

ООО Издательская группа  
«Медиа Сфера»

Акционерное общество  
«ЭКОлаб»

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

# Д КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Том 70  
12 • 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

ДЕКАБРЬ

Журнал основан в январе 1955 г.

#### Учредители:

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

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

Издатель:  
Акционерное общество «ЭКОлаб»

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

Зав. редакцией:  
Л.А.Шанкина

Технический редактор:  
Ч.А.Сафаров

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

Сдано в набор 20.11.2025  
Подписано в печать 01.12.2025

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. №12.  
811-952

#### 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  
"EKOlabor"

# KLINICHESKAYA LABORATORNAYA diagnostika

Volume 70  
12 • 2025

Russian Clinical Laboratory Diagnostics

SCIENTIFIC PRACTICAL MONTHLY JOURNAL

DECEMBER

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 "EKOlabor"**

(electronic edition)  
142530, Moscow region, Elektrogorsk,  
St. Budyonnogo, 1

**Publisher:**

Joint Stock Company "EKOlabor"  
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  
(*Nakhchivan, Azerbaijan*);  
**Igor S. Tartakovsky**, Dr. Sci. (Biol.), Professor (*Moscow, Russia*);  
**Yuriy V. Shatokhin**, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Rostov-on-Don, Russia*);  
**Galina A. Yarovaya**, Dr. Sci. (Biol.), Professor (*Moscow, Russia*)

## СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА .....	817
----------------------------------	-----

### БИОХИМИЯ

*Базарный В.В., Копенкин М.А., Потатурко А.В.*

Трансформирующий фактор роста GDF15 – потенциальный маркер клеточного старения. ....	819
--	-----

*Рейпольская Т. Ю., Агеева Е. В.*

Применение метода вестерн-блот в научных, клинических и биомедицинских исследованиях (обзор литературы) .....	825
---	-----

*Сарф Е.А., Юнкинд К.С., Бельская Л.В.*

Количественное определение 14 аминокислот в слюне методом капиллярного электрофореза .....	831
--	-----

### ИММУНОЛОГИЯ

*Арсеньева А.А., Мигачева Н.Б., Лямин А.В., Курмаев Д.П.*

Нейтрофильные и лимфоцитарные индексы как биологические маркеры течения и прогрессирования псориаза (обзор литературы) .....	837
--	-----

*Ванеева Т.В., Свириденко М.А., Галстян А.С., Сафонова С.Г.*

Аналитическая надежность нового отечественного теста для диагностики туберкулезной инфекции на платформе ELISPOT. Пилотное исследование. ....	844
---	-----

*Папичев Е.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В., Заводовский Б.В.*

Клинико-диагностическое значение определения P1NP, CTX-1 и соотношения P1NP/CTX-1 у пациенток с ревматоидным артритом .....	850
---	-----

*Савочкина А.Ю., Минасова А.А., Федорова К.С., