоантитела (АНА, ASMA, aSLA/LP, атипичные пАНЦА и aASGPR) обнаружены в сыворотках 72,5 % больных АИГ; серонегативный вариант заболевания отмечен у 27,5 % пациентов. У 43,1 % больных АИГ выявлено изолированное повышение продукции какой-либо одной разновидности аутоантител. Наличие двух разновидностей аутоантител отмечено у 21,6 %, трех – у 7,8 % больных АИГ. Среди больных

АИГ, серонегативных по АНА и ASMA, у 10 % пациентов выявлены aSLA/LP, у 10 % – атипичные пАНЦА, у 10 % – aASGPR. Комплексное определение всех аутоантител, характерных для АИГ, позволяет увеличить ДЧ тестирования до 72,5 %. Изолированное выявление одной разновидности аутоантител характеризуется низкими показателями ДЧ, ДС, ОППР и недостаточной эффективностью для диагностики АИГ. Исследование при АИГ профилей из двух и более разновидностей аутоантител сопровождается повышением ДС до 93,3–100 %, а ОППР – до максимальных значений (>10,0). Идентификация профилей аутоантител позволяет совершенствовать диагностику АИГ.



#### ЛИТЕРАТУРА (ПП. 3-15 СМ. REFERENCES)

1. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л., Ивашкин К.В., Батских С.Н., Александрова Е.Н. и др. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024; 34(6):100-19. DOI:10.22416/1382-4376-2024-34-6-100-119.
2. Александрова Е.Н., Дорофеев А.С., Новиков А.А., Сандлер Ю.Г. Аутоантитела при аутоиммунных заболеваниях печени (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68(8):464-74. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-8-464-474.



#### REFERENCES

1. Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Raikhelson K.L., Ivashkin K.V., Batskikh S.N., Aleksandrova E.N. et al. Diagnosis and treatment of patients with autoimmune hepatitis (Experts' agreement). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2024; 34(6):100-19. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-6-100-119. (in Russian)
2. Aleksandrova E.N., Dorofeev A.S., Novikov A.A., Sandler Yu.G. Autoantibodies in autoimmune liver diseases (literature review). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68(8):464-74. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-8-464-474. (in Russian)
3. Bogdanos D.P., Invernizzi P., Mackay I.R., Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J. Gastroenterol*. 2008; 14(21): 3374-87. DOI: 10.3748/wjg.14.3374.
4. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: serum autoantibodies in clinical practice. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2022; 63(2):124-37. DOI: 10.1007/s12016-021-08888-9.
5. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Parés A., Dalekos G.N., Krawitt E.L. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2008; 48(1): 169-76. DOI: 10.1002/hep.22322.
6. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J. et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 Practice guidance and guidelines from the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2020; 72(2): 671-722. DOI: 10.1002/hep.31065.
7. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *J. Hepatol*. 2015; 63: 971-1004. DOI:10.1016/j.jhep.2015.09.016.
8. Liberal R., Grant C.R., Longhi M.S., Mieli-Vergani G., Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun. Rev*. 2014; 13(4-5): 435-40. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.11.009.
9. Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig. Dis. Sci*. 2010; 55(8): 2144-61. DOI: 10.1007/s10620-010-1268-4.
10. Healey R., Corless L., Gordins P., Holding S. Do anti-smooth muscle antibodies predict development of autoimmune hepatitis in patients with normal liver function? A retrospective cohort review. *Autoimmun. Rev*. 2016; 15(7): 668-72. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.03.001.



11. Czaja A.J. Performance parameters of the conventional serological markers for autoimmune hepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56(2): 545-54. DOI: 10.1007/s10620-010-1501-1.
12. Sebode M., Weiler-Normann C., Liwinski T., Schramm C. Autoantibodies in autoimmune liver disease-clinical and diagnostic relevance. *Front Immunol.* 2018; 9: 609. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00609.
13. Muñoz-Sánchez G., Pérez-Isidro A., Ortiz de Landazuri I., López-Gómez A., Bravo-Gallego L.Y., Garcia-Ormaechea M. et al. Working algorithms and detection methods of autoantibodies in autoimmune liver disease: a nationwide study. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(3): 697. DOI: 10.3390/diagnostics12030697.
14. Galaski J., Weiler-Normann C., Schakat M., Zachou K., Muratori P., Lampalzer S. et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: evaluation of the methodology for immunoserological testing. *J. Hepatol.* 2021; 74(2): 312-20. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.032.
15. Czaja A.J. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57(3): 610-24. DOI: 10.1007/s10620-011-2017-z.

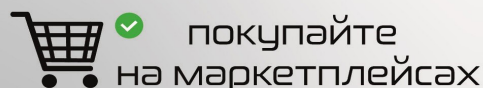
РЕКЛАМА



## ЦИСНОРМ



Эффективен  
для поддержки  
здоровья  
мочевыводящей  
системы



покупайте  
на маркетплейсах

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

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# ВЕНЛАБ ЭКОЛАБ

- ✓ улучшение венозного кровотока, уменьшая застой крови в венах
- ✓ повышение прочности сосудистой стенки
- ✓ нормализация оттока лимфы



покупайте  
на маркетплейсах

АО «ЭКОЛАБ»

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

Распространяется на территории РФ

БАД. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ  
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ  
СО СПЕЦИАЛИСТОМ



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Высочанская С.О.<sup>1,2</sup>, Басов А.А.<sup>1,2</sup>, Борисова О.Ю.<sup>1</sup>, Марданлы С.Г.<sup>3,4</sup>



<https://elibrary.ru/kwqmsq>

## ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ИММУНИТЕТА К ДИФТЕРИИ

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГОУ ВО Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет», 142611, Орехово-Зуево, Россия;

<sup>4</sup>Акционерное общество «ЭКОлаб», 142530, Электрогорск, Россия

Серологический мониторинг иммунитета к дифтерии представляет собой важный инструмент эпидемиологического надзора, направленный на оценку уровня коллективной защищенности населения.

**Цель** – оценка возможности применения иммуноферментного анализа (ИФА) для серологического мониторинга иммунитета к дифтерии в сравнении с реакцией пассивной гемагглютинации (РПГА) на примере отечественных коммерческих тест-систем. **Материал и методы.** Исследована выборка из 600 образцов сыворотки крови человека, распределенных по 100 образцов в каждой возрастной индикаторной группе согласно методическим указаниям МУ 3.1.2943-11. Использованы коммерческие наборы ИФА: «Дифтерия-IgG-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест»), «ИФА-Дифтерия-IgG» (АО «Эколаб»). Параллельно проведено тестирование методом РПГА с использованием диагностикума «Диагностикум дифтерийный – РПГА» (ООО «БиоХолд»). Статистический анализ выполнен в программе R версии 4.5.1 с применением z-теста для пропорций.

**Результаты.** Установлена высокая корреляционная связь между методами ИФА и РПГА для обеих тест-систем. Процент соответствия составил 98,0 % для «ИФА-Дифтерия-IgG» и 99,0 % для «Дифтерия-IgG-ИФА-БЕСТ». Статистически значимых различий в выявлении серонегативных образцов между методами не обнаружено ( $p\text{-value}=0,065$  и  $0,11$  соответственно). Общий процент серонегативных образцов составил 1 % (6 образцов), с наибольшей долей в группе 60 лет и старше (3%). Процент отклонений в обеих тест-системах не превышал 5 %.

**Заключение.** ИФА показал высокую сопоставимость с методом РПГА и может быть рекомендован для внедрения в практику серологического мониторинга иммунитета к дифтерии. ИФА обладает преимуществами в виде большей чувствительности, возможности стандартизации и автоматизации процесса, что делает его предпочтительным методом для проведения массовых эпидемиологических исследований и принятия своевременных управленческих решений в рамках эпидемиологического надзора.

**Ключевые слова:** дифтерия; ИФА; РПГА; серомониторинг

**Для цитирования:** Высочанская С.О., Басов А.А., Борисова О.Ю., Марданлы С.Г. Изучение возможности применения иммуноферментного анализа для серологического мониторинга иммунитета к дифтерии. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70(11): 762-766.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-762-766>

EDN: KWQMSQ

**Для корреспонденции:** Высочанская Соля Олеговна, мл. науч. сотр. Центра по изучению дифтерии, коклюша и столбняка ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора; e-mail: m.olochnik@yandex.ru

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

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Поступила 14.08.2025

Принята к печати 07.10.2025

Опубликовано 00.11.2025

Ysychanskaya S.O.<sup>1,2</sup>, Basov A.A.<sup>1,2</sup>, Borisova O.Yu.<sup>1</sup>, Mardanly S.G.<sup>3,4</sup>

## STUDY OF THE POSSIBILITY OF USING ENZYME IMMUNOASSAY FOR SEROLOGICAL MONITORING OF IMMUNITY TO DIPHTHERIA

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

<sup>2</sup>M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), 119991, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>State educational institution of higher education of the Moscow region «State Humanitarian University of Technology» (GGTU), 142611, Orekhovo-Zuyevo Russia;

<sup>4</sup>JSC «EKOlab», 142530, Elektrogorsk, Russia

Serological monitoring of diphtheria immunity is an important tool for epidemiological surveillance, aimed at assessing the collective protection level of the population. The goal of this study was to evaluate the possibility of using ELISA for serological monitoring of diphtheria immunity in comparison with passive hemagglutination assay (PHA), using domestic commercial test systems as an example.

**Material and methods.** A sample of 600 blood serum samples were studied, distributed across 100 samples for each age group, according to the guidelines of MU 3.1.2943-11. ELISA kits from JSC Vector-Best and CJSC Ecolab were used for the ELISA-Diphtheria-IgG test. Testing was also performed using the PHA method, using the Diphtheria – RPG diagnostic kit from LLC BioHold. Statistical analysis was performed using the R program version 4.5.1 and the z-test for proportions.

**Results.** A strong correlation has been observed between ELISA and RPG methods for both test systems. The compliance rate was

98.0% for «ELISA-Diphtheria-IgG» and 99.0% for «Diphtheria-IgG-ELISA-BEST», with no statistically significant difference in the detection of negative samples between the two methods (*p*-values of 0.065 and 0.11, respectively). The total percentage of negative samples was 1 %, with the majority in the older age group (60 years or older), accounting for 3 % of the total. The error rate in both test systems was less than 5 %. **Conclusion.** Based on these findings, ELISA has demonstrated high comparability with the reference PHA method and can be considered for use in serological testing for diphtheria immunity. ELISA has several advantages, including greater sensitivity, the ability to standardize and automate the process. These features make it the preferred method for conducting large-scale epidemiological studies and enabling timely management decisions in the context of epidemiological monitoring.

**Key words:** diphtheria; ELISA; PHA; seromonitoring

**For citation:** Vysochanskaya S.O., Basov A.A., Borisova O.Yu., Mardanly S.G.

To study the possibility of using enzyme immunoassay for serological monitoring of immunity to diphtheria. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(11): 762-766 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-762-766>

EDN: KWQMSQ

**For correspondence:** Vysochanskaya Sonya Olegovna, Junior Researcher center for the study of diphtheria, bordetella pertussis and tetanus G. N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: m.olochnik@yandex.ru

#### Information about authors:

Vysochanskaya S.O., <https://orcid.org/0000-0002-1180-0690>;

Basov A.A., <https://orcid.org/0000-0003-4167-3124>;

Borisova O. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-6316-5046>;

Mardanly S.G., <https://orcid.org/0000-0003-3650-2363>.

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

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

Received 14.08.2025

Accepted 07.10.2025

Published 01.11.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Дифтерия, несмотря на многолетнюю успешную массовую вакцинопрофилактику, продолжает оставаться актуальной инфекцией во всем мире, что обусловлено, в первую очередь, наличием тяжелых форм заболевания и сохраняющейся летальностью [1 – 3].

Заболеваемость дифтерией в Российской Федерации более 10 лет находится на спорадическом уровне 0,01–0,001 на 100 тыс. населения. В абсолютных значениях количество заболевших не превышало в отдельные годы 5 человек [5]. Болеют преимущественно взрослые, не привитые против дифтерии, исключением стал только 2021 год, когда заболели дети с нарушенным графиком иммунизации. Для дифтерийной инфекции характерно носительство возбудителя, и практически ежегодно фиксируются случаи носительства токсигенных штаммов *Corynebacterium diphtheriae*, что свидетельствует о важности поддержания иммунной прослойки населения Российской Федерации на высоком уровне [5].

Серологический мониторинг состояния коллективного иммунитета населения является обязательным элементом эпидемиологического надзора за дифтерией [6]. Цель серомониторинга – оценка состояния индивидуального и коллективного иммунитета на конкретной территории, уровня фактической защищенности от инфекций в отдельных возрастных группах населения, оценка качества прививочной работы. На фоне регистрации единичных случаев заболеваемости серологический мониторинг становится основным способом оценки эпидемиологической ситуации в отношении дифтерии, служащим основой для принятия своевременных управленческих решений.

Несмотря на то, что более 20 лет охват специфической вакцинацией и ревакцинацией не опускался ниже 95%, регламентированного СанПиНом, серологические исследования выявляют проблемные зоны в обе-

спечении иммунной защиты населения. По результатам серологических исследований антител к *C. diphtheriae* в разрезе возрастных индикаторных групп населения отмечалась высокая доля защитных титров антител (от 1:80 и более), однако в группе лиц в возрасте от 60 лет и старше показатели ниже, доля серонегативных проб превышает 10 % [2, 7]. Исследования специфического иммунитета с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) свидетельствуют о сниженной доле серопозитивных лиц пожилого возраста (60 лет и старше), при этом доля серонегативных лиц к *C. diphtheriae* в отдельные годы составляла от 9 до 15 % [2].

Существенной проблемой является недостаточная организация серомониторинга: доля субъектов Российской Федерации, где серомониторинг не проводится или проводится в неполном объеме, в отдельные годы составляет до 80 %. Именно в основной группе риска (60 лет и старше), где регистрируется высокая доля серонегативных лиц, серологический мониторинг проводится хуже всего [2].

Для проведения серологического мониторинга иммунитета к *C. diphtheriae* в Российской Федерации применяются различные лабораторные методы [3]. Основным методом, рекомендованным методическими указаниями<sup>1</sup>, является реакция пассивной гемагглютинации (РПГА). РПГА имеет ряд недостатков, заключающихся в ограниченной чувствительности и специфичности, что может приводить к недооценке уровня антител у обследуемых лиц, особенно при низких титрах антител; сложность стандартизации, результаты постановок зависят от качества и стабильности используемых диагностикумов (эритроцитарных или других агглютиногенов), что снижает сопоставимость результатов

<sup>1</sup>МУ 3.1.2943-11 «Профилактика инфекционных болезней. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, контролируемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)».

между лабораториями. Недостатками РПГА является низкая количественная информативность, высокая вероятность ошибок и субъективная интерпретация результатов; отсутствие возможности дифференцировать классы антител: ограниченные возможности для автоматизации и быстрой обработки большого объема проб в связи с трудоемкостью постановки РПГА.

Альтернативным методом клинической лабораторной диагностики является ИФА. ИФА обладает рядом существенных преимуществ по сравнению с другими методами детекции антигенов и антител: высокой чувствительностью, позволяющей выявлять концентрации аналита до 0,05 нг/мл; возможностью использовать минимальные объемы исследуемого материала; стабильностью при хранении всех ингредиентов. Такая чувствительность ИФА определяется способностью одной молекулы фермента катализировать превращение большого числа молекул субстрата. Тест-системы на основе ИФА относятся к экспресс-методам клинической лабораторной диагностики и позволяют за короткий промежуток времени выявлять как сам токсин, так и антитела к нему. Для исследования используют и чистые культуры *C. diphtheriae*, выделенные на разных этапах бактериологического исследования, что позволяет определить наличие и уровень токсинообразования у клинических штаммов *C. diphtheriae*.

Применяются различные модификации ИФА для определения антител к дифтерийному анатоксину. Разработаны двойные антигенные ИФА-системы для детекции и количественного определения антител к *C. diphtheriae* в сыворотке крови, которые показали высокую корреляцию с установленными тестами нейтрализации токсинов и были функционально специфичными для антител класса IgG [8]. Такие тест-системы позволяют сравнивать образцы различных видов на одном планшете, что дает возможность прямого использования существующих международных стандартов животного или человеческого происхождения. Специализированные компьютерные программы дают возможность производить перерасчет показателей оптической плотности в антитоксические международные единицы (МЕ), что позволяет сопоставить полученные результаты с зарубежными исследованиями.

Для отечественного здравоохранения особенно важна перспектива импортозамещения и локализации производства ИФА тест-систем [9, 10]. Российские производители, такие как АО «Вектор-Бест», ЗАО «Эколаб», ФГУП НПО «Микроген», выпускают ИФА-тесты, предназначенные для определения антител к *C. diphtheriae*. Тест-система «ИФА Анти-ДС» производства ФГУП НПО «Микроген», определяющая суммарные антитела к дифтерийному и столбнячному анатоксину, не подходит для мониторинга поствакцинального иммунитета.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – оценка возможности применения ИФА для серологического мониторинга иммунитета к дифтерии в сравнении с реакцией пассивной гемагглютинации (РПГА) на примере отечественных коммерческих тест-систем.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной задачи использованы коммерческие наборы ИФА АО «Вектор-Бест» «Дифтерия-IgG-ИФА-БЕСТ», (Россия) и ЗАО «Эколаб» «ИФА-Дифтерия-IgG» (Россия). Исследовано 600 образцов сыворотки крови человека, распределённых по 100 образцов в каждой возрастной индикаторной группе в соответствии с требованиями методических указаний МУ 3.1.2943-11. Параллельно проведено тестирование данных сывороток методом РПГА с использованием диагностикума ООО «БиоХолд» «Диагностикум дифтерийный – РПГА» (Россия), выступавших в качестве эталонного стандарта для сравнительного анализа.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием программного обеспечения R версии 4.5.1 с применением пакетов dplyr, data.table, rwt и rwt2. Визуализация данных осуществлена с использованием пакета ggplot2. Для выявления статистически значимых различий применения z-тест для пропорций. Мощность выборки оценена апостериорно с использованием программы G\*Power версии 3.1.9.7 и составила 0,8.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты сопоставления тест-систем приведены в табл. 1 и 2. Положительные контроли, заложенные производителем, прошли во всех постановках. Активность диагностикумов «Диагностикум дифтерийный – РПГА» составила 1:6400-1:12 800, что соответствует заявленной производителем. При сравнении процентной доли количества серонегативных образцов, выявленных методом РПГА и ИФА на антитела к дифтерийному анитоксину, отсутствовали статистически значимые различия у обеих тест-систем (p-value=0,065, 0,11, соответственно). Процент соответствия ИФА составил 98,0 %, 99,0 %, процент отклонений в обеих тест-системах не превышал 5%. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости двух методов.

Количество серонегативных проб составило 1 % (6

Таблица 1

Сравнение тест-систем на дифтерийную инфекцию «ИФА-Дифтерия-IgG» и РПГА

Возрастная группа	Титр антител по результатам постановки ИФА тест-системой «ИФА-Дифтерия-IgG», МЕ/мл					Титр антител по результатам постановки РПГА «Диагностикум дифтерийный - РПГА»								Соответствие с РПГА
	<0,01	0,01-0,09	0,1	>1,0	>2,0	≤1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	≥1:1280	
3-4 года	2 %	1 %	45 %	30 %	22 %	0 %	4 %	2 %	6 %	4 %	7 %	15 %	62 %	98 %
6-7 лет	3 %	2 %	40 %	35 %	20 %	0 %	8 %	5 %	3 %	1 %	10 %	10 %	63 %	97 %
15-17 лет	2 %	8 %	35 %	28 %	27 %	0 %	1 %	4 %	7 %	5 %	11 %	13 %	59 %	98 %
18-49 лет	4 %	12 %	30 %	20 %	34 %	1 %	3 %	2 %	4 %	7 %	6 %	10 %	67 %	97 %
50-59 лет	2 %	18 %	25 %	15 %	40 %	2 %	4 %	2 %	5 %	3 %	13 %	9 %	62 %	100 %
60 лет и старше	5 %	25 %	20 %	12 %	38 %	3 %	0 %	1 %	4 %	4 %	11 %	10 %	67 %	98 %

Примечание. Среднее значение z-теста=2,05; p-value=0,065.



образцов). Наибольшее количество серонегативных образцов обнаружено в группе 60 лет и старше (3 %) (см. рисунок, а, б).

Таблица 2

Сравнение тест-систем на дифтерийную инфекцию ИФА «Дифтерия-IgG-ИФА-БЕСТ» и РПГА

Возрастная группа	Титр антител по результатам постановки ИФА тест-системой «Дифтерия-IgG-ИФА-БЕСТ», МЕ/мл				Титр антител по результатам постановки РПГА «Диагностикум дифтерийный - РПГА», титр								Соответствие с РПГА
	<0,01	0,01-0,09	0,1-0,9	1,0 и >1	<1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280 и >1	
3-4 года	0 %	8 %	25 %	67 %	0 %	4 %	2 %	6 %	4 %	7 %	15 %	62 %	100 %
6-7 лет	2 %	6 %	30 %	62 %	0 %	8 %	5 %	3 %	1 %	10 %	10 %	63 %	98 %
15-17 лет	4 %	12 %	35 %	49 %	0 %	1 %	4 %	7 %	5 %	11 %	13 %	59 %	96 %
18-49 лет	1 %	18 %	40 %	41 %	1 %	3 %	2 %	4 %	7 %	6 %	10 %	67 %	100 %
50-59 лет	2 %	25 %	42 %	31 %	2 %	4 %	2 %	5 %	3 %	13 %	9 %	62 %	100 %
60 лет и старше	3 %	32 %	38 %	27 %	3 %	0 %	1 %	4 %	4 %	11 %	10 %	67 %	100 %

Примечание. Среднее значение z-теста=1,58 ; p-value =0,11.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие серонегативных образцов в исследуемой выборке свидетельствует о сохранении актуальности дифтерийной инфекции. Выявлено наибольшее количество серонегативных образцов в группе 60 лет и старше (3 %), что соответствует международным данным о снижении уровня противодифтерийного иммунитета с возрастом [10–15]. Это подтверждает необходимость более интенсивного серологического мониторинга в старших возрастных группах. Для эффективного контроля над дифтерией необходим регулярный серологический мониторинг коллективного иммунитета, особенно в условиях единичных случаев заболеваемости. Применение ИФА обеспечивает высокую чувствительность и специфичность при определении антител, что подтверждается высокой корреляцией с результатами РПГА. Анализ международного опыта показывает значительную вариабельность результатов между различными коммерческими ИФА-системами. Так, в исследовании, сравнивающем семь различных производителей (Mikrogen, Immunolab, Sekisui Virotech, NovaTec, Virion/Serion, IBL International и Euroimmun), количество серонегативных образцов варьировало от 0 % (Sekisui Virotech) до 27,7 % (Mikrogen) [15]. Европейские тест-системы показывают различную диагностическую эффективность: корреляция с референсным методом составляет для Euroimmun  $r=0,82$ , для Serion  $r=0,74-0,81$ , для NovaTec  $r=0,68-0,75$  [15]. В сравнении с этими данными, отечественные тест-системы демонстрируют сопоставимые или даже превосходящие показатели корреляции с РПГА. ИФА-тесты обладают преимуществами в стандартизации, автоматизации и более объективной оценке титров антител, что делает их предпочтительным инструментом для клинической лабораторной диагностики при проведении массовых эпидемиологических исследований населения.

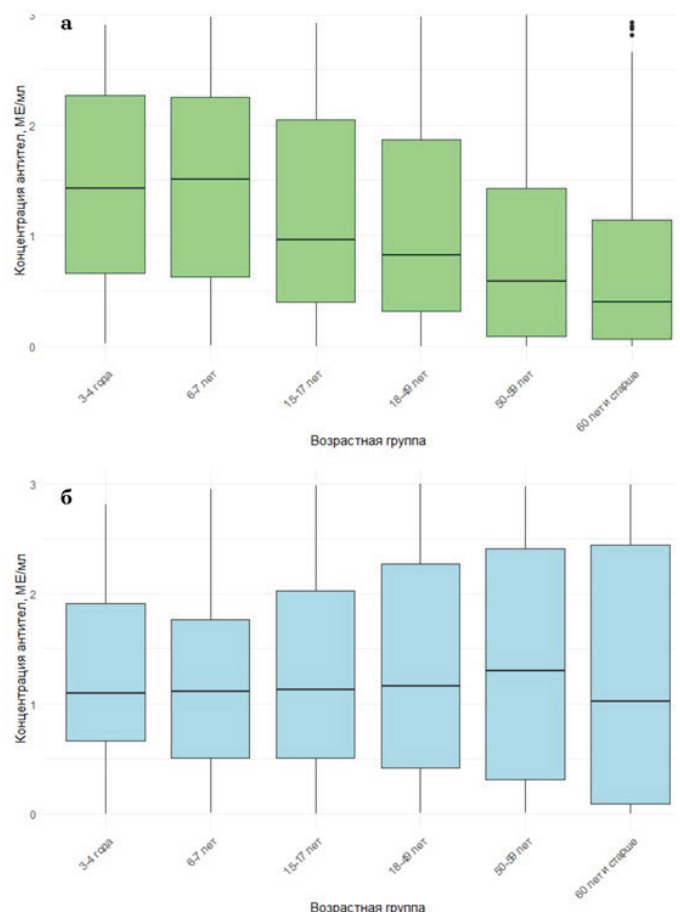
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая увеличивающуюся роль серомониторинга в принятии своевременных управленческих решений, рекомендуется внедрение методов ИФА в национальные программы эпидемиологического надзора по дифтерии. В дальнейшем необходимы более масштабные исследования для оптимизации пороговых значений антител, характерных для защитного иммунитета, что существенно повысит точность оценки индивидуальной и коллективной защищенности.



## ЛИТЕРАТУРА (ПП. 7, 10-15 СМ. REFERENCES)

1. Максимова Н.М., Якимова Т.Н., Маркина С.С., Яцковский К.А.,



Титр антител в возрастных индикаторных группах, измеренных методом ИФА тест-системой «Дифтерия-IgG-ИФА-БЕСТ» (а) и «ИФА-Дифтерия-IgG» (б).

Адугузлов С.Э. Дифтерия в России в 21 веке. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017; 16(5): 4-15.

2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2024 году» от 21.05.2025 г. Роспотребнадзор; 2024. ISBN 978-5-7508-2350-5.

3. Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю., Миронов А.Ю. Дифтерия: характеристика возбудителя и лабораторная диагностика. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(11): 699-706. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-699-706.
4. Шмелёва Е.А., Мелехова А.В., Сафронова А.В. Популяционные и эпидемиологические аспекты носительства токсигенных и нетоксигенных коринебактерий дифтерии. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2023; 22(3): 85-92.
5. Фельдблюм И.В., Субботина К.А., Николаева А.М., Соснина О.Ю., Вязникова Т.В., Маркович Н.И. Состояние противодифтерийного, противостолбнячного и противокклюшного иммунитета у взрослых в современных условиях. *Российский иммунологический журнал*. 2017; 11(20): 64-9.
6. Борисова О.Ю., Пименова А.С., Чагина И.А. Обзор новых методических указаний по лабораторной диагностике дифтерийной инфекции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(4): 169-73. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-169-173.
8. Самосадова П.В., Ханина М.А., Басов А.А., Жернов Ю.В., Высочанская С.О. Опыт использования новой иммуоферментной тест-системы для выявления антител к дифтерийному экзотоксину. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29(2): 90-3.
9. Дятлов И.А., Миронов А.Ю., Шепелин А.П., Алешкин В.А. Состояние и тенденции развития клинической и санитарной микро-

биологии в Российской Федерации и проблема импортозамещения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(8): 61-5.



## REFERENCES

1. Maksimova N.M., Yakimova T.N., Markina S.S., Yatskovsky K.A., Adugyuzelov S.E. Diphtheria in Russia in the XXI century. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2017; 16(5):4-15. (in Russian)
2. State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population of the Russian Federation in 2024» dated 05.21.2025. Rospotrebnadzor; 2025. ISBN 978-5-7508-2350-5 (in Russian)
3. Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu., Mironov A.Yu. Diphtheria: characteristics of the pathogen and laboratory diagnostics. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65(11): 699-706. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-699-706. (in Russian)
4. Shmeleva E.A., Melekhova A.V., Safronova A.V. Population and epidemiological aspects of the carriage of toxic and non-toxic Corynebacteria diphtheria. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2023; 22(3): 85-92. (in Russian)
5. Fel'dblum I.V., Subbotina K.A., Nikolaeva A.M., Sosnina O.Yu., Vyaznikova T.V., Markovich N.I. The state of anti-diphtheria, tetanus and pertussis immunity in adults in modern conditions. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2017; 11(20): 64-9. (in Russian)
6. Borisova O.Yu., Pimenova A.S., Chagina I.A. Review of new guidelines for laboratory diagnostics of diphtheria. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69(4): 169-73. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-169-173 (in Russian)
7. Kristiansen M., Aggerbeck, H., Heron, I. Improved ELISA for determination of anti-diphtheria and/or anti-tetanus antitoxin antibodies in sera. *APMIS*. 1997; 105(11): 843-53.
8. Samosadova P.V., Khanina M.A., Basov A.A., Zhernov Yu.V., Vysochanskaya S.O. The experience of using a new enzyme immunoassay system to detect antibodies to diphtheria exotoxin. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2024; 29 (2): 90-3. (in Russian)
9. Dyatlov I.A., Mironov A.Yu., Shepelin A.P., Aleshkin V.A. The condition and tendencies of development of clinical and sanitary microbiology in the russian federation and problem of import substitution. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2015; 60(8): 61-5. (in Russian)
10. Kutty J. M., RajanBabu B., Thiruvoth S. Immune status against diphtheria in healthy adults. *Journal of family medicine and primary care*. 2019; 8(10): 3253-7.
11. Grasse M., Meryk A., Schirmer M., Grubeck-Loebenstien B., Weinberger B. Booster vaccination against tetanus and diphtheria: insufficient protection against diphtheria in young and elderly adults. *Immunity & ageing*. 2016; 13(1): 26.
12. Vusirikala A., Tonge S., Bell A., Linley E., Borrow R., O'Boyle S., de Lusignan S., Charlett A., Balasegaram S., Amirthalingam G. Reassurance of population immunity to diphtheria in England: Results from a 2021 national serosurvey. *Vaccine*. 2023; 41(46): 6878-83.
13. Swart E.M., van Gageldonk P.G., de Melker H.E., van der Klis F.R., Berbers G.A., Mollema L. Long-Term protection against diphtheria in the Netherlands after 50 years of vaccination: results from a seroepidemiological study. *PLoS One*. 2016; 11(2).
14. Zasada A.A., Rastawicki W., Śmiateńska K., Rokosz N., Jagielski M. Comparison of seven commercial enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of anti-diphtheria toxin antibodies. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2013; 32(7): 891-7.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Evaluation and assessment of serological immunity methods and EQA scheme of diphtheria. Stockholm. ECDC; 2014; 26. ISBN 978-92-9193-584-0.

ЖЕЛЕЗО  
ХЕЛАТ+  
ФОЛIEВАЯ КИСЛОТА+  
B12



покупайте на маркетплейсах

120 капсул  
в одной упаковке

ГЕМОГЛОБИН  
В НОРМЕ  
ЭНЕРГИЯ  
И АКТИВНОСТЬ



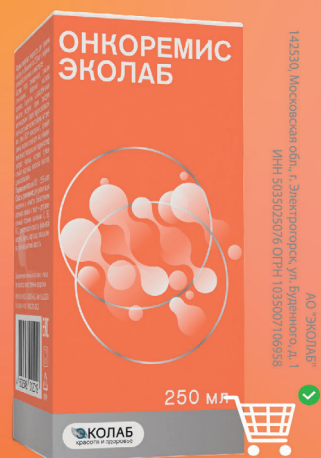
АО «ЭКОЛАБ»  
142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский,  
г. Электрогорск, ул. Буденного, 8/1  
ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ОНКОРЕМИС  
ЭКОЛАБ

Витамины группы В (Пантотеновая кислота (витамин B5), Витамин B6, Фолиевая кислота, Витамин B12) оптимизируют обмен веществ в костной и мышечной тканях и способствуют повышению уровня тромбоцитов в крови

- Оптимизация обмена веществ в костной и мышечной тканях
- Устраняет повышенную раздражительность
- Поддержка организма во время облучения



покупайте  
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Акиншина Ю.А.<sup>1</sup>, Ротанов С.В.<sup>1,2</sup>, Марданлы С.Г.<sup>1,3</sup>, Марданлы А.Г.<sup>4</sup>, Помазанов В.В.<sup>1,3</sup>



https://elibrary.ru/kydqvv

## РАЗРАБОТКА ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО НАБОРА ДЛЯ ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ВИТАМИНА D В КРОВИ

<sup>1</sup>АО «ЭКОлаб», 142530, Электрогорск, Россия;

<sup>2</sup>ФБУН «ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора (ФБУН «ГНЦ ПМБ» Роспотребнадзора), 142279, Серпухов, п. Оболенск, Россия;

<sup>3</sup>ГОУВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет» (ГОУ ВО МО «ГГТУ»), 142611, Орехово-Зуево, Россия;

<sup>4</sup>Нахчыванский государственный университет, AZ7012, Нахчыван, Азербайджан

Представлены результаты исследований, выполненных при разработке нового набора реагентов «Тест-система иммунохроматографическая для полуколичественного определения множественных форм 25-гидроксивитамина D в цельной капиллярной крови человека «ИХА-Витамин D-полуколичественный» (по ТУ 21.20.23-346-70423725-2023). Применение разработанного набора позволяет оценивать клинически значимые уровни содержания 25(OH)D в капиллярной крови пациента в соответствии с предлагаемыми критериями: дефицит (витамин D < 10 нг/мл), недостаточность (10 ≤ D < 30 нг/мл), оптимальный уровень (30 ≤ D < 100 нг/мл). Комплексными техническими и доклиническими испытаниями нового иммунохроматографического набора и набора сравнения на 663 клинических образцах капиллярной крови, и верифицированными результатами иммуноферментных исследований продемонстрированы высокие показатели клинической чувствительности, специфичности и воспроизводимости результатов. Установлено отсутствие интерферирующего влияния на результаты иммунохроматографических исследований со стороны эндогенных соединений (гемоглобин, билирубин, триглицериды) и перекрестной реактивности витаминов (B<sub>12</sub>, C, E, K). Разработанный набор рекомендован для использования в Российской Федерации (РФ № РЗН 2023/21510 от 10.11.2023 г.) в учреждениях здравоохранения, и для самотестирования и самоконтроля.

**Ключевые слова:** клиническая лабораторная диагностика; витамин D; 25(OH)D; иммунохроматография; набор реагентов; самотестирование

**Для цитирования:** Акиншина Ю.А., Ротанов С.В., Марданлы С.Г., Марданлы А.Г., Помазанов В.В. Разработка иммунохроматографического набора для полуколичественного контроля уровня витамина D в крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (11): 767-775.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-767-775>

EDN: KYDQVV

**Для корреспонденции:** Ротанов Сергей Владимирович, вед. науч. сотр. отдела информатизационных технологий ФБУН «ГНЦ ПМБ» Роспотребнадзора, науч. консультант АО «ЭКОлаб»; e-mail: svrotanov@mail.ru

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

**Финансирование.** Исследование выполнено в соответствии с научным производственным планом предприятия и полном финансировании АО «ЭКОлаб».

Поступила 29.01.2025

Принята к печати 17.10.2025

Опубликовано 01.11.2025

Akinshina Yu.A.<sup>1</sup>, Rotanov S.V.<sup>1,2</sup>, Mardanly S.G.<sup>1,3</sup>, Mardanly A.G.<sup>4</sup>, Pomazanov V.V.<sup>1,3</sup>

## ON THE DEVELOPMENT OF AN IMMUNOCHROMATOGRAPHIC KIT FOR SEMI-QUANTITATIVE MEASUREMENT OF VITAMIN D LEVEL IN BLOOD

<sup>1</sup>JSC «EKOlab», 142530, Elektrogorsk, Russia;

<sup>2</sup>Federal budgetary institution of Science «State Scientific Centre of Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор (FSBI "SSC PMB" of Rosпотребнадzor), 142279, Serpukhov, Obolensk, Russia;

<sup>3</sup>State educational institution of higher education of the Moscow region «State Humanitarian University of Technology» (GGTU), 142611, Orekhovo-Zuyevo, Russia;

<sup>4</sup>Nakhchivan State University, AZ7012, Nakhchivan, Azerbaijan

The article presents the results of studies carried out during the development of a new reagent kit "Immunochromatographic test system for semi-quantitative determination of multiple forms of 25-hydroxyvitamin D in human whole capillary blood "ICA-Vitamin D-semi-quantitative" (according to TU 21.20.23-346-70423725-2023). The use of the developed kit allows to assess clinically significant levels of 25(OH)D in the patient's capillary blood in accordance with the proposed criteria: deficiency (vitamin D < 10 ng/ml), insufficiency (10 ≤ D < 30 ng/ml) and optimal level (30 ≤ D < 100 ng/ml). Comprehensive technical and preclinical tests of the new kit and an immunochromatographic comparison kit with 663 clinical samples of capillary blood, as well as the results of verifying enzyme immunoassays demonstrated high rates of clinical sensitivity, specificity and reproducibility of the results. The absence of a potentially interfering effect on the results of immunochromatographic studies from endogenous compounds (hemoglobin, bilirubin, triglycerides) and cross-reactivity of vitamins (B<sub>12</sub>, C, E and K<sub>1</sub>) was established. The developed kit is recommended for use in the Russian Federation (RU No. RZN 2023/21510 dated November 10, 2023) in healthcare institutions, as well as for self-testing and self-monitoring.

**Key words:** clinical laboratory diagnostics; vitamin D; 25 (OH) D; immunochromatography; reagent kit; self-testing

**For citation:** Akinshina Yu.A., Rotanov S.V., Mardanly S.G., Mardanly A.G., Pomazanov V.V. On the development of an



immunochromatographic kit for semi-quantitative monitoring of vitamin D levels in the blood. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (11): 767-775 (in Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-767-775>  
EDN: KYDQVV

**For correspondence:** Rotanov Sergey Vladimirovich, leader researcher of the department of information technologies of the Federal State Budgetary Scientific Institution "State Scientific Center of Applied Medical Biology" of Rospotrebnadzor, scientific consultant of JSC "ECOLab"; e-mail: svrotanov@mail.ru

**Information about authors:**

Akinshina Yu.A., <https://orcid.org/0000-0002-9223-3455>;

Rotanov S.V., <https://orcid.org/0000-0002-3222-1401>;

Mardanly S.G., <https://orcid.org/0000-0003-3650-2363>;

Mardanly A.G., <https://orcid.org/0009-0001-1591-1849>;

Pomazanov V.V., <https://orcid.org/0000-0002-7336-9912>.

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

**Financing.** The study was carried out in accordance with the scientific production plan and full financing from JSC ECOLab.

Received 29.01.2025

Accepted 17.10.2025

Published 01.11.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Витамин D относят к группе жирорастворимых секостероидов, гормоноподобных веществ, ответственных за эффективное всасывание соединений кальция, железа, магния, фосфора, цинка в кишечнике человека и за полноценную минерализацию костной ткани. Наши знания в отношении биологических свойств этого соединения существенно пополнились. Выделяют две наиболее важные формы витамина D: витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол), природными источниками которого для человека являются растения и дрожжи, и витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол), содержащийся в продуктах питания животного происхождения. Различие между этими соединениями заключается в структуре их боковых цепей, организм они используются идентичным образом. Витамин D<sub>3</sub> может вырабатываться в коже человека и животных естественным образом под воздействием ультрафиолетового спектра солнечного излучения. Люди для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма получают комбинацию витаминов D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>, доступную им в рамках типичного образа жизни: благодаря воздействию окружающего ультрафиолетового излучения (D<sub>3</sub>) и потребления пищи, богатой витамином D<sub>3</sub> (яичные желтки и жирная рыба), дополнительного обогащения продуктов питания витамином D<sub>2</sub> (маргарин, сухие завтраки) и витаминных добавок (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>) [1–3].

Оценивая возможности насыщения организма витамином D, следует учитывать географическое расположение места жительства пациента. Исследования специалистов Канады и США показали, что в северных широтах (выше 35 параллели) за счет более острого угла падения солнечных лучей и их значительного рассеивания в атмосфере, кожа человека практически не вырабатывает витамин D в период с ноября по март вне зависимости от длительности времени, проводимого им под солнечным светом [4]. С учетом этих обстоятельств, территорию Европы и значительной части Российской Федерации следует оценивать как географический пояс высокого риска по D-витаминной недостаточности. Москва имеет координаты 55°45', Санкт-Петербург – 59°57', Сочи – 43°35', Владивосток – 43°07' северной широты. К подобному заключению пришли и российские исследователи, установившие, что на уров-

не 55° северной широты (локация Москвы, Нижнего Новгорода, Казани и других мегаполисов) регулярная инсоляция кожи человека позволяет обеспечивать синтез адекватного количества витамина D только в течение четырех месяцев в году (с середины апреля до середины августа) [5–6]. В дополнение к широтным значениям следует оценивать погодные и климатические факторы, такие как количество солнечных дней в регионах страны и благоприятную температуру воздуха, позволяющую обеспечить инсоляцию открытых участков кожи для естественного образования необходимого количества витамина D в ней. Исследования белорусских специалистов установили, что недостаточный уровень обеспечения витамином D в Российской Федерации имеют около 66 % детей в возрасте до 3 лет и около 90 % детей и подростков в возрасте 7–14 лет [7]. Менее драматичные показатели опубликованы российскими педиатрами: в летний период у здоровых детей и подростков в возрасте 4–18 лет, постоянно проживающих в средней полосе России, недостаточность витамина D в крови выявлялась в 39% случаев, тяжелый дефицит – в 3 % [8, 9]. По Республике Коми недостаточное содержание витамина D установлено у школьников в 86% случаев в осенний период и в 98 % в начале весеннего сезона [9–11].

Дефицит витамина D у взрослых людей в разных регионах мира варьирует в широких пределах: от 50 до 90 % [2, 3]. По данным белорусских авторов, у женщин постменопаузального возраста оптимальное содержание витамина D определяется лишь в 5 % случаев [10]. Немаловажную роль в снижении синтеза витамина D в коже человека играют современные рекомендации онкологов и косметологов по уменьшению времени пребывания под прямыми солнечными лучами и применению солнцезащитных кремов, способных снижать синтез витамина D в коже на 95–98 % [1, 2]. У лиц с естественным темным цветом кожи требуется в 3–5 раз более длительная инсоляция для выработки такого же количества витамина D<sub>3</sub>, чем у светлокотых [12].

Перечисленные природно-климатические и географические факторы, наряду с косметологическими и онкопрофилактическими установками населения, априорно обуславливают возможность развития и поддержания дефицита витамина D у взрослого и детского

населения в Российской Федерации [1–11].

К числу дополнительных факторов, способствующих развитию дефицита витамина D, следует отнести нарушения его усвоения с пищей при различных патологических синдромах, у пациентов после бариатрических операций на желудке и кишечнике, при нарушениях переваривания и всасывания жиров, при первичном гиперпаратиреозе, снижении уровня транспортных белков крови, нарушении синтеза гидроксилирующих ферментов, в результате потери витамина D с мочой при патологии почек, при увеличенном физиологическом расходе запасов витамина D (в том числе у беременных), при приеме ряда лекарственных средств, оказывающих влияние на метаболизм витамина D. Ряд генетических и расовых особенностей метаболизма витамина D влияет на интенсивность его индивидуально-го потребления и содержания в крови [13, 14].

Продукция витамина D<sub>3</sub> с возрастом постепенно понижается, у пожилых лиц его синтез в 3 раза менее активен по сравнению с молодыми людьми [10]. Установлено, что у лиц с метаболическим синдромом наблюдается более выраженный дефицит витамина D, что объясняется его депонированием в подкожно-жировой клетчатке и снижением биодоступности для центрального кровотока; до 60–90 % лиц с морбидным ожирением имеют выраженный дефицит витамина D [15–17].

Природные прогормональные формы витамина D биологически мало активны, их первичная активация происходит в печени путем гидроксилирования с участием цитохромов, что приводит к образованию 25-гидроксивитамина D [25(ОН)D] – кальцитриола. Уровень дополнительного вторичного гидроксилирования 25(ОН)D в почках, контролируемого паратгормоном, завершается образованием 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(ОН)<sub>2</sub>D] – кальцитриола. Уровни активных форм D-гормонов в сыворотке крови регулируются белками-носителями, фактором роста фибробластов (FGFs), рядом ферментов. Инактивация гормоноподобных активных форм витамина D – 25(ОН)D и 1,25(ОН)<sub>2</sub>D совершается по преимуществу в печени; биологически неактивные формы метаболитов выводятся из организма с желчью [1–3].

По мнению ведущих специалистов, консолидированный показатель концентрации 25(ОН)D в крови (включая D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>) наилучшим образом характеризует статус обмена витамина D у пациентов [1–3, 6–10, 16]. Лабораторное определение 25(ОН)D в крови является необходимым скрининговым тестом, инструментом мониторинга и самодиагностики, позволяющим контролировать насыщение организма витамином D и регулировать дозы его дополнительного потребления для оптимального поддержания общего состояния здоровья.

Содержание витамина D у пациента оценивают в лабораторных исследованиях по уровню 25(ОН)D в крови. Российской академией эндокринологов согласованы и утверждены критерии оценки оптимальных и дефицитных значений лабораторных показателей содержания витамина D в организме взрослого человека:

- содержание в сыворотке/плазме крови 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л) соответствует адекватному (оптимальному) уровню витамина D, обеспечивающему нормальную активность физиологических процессов, некоторое подавление синтеза паратиреоидного гормо-

на и сохранение плотности костной ткани;

- показатели 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) определены как целевые уровни витамина D в процессе компенсаторной терапии, обеспечивающие минимальную выраженность уже выявленных у пациента патологических изменений;

- интервал концентрации  $\geq 20$ , но  $< 30$  нг/мл ( $\geq 50$ , но  $< 75$  нмоль/л) соответствует недостаточности витамина D, обуславливающей потерю костной ткани и развитие вторичного гиперпаратиреоза; характерен нестабильный эффект прочности костной ткани при падениях (без возникновения переломов);

- показатели  $< 20$  нг/мл ( $< 50$  нмоль/л) характеризуют дефицит витамина D, повышенный риск потери плотности костной ткани, развитие вторичного гиперпаратиреоза и опасность переломов при падениях;

- уровни  $< 10$  нг/мл ( $< 25$  нмоль/л) соответствуют выраженному дефициту витамина D, сопровождающемуся риском развития признаков рахита, остеомалации, вторичного гиперпаратиреоза, миопатии, возникновения переломов при падениях и травмах;

- концентрации 25(ОН)D  $> 150$  нг/мл ( $> 375$  нмоль/л) оцениваются как уровни гипervитаминоза, с возможным проявлением токсичности витамина D (различных форм гиперкальциемии, гиперкальциурии, нефролитиаза, эктопической кальцификации и других) [1–3, 10].

Дефицит витамина D признан глобальной проблемой для жителей городов. Практически каждая клетка организма имеет рецепторы к витамину D, а это значит, что все они нуждаются в достаточном его уровне для адекватной функции. Дефицит витамина D влияет на патогенез различных системных заболеваний (остеопороз, остеомалация, рассеянный склероз, сердечно-сосудистые заболевания, осложнения беременности, диабет, депрессия, инсульт, аутоиммунные заболевания, грипп, различные виды рака, инфекционные заболевания, болезнь Альцгеймера, ожирение), способствуя более высокой смертности [7, 9, 10, 15–17].

В современном мире недостаточность и дефицит 25(ОН)D представляют собой пандемию, затрагивающую не только нормальный обмен кальция и фосфора, но и механизмы иммунной защиты у преобладающей части населения, включая детей и подростков, беременных и кормящих женщин, женщин в менопаузе, взрослых и пожилых лиц.

К настоящему времени не определен приоритет определенного иммунохимического метода оценки содержания 25(ОН)D в сыворотке крови (иммунохемилюминесцентный, иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохроматографический анализ (ИХА)), и не выбран для регулярного использования стандартный образец биоматериала (универсальный контрольный образец) [1–3, 7, 18].

**ЦЕЛЬ:** разработка нового экспресс-набора реагентов для полуколичественного определения 25(ОН)D иммунохроматографическим (ИХ) методом, характеризующим консолидированный показатель содержания D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> в цельной капиллярной крови человека.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу разработки взята классическая технология конкурентного полуколичественного ИХА для опреде-

ления в крови человека специфических целевых анализов и предшествующий опыт практического создания новых диагностических медицинских изделий [19–26], необходимое реагентное обеспечение специфическими иммуноактивными соединениями (антитела с красящей меткой), разрешенными к применению в Российской Федерации.

В установочных испытаниях по определению диагностических характеристик разработанного набора использованы:

– опытно-экспериментальные наборы «ИХА-Витамин D-полуколичественный» опытно-экспериментальных серий 01 и 02, выпуска от 13.02.2023 и 14.02.2023 (АО «ЭКОлаб»), годные до 13.01.2025 и 14.01.2025;

– разрешенные к применению в России наборы реагентов сравнения «Экспресс-тест «Vitamin D» Набор реагентов для полуколичественного определения множественных форм 25-гидроксивитамина в цельной капиллярной крови методом иммунохроматографии» (по ТУ 21.20.23-009-01072088-2020), производства фирмы ООО «Биохит», Санкт-Петербург (ПУ № РЗН 2022/17073 от 05.05.2022 г.), серия NV100006, годен до 09.2024 г.;

– производственную панель охарактеризованных образцов ( $n=8$ ) – Стандартные образцы предприятия (СОП-346, АО «ЭКОлаб»), включающие образцы № 1 и № 2, не содержащие 25(OH)D, и образцы № 3 – № 8, содержащие 25(OH)D в концентрациях 5, 15, 25, 35, 55 и более 100 нг/мл соответственно. СОП-348 разработана путем растворения и последовательных разведений аналитической навески рекомбинантного белка «Recombinant Human Vitamin D Receptor protein» (cat № ab82068, фирмы «Abcam»; США) в буферном растворе, используемом в составе разработанного набора «ИХА-Витамин D-полуколичественный» для смачивания стрипа в процессе исследования;

– для аттестации и количественного определения уровня 25(OH)D в клинических образцах методом ИФА и верификации результатов ИХА исследований - наборы реагентов «25-Hydroxy Vitamin Ds EIA» для количественного определения 25-гидроксивитамина D и

других гидроксированных метаболитов в сыворотке или плазме крови человека иммуноферментным методом» фирмы «Immunodiagnostic Systems Ltd.» (Великобритания), (ПУ № РЗН 2022/17463 от 03.06.2022 г.), лот J52723, годный до 25.06.2024 года.

Иммунохимические исследования (ИФА, ИХА) выполнены в точном соответствии с инструкциями по применению соответствующих наборов реагентов и исследовательских измерительных приборов (ИФА-планшетный промыватель и ИФА-спектрофотометр фирмы «Bio-Rad», США). Полученные в ИФА данные обработаны с применением статистического пакета в системе компьютерной программы Office 15. Для учёта результатов ИФА, в соответствии с рекомендациями инструкции по применению к набору, использована калибровочная кривая, построенная на полулогарифмической миллиметровой бумаге путём откладывания средних значений коэффициента поглощения на оси Y по отношению к концентрации аналита на оси X.

В соответствии с договорами о безвозмездном научном сотрудничестве для проведения внутренних технических лабораторных испытаний на предприятии использованы клинические образцы биоматериала ( $n=663$ ), полученные в Диагностическом центре «El’Clinic» АО «ЭКОлаб» (г. Электрогорск, лицензия на осуществление медицинской деятельности № Л041-01162-50/00365571 от 08.04.2015 г.). При этом от каждого пациента в один и тот же день получали образцы капиллярной и венозной крови. Пациенты подписывали стандартную форму информированного согласия на проведение лабораторного обследования. Часть заготовленных образцов капиллярной крови в объёме не менее 500 мкл ( $n=144$ ) взята в капиллярные трубки с гепарином. Эти образцы использованы в испытаниях по определению интерферирующего влияния на результаты ИХА дополнительных внесённых эндогенных соединений (ООО ТД «ХИММЕД», Москва): гемоглобин – от 150 до 220 г/л, билирубин – от 0,5 до 2 мг/дл (8,55 до 34,2 мкмоль/л) или триглицериды – от 150 до 250 мг/дл (0,17 до 0,28 мкмоль/л) и

Таблица 1

Модельные клинические образцы капиллярной крови человека, подготовленные для внутренних технических доклинических испытаний набора реагентов «ИХА-Витамин D-полуколичественный»

№ п/п	Отличительные характеристики модельных клинических образцов капиллярной крови человека	Количество образцов
1	Содержали оптимальный уровень витамина D ( $30 \leq D \leq 100$ нг/мл)	50
2	Содержали недостаточный уровень витамина D ( $10 \leq D \leq 30$ нг/мл)	50
3	Содержали дефицитный уровень витамина D ( $D \leq 10$ нг/мл)	50
4	Содержали витамин D в различной концентрации (оптимальный, недостаточный или дефицитный уровни) и повышенный уровень гемоглобина (150-220 г/л)	75
5	Содержали витамин D в различной концентрации (оптимальный, недостаточный и дефицитный уровни) и повышенный уровень билирубина (0,5-2 мг/дл или 8,55-34,2 мкмоль/л)	75
6	Содержали витамин D в различной концентрации и повышенный уровень триглицеридов (150-250 мг/дл или 0,17-0,28 мкмоль/л)	75
7	Содержали витамин D в различной концентрации	144
8	С гепарином, содержали витамин D в достаточной концентрации, на основе этих биоматериалов были приготовлены образцы:	144
8-а	С гепарином, содержали достаточный уровень витамина D и витамин B <sub>12</sub> (в концентрации 100 нг/мл)	36
8-б	С гепарином, содержали достаточный уровень витамина D и витамин С (в концентрации 100 мкг/мл)	36
8-в	С гепарином, содержали достаточный уровень витамина D и витамин Е (в концентрации 100 мкг/мл)	36
8-г	С гепарином, содержали достаточный уровень витамина D и витамин K <sub>1</sub> (в концентрации 100 мкг/мл)	36



кросс-реагирующих веществ (витамин  $B_{12}$  – в концентрации 100 нг/мл или витамины С, Е,  $K_1$  в концентрации 100 мкг/мл) (табл. 1).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Композитную ИХ тестовую полоску, составляющую основу теста, разрабатывали в полном соответствии с классическими рекомендациями и наработанным на предприятии опытом. Отличительной особенностью явился полуколичественный подход в учете и интерпретации наблюдаемого в исследовании результата с использованием в качестве измерительного инструмента прилагаемой в наборе референс-карты с цветовой оценочной шкалой.

Новый набор реагентов, разработанный на предприятии АО «ЭКОлаб» (Электрогорск, Московской обл.), получил наименование «ИХА-Витамин D-полуколичественный». Тест-система иммунохроматографическая для полуколичественного определения множественных форм 25-гидроксивитамина D в цельной капиллярной крови человека (по ТУ 21.20.23-346-70423725-2023). Разработанная новая сенсibilизированная композитная ИХ тест-полоска представляет сложный композит из нескольких мембран, закрепляемых неподвижно на плотной клеевой подложке из полилита с небольшим нахлестом в местах их последовательного соединения, что обеспечивает наилучший контакт и капиллярное смачивание в процессе выполнения исследования (рис. 1):

- мембрана для внесения образца (сорбирует нанесенный образец крови, задерживает форменные элементы, не препятствуя плазме продвигаться на следующий участок;

- мембрана конъюгатов, пропитанная иммунными конъюгатами (калиброванными наночастицами коллоидного золота, соединенными с антителами кролика против 25(ОН)D3 и 25(ОН)D2 – обеспечивают аналитическую часть лабораторного исследования, и аналогичными наночастицами коллоидного золота, конъюгированными с иммуноглобулинами класса IgG кролика – служат в качестве внутреннего контроля качества теста);

- иммуносорбент – высокопроницаемая мембрана, на которой в тестовой зоне (Т - Test) иммобилизованы в виде тонкой поперечной линии активные формы витамина D: 25(ОН)D3 и 25(ОН)D2, в контрольной зоне (С - Control) – козьи антитела к IgG кролика;

- адсорбирующая мембрана обеспечивает капиллярный ток жидкости по ИХ полоске и удаляет компоненты реакционной смеси, не вступившие во взаимодействие с иммунными реагентами на тест-полоске.

Тест-полоски неподвижно закрепляют внутри неразборных пластиковых кассет, с использованием которых и проводится исследование образца капиллярной крови.

Разработанная комплектация нового набора реагентов «ИХА-Витамин D-полуколичественный» содержит все необходимое для проведения одного индивидуального исследования: металлизированный запаянный пакет с тест-кассетой и осушителем, флакон-капельницу с буферным раствором, одноразовую пластиковую пипетку для переноса жидкостей (пипетку Пастера), одноразовый стерильный скарификатор для получе-

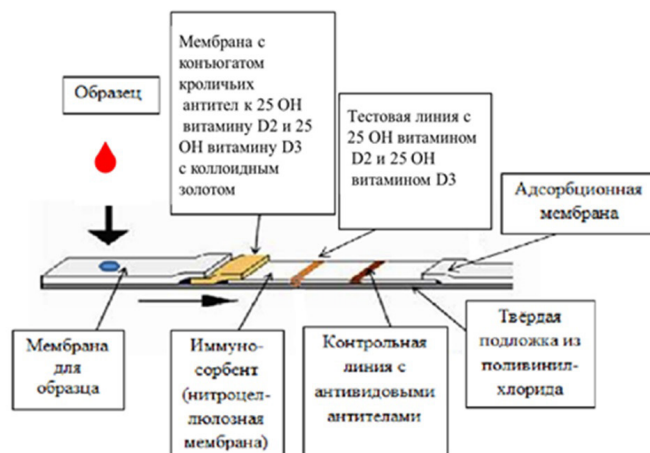


Рис. 1. Структура иммунохроматографической мембраны в составе тест-кассеты набора реагентов «ИХА-Витамин D-полуколичественный».



Рис. 2. Проведение исследования на тест-кассете набора реагентов «ИХА-Витамин D-полуколичественный»: заполнение пипетки Пастера капиллярной кровью; внесение образца капиллярной крови и буфера в соответствующие окна тест-кассеты.

ния капиллярной крови, стерильную спиртовую салфетку, референс-карту с разметкой интенсивности тест-полос для интерпретации результата и инструкцию по применению медицинского изделия.

## ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из прокола кожи на пальце руки получают и пипеткой переносят 20 мкл капиллярной крови в «S» окошко тест-кассеты, добавляя 2 капли буферного раствора из флакона-капельницы в маркированное знаком «B»



Рис. 3. Референс-карта для оценки результата ИХ исследования с набором реагентов «ИХА-Витамин D-полуколичественный».

окошко (рис. 2). Через 10 минут оценивают результат визуально, сравнивая интенсивность Т-линии с цветовой шкалой на референс-карте, входящей в комплект изделия (рис. 3).

### ПРИНЦИП ИССЛЕДОВАНИЯ

25(OH)D в составе исследуемого образца капиллярной крови конкурирует с иммобилизованным на мембране 25(OH)D за ограниченное количество антител к 25(OH)D в конъюгате, в результате чего в тестовой зоне образуется окрашенный иммунный комплекс; при этом, чем выше концентрация 25(OH)D в образце, тем светлее линия в «Т»-зоне. Конъюгат кроличьих антител взаимодействует с антивидами козыми антителами в контрольной зоне с образованием второго окрашенного иммунного комплекса.

### ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результат исследования интерпретируют путем сравнения интенсивности окраски тестовой линии со шкалой на референс-карте в соответствии с визуальными критериями оценки (рис. 4, а, б, в, г):

– а – проявляются две красные или розовые линии в тестовой (Т) и контрольной зоне (С); интенсивность окраски Т-линии соответствует или темнее линии «D<10 нг/мл» на референс-карте - у пациента определен дефицит 25(OH)D - **D<10 нг/мл** (0-25 нМ/л);

– б – проявляются две красные или розовые линии в тестовой (Т) и контрольной зоне (С); интенсивность окраски Т-линии соответствует или темнее линии «10≤D<30 нг/мл» на референс-карте - у пациента определен недостаточный уровень 25(OH)D - **10≤D<30 нг/мл** (25–75 нМ/л);

– в – проявляются две красные или розовые линии в тестовой (Т) и контрольной зоне (С); интенсивность окраски Т-линии соответствует или темнее линии «30≤D≤100 нг/мл» на референс-карте – у пациента имеется достаточный уровень 25(OH)D – **30≤D<100 нг/мл** (75-250 нМ/л);

– г – не появляется окрашенной линии в контрольной зоне (С) – результат исследования недействительный, учету и количественной интерпретации не подлежит.

**Результаты внутренних доклинических технических испытаний.** Верифицирующие испытания (ат-

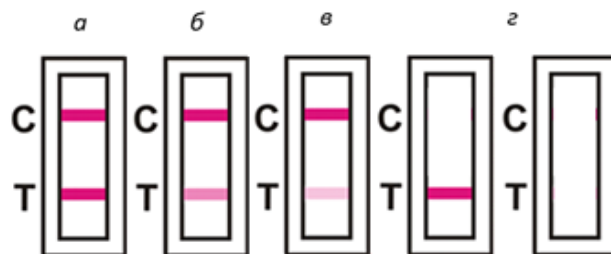


Рис. 4. Варианты результатов иммунохроматографического исследования с набором реагентов «ИХА-Витамин D-полуколичественный».

тестация) 150 заготовленных клинических образцов крови проведены с применением технологии более высокого уровня – в ИФА с набором реагентов для количественного определения 25(OH)D и других гидроксированных метаболитов «25-Hydroxy Vitamin Ds EIA». В соответствии с разработанными критериями оценки результатов полуколичественного ИХ определения витамина D, все образцы скомпонованы в группы (по 50 проб): образцы, содержавшие оптимальный ( $30 \leq D \leq 100$  нг/мл), недостаточный ( $10 \leq D \leq 30$  нг/мл) и дефицитный уровни витамина D ( $D \leq 10$  нг/мл).

Результаты ИХ исследований с разработанными наборами реагентов «ИХА-Витамин D-полуколичественный» серий № 01 и 02 и наборами сравнения «Экспресс-тест «Vitamin D» полностью совпали (табл. 2), что позволило охарактеризовать диагностическую чувствительность и специфичность разработанного набора как достаточно высокую, соответствующую аналогичным параметрам уже зарегистрированного в России набора реагентов сравнения, использующего технологию иммунохроматографического анализа.

Изучение воспроизводимости и повторяемости результатов ИХ исследований с двумя опытно-производственными сериями разработанного набора выполнено с образцами СОП-346, имеющими оптимальный, недостаточный и дефицитный уровни 25(OH)D (по 20 образцов каждого уровня в трех повторах с каждой из 2 серий изделия;  $n=120$ ). Межсерийная вариация результатов оценена с использованием 20 образцов каждого значимого уровня ( $n=60$ ). Результаты проведенных технических испытаний установили 100% воспроизводимость/повторяемость результатов с новым набором

Таблица 2

Результаты сравнительных исследования клинических образцов ( $n=150$ ) в ИХА (с разработанным набором «ИХА-Витамин D-полуколичественный» и набором реагентов сравнения «Экспресс-тест «Vitamin D» и аттестационные уровни витамина D (метод ИФА)

№ п/п	Аттестационная характеристика образцов капиллярной крови человека по содержанию в них витамина D (в нг/мл)	n	Результаты полуколичественного определения уровня витамина D в образцах методом ИХА с наборами									Результаты исследования в ИФА с набором «25-Hydroxy Vitamin Ds EIA»		
			«ИХА-Витамин D-полуколичественный»						«Экспресс-тест «Vitamin D»					
			серия 01			серия 02			серия NV100006			lot J52723		
			30≤D≤100	10≤D≤30	≤10	30≤D≤100	10≤D≤30	≤10	30≤D≤100	10≤D≤30	≤10	30≤D≤100	10≤D≤30	≤10
1	30≤ D ≤100	50	50	0	0	50	0	0	50	0	0	50*	0	0
2	10≤ D ≤30	50	0	50	0	0	50	0	0	50	0	0	50**	0
3	D < 10	50	0	0	50	0	0	50	0	0	50	0	0	50***

Примечание. \* - По результатам исследования в ИФА образцы содержали витамин D от 35 до 100 нг/мл ( $M \pm m = 65,08 \pm 19,97$ );

\*\* - по результатам исследования в ИФА образцы содержали витамин D от 10 до 30 нг/мл ( $M \pm m = 19,96 \pm 5,84$  нг/мл);

\*\*\* - по результатам исследования в ИФА образцы содержали витамин D от 6,5 до 10 нг/мл ( $M \pm m = 7,7 \pm 1,23$  нг/мл).

и отсутствие диагностически значимой межсерийной визуально определяемой вариации результатов; ни в одном случае не наблюдалось недействительных результатов исследования.

Дополнительные технические испытания организованы с целью выявления возможного интерферирующего влияния на положительные или отрицательные результаты ИХ исследований образцов капиллярной крови, содержащих биологически активные эндогенные соединения, в повышенных концентрациях (гемоглобин, билирубин, триглицериды; всего подготовлено по 75 модельных образцов с каждым веществом;  $n=225$ ). Для определения перекрестной реактивности определяемого аналита в отношении ряда витаминов (витамин  $B_{12}$ , С, Е или  $K_1$ ) приготовлено по 36 образцов с добавками каждого из витаминов ( $n=144$ ) в дозах/концентрациях, указанных в табл. 1. Результаты проведенных испытаний демонстрируют отсутствие интерферирующего или перекрестного влияния на результаты ИХ исследования со стороны использованных добавок в повышенной концентрации, что свидетельствует о достаточно высокой специфичности ИХА технологии и использованных в работе иммуноактивных реагентов.

Не выявлено и хук-эффекта, то есть влияния на результаты теста супервысоких концентраций самого определяемого аналита – 25-гидроксивитамина D (до 100 мкг/мл).

#### **Установленные аналитические и диагностические характеристики набора реагентов «ИХА-Витамин D-полуколичественный»:**

предел обнаружения 25(OH)D – 5 нг/мл;

чувствительность набора по результатам тестирования образцов СОП-346, содержавших не менее 5 нг/мл витамина D в различной концентрации (процент полученных положительных ответов) – 100 %;

специфичность набора реагентов по образцам СОП-346, не содержавшим витамин D или содержавшим его не более 5 нг/мл (процент полученных отрицательных ответов) – 100 %;

диагностическая чувствительность набора реагентов: 99,72–100 % (с доверительной вероятностью 95%), определена на выборке охарактеризованных клинических образцов;

диагностическая специфичность набора реагентов: 99,44–100 % (с доверительной вероятностью 95 %), определена на выборке охарактеризованных клинических образцов;

воспроизводимость и повторяемость результатов исследования – 100 и 100 %;

потенциальная интерференция не наблюдается при исследовании образцов, дополнительно к разным уровням 25(OH)D содержавших гемоглобин (в концентрации 150 и 220 г/л); билирубин (0,5–2 мг/дл или 8,55–34,2 мкмоль/л) или триглицериды (150 и 250 мг/дл или 0,17–0,28 мкмоль/л);

не выявлено перекрестной реактивности при исследовании образцов, содержавших повышенные концентрации витаминов (витамин  $B_{12}$  – 100 нг/мл или витамины С, Е,  $K_1$  – до концентрации 100 мкг/мл);

хук-эффект не выявлен до концентрации 25(OH)D – 100 мкг/мл.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На предприятии АО «ЭКОлаб» при выполнении

поставленной научно-практической цели разработан и зарегистрирован в Российской Федерации новый набор реагентов «Тест-система иммунохроматографическая для полуколичественного определения множественных форм 25-гидроксивитамина D в цельной капиллярной крови человека «ИХА-Витамин D-полуколичественный» (ПУ № РЗН 2023/21510 от 10.11.2023 г.).

При проведении внутренних технических и клинико-лабораторных испытаний исследовано 663 образца капиллярной крови, содержавших витамин D в различной концентрации или витамин D в различной концентрации с добавлением потенциально интерферирующих или перекрестно реагирующих биологически активных веществ, которые могут содержаться в крови. При этом не определено влияния указанных ранее биологически активных соединений (белков, метаболитов и витаминов) на результаты иммунохроматографических исследований.

Результаты сравнительных испытаний разработанного набора реагентов «ИХА-Витамин D-полуколичественный» полностью совпали с результатами исследования с помощью зарегистрированного в Российской Федерации ИХ набора реагентов сравнения «Экспресс-тест «Vitamin D» (фирмы ООО «Биохит»). Установлена 100 % воспроизводимость результатов исследования с наборами реагентов одной серии и отсутствие межсерийной вариации результатов.

В ходе испытаний подтверждено функциональное назначение вновь разработанного медицинского изделия. Набор реагентов предназначен для применения в учреждениях здравоохранения Российской Федерации при оказании медицинской помощи населению. Простота процедуры исследования и комплектация набора всем необходимым позволяет рекомендовать его для использования населением с целью самотестирования и самоконтроля уровня витамина D в крови, поскольку назначение врачом соответствующего лабораторного исследования в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) возможно только лишь в случаях выявления у пациента явных клинических признаков дефицита этого витамина.



#### **ЛИТЕРАТУРА (П.П. 1, 4, 12 - 14, 17 СМ. REFERENCES)**

2. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62; 4: 60-84. DOI: 10.14341/probl201662460-84.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Суплотова Л.А., Трошина Е.А. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. *Остеопороз и остеопатии*. 2021; 24(4): 4-26. DOI: 10.14341/osteo12937.
5. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Дмитриева Ю.А. Современный взгляд на патогенез и профилактику рахита у детей. *Практика педиатра*. 2012; 3: 34-40.
6. Каронова Т.Л., Гринев Е.Н., Никитина И.Л., Цветкова Е.В., Тодиева А.М., Беляева О.Д. и др. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. *Остеопороз и остеопатии*. 2013; 3: 3-7.



7. Почкайло А.С., Галашевская А.А., Голобородько Н.В. Дефицит витамина D в педиатрической практике: современные подходы к медицинской профилактике, диагностике, лечению: учебно-методическое пособие. Минск: Капитал Принт; 2021. ISBN 978-985-7161-54-6.
8. Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В. Витамин D и показатели кальций- фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатия*. 2010; 2: 4-9.
9. Потрохова Е.А., Соболюк Н.В., Бочанцев С.В., Голочалова С.А., Шлыкова Е.Э., Мажукина Н.Г. Недостаточность витамина D. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11(2): 30-3.
10. Панасюк Г.Д., Цуканов А.Н., Бронская К.В. Дефицит витамина D у взрослых: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. Практическое пособие для врачей. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; 2018.
11. Козлов А.И., Атеева Ю.А., Вершубская Г.Г., Рыжаенков В.Г. Содержание витамина D у детей школьного возраста Приуралья и Северо-Запада РФ. *Педиатрия*. 2012; 1: 144-8.
15. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Капишников А.В., Демидова Д.В. Витамин D3, остеопротектин и другие гормонально-метаболические показатели у женщин с сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*. 2012; 4: 23-7.
16. Дедов И.И., Мазурина Н.В., Огнева Н.А., Трошина Е.А., Рожинская Л.Я., Яшков Ю.И. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2011; 2: 3-10.
18. Самойлова М.В., Воропаева Е.А., Затевалов А.М., Косырева Т.Ф., Жиленькова О.Г., Тутуров Н.С. Лабораторно-экспериментальное обоснование применения антиоксидантного геля с астаксантином и полипенолом. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 30 (2): 107-13. DOI: 10.51620/3034-1981-2024-29-2-107-113.
19. Акиншина Ю.А., Марданлы С.Г., Ротанов С.В., Помазанов В.В., Киселева В.А. О количественном определении D-димера в крови иммунохроматографическим методом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(2): 91-6. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-02-91-96.
20. Серякова П.В., Марданлы С.Г. Разработка иммунохроматографической тест-системы для качественного определения миоглобина. *Известия ГГТУ. Медицина, фармацевтика*. 2022; 1: 53-4.
21. Акиншина Ю.А., Марданлы С.Г., Ротанов С.В., Малышев В.В., Змеева Т.А., Гумилевский Б.Ю., Хуторская Ю.Г. Разработка иммунохроматографического набора реагентов для выявления ротавирусов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (11): 672-9. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-11-672-679.
22. Акиншина Ю.А., Марданлы С.Г., Ротанов С.В. Об иммунохроматографическом выявлении *Helicobacter pylori* у человека. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (2): 14-8. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-02-14-18.
23. Самосадова П.В., Ханина М.А., Басов А.А., Жернов Ю.В., Высочанская С.О. Опыт использования новой иммуноферментной тест-системы для выявления антител к дифтерийному экзотоксину. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29 (2): 90-3. DOI: 10.51620/3034-1981-2024-29-2-90-93.
24. Ротанов С.В., Акиншина Ю.А., Марданлы С.Г. Лабораторный контроль факторов устойчивости энтеробактерий к карбапенемам. Сборник тезисов IV Ежегодной конференции по инфекционным болезням («Покровские чтения» 01-02.11.2024). М.: Медицинское маркетинговое агентство; 2024: 50-1. ISBN 978-5-6048391-3-3.
25. Ротанов С.В., Акиншина Ю.А., Марданлы А.Г., Марданлы С.Г. Дифференцированное качественное определение у человека антигенов коронавируса и вируса гриппа А и В на основе технологии иммунохроматографического анализа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (10): 536-47. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-10-536-547.
26. Марданлы С.Г., Ротанов С.В., Гашенко Т.Ю., Помазанов В.В., Попова Т.В., Жданович А.В. Определение концентрации D-димера в плазме крови человека иммуноферментной технологией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (1): 25-33. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-1-25-33.
- Chope G., Hyppönen E., Berry J., Vieth R., Lanham-New S. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutrition*. 2012; 95(6): 1357-64. DOI: 10.3945/ajcn.111.031070.
2. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ia., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin F.V., Melnichenko C.A., Dedov I.I. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii*. 2016; 62(4): 60-84. (in Russian)
3. Dedov I.I., Mel' nichenko G.A., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A., Povalyaeva A.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Suplotova L.A., Troshina E.A. Draft Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporoz i osteopatii*. 2021; 24(4): 4-26. (in Russian)
4. Webb A.R., Kline L., Holick M.F. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in human skin. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1988; 67: 373-7.
5. Zakharova I.N., Korovina N.A., Dmitrieva Yu.A. Modern view on pathogenesis and prevention of rickets in children. *Praktika pediatria*. 2012; 3: 34-40. (in Russian)
6. Karonova T.L., Grineva E.N., Nikitina I.L., Tsvetkova E.V., Todieva A.M., Belyaeva O.D. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in the North-West region of the Russian Federation among residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporoz i osteopatii*. 2013; 3: 3-7. (in Russian)
7. Pochkaylo A.S., Galashevskaya A.A., Goloborodko N.V. Vitamin D deficiency in pediatric practice: modern approaches to medical prevention, diagnostics, treatment: a teaching aid. Minsk: Kapital Print; 2021. (in Russian)
8. Vitebskaya A.V., Smirnova G.E., Ilyin A.V. Vitamin D and calcium-phosphorus metabolism indices in children living in central Russia during the period of maximum insolation. *Osteoporoz i osteopatii*. 2010; 2: 4-9. (in Russian)
9. Potrokhova E.A., Sobotyuk N.V., Bochantsev S.V., Golochalova S.A., Shlykova E.E., Mazhukina N.G. Vitamin D deficiency. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014; 11(2): 30-3. (in Russian)
10. Panasyuk G.D., Tsukanov A.N., Bronskaya K.V. Vitamin D deficiency in adults: modern approaches to diagnosis, treatment and prevention. Practical guide for doctors. Gomel': State Institution "RSPC PM&ECH"; 2018. (in Russian)
11. Kozlov A.I., Ateyeva Yu.A., Vershubskaya G.G., Ryzaenkov V.G. Vitamin D content in school-age children of the Urals and North-West of the Russian Federation. *Pediatrics*. 2012; 1: 144-8. (in Russian)
12. Clemens T.L., Henderson S.L., Adams J.S., Holick M.F. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D<sub>3</sub>. *Lancet*. 1982; 319(8263): 74-6.
13. Hong J., Hatchell K., Bradfield J., Bjornes A., Chesi A., Lai Ch.-Q. et al. Transethnic evaluation identifies low-frequency loci associated with 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2018; 103(4): 1380-92. DOI: 10.1210/je.2017-01802.
14. Mao S., Huang S. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of rickets among Asians: A meta-analysis. *Arch. Dis. Child*. 2014; 99(3): 232-8.
15. Verbovoy A.F., Sharonova L.A., Kapishnikov A.V., Demidova D.V. Vitamin D3, osteoprotegerin and other hormonal-metabolic indices in women with type 2 diabetes mellitus. *Ozhirenie i metabolism*. 2012; 4: 23-7. (in Russian)
16. Dedov I.I., Mazurina N.V., Ogneva N.A., Troshina E.A., Rozhinskaya L.Ya., Yashkov Yu.I. Disturbances in vitamin D metabolism in obesity. *Ozhirenie i metabolism*. 2011; 2: 3-10. (in Russian)
17. Pereira-Santos M., Costa P.R.F., Assis A.M.O., Santos C.A.S.T., Santos D.B. Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and metaanalysis. *Obes. Rev*. 2015; 16(4): 341-9.
18. Samoilova M.V., Voropaeva E.A., Zatevalov A.M., Kosyreva T.F., Zhilenkova O.G., Tuturov N.S. Laboratory and experimental rationale for the use of antioxidant gel with astaxanthin and polyprenol. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 30 (2): 107-13. (in Russian)
19. Akinshina Yu.A., Mardany S.G., Rotanov S.V., Pomazanov V.V., Kiseleva V.A. On the quantitative determination of D-dimer in the blood by the immunochromatographic method. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(2): 91-6. (in Russian)
20. Seryakova P.V., Mardany S.G. Development of an immunochromato-

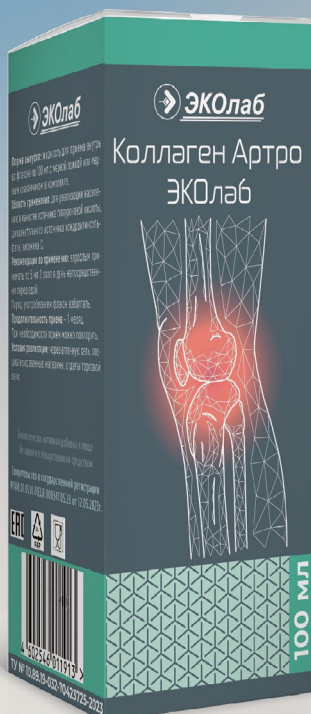


## REFERENCES

1. Tripkovic L., Lambert H., Hart K., Smith C.P., Bucca G., Penson S.,

- graphic test system for the qualitative determination of myoglobin. *Izvestiya GGTU. Meditsina, farmatsiya*. 2022; 1: 53-4. (in Russian)
21. Akinshina Yu.A., Mardany S.G., Rotanov S.V., Malyshev V.V., Zmeva T.A., Gumilevsky B.Yu., Khutorskaia Yu.G. Development of an immunochromatographic reagent kit for the detection of rotaviruses. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023; 68 (11): 672-9. (in Russian)
  22. Akinshina Yu.A., Mardany S.G., Rotanov S.V. On immunochromatographic detection of *Helicobacter pylori* in humans. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69 (2): 14-8. (in Russian)
  23. Samosadova P.V., Khanina M.A., Basov A.A., Zhernov Yu.V., Vysochanskaya S.O. Experience in using a new enzyme immunoassay system to detect antibodies to diphtheria exotoxin. *Epidemiologiya i infektionnye bolezni*. 2024; 29 (2): 90-3. (in Russian)
  24. Rotanov S.V., Akinshina Yu.A., Mardany S.G. Laboratory control of enterobacteria resistance factors to carbapenems. Collection of abstracts of the IV Annual Conference on infectious diseases ("Pokrovskie chteniya" 01-02.11.2024). Moscow: Meditsinskoe marketingovoe agentstvo; 2024: 50-1. (in Russian)
  25. Rotanov S.V., Akinshina Yu.A., Mardany A.G., Mardany S.G. Differentiated qualitative determination of coronavirus and influenza A and B virus antigens in humans based on immunochromatographic analysis technology. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69 (10): 536-47. (in Russian)
  26. Mardany S.G., Rotanov S.V., Gashchenko T.Yu., Pomazanov V.V., Popova T.V., Zhdanovich A.V. Determination of D-dimer concentration in human blood plasma by enzyme immunoassay technology. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2025; 70 (1): 25-33. (in Russian)

# Коллаген Артро ЭКОлаб



Снимает воспаление и облегчает боль в области суставов

Делает кости и суставы более подвижными

Снижает риски переломов и трещин

Способствует укреплению костей и улучшению здоровья суставов

покупайте на маркетплейсах

АО «ЭКОлаб»  
142530, Московская обл., г. Павлово-Посадский, г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1  
ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

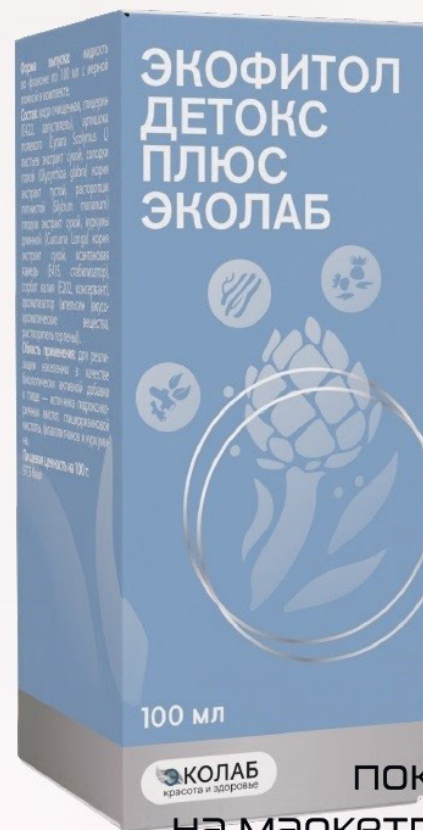
## ЭКОФИТОЛ ДЕТОКС ПЛЮС

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



покупайте на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



## ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ



<https://elibrary.ru/lhqlex>

© САПОЖКОВА Ж.Ю., ДОЛГОВ В.В., 2025

Сапожкова Ж.Ю.<sup>1,2</sup>, Долгов В.В.<sup>1</sup>

# КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ИНДЕКСА ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СПЕРМОГРАММЫ У МУЖЧИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, 125993, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Международная Школа Цитологии и Медицинская Школа Инноваций, 111677, Москва, Россия

**Актуальность.** Недостаток национальных исследований по оценке фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДНКС) остаётся существенным барьером для адаптации международных критериев и разработки унифицированных отечественных протоколов.

**Цель исследования** - клиничко-лабораторная оценка взаимосвязи уровня ФДНКС с возрастом мужчин и параметрами эякулята.

**Материал и методы.** В период с июля 2022 по август 2023 года на клиничко-лабораторной базе Международной Школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций в рамках одномоментного исследования эякулят 492 субфертильных мужчин был использован для проведения спермограммы и Гало-Теста в идентичных условиях, что позволило выполнить анализ связи между индексом ФДНКС (ИФДС) и базовыми параметрами эякулята пациентов разных возрастных категорий. Для оценки ФДНКС применялись остаточные образцы после проведения спермограммы, а данные о возрасте пациентов и анамнезе были получены ретроспективно из медицинских и лабораторных информационных систем. Результаты статистической обработки данных визуализированы в виде графических изображений с использованием открытого программного обеспечения jatovi (версия 2.7, The jatovi project, 2025).

**Результаты.** Повреждение ДНК является распространенным явлением, которое не отражается в стандартной спермограмме: клинически значимый ИФДС (>15 %) выявлен у 60% пациентов, а у 16 % мужчин с нормозооспермией зафиксирован критически высокий уровень повреждения (>25%). Риск патологического ИФДС напрямую связан с возрастом, прогрессируя после 40-45 лет, что определяет группу риска субфертильных мужчин, требующей тестирования на ФДНКС даже при нормальных показателях спермограммы.

**Заключение.** Проведенное исследование подтвердило, что возраст является независимым фактором риска повышения ФДНКС, при этом нормальные показатели спермограммы не исключают наличия значительных повреждений ДНК. Полученные результаты обосновывают целесообразность включения теста на ФДНКС в алгоритм обследования мужчин в возрасте старше 40 лет наряду с базовой оценкой эякулята.

**Ключевые слова:** фрагментация ДНК; спермограмма; Гало-Тест

**Для цитирования:** Сапожкова Ж.Ю., Долгов В.В. Клиничко-лабораторная оценка взаимосвязи индекса фрагментации ДНК с показателями спермограммы у мужчин разных возрастных групп. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (11): 776-783.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-776-783>

EDN: LHQLEX

**Для корреспонденции:** Сапожкова Жанна Юрьевна, канд. мед. наук, ассистент; e-mail: jannet72@mail.ru

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 15.08.2025

Принята к печати 19.10.2025

Опубликовано 01.11.2025

Sapozhkova Zh.Yu.<sup>1,2</sup>, Dolgov V.V.<sup>1</sup>

## CLINICAL AND LABORATORY ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SPERM DNA FRAGMENTATION INDEX AND SEMEN PARAMETERS IN MEN OF DIFFERENT AGE GROUPS

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education 'Russian Medical Academy of Continuous Professional Education' of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> International Cytology School & Innovatory Medical School, 111677, Moscow, Russia

**Background.** The lack of national studies on sperm DNA fragmentation (SDF) assessment remains a significant barrier to adapting international criteria and developing unified domestic protocols.

**Aim.** To conduct a clinical and laboratory assessment of the relationship between the level of SDF and male age, and to determine its impact on basic semen parameters.

**Methods.** Between July 2022 and August 2023, ejaculate samples from 492 subfertile men were collected on the laboratory base of the International Cytology School & Innovatory Medical School for a cross-sectional study. Under identical conditions, basic



semen examination and Halo Test were performed to enable of correlation analysis between the SDF Index (DFI) and basic ejaculate parameters in different age categories. Residual samples remaining after basic semen examination were used for Halo Test assessment, while patient age and history data were obtained retrospectively from medical and laboratory information systems. Statistical processing results were visualized graphically using the open-source software jamovi (version 2.7, The jamovi project, 2025).

**Results.** DNA damage was found to be a prevalent phenomenon not reflected in standard semen analysis: clinically significant DFI (>15%) was detected in 60 % of patients, while 16 % of men with normozoospermia showed critically high DNA damage levels (>25%). The risk of pathological DFI was directly associated with age, progressively increasing after 40–45 years, identifying this age group as requiring mandatory DNA fragmentation testing even when standard semen parameters are normal.

**Conclusion.** This study confirms that age serves as an independent risk factor for increased SDF, while normal semen analysis parameters do not exclude significant DNA damage. These findings justify the integration of SDF testing into the diagnostic algorithm for men over 40 years old, alongside standard semen analysis.

**Key words:** fragmentation; SDF, semen analysis; HaloTest

**For citation:** Sapozhkova Zh.Yu., Dolgov V.V. Clinical and laboratory assessment of the relationship between sperm DNA fragmentation index and semen parameters in men of different age groups. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (11): 776-783 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-776-783> EDN: LHQLEX

**For correspondence:** Sapozhkova Zh.Yu., MD, PhD, Assistant; e-mail: [jannet72@mail.ru](mailto:jannet72@mail.ru)

**Information about authors:**

Sapozhkova Zh.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-3068-2260>;

Dolgov V.V., <https://orcid.org/0000-0003-1537-7444>.

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

**Funding.** The study had no sponsor support.

Received 15.08.2025

Accepted 19.10.2025

Published 00.11.2025

## АКТУАЛЬНОСТЬ

За последние годы накоплен значительный объем фактических данных, свидетельствующих о неблагоприятном влиянии фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДНКС) на исходы как спонтанной беременности, так и после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1–3]. В рекомендациях ведущих международных профессиональных сообществ, включая Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) [4] и Европейскую ассоциацию урологов (EAU) [5], подчеркивается диагностическая ценность определения ФДНКС у пациентов с идиопатическим бесплодием и репродуктивными потерями в анамнезе [6,7].

В отличие от международной практики, в отечественных нормативных документах методология оценки ФДНКС остается недостаточно систематизированной. Анализ действующего регламента демонстрирует определенную противоречивость: если в методических рекомендациях по ВРТ (2019) оценка ФДНКС не упоминается, то в клинических рекомендациях «Мужское бесплодие» (2025) [8] отмечается его потенциальная диагностическая значимость при неуточненных формах бесплодия.

Шестое издание лабораторного руководства ВОЗ по исследованию эякулята человека (2021) признает целесообразность применения методов оценки ФДНКС в качестве дополнительного диагностического инструмента при определенных клинических сценариях [9]. Однако в документе не конкретизированы показания к проведению тестирования и не учтена вариабельность результатов, обусловленная применением различных технологических решений [10]. Примечательно, что руководство рекомендует каждой лаборатории устанавливать и валидировать собственные референсные значения для используемых методов диагностики.

Существенным препятствием для адаптации международных стандартов и разработки унифицированных

клинико-лабораторных алгоритмов в отечественной практике остается недостаточная представленность результатов национальных исследований по валидации методов оценки ФДНКС.

На основании анализа литературных данных и выявленных пробелов в доказательной базе нами были сформулированы следующие исследовательские гипотезы: 1) возраст мужчины является независимым фактором риска повышения ИФДС, влияющим на снижение репаративных механизмов в сперматогенезе; 2) патоспермия ассоциирована с повышением ИФДС; 3) нормозооспермия не исключает наличия ФДНКС.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** - клинико-лабораторная оценка взаимосвязи уровня ФДНКС с возрастом мужчин и параметрами эякулята.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На клинико-лабораторной базе Международной школы цитологии и Медицинской школы инноваций с июля 2022 по август 2023 года был исследован эякулят 492 мужчин, средний возраст которых составил  $38,3 \pm 8,6$  лет; медиана возраста 38 лет. Пациенты приходили в клинику на этапе прегравидарной подготовки для проведения спермограммы. В соответствии с рекомендациями STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies) по составлению отчетов о проведении диагностических исследований [11] был определен дизайн работы.

Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Одобрение получено НЭК (независимым этическим комитетом) ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, выписка из протокола заседания НЭК № 14 от 30.09.2025 г.

Базовую оценку эякулята выполняли в одномоментном исследовании, в котором спермограмму и

Гало-Тест применяли в одинаковых условиях ко всем пациентам. Эякулят каждого пациента параллельно использовали для проведения двух методов, по результатам которых была проведена оценка связи ИФДС с основанными показателями спермограммы у мужчин разной возрастной категории.

Для выполнения метода ФДНКС с возможностью отсрочки исполнения, согласно дизайну, использовались остаточные образцы цельного эякулята после проведения спермограммы. На основании результатов истории болезни и данных лабораторного обследования в МИС (медицинской информационной системе) и ЛИС (лабораторной информационной системе) применялся ретроспективный анализ.

Критериями включения в исследование были: наличие у пациентов жалоб на неудачные попытки спонтанного зачатия на протяжении 1 года и более, невынашивание беременности у супруг на ранних и поздних сроках, в том числе после ВРТ, соблюдение половой абстиненции в течение 3–5 суток до исследования для исключения контаминации материала транзитной микробиотой полового партнера, строгое соблюдение требований всех пунктов Памятки [12, 13] по сбору спермы (эякулята).

Критериями невключения в исследование были: применение антибактериальных, противовирусных препаратов в последние четыре недели до обследования; использование местных лекарственных препаратов в течение трех недель, предшествующих обследованию; отсутствие нарушений кариотипа, микроделеций AZF локуса Y-хромосомы, мутаций гена *CFTR*; несоблюдение полового воздержания в течение 3 – 5 суток до исследования, несоблюдение требований всех пунктов Памятки [12, 13] по сбору спермы (эякулята). Дополнительными критериями включения были: отсутствие активных жалоб, характерных для инфекций МДПЖ (мужских добавочных половых желез) и (или) в анамнезе инфекции МДПЖ, специфический или неспецифический уретрит, хронический или острый простатит, орхит, эпидидимит; критериями невключения были: азооспермия и криптозооспермия.

В настоящей работе к исследуемой когорте мужчин применялась характеристика «субфертильные». Выбывших из исследования пациентов не было.

Спермограмму проводили химико-микроскопическим методом в неавтоматизированном светооптическом исполнении. Для работы использовали набор реагентов «Спермограмма» (Россия) (далее, Набор-1) – диагностическое решение для базовой оценки главных параметров эякулята человека. Процедуры преаналитического внелабораторного, аналитического этапов проводили согласно пошаговой инструкции к Набору –1 [14, 15].

Для оценки ФДНКС был выполнен Гало-Тест [16] химико-микроскопическим методом в неавтоматизированном светооптическом исполнении с модификацией преаналитического внелабораторного и лабораторного этапов, аналитического с помощью разработанного улучшенного технологического решения – набора реагентов «ГалоСперм-Л&К», (Россия) (далее, Набор-2) [17–19]. Принцип Гало-Теста основан на внедрении сперматозоидов в микрогель, денатурации ДНК в кислой среде, лизис ядерных белков, промывке и окрашивании для микроскопической визуализации, а также

оценке расплетённых нитей ДНК с последующим расчётом ИФДС [16, 18, 19].

Набор-2 состоит из 6 реагентов, содержащих все необходимые компоненты для исполнения теста в условиях клинично-диагностической лаборатории. Реагент № 1 предназначен для разведения спермы до концентрации 5–10 млн/мл, а также для восстановления ранее высушенных и замороженных на предметном стекле аликвот эякулята; Реагент № 2 – для денатурации и экстракции ядерных белков; Реагент № 3 – для лизирования и удаления ядерных белков; Реагенты № 4–6 – для окрашивания. Входящие в состав Набора-2 слайд-баррели с плотно закрывающимися крышками предназначены для размещения Реагентов № 1–6. Стеклянные предметные, подготовленные с агарозной матрицей, предназначены для встраивания сперматозоидов в инертный субстрат. Реакционные ячейки предназначены для размещения эякулята, концентрация которого от 5–10 млн/мл. Плавающая ячейка с отверстиями для микропробирок облегчает размещение реакционных ячеек на водяной бане. После вскрытия флаконы с реагентами хранили в темном месте при +2+8 °С, их не использовали по истечению срока годности (18 месяцев).

Выполнение Гало-Теста состояло из следующих этапов:

#### 1. Подготовка к исследованию:

- а) доводили все реагенты до комнатной температуры, перемешивали;
- б) доставали из пластикового контейнера замороженные высушенные на воздухе промаркированные стеклопрепараты, оставляли их при комнатной температуре до полного оттаивания;
- в) добавляли к высушенным пробам эякулята по 60 мкл Реагента №1;
- г) реакционные ячейки размещали в плавающей ячейке в кипящей водяной бане или сухожаровом шкафу при 80-90 °С на 5 мин до полной текучести микрогеля;
- д) перемещали реакционные ячейки с расплавленным микрогелем в термостат на 37 °С на 5 минут;
- е) добавляли в реакционные ячейки с расплавленным микрогелем 60 мкл образцов эякулята, подготовленных в п.1) с);
- ж) перемешивали и помещали в термостат при 37 °С на 2 минуты.

#### 2. Приготовление препаратов

- а) в предварительно охлажденный до +2+8 °С в течение 5 мин алюминиевый/пластиковый лоток горизонтально размещали подготовленные, промаркированные предметные стекла с микрогелем рабочей поверхностью вверх;
- б) на предметное стекло, находящееся в охлажденном лотке, помещали аликвоту суспензии эякулята из реакционной ячейки, подготовленной в п.1г в количестве 60 мкл, избегая образования пузырьков воздуха, накрывали покровным стеклом размером 22×22 мм;
- в) помещали предварительно охлажденный алюминиевый/пластиковый лоток с приготовленным препаратом в холодильник при температуре +2+8 °С на 5 минут;
- г) удаляли покровное стекло, аккуратно сдвинув его, не повредив препарат.

#### 3. Денатурация

- а) немедленно размещали предметное стекло с препаратом, подготовленным в п. 2д) в вертикальном по-

ложении в слайд-баррель с Реагентом № 2 до полного покрытия стекла;

б) оставляли препарат на 7 минут при комнатной температуре (+22 °C) для инкубации;

с) доставали пинцетом слайд-препарат из Реагента № 2 и промокали стекающие капли фильтровальной бумагой с краев стекла.

#### 4. Лизис

а) размещали предметное стекло с препаратом, подготовленным в п.3с) в вертикальное положение в слайд-баррель с Реагентом № 3 до полного покрытия стекла;

б) оставляли препарат на 25 минут при комнатной температуре для инкубации;

д) доставали пинцетом слайд-препарат из Реагента № 3 и промокали стекающие капли фильтровальной бумагой с краев стекла;

#### 5. Промывка дистиллированной водой

а) несколько раз погружали предметное стекло с препаратом, подготовленным в п.4д) в вертикальном положении в стакан с дистиллированной водой до полного удаления следов Реагента № 3;

б) промокали стекающие капли фильтровальной бумагой с краев стекла.

#### 6. Окрашивание препарата

е) размещали предметное стекло с препаратом, подготовленным в п.5 в слайд-баррель с Реагентом № 4 на 4-5 минут;

ф) доставали пинцетом слайд-препарат из Реагента № 4 и размещали предметное стекло с препаратом, подготовленным в п.6е) в слайд-баррель с Реагентом № 5 на 1 минуту;

г) доставали пинцетом слайд-препарат из Реагента № 5 и размещали предметное стекло с препаратом, подготовленным в п.6ф) в слайд-баррель с Реагентом № 6 на 2 минуты;

х) доставали пинцетом слайд-препарат из Реагента № 6 и погружали предметное стекло с препаратом в вертикальном положении в контейнер с дистиллированной водой для полного удаления следов Реагента № 6;

и) доставали пинцетом слайд-препарат, промокали стекающие капли фильтровальной бумагой, высушивали препарат на воздухе 10 минут.

#### 7. Микроскопия препарата

Ввиду того, что в основе метода лежит восприимчивость ДНК сперматозоидов к кислотной денатурации, интактный (неповрежденный) хроматин сперматозоидов образует дисперсионные ореолы; в поврежденных (с фрагментацией) нитях ДНК дисперсия не развивается или является минимальной.

Исследовали по 200 сперматозоидов в образце с помощью светооптического микроскопа на иммерсионном объективе х100. Размер ореола (гало) сперматозоидов в исследуемом препарате классифицировали по 5 категориям согласно критериям Fernández et al. [9]: 1) ФДНК отсутствует – нет разрывов/повреждения ядерной ДНК, сперматозоиды с большим гало, размер которого больше или такой же, как внутренний диаметр ядра; 2) ФДНК присутствует - некоторые раз-

рывы/повреждения ядерной ДНК, сперматозоиды с гало среднего размера с гало, размер которого меньше большого гало и больше малого гало сперматозоида; 3) ФДНК присутствует - сперматозоид с малым гало, размер ореола которого меньше 1/3 или такой же, как внутренний диаметр ядра; 4) ФДНК присутствует - сперматозоид без гало; 5) ФДНК присутствует - разрушенный сперматозоид без гало и с ядром, которое неравномерно или слабо окрашено. Подсчитывали процентное содержание сперматозоидов с фрагментированным ДНК. Оценку результатов проводили согласно рекомендуемым нижним пороговым значениям Руководств ВОЗ пятого (2010) и шестого издания (2021) [9,20]: нормальный (не клинически значимый) ИФДС ≤15%; клинически значимый ИФДС >15%, куда входил пограничный уровень ИФДС от 16 до 25% и патологический ИФДС >25%.

Описание статистических методов и результатов статистического анализа было проведено на основе рекомендации SAMPL (Statistical Analyses and Methods in the Published Literature) [21]. Для обработки данных был использован пакет прикладных программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США); GraphPad Prism 8.0.1 и Microsoft® Excel® для Microsoft 365 MSO (версия 2201 Сборка 16.0.14827.20158); встроенный пакет анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001-2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) "Stat2015" [22]; отдельные расчёты проводили с помощью статистической программы MedCalc® 15.8 Portable (© MedCalc Software, 1993-2014). Полученные результаты визуализированы в виде изображений (графики, диаграммы, матрицы) с использованием открытого программного обеспечения jamovi (версия 2.7, The jamovi project, 2025) [23].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Базовая оценка эякулята (n=492) позволила установить у 78 пациентов (16 %) нормозооспермию; у 68 (14 %) олигоастенотератозооспермию (ОАТ); у 273 (55 %) – астенозооспермию; у 34 (7%) олигоастенозооспермию (ОА); у 186 (38 %) дискинезию; у 90 (18 %) гипервязкость; у 49 (10 %) пиоспермию; у 49 (10 %) гематоспермию; у 17 (3,5%) олигоспермию; у 180 (37 %) – агглютинацию; у 145 (30 %) некрозооспермию (рис. 1).

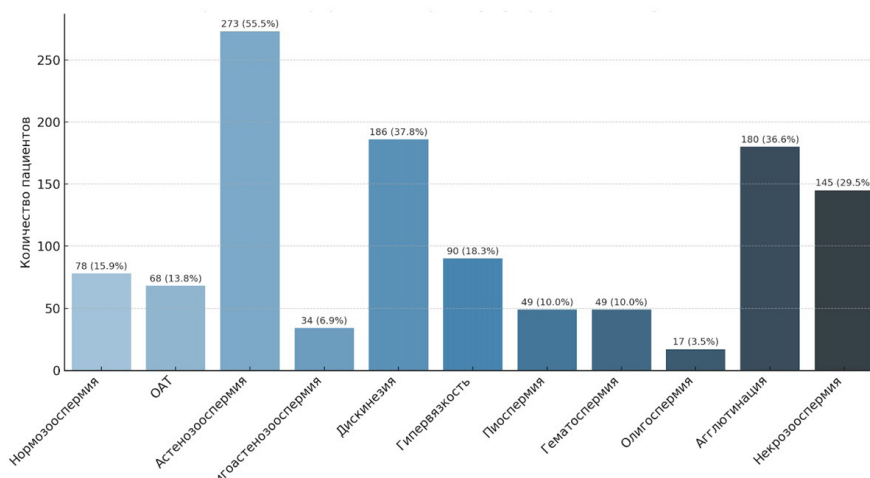


Рис. 1. Распределение семиологических параметров у субфертильных мужчин (n=492).



Нормальный (не клинически значимый) ИФДС ( $\leq 15\%$ ) отмечался у 42 % пациентов ( $n=207$ ), из которых были все с различными сценариями патоспермии по результатам спермограммы. У 58 % ( $n=285$ ) пациентов выявлен клинически значимый ИФДС  $>15\%$ , из которых 45 % ( $n=128$ ; 285) были с пограничным уровнем ИФДС (16-25 %), а 55% ( $n=157$ ; 285) были с патологическим ИФДС ( $>25\%$ ) (рис. 2).

Из 285 с ИФДС  $>15\%$  у 27 % ( $n=78$ ; 285) (была установлена нормозоспермия, в то время как у 73 % ( $n=207$ ; 285) наблюдались различные сценарии патоспермии (см. рис. 2).

Анализ распределения ИФДС среди субфертильных мужчин показал отчетливую возрастную зависимость (см. таблицу).

На гистограмме, дополненной линией тренда, прослеживается возрастное снижение нормы и рост патологии, что подтверждает зависимость ухудшения качества генетического материала сперматозоидов от возраста мужчины (рис. 3).

Тепловая модель (рис. 4) показала, что в группе 20–29 лет нормальный ИФДС ( $\leq 15\%$ ) зафиксирован у 57 % пациентов, тогда как в группе  $\geq 50$  лет только у 25%. Напротив, патологическая фрагментация ИФДС  $>25\%$  увеличилась с 20 % до 56 % соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, 84% пациентов с проблемами фертильности ( $n=414$ ) имели различные параметры патоспермии, что свидетельствует о высокой распространённости морфофункциональных нарушений эякулята в исследуемой когорте субфертильных мужчин. У 16 % обследованных мужчин ( $n=78$ ) отклонений по основным параметрам спермограммы не было выявлено. Это не исключает мужской фактор бесплодия, поскольку стандартная спермограмма не отражает всех аспектов фертильности. Проведенный анализ показал, что у мужчин с нормозоспермией ФДНКС может быть причиной снижения качества эякулята.

Анализ тепловой модели показал ярко выраженную двунаправленную динамику: с возрастом наблюдается постепенное снижение доли пациентов с нормальными значениями ИФДС и рост частоты патологической фрагментации (ИФДС  $>25\%$ ).

Полученные данные подтверждают клинично-диагностическую значимость оценки ИФДС в рамках комплексного обследования мужчин с нарушением фертиль-

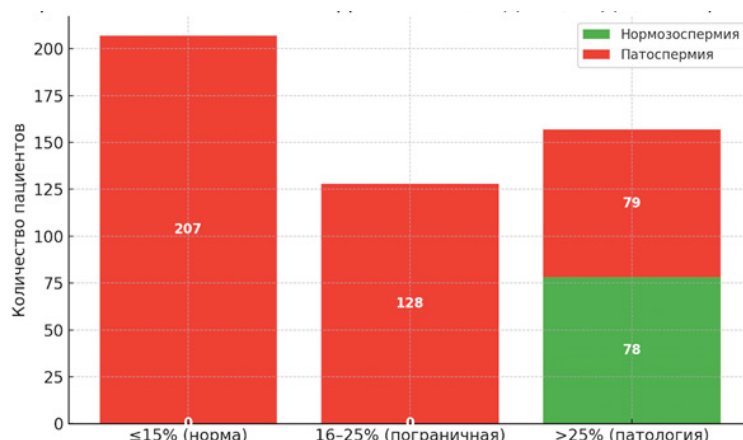


Рис. 2. Распределение пациентов по выраженности ИФДС при патоспермии и нормозоспермии ( $n=492$ ).

## Возрастные особенности распределения ИФДС у субфертильных мужчин ( $n=492$ )

Возраст, годы (n)	Индексы ИФДС/DFI, (n; %)		
	$\leq 15\%$	DFI 16 -25%	$>25\%$
20-29 (n=140)	80; 57%	32; 23%	28; 20%
30-39 (n=188)	73; 39%	57; 30%	58; 30%
40-49 (n=132)	46; 35%	33; 25%	53; 40%
50+ (n=32)	8; 25%	6; 19 %	18; 56%
Всего	207; 42%	128; 26%	157; 32%

Примечание. n – число пациентов.

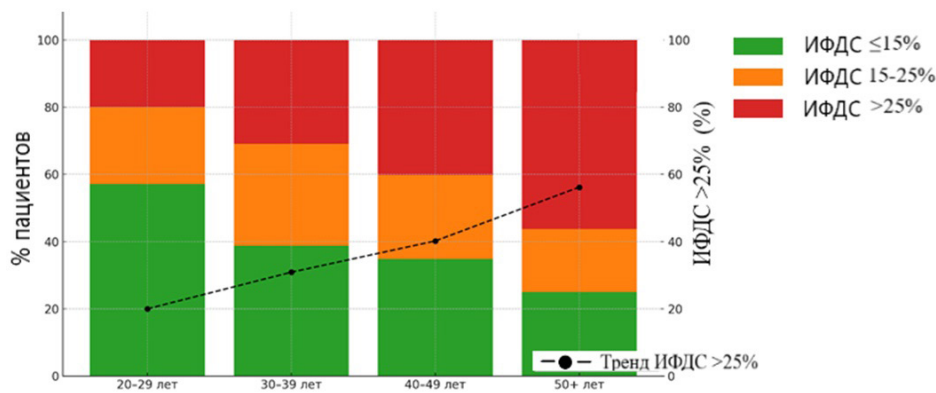


Рис. 3. Распределение уровней фрагментации ДНК сперматозоидов по возрастным группам ( $n=492$ ).

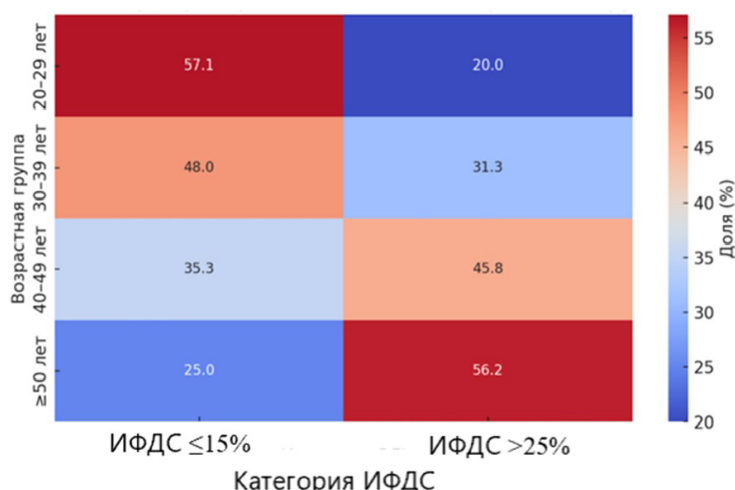


Рис. 4. Тепловая модель возрастной градации ИФДС ( $n=492$ ).

ности. ФДНКС может рассматриваться в качестве сигнального маркера мужского старения и снижения репродуктивного потенциала, особенно выраженно проявляясь в возрастной группе старше 40 лет. Эти результаты не противоречат литературным данным, согласно которым в 25–30 % случаев, диагностируемых как мужское неуточненное бесплодие, отмечается повышенный ИФДС [24–26]. Отмечено также, что у мужчин с нормальными параметрами спермограммы встречаются разные уровни ИФДС [27, 28]. Показано, что возраст родителей старше 40 лет связан с проблемами зачатия, включая снижение фертильности как после естественного, так и после искусственного оплодотворения [29]. Отмечена прямая корреляция увеличения частоты прерывания беременности и повышенного риска некоторых заболеваний у детей, у отцов которых был высокий ИФДС [30].

Ретроспективное исследование показало, что у мужчин старше 50 лет вероятность высокого ИФДС в 4,6 раза выше, чем у лиц в возрасте 21–30 лет, имеется прямая корреляция между возрастом и ФДНКС. С возрастом происходит накопление АФК и усиление ОС, что способствует разрушению цепей ДНК [31].

Таким образом, можно предположить, что выявление ФДНКС у пациентов с нормозооспермией объясняет значительную долю ранее неуточненных случаев мужского бесплодия.

Одним из ограничений настоящего исследования является использование двух химико-микроскопических методов – спермограммы Гало-Теста. Оба метода обладают ограниченной диагностической чувствительностью и воспроизводимостью, так как выполняются неавтоматизированным способом. Спермограмма не позволяет оценить функциональные и молекулярные аспекты сперматогенеза и не отражает субклинические повреждения ДНК сперматозоидов [32]. В свою очередь, Гало-Тест характеризуется зависимостью результатов от условий фиксации и окрашивания, субъективностью микроскопической оценки [33, 34].

Эти факторы могут ограничивать точность интерпретации результатов и требуют дальнейшей модификации и стандартизации методик, их межлабораторной валидации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование определило понимание роли возраст-ассоциированных нарушений сперматогенеза, что может быть связано с кумулятивным негативным эффектом персистирующего воздействия неблагоприятных экзогенных факторов на процессы сперматогенеза. Даже при нормозооспермии возможно наличие выраженных повреждений ДНК, подчеркивая ограниченность спермограммы в оценке фертильности. Выявленные взаимосвязи подтверждают необходимость интеграции теста на ФДНКС в клинико-лабораторные алгоритмы диагностики мужского бесплодия. Результаты исследования формируют научную основу для разработки персонализированных подходов к оценке репродуктивного потенциала мужчин.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Leisegang K., Sengupta P., Agarwal A. Obesity and male infertility:

- mechanisms and management. *Andrologia*. 2021; 53 (1): e13617. DOI: 10.1111/and.13617. PMID: 32399992.
2. McQueen D.B., Zhang J., Robins J.C. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2019; 112 (1):54-60.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.003. PMID: 31056315.
3. Sugihara A., Van Avermaete F., Roelant E. The role of sperm DNA fragmentation testing in predicting intra-uterine insemination outcome: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 244: 8-15. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.005.
4. Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum. Reprod. Open*. 2018; 2018(2): hoy004.
5. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L. European association of urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur. Urol*. 2021; 80 (5): 603-20.
6. Schlegel P.N., Sigman M., Collura B. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *J. Urol*. 2021; 205 (1): 44-51.
7. Agarwal A., Majzoub A., Baskaran S. Advances in sperm counting technologies and their clinical applications. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2023; 40 (1): 1-13. DOI: 10.1007/s10815-022-02593-5.
8. Мужское бесплодие: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.: Минздрав России; 2025. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/5\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/5_3) (дата обращения: 23.07.2025).
9. Всемирная организация здравоохранения. Лабораторное руководство ВОЗ по исследованию и обработке человеческой спермы. 6-е изд. Женева: ВОЗ; 2021. ISBN 978-92-4-003078-7.
10. Boitrelle F., Shah R., Saleh R. The sixth edition of the WHO manual for human semen analysis: a critical review and SWOT analysis. *Life*. 2021; 11 (12): 1368. DOI: 10.3390/life11121368.
11. Cohen J.F., Korevaar D.A., Altman D.G. Рекомендации по составлению отчетов о диагностических исследованиях (STARD 2015): разъяснения и уточнения. *Digital Diagnostics*. 2021; 2 (3): 313-42. DOI: 10.17816/DD71031.
12. Сапожкова Ж.Ю. Базовое исследование эякулята: на какие документы опираться специалистам КДЛ. *Справочник заведующего КДЛ*. 2025; 2; 48-60.
13. Сапожкова Ж.Ю., Репникова А.Р. Процедура выполнения рутинной спермограммы. Что учесть в рабочей инструкции. *Справочник заведующего КДЛ*. 2020; 6: 66-79.
14. Сапожкова Ж.Ю., Еремин К.И. Способ комбинированного измерения концентрации пероксидазоположительных клеток (нейтрофильных гранулоцитов) и сперматозоидов в эякуляте человека с использованием вариаций на основе цитохимического окрашивания. Патент РФ № 2726207; 2020.
15. Сапожкова Ж.Ю., Еремин К.И., Долгов В.В. Унификация процедур цитохимического окрашивания эякулята для определения фертильности мужчины. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2020; 9 (1–2): 41–9. DOI: 10.34883/PI.2020.9.1.026.
16. Сапожкова Ж.Ю. Способ лабораторной диагностики мужской репродуктивной функции на базе оценки дисперсии ДНК-фрагментов сперматозоидов. Патент РФ № 2795567; 2023.
17. Сапожкова Ж.Ю. Показатели базового и расширенного анализа эякулята у пациентов с бесплодием: цитология осадка эякулята, фрагментация ДНК сперматозоидов и активные формы кислорода при нормозооспермии и вискозипатии. Клинические наблюдения. *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2024; 4 (3): 24–30. DOI: 10.14489/lcmp.2024.03.pp.024-030.
18. Давидова Ж.Ю. Технологическое решение для оценки активных форм кислорода и дисперсии хроматина сперматозоидов: адаптация рекомендаций лабораторного руководства ВОЗ (2021) к практике медицинских лабораторий России. *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2023; 3 (3): 47-66. DOI: 10.14489/lcmp.2023.03.pp.047-066.
19. Сапожкова Ж.Ю., Еремин К.И., Пацап О.И. Оценка дисперсии ДНК-фрагментов сперматозоидов у мужчин с бесплодием: из клинических исследований первого российского набора ГЕМСТАНДАРТ-ГалоСперм Л&К. *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2022; 2 (3): 37-56. DOI: 10.14489/lcmp.2022.03.pp.037-056.
20. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию и обработке человеческой спермы: (пер. с англ.), Всемирная организация



- здравоохранения. 5-е изд. Женева: ВОЗ; 2010.
21. Lang T.A., Altman D.G. Statistical Analyses and Methods in the Published Literature (SAMPL) Guidelines [Электронный ресурс]. 2014. URL: <http://osdm.org/wp-content/uploads/2014/06/SAMPL.pdf> (дата обращения: 15.10.2025).
22. Шелудько В.С., Девяткова Г.И. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ): учеб.-метод. пособие. 3-е изд., испр. и доп. Пермь: ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ. Саратов: Амирит; 2019. ISBN 978-5-00140-429-3.
23. The jamovi project. Jamovi (version 2.4.5) [Electronic resource]; 2023. URL: <https://www.jamovi.org> (accessed: 24.07.2025).
24. Vinnakota C., Cree L., Peek J. Incidence of high sperm DNA fragmentation in a targeted population of subfertile men. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2019; 65(6): 451-7. DOI: 10.1080/19396368.2019.1668077.
25. McQueen D.B., Zhang J., Robins J.C. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2019; 112(1): 54-60.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.003. PMID: 31056315.
26. Sugihara A., Van Avermaete F., Roelant E. The role of sperm DNA fragmentation testing in predicting intra-uterine insemination outcome: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 244: 8-15. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.005.
27. Esteves S.C., Zini A., Lewis S.E.M. Sperm DNA fragmentation testing: state-of-the-art. *Asian J. Androl.* 2023; 25(1): 3-12. DOI: 10.4103/aja.aja\_57\_22.
28. Dutta S., Henkel R., Agarwal A. Comparative analysis of tests used to assess sperm chromatin integrity and DNA fragmentation. *Andrologia.* 2021; 53(2): e13718. DOI: 10.1111/and.13718.
29. Colasante A., Minasi M.G., Scarselli F. The aging male: Relationship between male age, sperm quality and sperm DNA damage in an unselected population of 3124 men attending the fertility centre for the first time. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2019; 90 (4): 254-9. DOI: 10.4081/aiua.2018.4.254. PMID: 30655635.
30. Alshahrani S., Agarwal A., Assidi M. Infertile men older than 40 years are at higher risk of sperm DNA damage. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014; 12: 103. DOI: 10.1186/1477-7827-12-103. PMID: 25410314; PMCID: PMC4258051.
31. Pino V., Sanz A., Valdés N. The effects of aging on semen parameters and sperm DNA fragmentation. *JBRA Assist. Reprod.* 2020; 24 (1): 82-6. DOI: 10.5935/1518-0557.20190058. PMID: 31692316; PMCID: PMC6993171.
32. Сапожкова Ж.Ю., Долгов В.В. Новый лабораторный алгоритм для комплексного анализа эякулята (Часть 1). *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация.* 2025; 5 (3):15–22. DOI: 10.14489/lcmp.2025.03.pp.015-022.
33. Murtori M., Tamburrino L., Baldi E. Sperm DNA fragmentation testing: overview of available assays and clinical utility. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(20): 5373. DOI:10.3390/ijms20205373.
34. Ribas-Maynou J., Benet J. Advances in understanding sperm DNA fragmentation and its clinical implications. *Asian J. Androl.* 2022; 24(2):119-129. DOI:10.4103/aja.aja\_53\_21.
5. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L. European Association of Urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur. Urol.* 2021; 80(5):603-20. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.010.
6. Schlegel P.N., Sigman M., Collura B. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *J. Urol.* 2021; 205(1):44-51. DOI:10.1097/JU.0000000000001520.
7. Agarwal A., Majzoub A., Baskaran S. Advances in sperm counting technologies and their clinical applications. *J Assist Reprod Genet.* 2023; 40(1):1-13. DOI: 10.1007/s10815-022-02593-5.
8. Ministry of Health of the Russian Federation. *Male Infertility: Clinical Guidelines*; 2025. Accessed July 23, 2025. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/5\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/5_3).
9. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 6<sup>th</sup> ed. WHO; 2021.
10. Boitrelle F., Shah R., Saleh R. et al. The sixth edition of the WHO manual for human semen analysis: a critical review and SWOT analysis. *Life (Basel).* 2021;11(12):1368. DOI: 10.3390/life11121368.
11. Cohen J.F., Korevaar D.A., Altman D.G. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open.* 2016; 6(11):e012799. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012799.
12. Sapozhkova Zh.Yu. Basic ejaculate examination: what documents should laboratory specialists rely on? *Spravochnik Zaveduyushchego KDL.* 2025; (2):48-60. (in Russian)
13. Sapozhkova Zh.Yu., Repnikova A.R. Procedure for performing a routine spermogram: what to consider in the work instructions. *Spravochnik Zaveduyushchego KDL.* 2020; (6):66-79. (in Russian)
14. Sapozhkova Zh.Yu., Yeregin K.I. A method for combined measurement of the concentration of peroxidase-positive cells and spermatozoa in human ejaculate using variations based on cytochemical staining Patent RF № 2726207; 2020. (in Russian)
15. Sapozhkova Zh.Yu., Yeregin K.I., Dolgov V.V. Unification of procedures for cytochemical staining of ejaculate to determine male fertility [in Russian]. *Laboratornaya Diagnostika Vostochnaya Evropa.* 2020;9(1-2):41-49. DOI:10.34883/PI.2020.9.1.026
16. Sapozhkova Zh.Yu., A method for laboratory diagnosis of male reproductive function based on the assessment of the dispersion of sperm DNA fragments. Patent RF № 2795567; 2023. (in Russian)
17. Sapozhkova Zh.Yu. Indicators of basic and extended analysis of ejaculate in patients with infertility: cytology of ejaculate sediment, sperm DNA fragmentation and reactive oxygen species in normozoospermia and viscosipathy. Clinical cases. *Laboratornaya i Klinicheskaya Meditsina Farmatsiya.* 2024; 4(3):24-30. DOI: 10.14489/lcmp.2024.03.pp.024-030. (in Russian)
18. Davidova Z.Yu. Technological solution for the assessment of reactive oxygen species and sperm chromatin dispersion: adaptation of the WHO laboratory manual (2021) recommendations to the practice of Russian medical laboratories. *Laboratornaya i Klinicheskaya Meditsina. Farmatsiya.* 2023; 3(3):47-66. DOI: 10.14489/lcmp.2023.03.pp.047-066. (in Russian)
19. Sapozhkova Z.Yu., Yeregin K.I., Patsap O.I. Evaluation of sperm DNA fragment dispersion in men with infertility: from clinical studies of the first Russian test kit GEMSTANDART-HaloSperm L&K. *Laboratornaya i Klinicheskaya Meditsina. Farmatsiya.* 2022; 2(3):37-56. DOI:10.14489/lcmp.2022.03.pp.037-056. (in Russian)
20. World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen.* 5<sup>th</sup> ed. WHO; 2010.
21. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and methods in the published literature (SAMPL) guidelines. 2014. Accessed October 15, 2025. <http://osdm.org/wp-content/uploads/2014/06/SAMPL.pdf>.
22. Shelud'ko V.S., Devyatkov G.I. Theoretical foundations of medical statistics (Statistical methods for processing and analyzing materials from research works): A Study Guide. 3<sup>rd</sup> ed. FSBEI HE PSMU named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of Russia. Saratov: Amirit; 2019. (in Russian)
23. The jamovi project. jamovi (Version 2.4.5) [Computer Software]. 2023. Accessed July 24, 2025. <https://www.jamovi.org>.
24. Vinnakota C., Cree L., Peek J. Incidence of high sperm DNA fragmentation in a targeted population of subfertile men. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2019; 65(6):451-7. DOI: 10.1080/19396368.2019.1666436.
25. McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Steril.* 2019; 112(1):54-60.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.003.



## REFERENCES

1. Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, Henkel R. Obesity and male infertility: mechanisms and management. *Andrologia.* 2021;53(1):e13617. DOI:10.1111/and.13617.
2. McQueen D.B., Zhang J., Robins J.C. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2019; 112(1):54-60.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.003.
3. Sugihara A., Van Avermaete F., Roelant E., Punjabi U., De Neubourg D. The role of sperm DNA fragmentation testing in predicting intra-uterine insemination outcome: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 244:8-15. DOI:10.1016/j.ejogrb.2019.10.005.
4. Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum. Reprod. Open.* 2018; 2018(4):hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004.



26. Sugihara A, Van Avermaete F, Roelant E, Punjabi U, De Neubourg D. The role of sperm DNA fragmentation testing in predicting intra-uterine insemination outcome: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 244:8-15. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.005.
27. Esteves S.C., Zini A., Lewis SEM. Sperm DNA fragmentation testing: state-of-the-art. *Asian J. Androl.* 2023; 25(1):3-12. DOI: 10.4103/aja.aja\_57\_22.
28. Dutta S., Henkel R., Agarwal A. Comparative analysis of tests used to assess sperm chromatin integrity and DNA fragmentation. *Andrologia.* 2021; 53(2):e13718. DOI: 10.1111/and.13718.
29. Colasante A., Minasi M.G., Scarselli F. The aging male: relationship between male age, sperm quality and sperm DNA damage in an unselected population of 3124 men attending the fertility centre for the first time. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2019; 90(4):254-9. DOI: 10.4081/aiua.2018.4.254.
30. Alshahrani S., Agarwal A., Assidi M. Infertile men older than 40 years are at higher risk of sperm DNA damage. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014; 12:103. DOI:10.1186/1477-7827-12-103.
31. Pino V., Sanz A., Valdés N., Crosby J., Mackenna A. The effects of aging on semen parameters and sperm DNA fragmentation. *JBRA Assist. Reprod.* 2020; 24(1):82-6. DOI: 10.5935/1518-0557.20190058.
32. Sapozhkova Zh.Yu., Dolgov V.V. A new laboratory algorithm for the comprehensive analysis of ejaculate (Part 1). *Laboratornaya i Klinicheskaya Meditsina. Farmatsiya.* 2025; 5(3):15-22. DOI: 10.14489/lcmp.2025.03.pp.015-022. (in Russian)
33. Muratori M., Tamburrino L., Baldi E. Sperm DNA fragmentation testing: overview of available assays and clinical utility. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(20): 5373. DOI: 10.3390/ijms20205373.
34. Ribas-Maynou J., Benet J. Advances in understanding sperm DNA fragmentation and its clinical implications. *Asian J. Androl.* 2022; 24(2):119-29. DOI:10.4103/aja.aja\_53\_21.

реклама



# РЕСВЕРАТРОЛ+ КУРКУМИН+ ПИПЕРИН

**МОЩНЫЙ  
АНТИОКСИДАНТ**

**ПОВЫШЕНИЕ  
ЗАЩИТНЫХ СИЛ  
ОРГАНИЗМА**



**90** капсул  
в одной  
упаковке



Покупайте  
на маркетплейсах

**БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ**



РЕКЛАМА

# ЭКОМУЦИЛ ЭКОЛАБ

Нормализует работу кишечника

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



ПОКУПАЙТЕ  
НА МАРКЕТПЛЕЙСАХ



на курс

БАД. Не является лекарственным средством

## МИКРОБИОЛОГИЯ



<https://elibrary.ru/yjnvbi>

© ГАЗИЗУЛЛИНА Г.Р., ИБРАГИМОВА З.А., 2025

Газизуллина Г.Р., Ибрагимова З.А.

### МИКРОБИОМ ЗУБНОГО КАМНЯ: ЭКОСИСТЕМА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 450008, г. Уфа, Россия

*Микробиота зубного камня является сложной экосистемой, играющей значительную роль в здоровье ротовой полости и влияющей на развитие системных заболеваний. В данной обзорной статье рассматриваются современные методы изучения микробиома зубного камня, включая метагеномный анализ и машинное обучение, а также их значение для диагностики и профилактики заболеваний. Особое внимание уделяется взаимосвязи микробиома зубного камня с такими заболеваниями, как атеросклероз, сахарный диабет и болезнь Альцгеймера. Обсуждаются перспективные терапевтические подходы, включая пробиотическую коррекцию, применение антимикробных пептидов и генетические методы модификации микробиома. Также рассматриваются потенциальные мишени для предотвращения патологических изменений микробиома и возможности использования этих данных в персонализированной медицине. Целью данного обзора является систематизация современных знаний о микробиоме зубного камня, его составе, биологической роли, влиянии на стоматологическое здоровье, а также возможностях его клинического применения. Представленные в работе результаты подтверждают важность дальнейших исследований в данной области для разработки новых стратегий профилактики и лечения стоматологических и системных заболеваний.*

**Ключевые слова:** микробиом; зубной камень; зубной налет; обзор

**Для цитирования:** Газизуллина Г.Р., Ибрагимова З.А. Микробиом зубного камня: экосистема ротовой полости и её влияние на здоровье человека (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (11): 784-791.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-784-791>

EDN: YJNVBI

**Для корреспонденции:** Ибрагимова Зарина Азадовна, мл. науч. сотр. лаборатории микробиома человека; e-mail: [i.zibragimova@yandex.ru](mailto:i.zibragimova@yandex.ru)

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

**Финансирование.** Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Университета (Приоритет-2030).

Поступила	27.03.2025
Принята к печати	01.10.2025
Опубликована	01.11.2025

Gazizullina G.R., Ibragimova Z.A.

### DENTAL CALCULUS MICROBIOME: THE ORAL ECOSYSTEM AND ITS IMPACT ON HUMAN HEALTH (REVIEW OF LITERATURE)

Bashkir State Medical University (BSMU), 450008, Ufa, Russia

*The dental calculus microbiota is a complex ecosystem that plays a significant role in oral health and influences the development of systemic diseases. This review article discusses current methods for studying the dental calculus microbiome, including metagenomic analysis and machine learning, and their implications for disease diagnosis and prevention. Particular attention is paid to the relationship of the dental calculus microbiome with diseases such as atherosclerosis, diabetes mellitus and Alzheimer's disease. Promising therapeutic approaches are discussed, including probiotic correction, the use of antimicrobial peptides, and genetic methods to modify the microbiome. Potential targets for preventing pathological changes in the microbiome and the potential use of these findings in personalized medicine are also reviewed. The aim of this review is to systematize current knowledge about the dental calculus microbiome, its composition, biological role, impact on dental health, and potential clinical applications. The results presented in this paper confirm the importance of further research in this area for the development of new strategies for the prevention and treatment of dental and systemic diseases.*

**Key words:** microbiome; calculus plaque; dental plaque; review

**For citation:** Gazizullina G.R., Ibragimova Z.A. Dental calculus microbiome: the oral ecosystem and its impact on human health (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (11): 784-791 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-784-791>

EDN: YJNVBI

**For correspondence:** Ibragimova Zarina Azadovna, junior research assistant of Human Microbiome Laboratory; e-mail: [i.zibragimova@yandex.ru](mailto:i.zibragimova@yandex.ru)

#### Information about authors:

Gazizullina G.R., <https://orcid.org/0009-0005-2508-7901>;

Ibragimova Z.A., <https://orcid.org/0009-0008-6947-0381>.

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

**Funding.** The work was carried out using funds from the University's Strategic Academic Leadership Program (Priority 2030).

Received 27.03.2025

Accepted 01.10.2025

Published 01.11.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Микробиота зубного камня – это сложная и динамическая экосистема, формирующаяся в ротовой полости. Долгое время зубной камень рассматривался лишь как побочный продукт метаболизма микроорганизмов зубного налета, последние исследования показывают, что он является не просто минеральным отложением, а устойчивой биопленкой с активными метаболическими процессами [1].

Состав микробиома зубного камня кардинально отличается от микробиома зубного налета, поскольку он включает как живые, так и нежизнеспособные микроорганизмы, а также фрагменты ДНК, белков и метаболитов. Микробиота содержит представителей аэробных и анаэробных бактерий, грибов, архей и вирусов, образуя уникальную экосистему, способную существовать в условиях ограниченного доступа питательных веществ и кислорода [2].

Благодаря своей высокой степени сохранности зубной камень используется в археологических и антропологических исследованиях для реконструкции диеты, особенностей образа жизни и состояния здоровья древних популяций. Исследование древнего микробиома зубного камня позволяет проследить эволюцию оральной микрофлоры и оценить влияние изменений окружающей среды на здоровье человека на протяжении тысячелетий [3, 4].

Классификация зубного камня основана на его расположении относительно десны. Наддесневой зубной камень формируется на видимой поверхности зубов, чаще всего в зонах выхода протоков слюнных желез, что объясняет его преимущественную локализацию на щечных поверхностях моляров верхней челюсти и язычных поверхностях передних зубов нижней челюсти. Этот вид камня характеризуется относительно мягкой структурой и светлым цветом. Поддесневой зубной камень образуется в пародонтальных карманах, имеет более плотную консистенцию, темный цвет и сильное сцепление с корневой поверхностью зуба, что делает его удаление сложным [5].

Наличие зубного камня в ротовой полости создает благоприятные условия для роста патогенных микроорганизмов, способствующих развитию воспалительных заболеваний пародонта и прогрессированию системных патологий [6].

Формирование зубного камня начинается с образования мягкого зубного налета, состоящего из белков слюны, бактериальных клеток и их метаболитов. После формирования благоприятных условий для колонизации микроорганизмов происходит адгезия, посредством адгезинов. Происходит формирование тонкой биопленки, которая постепенно уплотняется за счет накопления минеральных компонентов, таких как кальций и фосфаты, поступающих из слюны и десневой жидкости [7]. Процесс минерализации запускается в течение первых 24–72 часов после отложения налета, а полное созревание зубного камня происходит в течение

нескольких недель [4]. У пациентов с нарушенным слюноотделением, измененной кислотностью или высоким содержанием минералов в слюне образование зубного камня происходит быстрее, что объясняет его высокую распространенность среди пациентов с системными заболеваниями, такими как хроническая почечная недостаточность [8]. Поддесневой зубной камень формируется иначе, поскольку его минерализация происходит за счет десневой жидкости, богатой воспалительными медиаторами и белками. В этих условиях процесс сопровождается хроническим воспалением тканей, что усиливает адгезию бактерий к поверхности зуба и ускоряет формирование отложений [9].

Высокое содержание кальция, фосфатов и уреазы в слюне способствует ускоренной минерализации налета, тогда как низкий уровень pH создает благоприятные условия для кристаллизации минеральных солей [10]. Диета оказывает значительное влияние на скорость формирования зубного камня. Употребление мягкой рафинированной пищи снижает механическую очистку зубов, тогда как грубая волокнистая пища, богатая клетчаткой, замедляет процесс минерализации. Высокое потребление белковой пищи и продуктов с высоким содержанием фосфатов увеличивает риск образования зубного камня, а диеты с низким содержанием сахаров способствуют снижению его накопления [2].

Гигиенические привычки играют решающую роль в предотвращении минерализации налета. Недостаточная чистка зубов и нерегулярное использование зубной нити приводят к быстрому накоплению мягкого налета, который при отсутствии механического удаления переходит в стадию минерализации. Даже при использовании антибактериальных зубных паст минерализованный налет не поддается химическому растворению и требует профессионального удаления [11].

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** систематизация современных знаний о микробиоме зубного камня, его составе, биологической роли, влиянии на стоматологическое здоровье, а также возможностях его клинического применения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ научных статей и оригинальных исследований из базы данных PubMed, Google scholar и eLIBRARY за период с 2007 по 2024 год. Критерии включения источников: полнотекстовые рецензируемые статьи на русском и английском языках, публикации, содержащие информацию о составе микробиома зубного камня, его составе, влиянии на стоматологическое и общее здоровье. Критерии исключения: тезисы конференций, публикации, не относящиеся к проблематике микробиома зубного камня. Стратегия поиска включала использование следующих ключевых слов и их комбинаций: «микробиом зубного камня», «calculus plaque», «dental plaque». Первичный поиск выявил 105 источников, из которых после удаления дублирующих записей, применения критериев включения/исключения



ния и оценки релевантности отобрано 41 источник для детального анализа. Методы исследования: систематизация и обобщение научной информации, сравнительный анализ, библиографический метод.

**Состав и структура микробиома зубного камня.** Микробиом зубного камня представлен сложным сообществом микроорганизмов, включающим как аэробные, так и анаэробные бактерии, а также грибы, археи и вирусы. Бактериальный компонент включает представителей родов *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Tannerella*, *Prevotella* и *Porphyromonas*, играющих роль патогенезе заболеваний пародонта [2].

Фунгальный компонент зубного камня изучен менее подробно, но исследования указывают на наличие грибов рода *Candida*, которые могут участвовать в формировании биопленок и повышении устойчивости микробного сообщества к антимикробной терапии. Археи, такие как *Methanobrevibacter oralis*, обнаруживаются преимущественно в поддесневом зубном камне и ассоциированы пародонтитом [13].

Вирусный компонент микробиома зубного камня, включая бактериофаги, играет ключевую роль в регуляции микробных сообществ, контролируя численность бактерий и поддерживая баланс экосистемы. Лизис бактериальных клеток бактериофагами предотвращает чрезмерный рост отдельных патогенных видов, тогда как горизонтальный перенос генов способствует адаптации микробиоты и распространению антибиотикорезистентности [3]. Состав фагов варьируется в зависимости от микробного сообщества и анатомической локализации зубного камня. В стабильной структуре камня бактериофаги могут сохраняться длительное время, формируя резервуар генов устойчивости к антибиотикам [13].

Помимо фагов, в зубном камне выявлены вирусы, способные инфицировать клетки хозяина - герпесвирусы и папилломавирусы, чья роль в воспалительных процессах ротовой полости пока остается недостаточно изученной [2].

Зубной налет и зубной камень представляют собой разные стадии формирования микробных биопленок, что отражается в их микробиологическом составе. Микробиота зубного налета более динамична и разнообразна, поскольку постоянно обновляется под воздействием питания, гигиенических процедур и иммунных механизмов организма. Она характеризуется высокой долей *Streptococcus* и *Actinomyces* [15]. Микробиота зубного камня, напротив, является стабильной структурой, в которой преобладают облигатные анаэробы, устойчивые к изменениям внешней среды [16]. В зубном камне наблюдается увеличение доли *Fusobacterium*, *Treponema* и *Porphyromonas* по сравнению с зубным налетом, что связано с более зрелой структурой биопленки и воспалительными процессами [15]. К тому же микробиота наддесневого и поддесневого зубного камня формируется в разных условиях, что определяет их состав и биологические свойства. Наддесневой зубной камень подвергается воздействию кислорода и слюны, что способствует преобладанию аэробных и факультативно анаэробных бактерий, таких как *Streptococcus* и *Actinomyces*. Поддесневой зубной камень развивается в анаэробной среде пародонтальных карманов, что приводит к увеличению количества облигатных анаэробов,

таких как *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*, которые играют ведущую роль в патогенезе пародонтита [11, 16–18]. Важное отличие заключается в метаболической активности микробных сообществ. Наддесневой камень характеризуется ферментативной активностью, связанной с расщеплением углеводов, тогда как поддесневой камень обладает способностью к деградации белков и липидов, что связано с патогенностью его микроорганизмов [1].

**Влияние микробиома зубного камня на стоматологическое здоровье.** Микробиом зубного камня играет важную роль в развитии стоматологических заболеваний, формируя устойчивые микробные сообщества, которые могут способствовать воспалительным процессам и деструкции тканей ротовой полости. Его состав и структурные особенности создают благоприятные условия для размножения бактерий, ассоциированных с кариесом, гингивитом, пародонтитом и периимплантитом [19, 21].

Развитие кариеса ассоциировано с наличием в микробиоме зубного камня продуцентов органических кислот, таких как *Streptococcus mutans* и *Lactobacillus spp.*, способствующих деминерализации эмали путем снижения уровня pH. Зубной камень выступает в качестве резервуара для этих микроорганизмов, создавая благоприятные условия для их дальнейшего распространения [22].

Гингивит и пародонтит развиваются в результате дисбаланса микробиоты полости рта, когда начинают преобладать патогенные анаэробы, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia*, вызывая воспаление и разрушение десневых тканей. Хронический воспалительный процесс в тканях пародонта приводит к прогрессирующему разрушению костной ткани и увеличению глубины пародонтальных карманов, что усугубляет течение заболевания [23].

Периимплантит - воспалительный процесс вокруг зубных имплантатов, также ассоциируется с микробиомом зубного камня. Наличие минерализованных бактериальных биопленок способствует развитию анаэробных инфекций, которые могут вызывать деструкцию костной ткани и потерю имплантатов. У пациентов с обильным зубным камнем вероятность периимплантита выше, что делает профилактику его формирования важным аспектом ухода за ротовой полостью [24].

Микробиом зубного камня является резервуаром генов антибиотикорезистентности. Были выявлены бактерии, устойчивые к β-лактамам, тетрациклинам и макролидам, что усложняет терапию инфекций ротовой полости [23]. Одним из ключевых механизмов формирования антибиотикорезистентности является активное участие бактериофагов, способствующих обмену генетической информацией между микроорганизмами. Этот процесс значительно затрудняет лечение хронических воспалительных заболеваний пародонта и периимплантита, так как стандартные антибактериальные препараты не оказывают должного эффекта. Введение альтернативных методов, таких как фотодинамическая терапия и пробиотики, рассматриваются как перспективные подходы для борьбы с резистентными микроорганизмами [21].

Присутствие зубного камня способно снижать эффективность стоматологических процедур, так как его

плотная структура защищает микроорганизмы от механического и химического воздействия. При проведении профессиональной гигиены зубов стандартные антисептические средства не способны проникнуть в глубинные слои зубного камня, что делает его механическое удаление обязательным этапом профилактики и лечения воспалительных заболеваний [25]. После удаления зубного камня может наблюдаться временная дестабилизация микробного сообщества, что приводит к воспалительным реакциям и необходимости дополнительной антимикробной терапии. Традиционные антисептики, такие как хлоргексидин, показывают ограниченную эффективность против биопленок зубного камня, что подчеркивает важность регулярного механического удаления отложений [26]. Хирургические вмешательства, такие как установка имплантатов и пародонтальная хирургия, требуют особого внимания к наличию зубного камня, так как его микробиота может служить источником послеоперационных инфекций. Пациенты с неадекватной гигиеной ротовой полости и высоким уровнем зубного камня имеют повышенный риск развития воспалительных осложнений после имплантации [24].

**Влияние микробиоты зубного камня на общее состояние здоровья.** Микробиота зубного камня оказывает влияние не только на здоровье ротовой полости, но и на ряд системных заболеваний: инфекционный эндокардит, диабет, ревматоидный артрит и нейродегенеративные расстройства. Клинические исследования демонстрируют четкие взаимосвязи между составом микробиоты зубного камня и биомаркерами хронических воспалительных заболеваний [27].

Одним из наиболее изученных представителей этого сообщества является *Porphyromonas gingivalis* – анаэробная бактерия, обладающая выраженной вирулентностью. Ряд исследований подтверждает, что *P. gingivalis* может способствовать развитию атеросклероза путем индукции оксидативного стресса и нарушения липидного обмена [28]. По данным обсервационного кагортного исследования было обнаружено, что у 40 % исследуемых пациентов *P. gingivalis* присутствовала в зубном камне, а у 16% – в атеросклеротических бляшках ( $p = 0.03$ ). Это подтверждает возможную миграцию бактерий из ротовой полости в сосудистые ткани [29]. Основными механизмами проникновения бактерий из зубного камня в кровоток являются микроразрывы десневого эпителия, образование биопленок и тромбообразование, что делает регулярное удаление зубного камня важной мерой профилактики инфекционного эндокардита. В другом исследовании, включающий 10 пациентов с семейной гиперхолестеримией и 30 пациентов контрольной группы, было продемонстрировано, что большее содержание *P. gingivalis* в ротовой полости наблюдалось у пациентов с ранее диагностированным атеросклерозом. Авторы исследования заключили, что исходя из этих наблюдений, в будущем можно будет проводить динамическое наблюдение за пациентами, получающими первичную профилактику, чтобы оценить, предшествует ли повышение концентрации ПГ в полости рта какому-либо неблагоприятному событию [30].

По данным клинических исследований микробиота зубного камня является значимым фактором риска

развития инфекционного эндокардита, поскольку бактерии, такие как *Streptococcus viridans* и *Porphyromonas gingivalis*, способны проникать в кровоток через воспаленные ткани пародонта и оседать на клапанах сердца, вызывая воспаление и тромбообразование. В исследовании Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS), были проанализированы 1 500 случаев эндокардита, анализ показал, что у 63 % пациентов были диагностированы воспалительные заболевания пародонта и выраженные зубные отложения [31]. В ретроспективном анализе среди 242 пациентов с эндокардитом у 69% выявлены значительные зубные отложения, а уровень смертности составил 9 % [32]. Другое исследование, проведенное во Франции, продемонстрировало, что у 27 % пациентов с эндокардитом была высокая бактериальная нагрузка *Streptococcus viridans*, тем самым подтверждая его роль в патогенезе заболевания [33].

Связь между микробиотой зубного камня и сахарным диабетом объясняется его влиянием на инсулинорезистентность. Бактериальные токсины, выделяемые в процессе воспаления, могут способствовать системному метаболическому стрессу, увеличивая уровень провоспалительных цитокинов, что усугубляет течение диабета и осложняет его контроль [2]. Сахарный диабет 2 типа (СД2) сопровождается хроническим воспалением и изменениями в микробиоте ротовой полости, включая состав зубного камня, что может влиять на уровень гликемии и тяжесть заболевания. Исследование Almeida-Santos et.al., проведенное среди 50 пациентов с СД2 и контрольной группы, показало, что в группе пациентов с диабетом микробиота ротовой полости отличался сниженным бактериальным разнообразием, а также более высокой частотой выявления *Synergistia* и TG5, связанных с пародонтитом [34]. В другом сравнительном исследовании, включавшем 98 больных диабетом, было обнаружено, что снижение представителей семейства *Actinobacteria* в микробиоте зубного камня коррелировало с более высоким уровнем глюкозы в крови (OR = 0.27, 95 % CI: 0.11–0.66,  $p = 0.0039$ ) [29]. Эти данные демонстрируют, что дисбиоз микробиоты зубного камня может способствовать ухудшению гликемического контроля и повышению воспалительных процессов, увеличивая риск осложнений при диабете.

Болезнь Альцгеймера (БА) также ассоциирована с микробиотой зубного камня. Связь между микробиотой ротовой полости и БА подтверждается клиническими исследованиями, демонстрирующими, что бактерии, содержащиеся в зубном камне, могут способствовать нейровоспалению и накоплению  $\beta$ -амилоидных отложений в головном мозге. В исследовании Wu et.al., проведенном среди 17 пациентов с БА и 18 здоровых пожилых людей, было выявлено, что у пациентов с деменцией наблюдались повышенные уровни *Lactobacillales*, *Streptococcaceae* и *Firmicutes/Bacteroidetes*, а также сниженная микробная диверсификация по сравнению с контрольной группой [36]. В систематическом обзоре, включавшем 18 клинических исследований, было установлено, что у пациентов с БА наблюдается измененная структура оральной микробиоты, причем некоторые виды бактерий, включая *Porphyromonas gingivalis*, были связаны с усиленным воспалением и про-

грессированием нейродегенерации [37].

**Перспективы исследования и клинические приложения.** Исследование микробиома зубного камня достигло нового уровня благодаря развитию молекулярно-генетических методов. Метагеномика, основанная на высокопроизводительном секвенировании ДНК, позволила выявить широкий спектр микроорганизмов, включая редкие и некультивируемые виды, которые невозможно идентифицировать традиционными культуральными методами [39]. Секвенирование 16S рРНК остается одним из основных подходов к изучению бактериального состава, позволяя детально охарактеризовать таксономическую структуру микробных сообществ [1].

Метапротеомика и масс-спектрометрия предоставляют возможность анализа белкового профиля микробиома зубного камня, что особенно важно для изучения его функциональной активности. Эти методы позволяют не только выявлять присутствие микроорганизмов, но и оценивать их метаболическую активность, а также взаимодействие с тканями хозяина [12].

Синергия метагеномного, метапротеомного и метаболомного анализов позволяет глубже понять экосистему микробиома зубного камня, выявить его устойчивость к антибиотикам, а также определить факторы, влияющие на его динамику в процессе формирования. В результате этих исследований было установлено, что микробиом зубного камня сохраняет не только современные, но и древние микробные сообщества, что делает его уникальным объектом для эволюционного анализа [3].

Современные методы анализа микробиома зубного камня стремительно развиваются, открывая новые возможности для изучения его состава и влияния на здоровье человека. Метагеномные исследования позволяют выявлять полный таксономический и функциональный профиль микробных сообществ, включая редкие и ранее не культивируемые микроорганизмы [3]. Применение методов машинного обучения в диагностике позволяет автоматически анализировать огромные массивы микробиологических данных, выявляя закономерности, связанные с заболеваниями. В частности, алгоритмы предиктивного моделирования используются для прогнозирования риска воспалительных заболеваний ротовой полости и системных патологий на основе анализа микробиома зубного камня [2].

Индивидуализация профилактики и лечения заболеваний ротовой полости с учетом микробиома зубного камня становится приоритетной задачей современной стоматологии. Исследования показывают, что модуляция микробиоты с помощью пробиотиков и пребиотиков может снижать воспалительные процессы и предотвращать патологические изменения биоценоза ротовой полости. В клинических испытаниях установлено, что введение специфических пробиотических штаммов, таких как *Lactobacillus reuteri*, способствует снижению уровня *P. gingivalis* и других патогенов, ассоциированных с пародонтитом [39]. Антимикробные пептиды и биополимеры, способные разрушать биопленки зубного камня, рассматриваются как перспективное направление терапии воспалительных заболеваний десен, поскольку они не вызывают резистентности у бактерий и обладают высокой специфичностью воздействия [2].

Развитие геномных технологий позволяет не только анализировать микробиом, но и целенаправленно его модифицировать. Редактирование генома с помощью CRISPR/Cas9 рассматривается как перспективный метод для селективного удаления патогенных штаммов из микробиома ротовой полости. Исследования показывают, что подавление экспрессии вирулентных факторов *P. gingivalis* с помощью CRISPR/Cas9 может снижать воспалительные реакции и риск системных заболеваний, таких как атеросклероз и болезнь Альцгеймера [3, 40]. Фармакологическая регуляция микробиома также становится все более актуальной. Введение молекул, блокирующих синтез липополисахаридов у патогенных бактерий, рассматривается как стратегия снижения воспаления и предотвращения их инвазии в системный кровоток [1].

Выявление ключевых мишеней для вмешательства в микробиом зубного камня может привести к разработке новых методов профилактики и лечения стоматологических и системных заболеваний. В качестве перспективных направлений рассматриваются ингибиторы биопленок, подавляющие формирование зубного камня за счет воздействия на межбактериальные коммуникационные системы, такие как Quorum Sensing [41]. Разработка вакцин против ключевых патогенов, например, *P. gingivalis* является возможной стратегией, позволяющей предотвратить не только заболевания ротовой полости, но и связанные с ними системные патологии, включая атеросклероз и болезнь Альцгеймера [39].

Таким образом, микробиом зубного камня представляет собой не только значимый диагностический маркер, но и перспективную мишень для инновационных методов лечения. Развитие метагеномных технологий, машинного обучения, генетической модификации и фармакологического воздействия позволит разрабатывать персонализированные стратегии профилактики и терапии, направленные на поддержание здоровой микробиоты ротовой полости и снижение риска системных заболеваний.

**Заключение.** Изучение микробиома зубного камня выходит за рамки традиционного представления о нем как о простом минеральном отложении и открывает новые перспективы в стоматологии, медицине и эволюционной биологии. Современные исследования показывают, что зубной камень является сложной биоактивной структурой, включающей в себя устойчивые микробные сообщества, которые не только влияют на здоровье ротовой полости, но и играют роль в патогенезе различных заболеваний.

Доказано, что микробиота зубного камня участвует в развитии кариеса, гингивита, пародонтита и периимплантита, формируя устойчивые бактериальные биопленки, которые могут снижать эффективность традиционных методов лечения. Кроме того, он ассоциирован с рядом системных заболеваний, включая атеросклероз, инфекционный эндокардит, сахарный диабет и болезнь Альцгеймера. Клинические исследования подтверждают, что бактерии из зубного камня могут проникать в кровоток, индуцируя воспаление и способствуя патогенезу хронических заболеваний. Это подчеркивает важность мониторинга и контроля за его образованием, особенно у пациентов из групп риска.

Использование молекулярно-генетических методов



в исследовании микробиома зубного камня позволяет выявить широкий спектр микроорганизмов, включая редкие и некультивируемые виды, которые невозможно идентифицировать традиционными культуральными методами. В сочетании с методами метапротеомики и масс-спектрометрии предоставляются возможным анализировать белковый профиль микробиома зубного камня. Эти методы позволяют не только выявлять присутствие микроорганизмов, но и оценивать их метаболическую активность, а также взаимодействие с тканями хозяина.

Таким образом, изучение микробиома зубного камня открывает новые перспективы для улучшения мер по контролю и профилактике стоматологических заболеваний.



## ЛИТЕРАТУРА

- Putrino A., Marinelli E., Galeotti A., Ferrazzano G. F., Ciribè M., Zaami S.A. Journey into the evolution of human host-oral microbiome relationship through ancient dental calculus: a scoping review. *Microorganisms*. 2024; 12 (5): 902. DOI: 10.3390/microorganisms12050902.
- Innocenti G., Martino M. E., Stellini E., Di Fiore A., Quagliariello A. Dental calculus microbiome correlates with dietary intake. *Molecular oral microbiology*. 2023; 38 (3): 189-97. DOI: 10.1111/omi.12404.
- Brealey J., Leitão H., Van Der Valk T., Xu W., Bougiouri K., Dalén L. Dental Calculus as a Tool to Study the Evolution of the Mammalian Oral Microbiome. *Molecular Biology and Evolution*. 2020; 37 (10): 3003-22. DOI: 10.1093/molbev/msaa135.
- Akcalı A., Lang N. Dental calculus: the calcified biofilm and its role in disease development. *Periodontology*. 2000. 2018; 76: 109–15. DOI: 10.1111/prd.12151.
- Parajuli A., Gurung G. Giant Dental Calculus Mimicking a Tumor: A Case Report. *Birat Journal of Health Sciences*. 2023; 8 (3): 2198-2200. DOI: 10.62065/bjhs482.
- Saraiya K., Nadig P., Shah M., Dave D. Dental calculus – An evergrowing heap of periodontal pathogens. *Journal of Integrated Health Sciences*. 2019; 7: 73-4. DOI: 10.4103/jihs.jihs\_21\_19.
- Тончева К.Д., Король Д.М., Киндий Д.Д. Биопленки в стоматологии. *Стоматологическая наука и практика*. 2015; 5 (10): 36-44.
- Tawfig A. Dental Calculus Formation among Recurrent Renal Calculi Formers. *International journal of dentistry and oral health*. 2017; 3: 7-12. DOI: 10.25141/2471-657X-2017-1.0007.
- Fons-Badal C., Fons-Font A., Labaig-Rueda C., Solá-Ruiz F., Selva-Otaolaurruchi E., Agustín-Panadero R. Analysis of Predisposing Factors for Rapid Dental Calculus Formation. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9 (858): 1-7. DOI: 10.3390/jcm9030858.
- Nasution A., Amatanesia D. Correlation of salivary phosphorous level to dental calculus accumulation on patients of the periodontology installation in dental hospital of USU. *Journal of Physics: Conference Series*. 2018; 1116: 052044. DOI: 10.1088/1742-6596/1116/5/052044.
- Cvjetinovic A., Ramseier C.A., Salvi G.E., Laugisch O. Chemical additives in toothpastes to inhibit calculus formation. *Swiss dental journal*. 2020; 130 (6): 503–13. DOI: 10.61872/sdj-2020-06-03.
- Jersie-Christensen R.R., Lanigan L.T., Lyon D., Mackie M., Belström D., Kelstrup C. D., et al. Quantitative metaproteomics of medieval dental calculus reveals individual oral health status. *Nature communications*. 2018; 9(1): 4744. DOI: 10.1038/s41467-018-07148-3.
- Granehall L., Huang K.D., Tett A., Manghi P., Paladin A., O'Sullivan N. et al. Metagenomic analysis of ancient dental calculus reveals unexplored diversity of oral archaeal methanobrevibacter. *Microbiome*. 2021; 9(1): 197. DOI: 10.1186/s40168-021-01132-8.
- Velsko I.M., Fellows Yates J.A., Aron F., Hagan R.W., Frantz L.A.F., Loe L. et al. Microbial differences between dental plaque and historic dental calculus are related to oral biofilm maturation stage. *Microbiome*. 2019; 7(1): 102. DOI: 10.1186/s40168-019-0717-3.
- Kazarina A., Petersone-Gordina E., Kimsis J., Kuzmicka J., Zayakin P., Griškjans Ž. et al. The postmedieval Latvian oral microbiome in the context of modern dental calculus and modern dental plaque microbial profiles. *Genes*. 2021; 12(2): 309. DOI: 10.3390/genes12020309.
- Карданова Л.В., Тхазаплизева М.Т., Карданова Л.В., Балкаров А.О. Некоторые аспекты местного лечения хронических воспалительных заболеваний пародонта. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 6: 1048-54.
- Никитин В.В., Пашкова Г.С., Исаджанян К.Е., Попова В.М., Жиленьков Е.Л. Поиск безопасных и эффективных методов коррекции баланса микрофлоры полости рта. Анализ опроса врачей-стоматологов. *Пародонтология*. 2014; 2 (71): 36-40.
- Павловская Я.В., Гиоева Ю.А., Царев В.Н., Николаева Е.Н. Диагностика состава пародонтопатогенной микрофлоры у пациентов, нуждающихся в ортодонтическом лечении, с помощью молекулярно-генетического метода ПЦР. *Ортодонтия*. 2013; 4 (64): 6-8.
- Курякина Н.В. Заболевания пародонта. М.: Медицинская книга; 2007.
- Mackie M., Radini A., Speller C. The Sustainability of Dental Calculus for Archaeological Research. *Archaeology*. 2017; 8: 74-81. DOI:10.11575/PRISM/10231.
- Bessa L.J., Botelho J., Machado V., Alves R., Mendes J.J., Managing Oral Health in the Context of Antimicrobial Resistance. *International journal of environmental research and public health*. 2022; 19 (24): 16448. DOI: 10.3390/ijerph192416448.
- Vishnu R.A., Alamelu S., Arun K.V., Sujitha P., Ganesh P.R. Comparative evaluation of subgingival microbiome in healthy periodontium and gingivitis using next-generation sequencing technology: A case-control study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2022; 26 (3): 224–9. DOI: 10.4103/jisp.jisp\_837\_20.
- Kanwar I., Sah A., Suresh P. Biofilm-mediated Antibiotic-resistant Oral Bacterial Infections: Mechanism and Combat Strategies.. *Current pharmaceutical design*. 2017; 23 (14): 2084-95 . DOI: 10.2174/1381612822666161124154549.
- Zhang Y., Li Y., Yang Y., Wang Y., Cao X., Jin Y. et. al. Periodontal and Peri-Implant Microbiome Dysbiosis Is Associated With Alterations in the Microbial Community Structure and Local Stability. *Frontiers in microbiology*. 2022; 12: 785191. DOI: 10.3389/fmicb.2021.785191.
- Ballini A., Cantore S., Dipalma G., De Vito D., Saini R., Saini S. R. et. al. Anti-calculus efficacy of Perigen oral rinse in gingivitis patients. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2019; 33 (3): 52.
- Mosaddad S.A., Hussain A.; Tebyaniyan H. Green Alternatives as Antimicrobial Agents in Mitigating Periodontal Diseases: A Narrative Review. *Microorganisms*. 2023; 11 (5): 1269. DOI: 10.3390/microorganisms11051269.
- Li Q., Luo K., Su Z., Huang F., Wu Y., Zhou F. et. al. Dental calculus: A repository of bioinformation indicating diseases and human evolution. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022; 12: 1035324. DOI:10.3389/fcimb.2022.1035324.
- Василенко В.С., Антонова И.Н., Семенова Ю.Б., Карповская Е.Б., Шаповалова А.Б. Воспалительные заболевания пародонта как кардио-васкулярный фактор риска у спортсменов. *Крымский терапевтический журнал*. 2021; 2: 72-6.
- Daneshparvar H., Esfahanizadeh N., Joshaghani S., Goudarzi H., Hajikhani B., Mohammadi S. et al. Examining the Relationship: Porphyromonas gingivalis Presence in Subgingival and Atherosclerotic Plaques of Cadavers. *Archives of Clinical Infectious Diseases*. 2024; 19 (4): e139385. DOI: 10.5812/archcid-139385.
- Curia M.C., Pignatelli P., D'Antonio D.L., D'Ardes D., Olmastroni E., Scorpiglione L., Cipollone F. et al. Oral porphyromonas gingivalis and fusobacterium nucleatum abundance in subjects in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention, with or without Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Biomedicine*. 2022; 10 (9): 2144. DOI: 10.3390/biomedicine10092144.
- Thornhill M., Crum A., Rex S., Campbell R., Stone T., Bradburn M. et al. Infective endocarditis following invasive dental procedures: IDEA case-crossover study. *Health technology assessment*. 2022; 26 (28): 1-86. DOI: 10.3310/NEZW6709.
- Kumar A., Casamassimo P., Kovalchin J., Claman D., Peng J., McDaniel J. et al. The changing profile of infective endocarditis: A multi-year retrospective study for dentists. *International journal of paediatric dentistry*. 2024; 34 (5): 673–9. DOI:10.1111/ipd.13167.
- Duval X., Millot S., Chirouze C., Selton-Suty C., Moby V., Tattevin P. et. al. Oral Streptococcal Endocarditis, Oral Hygiene Habits, and Recent Dental Procedures: A Case-Control Study. *Clinical Infectious*

- Diseases*. 2017; 64: 1678–85. DOI: 10.1093/cid/cix237.
34. Almeida-Santos A., Martins-Mendes D., Gayà-Vidal M., Pérez-Pardal L., Beja-Pereira A. Characterization of the Oral Microbiome of Medicated Type-2 Diabetes Patients. *Frontiers in microbiology*. 2021; 12: 610370. DOI:10.3389/fmicb.2021.610370.
  35. Long J., Cai Q., Steinwandel M., Hargreaves M., Bordenstein S., Blot W. et. al. Association of oral microbiome with type 2 diabetes risk. *Journal of Periodontal Research*. 2017; 52: 636–43. DOI:10.1111/jre.12432.
  36. Wu Y.F., Lee W.F., Salamanca E., Yao W.L., Su J.N., Wang S.Y. et. al. Oral Microbiota Changes in Elderly Patients, an Indicator of Alzheimer's Disease. *International journal of environmental research and public health*. 2021; 18 (8): 4211. DOI: 10.3390/ijerph18084211.
  37. Wan J., Fan H. Oral Microbiome and Alzheimer's Disease. *Microorganisms*. 2023; 11 (10): 2550. DOI: 10.3390/microorganisms11102550.
  38. Курильщикова А.М., Тикунова Н.В., Кабилов М.Р. Методы и объекты метагеномных исследований. *Вестник НГУ. Серия: Биология, Клиническая медицина*. 2012; 10 (1):191-201.
  39. Belibasakis G., Bostanci N., Marsh P., Zaura E. Applications of the oral microbiome in personalized dentistry. *Archives of oral biology*. 2019; 104: 7-12. DOI:10.1016/j.archoralbio.2019.05.023.
  40. Sharipov R.A., Omarov M.A., Mulyukov A.R., Dybova A.I., Vyaseleva E.T., Kayumova N.B. et al. Benefits of using the CRISPR-Cas9 system in the modification of genetic disorders. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2023; 41 (3): 3-8. DOI: 10.17116/molgen2023410313.
  41. Coates J. Got teeth? How the oral microbiome and diet affects our oral health and the future of dentistry. 2017. DOI:10.15786/13700440.V1.
  - D., Kelstrup C. D. et al. Quantitative metaproteomics of medieval dental calculus reveals individual oral health status. *Nature communications*. 2018; 9(1): 4744. DOI: 10.1038/s41467-018-07148-3.
  13. Granehall L., Huang K.D., Tett A., Manghi P., Paladin A., O'Sullivan N. et al. Metagenomic analysis of ancient dental calculus reveals unexplored diversity of oral archaeal *Methanobrevibacter*. *Microbiome*. 2021; 9(1): 197. DOI: 10.1186/s40168-021-01132-8.
  14. Velsko I.M., Fellows Yates J.A., Aron F., Hagan R.W., Frantz L.A.F., Loe L. et al. Microbial differences between dental plaque and historic dental calculus are related to oral biofilm maturation stage. *Microbiome*. 2019; 7(1): 102. DOI: 10.1186/s40168-019-0717-3.
  15. Kazarina A., Petersone-Gordina E., Kimsis J., Kuzmicka J., Zayakin P., Griškjans Ž., et.al. The Postmedieval Latvian Oral Microbiome in the Context of Modern Dental Calculus and Modern Dental Plaque Microbial Profiles. *Genes*. 2021; 12(2): 309. DOI: 10.3390/genes12020309.
  16. Kardanova L.V., Tkhasaplizheva M.T., Kardanova L.V., Balkarov A.O. Some aspects of local treatment of chronic inflammatory periodontal diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 6: 1048-54. (in Russian)
  17. Nikitin V.V., Pashkova G.S., Isadzhanyan K.E., Popova V.M., Zhilenkov E.L. Search for safe and effective methods of correcting the balance of microflora in the oral cavity. Analysis of a survey of dentists. *Parodontologiya*. 2014; 2 (71): 36-40. (in Russian)
  18. Pavlovskaya Ya.V., Gioeva Yu.A., Tsarev V.N., Nikolaeva E.N. Diagnostics of the composition of periodontopathogenic microflora in patients requiring orthodontic treatment using the molecular genetic PCR method. *Ortodontiya*. 2013; 4 (64): 6-8. (in Russian)
  19. Kuryakina N.V. Periodontal diseases [Zabolevaniya parodonta]. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2007.
  20. Mackie M., Radini A., Speller C. The Sustainability of Dental Calculus for Archaeological Research. *Archaeology*. 2017; 8: 74-81. DOI:10.11575/PRISM/10231.
  21. Bessa L.J., Botelho J., Machado V., Alves R., Mendes J.J., Managing Oral Health in the Context of Antimicrobial Resistance. *International journal of environmental research and public health*. 2022; 19(24): 16448. DOI: 10.3390/ijerph192416448.
  22. Vishnu R.A., Alamelu S., Arun K.V., Sujitha P., Ganesh P.R. Comparative evaluation of subgingival microbiome in healthy periodontium and gingivitis using next-generation sequencing technology: A case-control study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2022; 26 (3): 224–9. DOI:10.4103/jisp.jisp\_837\_20.
  23. Kanwar I., Sah A., Suresh P. Biofilm-mediated Antibiotic-resistant Oral Bacterial Infections: Mechanism and Combat Strategies.. *Current pharmaceutical design*. 2017; 23 (14): 2084-95. DOI: 10.2174/1381612822666161124154549.
  24. Zhang Y., Li Y., Yang Y., Wang Y., Cao X., Jin Y. et. al. Periodontal and Peri-Implant Microbiome Dysbiosis Is Associated With Alterations in the Microbial Community Structure and Local Stability. *Frontiers in microbiology*. 2022; 12: 785191. DOI: 10.3389/fmicb.2021.785191.
  25. Ballini A., Cantore S., Dipalma G., De Vito D., Saini R., Saini S. R. et. al. Anti-calculus efficacy of Periogen oral rinse in gingivitis patients. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2019; 33 (3): 52.
  26. Mosaddad S.A., Hussain A.; Tebyaniyan H. Green Alternatives as Antimicrobial Agents in Mitigating Periodontal Diseases: A Narrative Review. *Microorganisms*. 2023; 11 (5): 1269. DOI: 10.3390/microorganisms11051269.
  27. Li Q., Luo K., Su Z., Huang F., Wu Y., Zhou F. et al. Dental calculus: A repository of bioinformation indicating diseases and human evolution. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022; 12: 1035324. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1035324.
  28. Vasilenko V.S., Antonova I.N., Semenova Yu.B., Karpovskaya E.B., Shapovalova A.B. Inflammatory periodontal diseases as a cardiovascular risk factor in athletes. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2021; 2: 72-6. (in Russian)
  29. Daneshparvar H., Esfahanizadeh N., Joshaghani S., Goudarzi H., Hajikhani B., Mohammadi S. et al. Examining the Relationship: Porphyromonas gingivalis Presence in Subgingival and Atherosclerotic Plaques of Cadavers. *Archives of Clinical Infectious Diseases*. 2024; 19 (4): e139385. DOI: 10.5812/archid-139385.
  30. Curia M.C., Pignatelli P., D'Antonio D.L., D'Ardes D., Olmastroni E., Scorpiglione L., Cipollone F. et al. Oral Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum Abundance in Subjects in Primary and

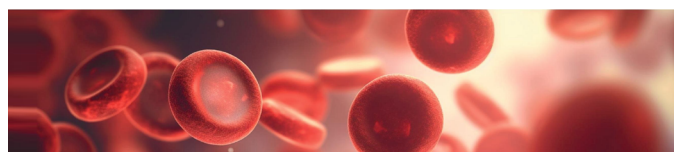


## REFERENCES

1. Putrino A., Marinelli E., Galeotti A., Ferrazzano G. F., Ciribè M., Zaami S. A. Journey into the Evolution of Human Host-Oral Microbiome Relationship through Ancient Dental Calculus: A Scoping Review. *Microorganisms*. 2024; 12 (5): 902. DOI: 10.3390/microorganisms12050902.
2. Innocenti G., Martino M. E., Stellini E., Di Fiore A., Quagliariello A. Dental calculus microbiome correlates with dietary intake. *Molecular oral microbiology*. 2023; 38 (3): 189–97. DOI: 10.1111/omi.12404.
3. Brealey J., Leitão H., Van Der Valk T., Xu W., Bougiouri K., Dalén L. Dental Calculus as a Tool to Study the Evolution of the Mammalian Oral Microbiome. *Molecular Biology and Evolution*. 2020; 37 (10): 3003-22. DOI: 10.1093/molbev/msaa135.
4. Akcali A., Lang N. Dental calculus: the calcified biofilm and its role in disease development. *Periodontology*. 2000. 2018; 76: 109–15. DOI:10.1111/prd.12151.
5. Parajuli A., Gurung G. Giant Dental Calculus Mimicking a Tumor: A Case Report. *Birat Journal of Health Sciences*. 2023; 8 (3): 2198-2200. DOI: 10.62065/bjhs482.
6. Saraiya K., Nadig P., Shah M., Dave D. Dental calculus – An evergrowing heap of periodontal pathogens. *Journal of Integrated Health Sciences*. 2019; 7: 73-4. DOI: 10.4103/jihs.jihs\_21\_19.
7. Toncheva K.D., Korol D.M., Kindiy D.D. Biofilms in dentistry. *Stomatologicheskaya nauka i praktika*. 2015; 5 (10): 36-44. (in Russian)
8. Tawfig A. Dental Calculus Formation among Recurrent Renal Calculi Formers. *International journal of dentistry and oral health*. 2017; 3: 7-12. DOI: 10.25141/2471-657X-2017-1.0007.
9. Fons-Badal C., Fons-Font A., Labaig-Rueda C., Solá-Ruiz F., Selva-Otaolaurruchi E., Agustín-Panadero R. Analysis of Predisposing Factors for Rapid Dental Calculus Formation. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9 (858): 1-7. DOI: 10.3390/jcm9030858.
10. Nasution A., Amatanesia D. Correlation of salivary phosphorous level to dental calculus accumulation on patients of the periodontology installation in dental hospital of USU. *Journal of Physics: Conference Series*. 2018; 1116: 052044. DOI: 10.1088/1742-6596/1116/5/052044.
11. Cvjetinovic A., Ramseier C.A., Salvi G.E., Laugisch O. Chemical additives in toothpastes to inhibit calculus formation. *Swiss dental journal*. 2020; 130 (6): 503–13. DOI: 10.61872/sdj-2020-06-03.
12. Jersie-Christensen R.R., Lanigan L.T., Lyon D., Mackie M., Belström



- Secondary Cardiovascular Prevention, with or without Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Biomedicines*. 2022; 10 (9): 2144. DOI: 10.3390/biomedicines10092144.
31. Thornhill M., Crum A., Rex S., Campbell R., Stone T., Bradburn M. et al. Infective endocarditis following invasive dental procedures: IDEA case-crossover study. *Health technology assessment*. 2022; 26 (28): 1-86. DOI: 10.3310/NEZW6709.
32. Kumar A., Casamassimo P., Kovalchin J., Claman D., Peng J., McDaniel J. et al. The changing profile of infective endocarditis: A multi-year retrospective study for dentists. *International journal of paediatric dentistry*. 2024; 34 (5): 673–9. DOI: 10.1111/ipd.13167.
33. Duval X., Millot S., Chirouze C., Selton-Suty C., Moby V., Tattevin P. et al. Oral Streptococcal Endocarditis, Oral Hygiene Habits, and Recent Dental Procedures: A Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 64: 1678–85. DOI: 10.1093/cid/cix237.
34. Almeida-Santos A., Martins-Mendes D., Gayà-Vidal M., Pérez-Pardal L., Beja-Pereira A. Characterization of the Oral Microbiome of Medicated Type-2 Diabetes Patients. *Frontiers in microbiology*. 2021; 12: 610370. DOI: 10.3389/fmicb.2021.610370.
35. Long J., Cai Q., Steinwandel M., Hargreaves M., Bordenstein S., Blot W. et al. Association of oral microbiome with type 2 diabetes risk. *Journal of Periodontal Research*. 2017; 52: 636–43. DOI: 10.1111/jre.12432.
36. Wu Y.F., Lee W.F., Salamanca E., Yao W.L., Su J.N., Wang S.Y. et al. Oral Microbiota Changes in Elderly Patients, an Indicator of Alzheimer's Disease. *International journal of environmental research and public health*. 2021; 18 (8): 4211. DOI: 10.3390/ijerph18084211.
37. Wan J., Fan H. Oral microbiome and Alzheimer's disease. *Microorganisms*. 2023; 11 (10): 2550. DOI: 10.3390/microorganisms11102550.
38. Kurishchikov A.M., Tikunova N.V., Kabilov M.R. Methods and objects of metagenomic studies. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, Klinicheskaya meditsina*. 2012; 10 (1): 191-201. (in Russian)
39. Belibasakis G., Bostancı N., Marsh P., Zaura E. Applications of the oral microbiome in personalized dentistry. *Archives of oral biology*. 2019; 104: 7-12. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.05.023.
40. Sharipov R.A., Omarov M.A., Mulyukov A.R., Dybova A.I., Vyaseleva E.T., Kayumova N.B. et al. Benefits of using the CRISPR-Cas9 system in the modification of genetic disorders. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2023; 41 (3): 3-8. DOI: 10.17116/molgen2023410313.
41. Coates J. Got teeth? How the oral microbiome and diet affects our oral health and the future of dentistry. 2017. DOI:10.15786/13700440.V1.

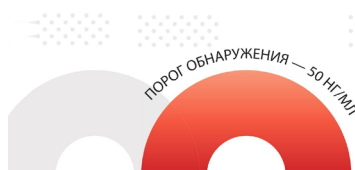
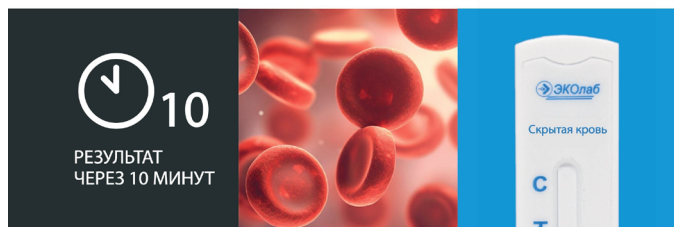


## ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА СКРЫТОЙ КРОВИ

ГЕМОГЛОБИН В ОБРАЗЦЕ КАЛА

ПАТОЛОГИИ ЖКТ

ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ  
НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА



г. Электрогорск  
ул. Буденного, д.1

ekolab.ru

ekolab-sbyt@mail.ru  
8-800-333-33-47



# Спокойствие в каждой капсуле

Успокаивает

Улучшает сон

Снимает  
напряжение



Покупайте  
на маркетплейсах

АО "ЭКОЛАБ"

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

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Тюкавкина С.Ю.<sup>1</sup>, Харсеева Г.Г.<sup>1</sup>, Миронов А.Ю.<sup>2,3</sup>

## ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



<https://elibrary.ru/vxsuoh>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, 344022, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>2</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125212, Москва, Россия

*Несмотря на принимаемые меры инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), во всем мире по-прежнему остаются признанной серьёзной проблемой здравоохранения. Глобальное распространение резистентных к антимикробным препаратам (АМП) штаммов, циркулирующих в медицинских организациях (МО), особенно группы ESKAPE, связанной с самым высоким риском летальных исходов, диктует разработку и использование новых, междисциплинарных подходов к проблеме диагностики и профилактики ИСМП. Рассмотрены особенности и условия возникновения ИСМП, принципы проведения микробиологического мониторинга, результаты которого позволяют расшифровать этиологию ИСМП, выявить госпитальные штаммы, назначить адекватную антимикробную терапию, прогнозировать эпидемиологическую ситуацию. Представлены технологические достижения в области молекулярной генетики, предоставляющие возможность быстрых глобальных исследований микроорганизмов, их таксономического и функционального аннотирования.*

**Ключевые слова:** инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи; госпитальные штаммы; ESKAPE-патогены; микробиологический мониторинг

**Для цитирования:** Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г., Миронов А.Ю. Особенности лабораторной диагностики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(11): 792-803  
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-792-803>  
EDN: VXSUOH

**Для корреспонденции:** Харсеева Галина Георгиевна, д-р мед наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 2, доктор медицинских наук; e-mail: [galinagh@bk.ru](mailto:galinagh@bk.ru), +7(863)250-41-09

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Поступила	16.09.2025
Принята к печати	27.10.2025
Опубликовано	01.11.2025

Tyukavkina S.Y.<sup>1</sup>, Kharseeva G.G.<sup>1</sup>, Mironov A.Yu.<sup>2,3</sup>

## FEATURES OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS (REVIEW OF LITERATURE)

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation;

<sup>2</sup>G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology & microbiology, 125212, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>Federal research and clinical center of specialized medical care & medical technologies FMBA of Russia, 125212, Moscow, Russian Federation

*Despite the measures being taken, Healthcare-Associated Infections (HAI) continue to be a recognized serious public health problem worldwide. The global spread of antimicrobial-resistant strains circulating in medical organizations, especially the ESKAPE group, which is associated with the highest risk of death, dictates the development and use of new, interdisciplinary approaches to the problem of diagnosis and prevention of this group of diseases. The features and conditions of the occurrence of HAI, the principles of microbiological monitoring, the results of which make it possible to decipher the etiology of HAI, identify hospital strains, prescribe adequate antimicrobial therapy, and predict the epidemiological situation, are considered. Technological advances in the field of molecular genetics are presented, providing an opportunity for rapid global studies of microorganisms, their taxonomic and functional annotation.*

**Key words:** Healthcare-Associated Infections; hospital strains; ESKAPE-pathogens; microbiological monitoring

**For citation:** Tyukavkina S.Y., Kharseeva G.G., Mironov A.Yu. features of laboratory diagnostics of healthcare-associated infections (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(11): 792-803 (in Rus.).  
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-792-803>  
EDN: VXSUOH

**For correspondence:** Kharseeva Galina G., Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology № 2 of Federal State Budget Educational Establishment of Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Dr. Sci. (medical); e-mail: [galinagh@bk.ru](mailto:galinagh@bk.ru), +7(863) 250-41-09.

**Information about authors:**

Tyukavkina S.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-9291-2012>;

Kharseeva G.G., <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>;  
Mironov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>.

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

Received 16.09.2025

Accepted 27.10.2025

Published 01.11.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных компонентов, характеризующих «индекс здоровья» нации, является уровень инфекционной заболеваемости в стране. В повседневной практике врачи-клиницисты могут сталкиваться с двумя принципиально разными группами инфекционных болезней, отличающихся условиями инфицирования пациентов:

- инфекции, заражение которыми происходит в естественных условиях жизнедеятельности человека, до оказания медицинской помощи и не связанные с ней («внебольничные», или «домашние»);

- инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) - инфекционные заболевания, поражающие пациента в результате получения медицинских услуг (лечебно-диагностических, профилактических и др.); заболевания сотрудников медицинских учреждений, заразившихся вследствие их профессиональной деятельности.

ИСМП (прежние названия: *внутрибольничные инфекции, нозокомиальные, госпитальные*) – одна из «болезней цивилизации». ИСМП поражают от 7,5 % всех пациентов в странах с высоким уровнем дохода, до 19,1 % в странах с низким и средним уровнем, нанося колоссальный ущерб, как здоровью пострадавших, так и системе здравоохранения, что связано с рядом причин, основными из которых являются [1–3]:

- удлинение времени пребывания больных в стационаре (в три-четыре раза), часто приводящее к развитию хронических форм инфекции, осложнений, иммунодефицитов, требующих длительных курсов антибиотикотерапии;
- снижение результатов лечения основного заболевания;

- рост инвалидизации и смертности (риск летального исхода возрастает в 4-15 раз);

- социальный и психологический ущерб (в т. ч. потеря трудоспособности);

- материальные затраты государства как на лечение ИСМП, так и коррекцию лечения основного заболевания в случае снижения его результативности на фоне ИСМП, на дополнительное время пребывания в стационаре, оплату больничных листов.

По заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ни один тип медицинских организаций (МО) ни в одной стране не может претендовать на то, чтобы быть свободным от риска возникновения ИСМП. В Глобальном докладе по профилактике и контролю инфекций ВОЗ, опубликованному в 2022 году, отмечено, что из каждых 100 пациентов в МО неотложной помощи 7 пациентов в странах с высоким уровнем дохода и 15 пациентов в странах с низким и средним уровнем дохода заражаются по крайней мере одной ИСМП во время пребывания в стационаре<sup>1</sup>.

В России ежегодно регистрируется до 30 тыс. случа-

ев ИСМП – в среднем 0,8 на 1 тыс. пациентов. При этом частота может иметь широкий диапазон (от 0,1 до 290 на 1 тыс. пациентов) в зависимости от профиля МО/отделения, исходной тяжести состояния пациентов, уровня инвазивности применяемых медицинских технологий и др. От ИСМП умирает каждый 17-й госпитализированный пациент, ущерб для здравоохранения с 2000 по 2023 годы может оцениваться в 300-500 млрд. руб. По мнению большинства специалистов во всем мире, ИСМП – скрытая и сложная проблема и уровень фактической заболеваемости ИСМП значительно превышает данные официальной статистической отчетности, а глобальное бремя остается неизвестным. В РФ истинная частота ИСМП может составлять не менее 2–2,5 млн. человек в год. Сложившаяся ситуация «недоучета» обусловлена, прежде всего, недостаточным уровнем проводимой диагностики, в том числе дифференциальной, и соответственно неполной регистрацией всех случаев ИСМП, возможным преднамеренным сокрытием случаев ИСМП под другими диагнозами, в связи с чем, ни одна МО и ни одна страна в мире на данный момент не могут предоставить достоверные данные об истинной заболеваемости и соответственно материальном ущербе [4, 5].

По месту получения медицинских услуг ИСМП подразделяют на 3 группы [6, 7]:

- ИСМП в госпитальных условиях, то есть возникающие в период госпитализации в МО (аналог термина на *англ.* – Healthcare associated infections in hospitals, Hospitalacquired infections (HAIs). К таким МО относят:

- лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) стационарного типа (больницы, клиники, госпитали, диспансеры, санаторно-курортные учреждения);

- учреждения родовспоможения (родильные дома).

ИСМП в амбулаторно-поликлинических условиях: поликлиники, амбулатории, диспансеры, медицинские части, подстанции скорой помощи, осуществляющие транспортировку пациента, фельдшерско-акушерские пункты, медицинские диагностические центры.

ИСМП в других организациях или других условиях, связанных с оказанием медицинской помощи: хосписы, приюты, при оказании медицинской помощи на улице, на дому, в образовательных учреждениях, на этапе транспортировки пациента в учреждение здравоохранения и т. п.

ИСМП, возникающие в период госпитализации в МО по механизму инфицирования подразделяются на:

- ИСМП, развивающиеся при заносе возбудителя инфекции в организм человека из внешнего источника:
- истинный госпитализм (60% случаев из всех ИСМП);

- экзогенные ИСМП;

- ИСМП, развивающиеся без участия факторов передачи, при активизации и распространении собствен-

<sup>1</sup>Global report on infection prevention and control 2022. Geneva: World Health Organization. 148 p.

ной микрофлоры – эндогенные ИСМП (10 %) (рис. 1).

**ИСМП в госпитальных условиях.** В зависимости от профиля отделения МО имеются специфичные факторы риска развития ИСМП, связанные с использованием различных медицинских технологий, средней длительностью пребывания пациентов, контингентами пациентов, которые могут быть наиболее восприимчивыми к патогенам ИСМП (новорожденные дети, пожилые люди, пациенты с хроническими заболеваниями). Эти факторы обуславливают значительные колебания инцидентности ИСМП в различных отделениях МО. Среди профилей отделений, в которых наиболее часто развиваются госпитальные ИСМП, лидирующую позицию занимают отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где регистрируется от 9 до 37 % случаев среди всех поступивших в ОРИТ, с общим коэффициентом смертности 12–80 %. Пациенты, поступающие в ОРИТ, одновременно являются и потенциальным источником патогенов ИСМП, и субъектом инфицирования. Они подвергается огромному количеству инвазивных воздействий, риску развития иммунодефицитов, пролежней, возникновения гиперчувствительности к лекарствам и др. Пациенты ОРИТ очень уязвимы к инфицированию различными патогенами, что обуславливает высокий риск возникновения ИСМП (в 5–10 раз выше, чем у больных в отделениях общего профиля) [8, 9]. Среди стационаров первое-второе ранговые места (в зависимости от региона) в России занимают родовспомогательные и хирургические МО. Высокий рейтинг стабильно сохраняют психоневрологические, детские, ожоговые, нефро- и урологические, противотуберкулезные МО [10, 11].

Патогенами ИСМП может быть широкий спектр бактерий и вирусов, грибы (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.* и др.), простейшие (*Cryptosporidium spp.*, *Pneumocystis carinii* и др.), эктопаразиты (*Pediculus spp.*; *Sarcoptes scabiei* и др.). Источником возбудителей ИСМП являются пациенты, медицинский персонал, окружающая среда, медицинские изделия [12].

Межпопуляционные процессы, складывающиеся в МО, значительно отличаются от таковых в природе. ИСМП в условиях госпитальной искусственной экосистемы наиболее часто связаны с попаданием в организм пациента или персонала госпитальных штаммов или возбудителей парентеральных инфекций, проникающих в кровь при манипуляциях (вирусы гепатитов В, С, D, ВИЧ и др.) [13, 14].

«Госпитальные» штаммы – микроорганизмы, колонизирующие все биотопы в стационаре (носоглотку, дыхательные пути, кожу, кишечник пациентов и персонала, предметы окружающей среды) и длительно выживающие в них. Они максимально адаптированы к условиям МО, приводят к снижению видового и внутривидового разнообразия циркулирующих в госпитальных условиях микроорганизмов, в результате чего появляются доминирующие госпитальные клоны, вы-

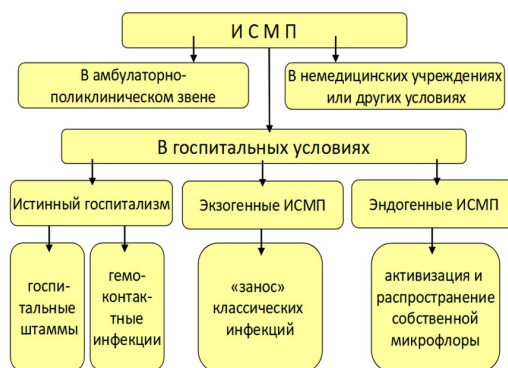


Рис. 1. Классификация ИСМП по месту возникновения и механизму инфицирования

тесняющие другие, менее адаптированные виды, из больничной среды. Коэффициент разнообразия (видового разнообразия, разнообразия резистенс-типов и т. д.) менее 0,4 свидетельствует о сформировавшемся госпитальном штамме (рассчитывается как отношение числа микроорганизмов данного вида или типа к общему числу всех видов микроорганизмов, выделенных из разных источников) [15, 16].

Госпитальные штаммы часто представлены условно-патогенными микроорганизмами (УПМ), обладающими рядом важных отличий:

- способность к длительной персистенции на объектах внешней среды;
- повышенная вирулентность, в том числе агрессивность;
- высокая пластичность генома (основное направление – приобретение устойчивости к антимикробным препаратам (АМП));
- устойчивость к АМП (антибиотикам, антисептикам, дезинфицирующим средствам);
- постоянная циркуляция среди больных и персонала.

Наиболее значимые и часто встречающиеся в настоящее время госпитальные штаммы, среди которых высок процент штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и панрезистентные штаммы, объединены термином *ESKAPE* – аббревиатура, образованная названиями видов возбудителей: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* Они устойчивы к клинически важным АМП – цефалоспорином, карбапенемам, гликопептидам, фторхинолонам, аминогликозидам. Несмотря на их распространенность в МО, исследования показали, что для патогенов *ESKAPE* существует обширный источник субстратов – они могут быть выделены из окружающей среды, включая почву, места захоронения отходов, пляжный песок, сточные воды, продукты питания и рыболовческие фермы, от различных животных [17–19].

Особо резистентные, эпидемиологически значимые штаммы часто вызывают тяжелые генерализованные формы ИСМП:

- метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA);
- *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*, устойчивые к гликопептидам (ванкомицин-резистентные *Enterococcus*, VRE);
- *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия и устойчивые к карбапенемам;
- *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, устойчивые к карбапенемам;
- штаммы, несущие гены группы *mcr* (устойчивость к колистину).

Проблемными патогенами ИСМП являются анаэробные бактерии, грибы рода *Candida*, в том числе *C. auris* – эмерджентный патоген, вызывающий тяжелые микозы с летальностью до 60 %. В ОРИТ, сердечно-со-



Таблица 1

Патогены ИСМП с высокой степенью устойчивости к АМП

Категория приоритетности	Виды бактерий	Устойчивость к АМП
Критически высокий уровень	<i>Acinetobacter baumannii</i>	карбапенемы
	<i>Enterobacteriaceae</i>	карбапенемы
	<i>Enterobacteriaceae</i>	цефалоспорины 3 поколения
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	рифампицин
Высокий уровень	<i>Salmonella typhi</i>	фторхинолоны
	<i>Non-typhoidal Salmonella</i>	фторхинолоны
	<i>Enterococcus faecium</i>	ванкомицин
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	карбапенемы
	<i>Shigella spp.</i>	фторхинолоны
Средний уровень	<i>Streptococcus group A</i>	макролиды
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	макролиды
	<i>Haemophilus influenzae</i>	ампициллин
	<i>Streptococcus group B</i>	пенициллины

Таблица 2

Преобладающий спектр патогенов ИСМП в отделениях различного профиля

Профиль МО/отделения	Преобладающий спектр патогенов ИСМП
ожоговые, акушерские, травматологические	стафилококки
нефро- и урологические	энтеробактерии ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> ); <i>P. aeruginosa</i> ; <i>Enterococcus</i>
эндоскопические	<i>Helicobacter pylori</i>
стоматологические	анаэробы
хирургические, травматологические	ESKAPE, KOC: <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. warneri</i> , <i>S. hominis</i> ; <i>Bacteroides fragilis</i>

судистой хирургии, нейрохирургии, травматологии в последние годы, помимо ESKAPE, часто выявляются коагулазонегативные стафилококки (KOC): *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. hominis*, и бактерии рода *Bacteroides* [20–22].

Проблема резистентности госпитальных штаммов к АМП, особенно при наличии МЛУ, входит в топ 10 наивысших угроз для мирового здравоохранения, что создает серьезные трудности в лечении, способствует росту ущерба от ИСМП. Длительность и малая эффективность курсов антибиотикотерапии приводит к возникновению хронических форм инфекций, развитию иммунодефицитов, высокому проценту осложнений, инвалидизации, потере трудоспособности и даже смерти пациентов [23, 24].

17 мая 2024 года ВОЗ опубликовала обновленный Список приоритетных бактериальных патогенов (BPPL) 2024 года – перечень «приоритетных патогенов», устойчивых к действию АМП и представляющих наибольшую угрозу для здоровья населения. В него включено 15 семейств (более раннее издание 2017 г. включало 12 представителей), у которых сформировалась устойчивость к действию широкого ряда АМП, в том числе карбапенемы и цефалоспорины третьего поколения. Эти группы АМП до недавнего времени считались наиболее эффективными при лечении бактериальных инфекций с МЛУ возбудителей. По данным ВОЗ патогены разделены на три группы: критического, высокого и среднего уровня приоритетности (табл. 1). Из списка 2024 года удалены пять комбинаций патоген-АМП, входивших в список 2017 года, и добавлены четыре новые комбинации [25, 26].

Скорость формирования госпитальных штаммов зависит от вида возбудителя, его устойчивости к дезинфектантам, антисептикам, АМП, интенсивности циркуляции между пациентами и внешней средой и др. Наиболее быстрое формирование таких штаммов и высокая скорость колонизации зафиксированы у *P. aeruginosa* (28 дней), медленнее этот процесс происходит у *S. aureus* (в среднем 93 дня).

Спектр циркулирующих патогенов ИСМП часто зависит от профиля МО (табл. 2) [13, 27].

Госпитальные штаммы могут быть представлены облигатно-патогенными микроорганизмами, хорошо выживающими во внешней среде (род *Salmonella*, *Shigella*, *Mycobacterium tuberculosis* и др.).

Возбудители гемоконтактных ИСМП являются облигатными паразитами, патогенность которых проявляется в условиях стационара при широком применении инвазивных лечебно-диагностических и профилактических манипуляций. Типичными представителями являются вирусы гепатитов В, С, D, ВИЧ и др. Для таких ИСМП характерен длительный инкубационный период.

Вирусный гепатит В – одно из самых опасных и распространенных профессиональных заболеваний медицинских работников, особенно среднего медицинского

персонала. Частыми причинами инфицирования является возникновение аварийных ситуаций, производственный травматизм с экспозицией крови при обращении с колюще-режущими инструментами, несоблюдение протокола проведения процедуры, малый стаж работы сотрудников, отсутствие вакцинации [28, 29].

В распространении госпитальных ИСМП решающее значение имеет искусственный механизм передачи, возникший в связи с лечебно-профилактической деятельностью человека при оказании медицинской помощи. Основными путями передачи в рамках искусственного механизма являются парентеральный и контактный, основными факторами передачи возбудителя инфекции – инфицированные медицинские изделия, руки и выделения персонала/пациентов.

Парентеральный путь передачи реализуется при непосредственном проникновении возбудителя в кровь или биологические жидкости восприимчивого лица с инфицированными факторами передачи после преодоления кожных покровов или слизистых оболочек. Контактный путь передачи реализуется при непосредственном контакте одного человека с другим, без контаминации промежуточного объекта (при попадании биологических жидкостей инфицированного пациента на слизистые оболочки или поврежденную кожу медицинского работника и других пациентов, даже при наличии микротравм) [1, 3, 30].

Факторами передачи возбудителя инфекции при искусственном механизме являются<sup>2</sup> [1, 3, 31]:

– инфицированные медицинские изделия:

– лечебные средства, предназначенные для парентерального введения: кровь, препараты крови, растворы для инъекций и инфузий, порошки и лиофилизаты для приготовления лекарственных препаратов для инъекций или инфузий, иммунобиологические препараты, имплантаты и др.;

– инструменты, приборы, перевязочный, шовный материалы и др., используемые при инвазивных манипуляциях, в том числе обра-

ботке раневой и ожоговой поверхностей;

– руки и выделения персонала/пациентов;

– биологические жидкости персонала/пациентов (рис. 2).

В зависимости от вида медицинской технологии, использованной при оказании медицинской помощи, выделяют:

– ИСМП, обусловленные проведением медицинских процедур (оперативные вмешательства, гемотрансфузии, гемодиализ, инъекции, забор крови, обработка ран, оказание стоматологической и гинекологической помощи, проведение лабораторных исследований);

– ИСМП, связанные с использованием медицинских устройств: катетер-ассоциированный сепсис при катеризация мочевого пузыря и сосудов, пневмонии и инфекции кровотока при использовании прибора ЭКМО (экстракорпоральная мембранная оксигенация), вентилятор-ассоциированная пневмония при искусственной вентиляции легких (ВАП) и др.

Одной из тенденций влияния медицинских технологий на эпидемический процесс ИСМП является интенсификация хирургических методов лечения на фоне снижения их агрессии (применение эндоскопической техники или малоинвазивных методов), рост имплантируемых материалов и устройств, трансплантаций органов и тканей [4, 9, 14].

Госпитальные штаммы могут распространяться не только с помощью искусственного механизма, но и естественными механизмами и путями передачи, особенно контактно-бытовым путем, поскольку на объектах внешней среды, предметах обихода могут формироваться вторичные, эпидемически опасные резервуары возбудителей ИСМП, в которых микроорганизмы выживают и размножаются длительное время (питьевые растворы, кремы для рук, вода в вазах для цветов, сливы раковин, увлажнители кондиционеров, душевые установки, вентиляционные шахты, дезинфицирующие средства и т. д.). Наиболее важным и распространенным

## Основные факторы передачи при искусственном

### механизме

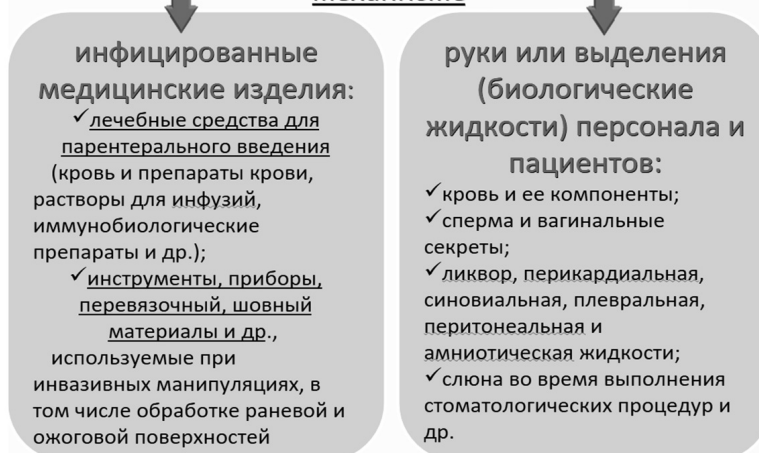


Рис. 2. Факторы передачи возбудителей ИСМП в рамках искусственного механизма

фактором передачи при контактно-бытовом пути являются руки медицинского персонала, особенно среднего звена<sup>3</sup> [20, 32].

Клинические (нозологические) группы ИСМП (с кодами по МКБ-10), подлежащие регистрации, указаны в Приказе Министерства здравоохранения РФ № 1108н<sup>4</sup>:

– вызванные УПМ – инфекции области хирургического вмешательства, органов дыхания, мочевыводящих путей, связанные с инфузией, катетер-

ассоциированные инфекции кровотока, ГСИ новорожденных и родильниц;

– вызванные патогенными микроорганизмами – острые кишечные инфекции, в том числе сальмонеллезные инфекции, острые вирусные гепатиты А, Е; воздушно-капельные инфекции в том числе корь; туберкулез впервые выявленный, активные формы; ВИЧ-инфекция; вирусные гепатиты В и С, COVID-19, пневмонии и другие инфекционные заболевания; носительство возбудителей инфекционных заболеваний.

Наиболее частыми клиническими формами госпитальных ИСМП в мировой практике являются инфекции мочевыводящих путей (35 %), инфекции области хирургического вмешательства (25 %), нозокомиальные пневмонии (10 %), сепсис новорожденных, катетер-ассоциированные инфекции кровотока (10 %). В РФ, согласно официальным данным, до пандемии COVID-19 в период с 2015 по 2019 год наибольшее значение по среднему значению удельного веса имели инфекции нижних дыхательных путей, в том числе нозокомиальные пневмонии (26,8 %). Нозокомиальные пневмонии характеризуются тяжелым течением, осложненным почечной и полиорганной недостаточностью, высокой летальностью, являются основной причиной смертности от ИСМП. Они увеличивает продолжительность пребывания пациентов в стационаре в среднем на 22 дня. В их этиологической структуре преобладают ESKAPE-патогены, *E. coli*, реже встречаются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Достаточно частой формой является ВАП, развивающаяся за счет скопления в области манжеты

<sup>3</sup>СанПин 3.3686-21 Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней, а также к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий: Санитарные правила: утв. Главным государственным санитарным врачом РФ от 28.01.2021 г. М.: ЦЕНТРМАГ, 2023. 1056 с. SP 3.3686-21

<sup>4</sup>Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 ноября 2021 года № 1108н «Об утверждении порядка проведения профилактических мероприятий, выявления и регистрации в медицинской организации случаев возникновения инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, номенклатуры инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, подлежащих выявлению и регистрации в медицинской организации». Available at: [www.pravo.gov.ru](http://www.pravo.gov.ru), 31.12.2021, № 0001202112310011

<sup>2</sup> МР 3.1.0346-24 Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях: Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26.04.2024). М.: Роспотребнадзор, 2024. 33 с.

эндотрахеальной трубки секрета, инфицированного госпитальными штаммами, формирующими биопленки на ее внутренней поверхности, нарушения целостности эпителиальной выстилки трахеи пациента и затрудняя отделение бронхиального секрета [11, 33, 34].

На протяжении последних лет наибольший удельный вес нозологических форм ИСМП в РФ сместился на инфекции области хирургического вмешательства и ГСИ новорожденных и родильниц. Вместе с этим отмечается существенный недоучет инфекций мочевыводящих путей [2, 11].

Симптомы ИСМП могут впервые появиться не только во время пребывания в МО (развиваются обычно не ранее, чем через 48 ч. от момента госпитализации или оказания медицинских услуг, при ГСИ новорожденных – до 72 ч.), но и после выписки из него, поскольку каждое инфекционное заболевание имеет инкубационный период. Наиболее вероятный временной критерий при пневмониях – не более 14 дней после выписки, для ГСИ после оперативного вмешательства и генерализованных форм (сепсис, гематогенный остеомиелит, менингит) у новорожденных – до 30 дней, ГСИ у родильниц – в течение 30 дней после родов, при наличии имплантата в месте операции – год и более. Некоторые ситуации, при которых симптомы инфекции возникают в момент нахождения пациента в медицинском учреждении, не могут быть отнесены к ИСМП, если инфицирование не связано с проведением лечебной, диагностической или профилактической помощи:

- поступление в МО пациента в инкубационном периоде инфекционной болезни;
- интранатальное заражение новорожденных при прохождении инфицированных родовых путей матери, при заглатывании околоплодных вод;
- в случаях, когда инфекционное осложнение является закономерным следствием основного заболевания;
- в случае обострения хронического инфекционного заболевания, имевшегося у пациента при госпитализации или обращении за оказанием медицинской помощи.

**Экзо- и эндогенные ИСМП в госпитальных условиях.** Особую группу ИСМП, поражающих пациентов стационаров, составляют экзогенные и эндогенные инфекции. Экзогенные инфекции связаны с возбудителями «классических инфекционных болезней», случайно попадающих в МО и распространяющихся естественными механизмами и путями передачи (при «заносе» возбудителя инфекции в МО):

- от окружающих лиц, больных «классическими» (традиционными) инфекционными болезнями, и находящимися в МО, в том числе родственников, навещающих пациентов или ухаживающих за ними;
- через лекарственные формы;
- через систему общественного питания.

Они могут иметь преимущественно воздушно-капельный путь передачи (грипп, ОРВИ, корь, краснуха, эпидемический паротит, дифтерия, туберкулез и др.) или относиться к группе кишечных (негоспитальный сальмонеллез, шигеллез, гепатит А, ротавирусная инфекция и др.). Многочисленные вспышки энтеровирусных (неполио) инфекций, вызванных *Enterovirus A* (EV-A71), В (эховирусы 11, 17, 18, 30, 31, 33, Коксаки А<sub>9</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>), D (EV-D68) часто регистрируются в аку-

шерских МО и отделениях для новорожденных. Ярким примером вспышек экзогенных инфекций, развивающихся в госпитальных условиях, стали пики заболеваемости ИСМП в 2020–2022 гг., связанные с пандемией COVID-19, когда в структуре ИСМП в РФ от 77,26 до 84,17 % приходилось на новую коронавирусную инфекцию [35–37].

Эндогенные ИСМП развиваются без участия факторов передачи, поскольку возбудитель инфекции изначально локализуется в организме человека:

- при активизации возбудителя инфекции в хроническом очаге на фоне иммунодефицита, развившегося в процессе пребывания в МО;
- при распространении нормальной микрофлоры в момент проведения инвазивных медицинских манипуляций;
- при проникновении микроорганизмов из кишечника в кровеносное русло и др.

Для ИСМП характерны следующие современные тенденции:

- снижение частоты экзогенного инфицирования и рост инфекций, вызванных формированием госпитальных штаммов;
- рост частоты внутриутробного инфицирования новорожденных детей;
- возможность выхаживания новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела;
- интенсификация хирургических методов лечения на фоне снижения их агрессии;
- рост имплантируемых материалов и устройств, трансплантаций органов и тканей;
- распространение возбудителей ИСМП с высоким эпидемическим потенциалом: мульти-, экстремально и панрезистентных к АМП клонов, микроорганизмов с высокой экологической толерантностью к неблагоприятным факторам окружающей среды и набором факторов патогенности;
- рост частоты вирусных инфекций с фекально-оральным механизмом передачи;
- интенсивное использование инвазивных методов лечения с применением имплантов [4, 25].

**Особенности клинических лабораторной диагностики ИСМП.** В РФ случаи ИСМП пациентов и медработников подлежат обязательной регистрации в [33, 38].

Диагноз ИСМП устанавливается на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Для этого создается комиссия во главе с руководителем МО или его заместителем; врачи и медсестры проходят дополнительное обучение по вопросам расследования случаев ИСМП не реже одного раза в три года в объеме не менее 36 часов.

Основа лабораторных исследований – проведение микробиологического мониторинга в клиничко-диагностических лабораториях. Повышению эффективности диагностического процесса способствуют разработанные за последние несколько лет нормативные документы<sup>5</sup>. В них описаны рекомендуемые штатные

<sup>5</sup>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 Российской Федерации на период до 2030 г. Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72116668/>



нормативы лаборатории (заведующий и специалисты – врач клинической лабораторной диагностики, врач-лабораторный генетик, врач-медицинский микробиолог, врач-бактериолог), функции, оснащение современным оборудованием (в зависимости от одного из трех уровней мощности), проведение преаналитического и аналитического этапов лабораторного исследования.

Для направления материала на лабораторное исследование лечащий врач (фельдшер, акушерка) делает запись в листе назначений о виде необходимого микробиологического исследования, основанного на предварительном диагнозе клинициста. Выбор аналита зависит от локализации возбудителя инфекции на данном этапе патогенеза и доступности его взятия с минимальной травматичностью для пациента.

Правильная техника взятия и транспортировки аналита от обследуемого – важное условие, обеспечивающее достоверность получаемых результатов. Основными общими требованиями к взятию клинических образцов является получение аналита<sup>6</sup>:

- достаточное количество для проведения исследования и его повторения в случае необходимости;
- по возможности, в начальном периоде болезни, до начала антибактериальной терапии, в случае ее применения – через определенный промежуток времени, необходимый для выведения АМП из организма;
- непосредственно из очага инфекции или отделяемого, сообщающегося с очагом;
- во время наибольшего содержания в материале возбудителя инфекции, учитывая патогенез инфекции;
- в асептических условиях, с помещением материала в стерильные, герметически закрывающиеся емкости (предупреждение контаминации микробиотой обследуемого и микрофлорой окружающей среды);
- с предотвращением попадания в материал АМП, контакта с металлами, обладающими олигодинамическим свойством, с ватой, содержащей свободные жирные кислоты;
- с соблюдением техники безопасности, как при работе с патогенными биологическими агентами, во избежание заражения персонала.

Микробиологической лабораторией осуществляется проведение [39–41]:

- микробиологических клинических исследований
- культуральные исследования биологического материала от пациентов с видовой идентификацией выделенных чистых культур микроорганизмов и определение чувствительности выделенных штаммов к АМП доступными методами (диско-диффузионный метод, Е-тест, метод серийных разведений и др.) и, по показаниям, к дезинфицирующим средствам;
- санитарно-бактериологических исследований, включающих оценку микробной обсемененности объектов внешней (больничной) среды, бактериологический контроль эффективности обработки рук и медицинской одежды персонала, контроль стерильности медицинских изделий и лекарственных форм;
- выявление на абиотических поверхностях биопленок, индикация и деструкция их матрикса с последующим выявлением свободноживущих микроорганизмов.

Устойчивые к АМП ESCAPE-патогены, штаммы, продуцирующие карбапенемазы, направляется в референс-центры.

Молекулярно-биологические и протеомные технологии являются важным эпидемиологическим трендом и используются в дополнение к культуральным методам исследования. Они основываются на детекции нуклеиновых кислот микроорганизмов (с применением или без применения амплификационных технологий), определении наличия, размера и нуклеотидного состава различных элементов генома и позволяют провести:

- внутривидовое типирование и определение генетической (клональной) общности штаммов микроорганизмов, выделенных от пациентов и внешней среды;
- выявление маркеров антимикробной резистентности, в том числе непосредственно в биологическом материале, оперативная корректировка схемы антибиотикотерапии;
- выявление штаммов с необычными биологическими свойствами, с высокой вирулентностью.

В ходе проведения микробиологического мониторинга возбудителей ИСМП осуществляется:

- этиологическая расшифровка ИСМП у пациентов и медицинского персонала, внутривидовая идентификация (типирование) возбудителей ИСМП;
- исследование объектов больничной среды на наличие госпитальных штаммов;
- выявление штаммов, получивших приоритетное распространение;
- определение чувствительности выделенных штаммов микроорганизмов к АМП;
- контроль качества антимикробных мероприятий (дезинфекции, стерилизации, антисептики), проводимых в МО;
- контроль качества микробиологических исследований;
- статистический анализ результатов исследований, создание и ведение баз данных о возбудителях ИСМП.

Для выявления и установления принадлежности штамма возбудителя к госпитальному, необходимо использовать комплекс микробиологических критериев:

- установление фенотипической и генотипической идентичности штаммов возбудителя, выделенных из различных источников (например, от группы пострадавших, от больного и из внешней среды или медицинского изделия);
- выявление циркуляции этого возбудителя среди пациентов;
- наличие дополнительных (вариабельных) критериев – факторов патогенности, антибиотикорезистентности, резистентности к дезинфектантам и антисептикам, повышенной адгезивности и др.; они могут отсутствовать или присутствовать по одному, а также в комплексе.

Типирование используют с целью идентификации, как госпитальных штаммов, так и штаммов, занесенных в МО, верификации случаев внутрибольничного инфицирования, выявления вероятного источника возбудителя инфекции и факторов передачи при эпидемических вспышках и в рутинной практике.

Наиболее часто в лабораториях проводят определение фенотипических эпидемиологических маркеров микроорганизмов по доступным стандартным методикам:

<sup>6</sup> ГОСТ Р 59787-2021 Лаборатории медицинские. Требования к взятию, транспортированию, получению и обработке биологического материала. М: Российский институт стандартизации, 2021. 36 с.

Таблица 3

Генетические маркеры устойчивости к АМП с учетом видов микроорганизмов

Выявленный микроорганизм	Исследуемые генетические маркеры
<i>Acinetobacter spp.</i>	гены карбапенемаз групп ОХА-23-подобных
	гены карбапенемаз групп ОХА-40-подобных
	гены карбапенемаз групп ОХА-58-подобных
	ДНК генов металло-β-лактамаз группы NDM
	ДНК генов БЛРС группы CTX-M
<i>Enterococcus spp.</i>	другие β-лактамазы
	vanA/vanB
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ДНК генов металло-β-лактамаз группы VIM
	ДНК генов металло-β-лактамаз группы NDM
	ДНК генов карбапенемаз группы KPC
	ДНК генов карбапенемаз группы ОХА-48-подобных
	ДНК генов БЛРС группы CTX-M
<i>Staphylococcus spp.</i>	другие β-лактамазы
	mecA; vanA/vanB
Бактерии порядка <i>Enterobacterales</i> , включая <i>Klebsiella spp.</i>	ДНК генов БЛРС группы CTX-M
	ДНК генов карбапенемаз группы KPC
<i>Enterobacter spp.</i>	ДНК генов карбапенемаз группы ОХА-48-подобных
<i>Escherichia spp.</i>	ДНК генов металло-β-лактамаз группы VIM
<i>Proteus spp.</i>	ДНК генов металло-β-лактамаз группы NDM
	ДНК генов группы mcr

**Примечание:** перечень генетических маркеров устойчивости к АМП с учетом видов микроорганизмов может быть расширен<sup>8</sup>.

- способность утилизировать или использовать в качестве субстрата определенные питательные вещества (биотипирование);
- особенности антигенной структуры (серотипирование, иммуноблоттинг);
- чувствительность к бактериофагам (фаготипирование);
- чувствительность к бактериоцинам (бактериоцинтипирование);
- чувствительность к АМП (антибиотикограмма).

Выявление дополнительных фенотипических биомаркеров, связанных с проявлением вирулентных свойств у ряда микроорганизмов (ферменты патогенности, ферменты устойчивости к АМП), позволяет изучить механизмы изменчивости патогенного потенциала штаммов при оценке микробиологического риска возникновения ИСМП.

Генотипическими эпидмаркерами бактерий может служить хромосомная или рибосомальная ДНК, фрагменты амплифицированных или рестрицированных ДНК, рибосомальные внутренние транскрибируемые спейсеры, гены резистентности к АМП (хромосомные, плазмидные, локализованные на транспозонах) и др. При одно- или мультилокусном секвенировании устанавливают сиквенс-типы вида (последовательность нуклеотидов определённого набора генов (локусов). Метод масс-спектрометрии MALDI-ToF (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с время-пролетным разделением ионов) может быть использован для генотипирования единичных нуклеотидных полиморфизмов, когда в масс-спектре олигонуклеотидов наблюдаются сигналы, соответствующие его молекулярной массе. Программное обеспечение современных приборов позволяет автоматически искать пики ионов, принадлежащих определённому олигонуклеотиду, и вычислять его массу. Существует технология, сочетающая ПЦР и масс-спектрометрию: после амплификации геномных фрагментов проводят автоматизированный масс-спектрометрический анализ продуктов амплификации (реакция минисеквенирования штаммов), позволяющий в масс-спектре олигонуклеотидов наблюдать сигналы, соответствующие продуктам полимеразной дестройки олигонуклеотидов [42, 43]. Перспективным направлением является технология Luminex xMAP (метод мультиплексного анализа), основанная на проточной цитофлуориметрии микросфер из полистирола, маркированных красными и инфракрасными флуорофорами, лазерной детекции и цифровой обработке сигнала для определения в биологическом образце сразу нескольких различных биомолекул одного класса (ДНК, РНК или белков) [44].

Доступным методом, позволяющим проводить генотипирование, стала ПЦР Real-time (ПЦР-РВ). С помощью ПЦР-РВ удалось установить эпидемиологическую связь циркулирующих в определенной МО микроорганизмов, в частности *S. aureus* и КОС, выявив гены металло-β-лактамазы и других карбапенемаз в образцах от сотрудников и с объектов внутрибольничной среды [45].

Входят в практику и более сложные способы генотипирования. Для осуществления Плана мероприятий на 2019–2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентно-

сти в Российской Федерации на период до 2030 г. на базе ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора в рамках широкомасштабного исследования использован метод секвенирования третьего поколения. Он позволил выявить сиквенс-типы госпитальных штаммов, циркулирующих в МО, имеющих генетические детерминанты лекарственной устойчивости (к нескольким классам АМП) и гипервирулентности, их гетерогенность в пределах вида<sup>7</sup> [4].

Учитывая важное значение геномного надзора за циркулирующими патогенами для прогноза развития ситуации в МО, составлены рекомендации по выявлению конкретных генетических маркеров у эпидемиологически значимых видов (табл. 3).

Полноценное микробиологическое исследование при расследовании случаев ИСМП предполагает использование сочетания двух или более методов:

- культуральное исследование (выделение чистой культуры и ее идентификация на соответствующих питательных средах или с использованием автоматизированного метода (в баканализаторах));
- молекулярно-генетического (ПЦР-РВ, таргетное секвенирование); протеомного (матрично-активирован-

<sup>7</sup> 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 Российской Федерации на период до 2030 г. Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72116668/>

<sup>8</sup> МР 3.1.0346-24 Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях: Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26.04.2024). М.: Роспотребнадзор, 2024. 33 с.

ная лазерная десорбция/ионизация MALDI-ToF) [46].

В рутинной работе микробиологических лабораторий возникает ряд трудностей:

- ограниченные возможности внутривидового типирования штаммов микроорганизмов, включая генотипирование, поскольку материально-техническое оснащение многих лабораторий пока не позволяет внедрить дорогостоящие методы, такие как ПЦР-PB, таргетное секвенирование, MALDI-ToF и др.;

- несовершенство нормативной документации, в т. ч. отсутствие стандартов и алгоритмов клинической лабораторной диагностики по целому ряду инфекций;

- ИСМП, вызванные ассоциациями микроорганизмов;

- формирование микробных биопленок на биотических и абиотических поверхностях, затрудняющих извлечение микроорганизмов для анализа.

Важной проблемой является направление на бактериологическое исследование биоматериала только от пациентов с наиболее сложными формами гнойно-септических инфекций, что связано с экономическими трудностями и отсутствием во многих МО собственных бактериологических лабораторий. Такому положению способствует наличие медико-экономических стандартов, допускающих назначение АМП без предварительного определения антибиотикорезистентности штамма, поэтому в современной эпидемиологической практике диагноз ИСМП часто выставляется без учета результатов бактериологических исследований [7].

Согласно Национальной Концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи совершенствование лабораторной диагностики и мониторинга возбудителей ИСМП предусматривает:

- оптимизацию перечня показаний для микробиологического исследования клинического материала и объектов больничной среды;

- включение методов микробиологической диагностики в стандарты оказания медицинской помощи;

- развитие сети микробиологических лабораторий МО;

- оснащение лабораторий, участвующих в этиологической расшифровке и мониторинге возбудителей ИСМП, современным лабораторным оборудованием, диагностическими системами;

- оптимизацию системы взятия и доставки образцов биологического материала в лабораторию;

- совершенствование и унификацию методов выделения и идентификации возбудителей ИСМП;

- разработку и внедрение экспресс-методов микробиологической диагностики ИСМП;

- расшифровку генома актуальных возбудителей ИСМП, циркулирующих в МО;

- обеспечение преемственности между этиологической расшифровкой ИСМП и клинической интерпретацией полученных результатов;

- создание референс-лабораторий, обеспечивающих методическую и консультативную помощь лабораториям МО, контроль качества исследований, проводимых в МО, проведение дорогостоящих и технически сложных исследований, включая молекулярно-генетическое типирование [47].

**Профилактика ИСМП.** Доктрина профилактики ИСМП представляет собой декларацию о политике государства в области эпидемиологической безопасности медицинской помощи. Реализации комплексного под-

хода к борьбе и профилактике ИСМП способствуют созданная в 2013 г. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»), и проводимые с 2014 г. ежегодные конференции и конгрессы с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (ИСМП) [1, 48].

С целью предотвращения возникновения ИСМП в ОРИТ необходимо стандартное и неукоснительное выполнение антимикробных мероприятий, направленных на разрыв механизмов и путей передачи возбудителя инфекции (дезинфекция, стерилизация, антисептическая обработка кожи и слизистых оболочек сотрудников и пациентов, химиотерапия). Важными направлениями являются внедрение новых технологий, малоинвазивных методов лечения и диагностики (использовании эндотрахеальных трубок с портом для надманжеточной аспирации в аппаратах ИВЛ, использование закрытой аспирационной системы для санации трахеобронхального дерева, мониторинг внутрибрюшной гипертензии и др.), мониторинг циркулирующих антибиотикорезистентных штаммов, что позволяет своевременно подобрать адекватную схему антимикробной терапии. Для профилактики эндогенных ИСМП возможно использование коррекции состояния самого пациента, например, перед инвазивными вмешательствами - санация хронических очагов инфекции, коррекция критических параметров гомеостаза, антибиотикопрофилактика, контроль регулярной функции кишечника пациента [49,50].

Основными направлениями профилактики ИСМП медицинского персонала являются [51]:

- вакцинация против ВГВ, дифтерии, столбняка, кори и др.;

- защита от искусственного заражения (использование индивидуальных средств защиты, соблюдение стандартов проведения процедур, применение АМП для экстренной профилактики);

- своевременное прохождение медицинских осмотров при приеме на работу и плановые обследования, включая ежегодные лабораторные исследования крови на маркеры гепатитов С и В (у привитых – через 5 лет), на ВИЧ-инфекцию, обследования по эпидпоказаниям – мазок из носа на наличие *S. aureus*; на носительство возбудителей кишечных инфекций и серологическое обследование на брюшной тиф; мазков на гонорею; крови на сифилис и гонорею, на гельминтозы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИСМП несколько десятилетий являются и остаются важной проблемой и «болезнью цивилизации». Поражая от 7,5 % до 19,1 % всех пациентов, получивших лечебно-диагностическую или профилактическую медицинскую помощь, они наносят колоссальный ущерб как здоровью пострадавших, многократно увеличивая риск инвалидизации, смертности, нанося социальный и психологический ущерб, так и системе здравоохранения в связи с многомиллиардными затратами на лечение, дополнительное время пребывания в МО, оплату больничных листов.

Уровень фактической заболеваемости ИСМП в любой стране значительно превышает данные офи-



циальной статистической отчетности. Сложившаяся ситуация «недоучета» обусловлена рядом факторов, в том числе недостаточным уровнем проводимой лабораторной диагностики. В РФ в последние годы разрабатываются новые нормативные документы, позволяющие организовать и проводить микробиологический мониторинг ИСМП на высоком современном уровне, с использованием как общепринятых методов исследования, так и инновационных платформенных решений, цифровых технологий. Особый контроль осуществляется за госпитальными штаммами микроорганизмов группы *ESKAPE*, имеющих высокую степень резистентности к АМП и связанными с высоким риском летальных исходов. Результаты мониторинга позволяют давать динамическую оценку и корректировку назначенной пациенту антибиотикотерапии, выявлять фено- и генотипические эпидмаркеры выделенных штаммов, подтверждая их принадлежность к госпитальным, устанавливать связь между случаями заражения и последующим эпидемиологическим распространением возбудителя в МО, прогнозировать эпидемиологическую ситуацию и вносить коррективы в схемы противоэпидемиологических мероприятий. Все это в итоге будет способствовать профилактике формирования госпитальных штаммов и снижению количества случаев ИСМП.



#### ЛИТЕРАТУРА (П. П. 15, 18, 19, 21-25, 30, 36, 41, 45, 49 СМ. REFERENCES)

- Брусина Е. Б., Зуева Л. П., Ковалишена О. В., Стасенко В. Л., Фельдблюм И. В., Брико Н. И., Акимкин В. Г. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (6): 4-10. DOI:10.31631/2073-3046-2018-17-6-4-10.
- Тимошевский А. А. Инфекционная безопасность в медицинской организации. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП): Учебно-методическое пособие для обучающихся по направлениям медицинского образования. М.: ГБУ «НИИ-ОЗММ ДЗМ», 2023.
- Морозов А. М., Морозова А. Д., Беляк М. А., Замана Ю. А., Жуков С. В. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022; (4): 107-116. DOI:10.24412/2075-4094-2022-4-3-3.
- Акимкин В. Г., Брусина Е. Б., Брико Н. И., Тутельян А. В. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: состояние проблемы и перспективы. *Вестник РАМН*. 2024; 79(5): 406-15. DOI: 10.15690/vramn17998.
- Иванова М. В., Миндлина А. Я., Серебряный А. Б. О необходимости изменения подходов к регистрации инфекций новорожденных, связанных с оказанием медицинской помощи, и внутриутробных инфекций. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18(2): 104-12. DOI:10.31631/2073-3046-2019-18-2-104-112.
- Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И., Брусина Е. Б., Благонравова А. С., Зуева Л. П., Ковалишена О. В. и др. Основы современной классификации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2011; 6(61): 55-61.
- Иванов Ф. В., Гумилевский Б. Ю. Микробиологический мониторинг инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи Обзор. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023; (138). DOI:10.23670/IRJ.2023.138.210.
- Смирнова С. С., Егоров И. А., Стагильская Ю. С., Жуйков Н. Н. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в субъектах Уральского и Сибирского федеральных округов: результаты мониторинга выявления и регистрации в 2022 году и в многолетней динамике. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2023; 28(5): 296-318. DOI:10.17816/EID562745.
- Полибин Р. В., Брусина Е. Б., Ковалишена О. В., Глушков Е. В., Гридина А. А., Асланов Б. И., Брико Н. И. Эпидемиологическое межрегиональное многоцентровое исследование инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ЭММИ). Первые результаты. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2025; 24(1): 4-9. DOI:10.31631/2073-3046-2025-24-1-4-9.
- Орлова О. А., Абрамов Ю. Е., Акимкин В. Г. Заболеваемость инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, среди родильниц и новорожденных в Российской Федерации. *Медицинский алфавит*. 2021; (18): 7-11. DOI:10.33667/2078-5631-2021-18-7-11.
- Ненадская С. А., Ковалев Е. В., Ерганова Е. Г., Леоненко Н. В., Носкова О. А., Баташев В. В. и др. Риски возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в медицинских организациях Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2024; 15(1): 44-53. DOI:10.21886/2219-8075-2024-15-1-44-53.
- Котив Б. Н., Гумилевский Б. Ю., Колосовская Е. Н., Кафтырева Л. А., Орлова Е. С., Иванов Ф. В., Соловьев А. И. Характеристика этиологической структуры инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в многопрофильном стационаре. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020; 1(69): 7-11. DOI: 10.17816/btmma25958.
- Музаффарова М. Ш., Пяташина М. А. Многолетние тенденции эпидемиологической ситуации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Республике Татарстан. *Медицина*. 2024; 12(4): 1-16. DOI: 10.29234/2308-9113-2024-12-4-1-16.
- Шулакова Н. И., Тутельян А. В., Малеев В. В., Акимкин В. Г. Риски инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: проблемы и подводные камни. *Анализ риска здоровью*. 2023; (2): 104-14. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.10 <https://elibrary.ru/kafdxw>.
- Свиштунов С. А., Кузин А. А., Суборова Т. Н., Орлова Е. С., Куликов П. В. Особенности и направления профилактики инфекций на этапе оказания специализированной медицинской помощи. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019; 3(67):174-77.
- Гумилевский Б. Ю., Котив Б. Н., Иванов Ф. В., Краева Л. А., Гумилевская О. П., Колобов А. А., Орлова Е. С. Инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи в хирургическом стационаре. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022; 16(4): 19-23. DOI:10.24412/2075-4094-2022-4-1-3.
- Борисов И. В., Митиш В. А., Пасхалова Ю. С. Анализ раневых инфекций при боевой травме в США (обзор литературы). *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченко*. 2024; 11(2): 6-12. DOI: 10.25199/2408-9613-2024-11-2-6-12.
- Иванов Ф. В., Гумилевский Б. Ю., Завражнов А. А., Реутский И. А., Котив Б. Н., Дзидзава И. И. Микробиологические аспекты сепсиса в современном многопрофильном стационаре. *Вестник новых медицинских технологий*. 2022; 16(5): 52-8. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-1-7.
- Морозов А. М., Сергеев А. Н., Жуков С. В., Морозова А. Д., Рыжова Т. С., Пахомов М. А. и др. Профилактика инфекции области хирургического вмешательства. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; (6): 198. DOI:10.17513/spno.30268.
- Сацук А. В., Солопова Г. Г., Плоскирева А. А. Систематический обзор вспышек гемоконтактных инфекций (гепатит В, С, ВИЧ), передающихся от пациента к пациенту при оказании медицинской помощи. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; (3): 319-30. DOI:10.36233/0372-9311-112.
- Сметанин В. Н. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, у медицинских работников. *Вестник современной клинической медицины*. 2019; 12(6): 59-65. DOI:10.20969/VSKM.2019.12(6).59-65.
- 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: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-355-361>.
- Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Миронов А. Ю. О готовности медицинских организаций к предупреждению заноса и распространения опасных инфекционных заболеваний. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2022; 27(1): 60-70. DOI 10.17816/EID108391.
- Воропаева Н. М., Немченко У. М., Григорова Е. В., Белькова Н. Л., Чemezova Н. Н., Савилов Е. Д. Этиологическая структура инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и анти-

- биотикорезистентность основных возбудителей инфекций. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023; 22(1): 68-73. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-68-73.
34. Смирнова С. С., Голубкова А. А., Алимов А. В., Акимкин В. Г. Внутриутробные инфекции новорожденных как маркер эпидемического неблагополучия в учреждениях родовспоможения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019; 19(5): 42-9. DOI:10.31631/2073-3046-2019-18-5-42-49.
  35. 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.
  37. Алимов А.В., Игоница Е.П., Фельдблюм И.В., Чалапа В.И., Захарова Ю.А. Современное состояние проблемы энтеровирусных (неполио) инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10(3): 486-96. DOI:10.15789/2220-7619-CSF-1161.
  38. Семенов А.В., Смирнова С.С., Стагильская Ю.С., Жуйков Н.Н., Егоров И.А. Итоги мониторингового исследования по выявлению и регистрации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в субъектах Уральского и Сибирского федеральных округов в 2023 году и в многолетней динамике: [Электронный ресурс]: Информационный бюллетень. Новокузнецк: Издательство «Знание-М», 2024.
  39. Орлова О. А., Юмцунова Н. А., Акимкин В. Г. Применение различных методов лабораторной диагностики в системе эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. *Медицинский алфавит*. 2018; 1(10): 5-8.
  40. Котив Б.Н., Гумилевский Б.Ю., Колосовская Е.Н., Кафтырева Л.А., Орлова Е.С., Иванов Ф.В., Соловьев А.И. Характеристика этиологической структуры инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в многопрофильном стационаре. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020; 1(69): 7-11. DOI: 10.17816/brmma25958.
  42. Шалепо К.В., Хуснутдинова Т.А., Будилковская О.В., Крысанова А.А., Сапожников К.В., Савичева А.М., Коган И.Ю. Молекулярно-генетические детерминанты вирулентности *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных и новорожденных Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 2010-2023 годах. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024; 101(2): 217-26. DOI: 10.36233/0372-9311-501.
  43. Ульшина Д.В., Ковалев Д.А., Еременко Е.И., Семенова О.В., Рязанова А.Г., Бобрышева О.В. и др. Оценка аналитических возможностей MALDI-ToF масс-спектрометрии при молекулярном типировании *Bacillus anthracis*. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; (3): 147-55. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-3-147-1551.
  44. Зыкова Т.А., Кит О.И., Маслов А.А., Богомолова О.А., Петров Д.С., Дурицкий М.Н. Локальный опыт интеграции ПЦР в режиме реального времени в программы микробиологического мониторинга (на примере стационара микробиологического профиля). Интеграция ПЦР в программу микробиологического мониторинга. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018; 20 (3): 244-48. DOI: 10.36488/смс.2018.3.244-248.
  46. 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): 701-07. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-10-701-707.
  47. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишенина О.В. и др. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям. Н. Новгород: Издательство «Ремедиум Приволжье», 2012.
  48. Акимкин В.Г., ред. Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2024): сборник тезисов XII конгресса с международным участием (28-29 ноября 2024 г.). М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024.
  50. Азнабаева Л. М., Михайлова Е. А., Жеребяткина О. О., Миронов А. Ю. Микробиологический мониторинг распространенности грибов рода *Candida* в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. В кн.: Успехи медицинской микологии: материалы Мемориальной микологической конферен-
  - ции. М.: Национальная Академия Микологии, 2025.
  51. Ремизова Е.А., Русанова Е.В., Миронов А.Ю., Ерофеева С.Б. Вопросы профилактики ИСМП среди работников стоматологического профиля Москвы и Московской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2025; 30(3): 166-77. DOI: 10.51620/3034-1981-2025-30-3-166-177.



## REFERENCES

1. Brusina E. B., Zuyeva L. P., Kovalishena O. V. et al. Healthcare-Associated infections: modern doctrine of prophylaxis. Part II. Basic Concept. *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2018; 17 (6): 4-10. DOI:10.31631/2073-3046-2018-17-6-4-10. (In Russian)
2. Timoshevsky A.A. Infection safety in a medical organization. Infections related to the provision of medical care (IMT): An educational and methodological guide for students in the areas of medical education. Moscow: GBU «NII OZMM DZM», 2023. (In Russian)
3. Morozov A.M., Morozova A.D., Belyak M.A., Zamana Yu.A., Zhukov S.V. Infections associated with the provision of medical care. Modern view on the problem (literature review). *Journal of new medical technologies, edition*. 2022; (4): 107-16. DOI:10.24412/2075-4094-2022-4-3-3. (In Russian)
4. Akimkin V.G., Brusina E.B., Briko N.I., Tutelyan A.V. Healthcare-Associated Infections: state of the problem and prospects. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2024; 79(5): 406-15. DOI: 10.15690/vramn17998. (In Russian)
5. Ivanova M.V., Mindlina A.Ya., Serebriy A.B. The Necessity to change the approaches to the registration of healthcare-associated infections newborns and intrauterine infections. *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2019; 18(2): 104-12. DOI:10.31631/2073-3046-2019-18-2-104-112. (In Russian)
6. Pokrovsky V.I., Akimkin V.G., Briko N.I., Brusina E.B., Blagonravova A.S., Zueva L.P., Kovalishena O.V. et al. Fundamentals of modern classification of infections related to medical care. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2011; 6(61): 55-61. (In Russian)
7. Ivanov F.V., Gumilevskii B.Y. Microbiological monitoring of healthcare-associated infections Review article. *International Research Journal*. 2023; (138). DOI:10.23670/IRJ.2023.138.210. (In Russian)
8. Smirnova SS, Egorov IA, Stagil'skaya YuS, Zhuikov NN. Healthcare-associated infections in the constituents of Ural and Siberian Federal Districts: results of monitoring their identification and registration in 2022 and in long-term dynamics. *Epidemiology and infectious diseases*. 2023; 28(5): 296-318. DOI:10.17816/EID562745. (In Russian)
9. Polibin R.V., Brusina E.B., Kovalishena O.V., Glushkova E.V., Gridina A.A., Aslanov B.I., Briko N.I. Epidemiological interregional multicenter study of healthcare-associated infections in the intensive care units. First results. *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2025; 24(1): 4-9. DOI:10.31631/2073-3046-2025-24-1-4-9. (In Russian)
10. Orlova O.A., Abramov Yu.A., Akimkin V.G. Incidence of healthcare-associated infections among puerperas and newborns in Russian Federation. *Medical alphabet*. 2021; (18): 7-11. DOI:10.33667/2078-5631-2021-18-7-11. (In Russian)
11. Nenadskaya S.A., Kovalev E.V., Erganova E.G., Leonenko N.V., Noskova O.A., Batashev V.V. et al. The risks of healthcare-associated infections in healthcare settings of the Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024; 15(1): 44-53. DOI:10.21886/2219-8075-2024-15-1-44-53. (In Russian)
12. Kotiv B.N., Gumilevsky B.Yu., Kolosovskaya E.N., Kaftyreva L.A., Orlova E.S., Ivanov F.V., Soloviev A.I. Characteristics of the etiological structure of infection associated with the provision of medical care in a multidisciplinary hospital. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020; 1(69): 7-11. DOI: 10.17816/brmma25958. (In Russian)
13. Muzaffarova M. Sh., Patyashina M. A. Long-term trends in the epidemiological situation of healthcare-associated infections in the republic of Tatarstan. *Medicine*. 2024; 12(4): 1-16. DOI: 10.29234/2308-9113-2024-12-4-1-16. (In Russian)
14. Shulakova N.I., Tutelyan A.V., Maleev V.V., Akimkin V.G. Risks of hais: problems and pitfalls. *Health risk analysis*. 2023; (2): 104-14. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.10 https://elibrary.ru/kafdxw. (In Russian)
15. Miller WR, Arias CA. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. *Nat Rev Microbiol*.



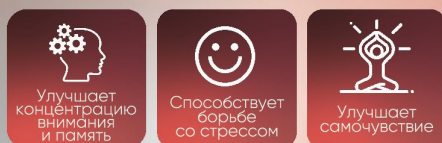
- 2024; 22(10): 598-616. DOI:10.1038/s41579-024-01054-w.
16. Svistunov S.A., Kuzin A.A., Suborova T.N., Orlova E.S., Kulikov P.V. Features and directions of infection prevention at the stage of specialized medical care. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019; 3(67): 174-77. (In Russian)
17. Gumilevskij B.Ju., Kotiv B.N., Ivanov F.V., Kraeva L.A., Gumilevskaya O.P., Kolobov A.A., Orlova E.S. Infection associated with the provision of medical care in a surgical hospital. *Bulletin of new medical technologies. Electronic edition*. 2022; 16(4): 19-23. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-3. (In Russian)
18. Bassiouny M, Neubauer H, Sprague LD. Gram-positive ESKAPE pathogens in Germany: A comprehensive analysis of occurrence and resistance development in animal, food, and environmental sources. *One Health*. 2025; 20: 101099. DOI:10.1016/j.onehlt.2025.101099.
19. Khasapane NG, Nkhebenyane SJ, Lekota K, Thekisoe O, Ramatla T. Pathogens. «One Health» Perspective on prevalence of ESKAPE pathogens in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Pathogens*. 2024; 13(9): 787. DOI:10.3390/pathogens13090787.
20. Borisov I. V., Mitish V. A., Paskhalova Yu. S. Analysis of wound infections in combat injuries in US (a literature review). *Wounds and wound infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal*. 2024; 11(2): 6-12. DOI:10.25199/2408-9613-2024-11-2-6-12. (In Russian)
21. Lam J.C., Stokes W. The Golden grapes of wrath - *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A clinical review. *Am J Med*. 2023; 136(1): 19-26. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.09.017.
22. Li S, Yu S, Peng M, Qin J, Xu C, Qian J, et al. Clinical features and development of sepsis in *Klebsiella pneumoniae* infected liver abscess patients: a retrospective analysis of 135 cases. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): 597. DOI: 10.1186/s12879-021-06325-y.
23. Kumar A., Francesca A., Maekawa L., Kaur R., Braz Filo S. J., Persaud P. et al. Management of *E. coli* sepsis. *E. coli* infections - importance of early diagnosis and efficient treatment [Working Title]. 2020. 30 p. DOI: 10.5772/intechopen.93132.
24. Mende K, Akers KS, Tyner SD, Bennett JW, Simons MP, Blyth DM et al. Multidrug-Resistant and Virulent Organisms (MDR/VO) trauma infections: TIDOS initiative. *Mil Med*. 2022; 187(Suppl 2): 42-51. DOI:10.1093/milmed/usab131.
25. Sati H, Carrara E, Savoldi A, Hansen P, Garlasco J, Campagnaro E et al. The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. *WHO Bacterial Priority Pathogens List Advisory Group. Lancet Infect Dis*. 2025; 25(9): 1033-43. DOI: 10.1016/S1473-3099(25)00118-5.
26. Ivanov F.V., Gumilevsky B.Yu., Zavrazhnov A.A., Reutsky I.A., Kotiv B.N., Dzidzava I.I. Microbiological aspects of sepsis in a modern multidisciplinary hospital. *Bulletin of new medical technologies*. 2022; 16(5): 52-8. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-1-7. (In Russian)
27. Morozov AM, Sergeev AN, Zhukov SV, Morozova AD, Ryzhova TS, Pahomov MA et al. Prevention of infection in the surgical intervention area. *Modern problems of science and education*. 2020; (6): 198. DOI:10.17513/spno.30268. (In Russian)
28. Sacuk AV, Solopova GG, Ploskireva AA. Systematic review of outbreaks of hemocontact infections (hepatitis B, C, HIV) transmitted from patient to patient during medical care. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021; (3): 319-30. DOI:10.36233/0372-9311-112. (In Russian)
29. Smetanin VN. Infections associated with the provision of medical care in medical workers. *Bulletin of modern Clinical Medicine*. 2019; 12(6): 59-65. DOI:10.20969/VSKM.2019.12(6).59-65 (In Russian)
30. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Front Microbiol*. 2019; 10: 539. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00539.
31. Kargaltseva N.M., Borisova O.Yu., Mironov A.Yu., Kocherovets V.I., Pimenova A.S., Gadua N.T. Bloodstream infection in hospital therapeutic patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (6): 355-61 DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-355-361. (In Russian)
32. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A.Y. On the readiness of medical organizations to prevent the introduction and spread of dangerous infectious diseases. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2022; 27(1): 60-70. DOI: 10.17816/EID108391. (In Russian)
33. Voropaeva N.M., Nemchenko U.M., Grigorova E.V., Bel'kova N.L., Chemezova N.N., Savilov E.D. Structure and antibiotic resistance of the main causative agents of infections associated with the provision of medical care. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023; 22(1): 68-73. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-68-73. (In Russian)
34. Smirnova S. S., Golubkova A. A., Alimov A. V., Akimkin V. G. Intrauterine infections of newborns as a marker of epidemic trouble in obstetric institutions. *Epidemiology and Vaccine Prophylaxis*. 2019; 19(5): 42-9. DOI:10.31631/2073-3046-2019-18-5-42-49. (In Russian)
35. 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 (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(1): 44-51. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-1-44-51. (In Russian)
36. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-Garcia E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021; (27): 83-8. DOI:10.1016/j.cmi.2020.07.04.
37. Alimov A.V., Igonina E.P., Feldblum I.V., Chalapa V.I., Zakharova Yu.A. Current status of healthcare-associated enteroviral (non-polio) infections. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2020; 10(3): 486-96. DOI: 10.15789/2220-7619-CSF-1161. (In Russian)
38. Semenov A.V., Smirnova S.S., Stagil'skaya Yu.S., Zhuikov N.N., Egorov I.A. Results of a monitoring study on the detection and registration of infections related to medical care in the subjects of the Ural and Siberian Federal districts in 2023 and in long-term dynamics: [Electronic resource]: newsletter. Novokuznetsk : Znanie-M Publishing House, 2024. (In Russian)
39. Orlova O.A., Yumtunova N.A., Akimkin V.G. Application of various methods of laboratory diagnostics in system of epidemiological surveillance on infections associated with medical care. *Medical alphabet*. 2018; 1(10): 5-8. (In Russian)
40. Kotiv B.N., Gumilevsky B.Yu., Kolosovskaya E.N., Kaftyreva L.A., Orlova E.S., Ivanov F.V., Soloviev A.I. Characteristics of the etiological structure of infection associated with the provision of medical care in a multidisciplinary hospital. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;1(69):7-11. DOI: 10.17816/brmma25958. (In Russian)
41. Kopsidas I., Collins M., Zaoutis T. Healthcare-associated infections - can we do better? *Pediatr Infect Dis J*. 2021; (40): e305-e309.
42. Shalepo K.V., Khusnutdinova T.A., Budilovskaya O.V., Krysanova A.A., Sapozhnikov K.V., Savicheva A.M., Kogan I.Yu. Molecular genetic determinants of virulence of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women and newborns in St. Petersburg and the Leningrad region in 2010-2023. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024; 101(2): 217-26. DOI: 10.36233/0372-9311-501 (In Russian)
43. Ul'shina D.V., Kovalev D.A., Eremenko E.I., Semenova O.V., Ryazanova A.G., Bobrysheva O.V. et al. Evaluation of the analytical capabilities of MALDI-ToF mass spectrometry in the molecular typing of *Bacillus anthracis*. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023; (3): 147-55. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-3-147-1551. (In Russian)
44. Hsu C, Yassin M. Diagnostic approaches for *Candida auris*: a comprehensive review of screening, identification, and susceptibility testing. *Microorganisms*. 2025; 13(7): 1461. DOI: 10.3390/microorganisms13071461 (In Russian)
45. Zykova T.A., Kit O.I., Maslov A.A., Bogomolova O.A., Petrov D.S., Duritskiy M. Local experience of realtime PCR implementation into microbiological monitoring programs. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2018; 20(3): 244-48. (In Russian). DOI: 10.36488/emac.2018.3.244-248. (In Russian)
46. 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): 701-07. DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-10-701-707. (In Russian)
47. Pokrovsky V.I., Akimkin V.G., Briko N.I., Brusina E.B., Zueva L.P., Kovalishena O.V. et al. The national concept of prevention of infections related to the provision of medical care and information material



ЭКОЛАБ

РЕКЛАМА

# ЖЕЛЕЗО ХЕЛАТ+ ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА+ В12



покупайте на маркетплейсах

**120 капсул**  
в одной упаковке

**ГЕМОГЛОБИН  
В НОРМЕ  
ЭНЕРГИЯ  
И АКТИВНОСТЬ**



АО «ЭКОЛАБ»

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

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

on its provisions. Nizhny Novgorod: Publishing house «Remedium Privolzhye», 2012. (In Russian)

48. Akimkin V.G., ed. Control and prevention of infections related to medical care (ISMP-2024): collection of abstracts of the XII Congress with international participation (November 28-29, 2024). Moscow: Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2024. (In Russian)
49. Bahrami Y, Darvishi A, Ghadiri K, Mohammadzadeh S, Chegene Lorestani R, Madanchi H, Rostamian M. Antibiotic-peptide conjugates as alternatives to conventional antibiotics for treating infections caused by hospital-associated ESKAPE pathogens: A systematic review. *Microb Pathog.* 2025; 207: 107927. DOI:10.1016/j.micpath.2025.107927.
50. Aznabayeva L. M., Mikhailova E. A., Zhrebaytyeva O. O., Mironov A. Y. Microbiological monitoring of the prevalence of Candida fungi in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital. In: Successes of medical Mycology : Proceedings of the Memorial Mycological Conference. Moscow: National Academy of Mycology, 2025. 144-46 p. (In Russian)
51. Remizova E. A., Rusanova E. V., Mironov A. Yu., Erofeeva S. B. Issues of HAI prevention among dental workers in Moscow and the Moscow region. *Epidemiology and infectious diseases.* 2025; 30; (3): 166-77. DOI: 10.51620/3034-1981-2025-30-3-166-177. (In Russian)

ЭКОЛАБ  
красота и здоровье

# РЕУТЕРИ ЭКОЛАБ



**ПРОБИОТИК  
В КАПЛЯХ**

**ФЛАКОН 20 мл**  
в 2 раза больше, чем у других производителей

**100 МЛН  
ЖИВЫХ  
L.REUTERI  
В 5 КАПЛЯХ**

- ✓ Поддержание баланса микрофлоры
- ✓ Снижение риска развития язвы и гастрита
- ✓ Снижение количества *Helicobacter pylori*

АО «ЭКОЛАБ»

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



покупайте  
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ



<https://elibrary.ru/zhmzny>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Чагина И.А.<sup>1</sup>, Гадуа Н.Т.<sup>1</sup>, Пименова А.С.<sup>1</sup>, Леонова М.А.<sup>1</sup>, Андриевская И.Ю.<sup>1</sup>,  
Борисова О.Ю.<sup>1,2</sup>, Миронов А.Ю.<sup>1,3</sup>, Донских Е.Е.<sup>2</sup>, Кафарская Л.И.<sup>2</sup>

### АНАЛИЗ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИФТЕРИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИИ В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ НОВЫХ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ

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

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

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

**Цель исследования** – проанализировать эффективность осуществления клинической лабораторной диагностики дифтерийной инфекции на территории России в 2024 году.

**Материал и методы.** В исследование включены аналитические материалы, присланные из клинично-диагностических лабораторий медицинских организаций и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» субъектов РФ.

**Результаты.** Установлено, что на территории РФ в 2024 году проведено 1 599 833 бактериологических исследований, что в 1,8 раза больше по сравнению с 2023 годом. Из подлежащих обследованию на дифтерию бактериологическим методом обследованы 94,5 % лиц. На 58,28 % территорий РФ обследование проводится согласно МУК 4.2.3852-23; на 41,77 % территорий соотношение по количеству проведенных анализов и обследованных лиц не соблюдается. С диагностической целью обследованы 91,1 % лиц, с профилактической целью – 96,2 % лиц. По структуре нозологических форм из больных с острым тонзиллитом/острым фарингитом обследованы 92,3 % больных, с ларингитом, ларинготрахеитом, крупом – 88,7 %, с ретрофарингеальным и перитонзиллярным абсцессами – 98,5 %, с инфекционным мононуклеозом – 95,9 % лиц. Методом ПЦР-диагностики обследованы 4943 лиц в 18 субъектах Российской Федерации. При проведении ПЦР-диагностики выявлены нарушения по соотношению количества проведенных исследований и обследованных лиц.

**Заключение.** Проведен анализ состояния лабораторной диагностики дифтерийной инфекции 2024 году в условиях введения нового нормативного документа. В Российской Федерации имеется весь необходимый набор отечественных диагностических тестов (питательных сред, реагентов, тест-систем биохимической идентификации, ПЦР-тест-систем) для проведения исследований на дифтерийную инфекцию.

**Ключевые слова:** *Corynebacterium diphtheriae*; бактериологическая диагностика; ПЦР-диагностика; клиническая лабораторная диагностика; исследования

**Для цитирования:** Чагина И.А., Гадуа Н.Т., Пименова А.С., Леонова М.А., Андриевская И.Ю., Борисова О.Ю., Миронов А.Ю., Донских Е.Е., Кафарская Л.И. Анализ лабораторной диагностики дифтерийной инфекции в России в условиях введения новых нормативных документов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(11): 805-810.  
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-805-810>  
EDN: ZHMZNY

**Для корреспонденции:** Борисова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, проф., директор ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского; e-mail: [olgborisova@mail.ru](mailto:olgborisova@mail.ru)

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

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Поступила	11.07.2025
Принята к печати	13.10.2025
Опубликовано	01.11.2025

Chagina I.A.<sup>1</sup>, Gadua N.T.<sup>1</sup>, Pimenova A.S.<sup>1</sup>, Leonova M.A.<sup>1</sup>, Andrievskaya I.Yu.<sup>1</sup>, Borisova O.Yu.<sup>1,2</sup>, Mironov A.Yu.<sup>1,3</sup>,  
Donskikh E.E.<sup>2</sup>, Kafarskaya L.I.<sup>2</sup>

### ANALYSIS OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF DIPHTHERIA INFECTION IN RUSSIA IN THE CONTEXT OF THE INTRODUCTION OF NEW REGULATORY DOCUMENTS

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

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, 115682, Moscow, Russia

**The aim of the study** was to analyze the effectiveness of clinical laboratory diagnostics of diphtheria infection in Russia in 2024.

**Material and methods.** The study includes analytical materials sent from the clinical diagnostic laboratories and from FBUZ Rosпотребнадзор of the regions of the Russian Federation.

**Results.** It was established that 1599833 bacteriological studies were carried out on the territory of the Russian Federation in 2024, which is 1.8 times more compared to 2023. Of the persons to be examined for diphtheria by the bacteriological method, 94.5 % of

persons were examined. In 58.28 % of the regions, the survey was carried out in accordance with the MUK 4.2.3852-23, however, in 41.77 % of the regions, the ratio of the number of analyzes performed and the examined persons is not observed. For diagnostic purposes, 91.1% of persons were examined, for preventive purposes – 96.2 % of persons. According to the structure forms, 92.3 % of patients with acute tonsillitis/acute pharyngitis were examined, with laryngitis, laryngotracheitis, croup - 88.7%, with retropharyngeal and peritonsillar abscesses - 98.5% and with infectious mononucleosis – 95.9 % of persons. Using PCR diagnostics, 4943 people were examined in 18 regions of the Russian Federation. Also revealed violations in the ratio of the number of studies conducted and examined persons.

**Conclusion.** The state of laboratory diagnostics of diphtheria infection in 2024 was analyzed in the context of the introduction of a new regulatory document. Russia has all the necessary set of domestic diagnostic tests (nutrient media, reagents, biochemical identification test systems, PCR test systems) for conducting studies on diphtheria infection.

**Key words:** *Corynebacterium diphtheriae*; bacteriological diagnostics; PCR diagnostics; laboratory diagnostics; studies

**For citation:** Chagina I.A., Gadua N.T., Pimenova A.S., Leonova M.A., Andrievskaya I.Yu., Borisova O.Yu., Mironov A.Yu., Donskikh E.E., Kafarskaya L.I. Analysis of laboratory diagnostics of diphtheria infection in Russia in the context of the introduction of new regulatory documents. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(11): 805-810 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-805-810>

EDN: ZHMZNY

**For correspondence:** Borisova Olga Yurievna, Dr. Sci. Med., Professor, Director of G. N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: [olgborisova@mail.ru](mailto:olgborisova@mail.ru)

#### Information about authors:

Chagina I.A.,	<a href="https://orcid.org/0000-0003-2867-9548">https://orcid.org/0000-0003-2867-9548</a> ;
Gadua N.T.,	<a href="https://orcid.org/0000-0001-6247-6176">https://orcid.org/0000-0001-6247-6176</a> ;
Pimenova A.S.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-6914-3531">https://orcid.org/0000-0002-6914-3531</a> ;
Leonova M.A.,	<a href="https://orcid.org/0009-0006-4376-1119">https://orcid.org/0009-0006-4376-1119</a> ;
Andrievskaya I.Yu.,	<a href="https://orcid.org/0000-0003-2997-942X">https://orcid.org/0000-0003-2997-942X</a> ;
Borisova O.Yu.,	<a href="https://orcid.org/0000-0001-6316-5046">https://orcid.org/0000-0001-6316-5046</a> ;
Mironov A.Yu.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-8544-5230">https://orcid.org/0000-0002-8544-5230</a> ;
Donskikh E.E.,	<a href="https://orcid.org/0000-0001-5214-3167">https://orcid.org/0000-0001-5214-3167</a> ;
Kafarskaya L.I.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-5488-5786">https://orcid.org/0000-0002-5488-5786</a> .

**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 11.07.2025

Accepted 13.10.2025

Published 01.11.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Дифтерия – острое инфекционное заболевание, характеризующееся фибринозным воспалением в месте входных ворот и интоксикацией организма с преимущественным поражением сердца, почек, нервной системы [1–2].

В последние годы в Российской Федерации эпидемиологическая ситуация в отношении дифтерийной инфекции остается стабильно благополучной. В 2021–2024 годах случаев заболевания или носительства токсигенных коринебактерий не зарегистрировано [3–6]. По информации ВОЗ<sup>1</sup>, в мире неблагополучие по данной инфекции сохраняется. В Чехии в 2024 году зарегистрировано 6 случаев дифтерии, зарегистрирован один летальный исход от этого заболевания (непривитой мужчина в возрасте старше 60 лет). В Великобритании зарегистрировано 86 случаев дифтерии. Наибольшее опасение вызывает ситуация в Африканском регионе, где с начала 2023 года продолжается рост случаев заболеваемости и смертности от дифтерии. Всего в Нигерии, Гвинее, Мавритании, Южной Африке зарегистрировано более 27 991 случая заболевания дифтерией и более 828 случаев смерти. При этом 80,1 % случаев заболевания и 72 % случаев смерти приходится на Нигерию. В Индии на июнь месяц 2024 года зафиксировано 5 случаев с летальным исходом среди детей. В Латвии

зарегистрировано четыре случая дифтерии среди непривитых детей, с одним летальным исходом. Риски завоза инфекции, в том числе на территорию России, сохраняются; поддержание клинической лабораторной диагностики дифтерии на высоком уровне является необходимым компонентом сохранения эпидемиологического благополучия на территории Российской Федерации.

С 2023 года согласно МУК 4.2.3852-23 «Лабораторная диагностика дифтерийной инфекции» клиническая лабораторная диагностика дифтерийной инфекции проводится с помощью бактериологического метода, а также впервые внедрено использование молекулярно-генетического метода. Для клинической лабораторной диагностики дифтерийной инфекции с диагностической целью рекомендуется параллельно с бактериологическим методом использовать молекулярно-генетический метод. У больного биологический материал одновременно забирается из носоглотки (2 тампона) и ротоглотки (2 тампона) и направляется для проведения параллельного бактериологического и ПЦР-исследования. Для клинической лабораторной диагностики дифтерийной инфекции с профилактической целью и по эпидемиологическим показаниям производится взятие биоматериала из ротоглотки и носоглотки и проводится бактериологическое исследование и/или ПЦР-исследование. Результаты ПЦР-исследования получают в течение 24 ч с момента взятия биоматериала. Поступивший биологический материал (первич-

<sup>1</sup> World Health Organization. Diphtheria reported cases. URL: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidediphtheria.html](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidediphtheria.html).



ные тампоны) не сбрасывается до момента получения окончательного ответа и при наличии положительного результата направляется в Референс-центр по мониторингу за дифтерией ФБУН Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора для проведения верификации. Данный документ разработан с целью повысить эффективность лабораторного подтверждения диагноза при обследовании на дифтерию с диагностической, профилактической целями и по эпидемиологическим показаниям, а также сократить время проведения исследований с профилактической целью и при обследовании очагов инфекции. В связи с введением нового нормативного документа, актуальным является проведение анализа состояния клинической лабораторной диагностики дифтерийной инфекции на территории России.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – проанализировать эффективность осуществления клинической лабораторной диагностики дифтерийной инфекции на территории России в 2024 году.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены аналитические материалы анкет- опросников, разработанных в Референс-центре по мониторингу за дифтерией ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора и разосланных в клинико-диагностические лаборатории медицинских организаций (МО) и Федеральные бюджетные учреждения здравоохранения «Центры гигиены и эпидемиологии» субъектов РФ (ФБУЗ ЦГиЭ) всех субъектов Российской Федерации, осуществляющих исследования на дифтерийную инфекцию в соответствии с запросами № 77-52-09/103-2024 от 13.02.2024 г. и № 77-52-09/580-2024 от 01.07.2024 года. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Microsoft Excel 2019. Анализ включал методы описательной и сравнительной статистики, визуализацию результатов через стандартные инструменты Excel (сводные таблицы, функции, диаграммы).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ материалов, присланных из клинико-диагностических лабораторий ЛПО и ФБУЗ ЦГиЭ субъектов РФ, осуществляющих исследования на дифтерийную инфекцию (в рамках деятельности Референс-центра по мониторингу за дифтерией ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора). В ходе выполненного анализа установлено, что на территории России в 2024 году проведено 1 599 833 бактериологических исследований и обследованы 847 186 лиц на дифтерийную инфекцию. В 2024 году по сравнению с 2023 г. увеличилось количество проведенных исследований в 1,8 раза. Анализ ранжирования территорий Российской Федерации по количеству проведенных исследований показал, что до 200 бактериологических исследований проведено в 1,26 % субъектов, 200–1000 исследований – в 5,06 %, 1000–10 000 исследований – в 35,4 %, 10 000–30 000 исследований – в 32,91 %, 30 000–100 000 – в 21,51 % и свыше 100 000 исследований в 2,53 % территорий (рис. 1).

Проанализировано число лиц, подлежащих обследованию на дифтерию, и число обследованных лиц.



Рис. 1. Ранжирование территорий Российской Федерации по количеству проведенных бактериологических исследований на дифтерийную инфекцию в 2024 году.

Оказалось, что из 986 797 подлежащих обследованию на дифтерию бактериологическим методом обследованы 94,5 % лиц.

Согласно нормативной документации МУК 4.2.3852-23, на дифтерийную инфекцию у каждого пациента производится взятие биологического материала из двух локусов - ротоглотка (зев) и нос и, следовательно, забирается два анализа, которые регистрируются. При наличии у пациента другой локализации патологического процесса дополнительно к этим двум анализам добавляется третий анализ из этого локуса. Анализ присланных материалов показал, что данное соотношение не выдерживается. На 58,28 % территорий Российской Федерации проводится обследование на дифтерию в соответствии с действующими МУК 4.2.3852-23, однако на 41,77 % территорий соотношение по количеству проведенных анализов и обследованных лиц не соблюдается, что свидетельствует о нарушении действующих нормативных документов.

С диагностической целью проведено 789 172 бактериологических исследований и 800 849 исследований - с профилактической целью. С диагностической целью подлежали обследованию 518 786 лиц; из них обследованы 91,1 % лиц. В разрезе субъектов Российской Федерации оказалось, что в ЦФО с диагностической целью из подлежащих обследованию на дифтерию обследованы 91,6 % лиц, в ДФО – 72,6 %, в СКФО – 100 %, в ЮФО – 93,8 %, в ПФО – 90,6 %, в УФО – 87,3 %, в СЗФО – 88,3 %, в СФО – 99,6 % лиц. По соотношению количества проведенных исследований и обследованных лиц с диагностической целью оказалось, что в целом по России 37,9% территорий имеют нарушения, связанные с уменьшением количества исследований, проведенных от одного пациента, то есть биологический материал взят только из одного локуса, в то время как согласно МУК 4.2.3852-23, у каждого пациента взятие биоматериала производится обязательно из двух локусов – зев и нос.

С профилактической целью подлежали обследованию 478 483 лиц; из них обследованы 96,2% лиц. В ЦФО с профилактической целью из подлежащих к обследованию на дифтерию лиц обследованы 90,7 %, в ДФО – 99,7 %, в СКФО – 100 %, в ЮФО – 100 %, в ПФО – 93,8 %, в УФО – 99,9 %, в СЗФО – 99,5 %, в СФО – 100% лиц. По соотношению количества проведенных исследований и обследованных лиц с профилактической це-

лю на 32,9 % территорий Российской Федерации имеются нарушения, связанные с уменьшением количества исследований, проведенных от одного пациента, то есть биологический материал взят только из одного локуса.

С диагностической целью, согласно СанПин 3.3686-21<sup>2</sup>, обследованию на дифтерию подлежат больные дифтерией лица с подозрением на дифтерийную инфекцию - больные с острым тонзиллитом, острым фарингитом, ларинготрахеитом, ларингитом, крупом, ретрофарингеальным и перитонзиллярным абсцессами, больные с инфекционным мононуклеозом. Из числа обследованных с диагностической целью лиц большинство (44 % и 46 %) пациентов были с острым тонзиллитом/острым фарингитом и ларингитом, ларинготрахеитом, крупом (рис. 2).

По структуре нозологических форм из больных с острым тонзиллитом/острым фарингитом обследованы 92,3 % больных, с ларингитом, ларинготрахеитом, крупом – 88,7 %, с ретрофарингеальным и перитонзиллярным абсцессами – 98,5 %, с инфекционным мононуклеозом – 95,9 % больных (рис. 3). В разрезе субъектов Российской Федерации в ЦФО больные с острым тонзиллитом/острым фарингитом обследованы на дифтерийную инфекцию в 94,9 % случаях, в ДВФО – в 99,6 %, в СЗФО – в 91,7 %, в СКФО – в 100 %, в ЮФО – в 98,4 %, в ПФО – в 92,5 %, в УФО – в 96 %, в СФО – в 99,7 % случаев.

В ЦФО больные с ларинготрахеитом, ларингитом, крупом обследованы на дифтерийную инфекцию в 87,7 % случаях, в ДВФО – в 80,9 %, в СЗФО – в 84,7 %, в СКФО – в 100 %, в ЮФО – в 89,9 %, в ПФО – в 88,1 %, в УФО – в 88,8 %, в СФО – в 99,5 % случаев. В ЦФО больные с ретрофарингеальным и перитонзиллярным абсцессами обследованы на дифтерийную инфекцию в 98,9 % случаях, в ДВФО – в 96,9 %, в СЗФО – в 98,4 %, в СКФО – в 100 %, в ЮФО – в 99,7 %, в ПФО – в 96,2 %, в УФО – в 97,8 %, в СФО – в 99,9 % случаев. В ЦФО больные с инфекционным мононуклеозом обследованы на дифтерийную инфекцию в 95,8 % случаях, в ДВФО – в 100 %, в СЗФО – в 95,8 %, в СКФО – в 100 %, в ЮФО – в 98,8 %, в ПФО – в 96,3 %, в УФО – в 83,1 %, в СФО – в 99,6 % случаев.

Анализ используемых на территории России питательных сред показал, что для первичного посева биологического материала на дифтерию использован 21 вид питательных сред 9 производителей, из которых 6 – отечественного и 3 – импортного производства. Наиболее часто использовались две питательные среды отечественного производства (Коринебакагар и кровяной теллуриновый агар на основе ГРМ-агара). Все используемые питательные среды показали хорошие ростовые свойства для выделения возбудителя дифтерии. Выявлены факты использования нерегламентированных для выделения возбудителя дифтерии питательных сред первичного посева (Бруцеллагар, Менингоагар). Для постановки пробы на токсигенность использованы два вида питательных сред отечественного (ОТДМ и Коринетоксагар) и один вид импортного производства. Практически все исследования по определению токсигенности возбудителя дифтерии проведены с отечественными питательными средами. На одной терри-



Рис. 2. Удельных вес лиц, обследованных на дифтерийную инфекцию с диагностической целью.

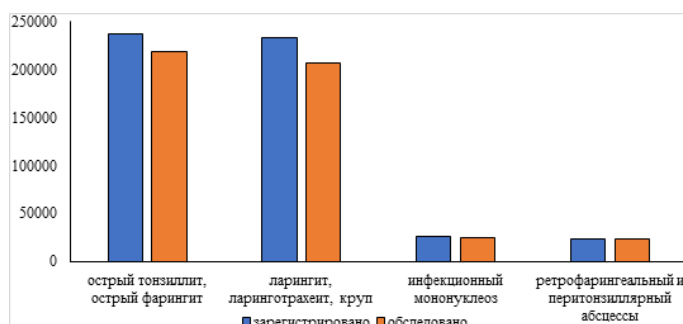


Рис. 3. Удельных вес больных, обследованных на дифтерийную инфекцию с диагностической целью бактериологическим методом по нозологическим формам.

тории России использована нерегламентированная для этих целей питательная среда 199 для культуры клеток. Для корректной и правильной постановки пробы на токсигенность необходимо добавление в питательную среду 20 % сыворотки крупного рогатого скота (КРС). Выявлены факты использования для этих целей лошадиной сыворотки в 13 регионах России, что является нарушением постановки пробы на токсигенность и действующей нормативно-методической документации, и может привести к получению некорректных результатов. Для проведения биохимической идентификации возбудителя дифтерии на территории России используются только отечественные реагенты и биохимические тест-системы, соответствующие требованиям нормативно-методической документации.

С 2021 года на территории России отсутствует циркуляция токсигенных *Corynebacterium diphtheriae*. Согласно проводимому эпидемиологическому надзору на территории России проводится анализ циркуляции нетоксигенных *C. diphtheriae*. В 2024 году в нашей стране выделено 492 бактериальных культур рода *Corynebacterium*, из них 477 нетоксигенных штаммов *C. diphtheriae*, из них 21,17 % биовара *gravis* и 78,83 % биовара *mitis*. Штаммы *C. diphtheriae* выделены только 9 субъектах России. В 88,6 % субъектов России нетоксигенные штаммы *C. diphtheriae* не выделялись. 64,2 % нетоксигенных штаммов *C. diphtheriae* выделены с диагностической целью и 35,8 % – с профилактической целью. Из числа обследованных на дифтерийную инфекцию с диагностической целью лиц 4 % бактериальных культур *C. diphtheriae* выделены от больных с инфекционным мононуклеозом.

<sup>2</sup> СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» раздел XXXVIII «Профилактика дифтерии».

ПЦР-диагностика в системе клинической лабораторной диагностики дифтерии введена с 2023 года. В течение 2024 года на территории Российской Федерации с помощью ПЦР-диагностики обследованы 4943 лица и проведено 9477 ПЦР-исследований. При обследовании такого количества пациентов, согласно нормативной документации МУК 4.2.3852-23, необходимо провести 9886 исследований. Всего ПЦР-диагностику дифтерийной инфекции применяли в 18 субъектах России.

Среди проведенных ПЦР-исследований большинство (77,4 %) выполнено в ЦФО (3 субъекта, 99,7 % в г. Москве), 10,8 % в ПФО (5 субъектов РФ, 98,1 % в республике Марий Эл), 5,3 % в УФО (3 субъекта РФ, 91,8 % в ЯНАО), 4,2 % в ЮФО (2 субъекта РФ, 71,5 % в Волгоградской области), 1,4 % в СКФО (1 субъект РФ - республика Северная Осетия-Алания), 0,8 % в СЗФО (2 субъекта РФ, 97,5 % в г. Санкт-Петербург), и по 0,02 % в СФО и ДВФО (по 1 субъекту РФ – Алтайский край и республика Бурятия). С диагностической целью проведено 85,2 % ПЦР исследований и с профилактической целью – 14,8 %. С диагностической целью нарушения по количеству обследованных лиц и проведенных у них ПЦР исследований выявлено на 33,3 % территорий страны и с профилактической целью – на 16,7 % территорий страны. По результатам проведенных исследований всего на территории России обнаружено 42 ДНК нетоксигенных *C. diphtheriae* с диагностической целью.

На территории зарегистрированы две отечественные ПЦР-тест-системы – «АмплиСенс *Corynebacterium diphtheriae/tox-genes-FL*» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) и набор реагентов для выявления ДНК *Corynebacterium diphtheriae*, с дифференциацией токсигенных и нетоксигенных штаммов методом ПЦР в режиме реального времени «*Corynebacterium diphtheriae* Тох» (ООО «ДНК-Технология», Россия). В 2024 году 96,9 % ПЦР-исследований проведено с помощью набора «АмплиСенс *Corynebacterium diphtheriae/tox-genes-FL*» и 3,1% исследований – с применением набора «*C. diphtheriae* Тох». С применением набора «АмплиСенс *Corynebacterium diphtheriae/tox-genes-FL*» осуществлено 100 % ПЦР-исследований в ЦФО, СЗФО, СКФО, ДВФО. С использованием набора «*C. diphtheriae* Тох» проведено 45,5 % в ЮФО, 5,9% в ПФО, 0,2% в УФО. С диагностической целью с использованием набора «АмплиСенс *Corynebacterium diphtheriae / tox-genes-FL*» проведено 86,9 % исследований; и с профилактической целью – 13,1 % исследований, с применением набора «*C. diphtheriae* Тох» – 34,9 % исследований с диагностической целью и 65,1 % исследований с профилактической целью.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основной задачей клинической лабораторной диагностики дифтерийной инфекции остается идентификация возбудителя дифтерии в максимально сжатые сроки (3–4 дня от начала исследования) с помощью минимального количества диагностических тестов. С 2023 года в систему клинической лабораторной диагностики дифтерии внедрен молекулярно-генетический (ПЦР-диагностика) метод с целью повысить эффективность лабораторного подтверждения диагноза при обследовании на дифтерию с диагностической,

профилактической целями и по эпидемиологическим показаниям, и сокращения времени проведения исследований с профилактической целью и при обследовании очагов инфекции. Окончательный диагноз дифтерийной инфекции по-прежнему ставится на основании результатов бактериологического исследования.

Несмотря на благополучную эпидемиологическую обстановку по дифтерии в России в настоящее время необходимо поддерживать клиническую лабораторную диагностику на высоком уровне, поскольку случаи дифтерии регистрируются в различных странах мира и возможен завоз возбудителя инфекции на территорию нашей страны. При дифтерийной инфекции существует бактерионосительство, в том числе скрытое, поэтому проведение быстрой и эффективной клинической лабораторной диагностики позволит в кратчайшие сроки выявить источник возбудителя инфекции и провести необходимые профилактические и противоэпидемические мероприятия. В России имеется весь необходимый набор отечественных диагностических тестов (питательных сред, реагентов, тест-систем биохимической идентификации, ПЦР-тест-систем) для проведения исследований на дифтерийную инфекцию. Референс-центром по мониторингу за дифтерией ежегодно с 2010 года проводятся практические семинары и с 2014 года внешний контроль качества исследований на дифтерию, в которых участвуют специалисты учреждений Роспотребнадзора и медицинских организаций, что позволяет, с одной стороны, оценить качество проведения лабораторных исследований, а, с другой стороны, оказать консультативно-методическую помощь специалистам.

Проведенный анализ показал, что имеются нарушения по качеству проведения исследований на дифтерийную инфекцию, которые необходимо исправить и привести в соответствие с действующими СанПин 3.3686-21 и МУК 4.2.3852-23 по количеству проведенных исследований от одного человека и по проведению исследований при всех нозологических формах, подлежащих обследованию.

В рамках проводимого эпидемиологического надзора за дифтерийной инфекцией осуществляется микробиологический мониторинг возбудителя, включающий слежение за выделяемостью токсигенных и нетоксигенных штаммов, и наблюдение за их биологическими свойствами. Результаты проведения эпидемиологического надзора за дифтерийной инфекцией ежегодно публикуются в виде информационно-методических материалов, включающих данные о заболеваемости дифтерией, уровне напряженности антитоксического иммунитета и биологических свойствах циркулирующих штаммов *C. diphtheriae*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2024 году имеются нарушения по качеству проведения исследований на дифтерийную инфекцию, которые необходимо исправить и привести в соответствие с действующими СанПин 3.3686-21 и МУК 4.2.3852-23. В Российской Федерации имеется весь необходимый набор отечественных диагностических тестов (питательных сред, реагентов, тест-систем биохимической идентификации, ПЦР-тест-систем) для проведения исследований на дифтерийную инфекцию.





## ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1 СМ. REFERENCES)

2. Фаворова Л.А., Астафьева Н.В., Корженкова М.П. Дифтерия. М.: Медицина; 1988; 208 с.
3. О заболеваемости дифтерией, мониторинге за возбудителем и состоянием антитоксического противодифтерийного иммунитета населения России. Информационное письмо Роспотребнадзора от 08.12.2022 № 02/23785-2022-27.
4. О заболеваемости дифтерией, мониторинге за возбудителем и состоянием антитоксического противодифтерийного иммунитета населения России. Информационное письмо Роспотребнадзора от 31.12.2023 № 02/22834-2023-27.
5. Об эпидемиологической ситуации и мерах профилактики дифтерии на территории Российской Федерации. Информационное письмо Роспотребнадзора от 16.01.2023 г. № 02/455-2023-27.
6. Об эпидемиологической ситуации и мерах профилактики дифтерии на территории Российской Федерации. Информационное письмо Роспотребнадзора от 17.10.2024 г. № 02/17970-2024-27.



## REFERENCES

1. Barksdale L. Corynebacterium diphtheriae and its relatives. *Bacteriol. Reviews*. 1970; 34(4): 378-422.
2. Favorova L.A., Astafieva N.V., Korzhenkova M.P. Diphtheria. M.: Medicine; 1988. (in Russian)
3. On the incidence of diphtheria, monitoring of the pathogen and the state of antitoxic antidiphtheria immunity of the Russian population. Information letter of Rospotrebnadzor dated 08.12.2022. No. 02/23785-2022-27. (in Russian)
4. On the incidence of diphtheria, monitoring of the pathogen and the state of antitoxic antidiphtheria immunity of the Russian population. Information letter of Rospotrebnadzor dated 31.12.2023. No. 02/22834-2023-27. (in Russian)
5. On the epidemiological situation and measures to prevent diphtheria in Russian Federation. Information letter of Rospotrebnadzor dated 16.01.2023. No. 02/455-2023-27. (in Russian)
6. On the epidemiological situation and measures to prevent diphtheria in Russian Federation. Information letter of Rospotrebnadzor dated 17.10.2024 г. № 02/17970-2024-27. (in Russian)

# Победа над кашлем вместе с ЭКОЛАБ

ЭКОЛАБ  
красота и здоровье



КАШЕЛОТИК\*



ПЕРТУССИН



СОЛОДКИ  
сироп



\*БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ  
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО СОВЕЩАТЬСЯ С ЛЕКАРСТВОМ

РЕКЛАМА

ЭКОЛАБ  
красота и здоровье

# ХИТОЗАН + ХРОМ



Жир, связанный с хитозаном,  
теряет способность к усвоению  
и выводится из организма



Хром сжигает жиры  
и снижает лишний вес



Снижает тягу к сладкому,  
улучшает усвоение глюкозы



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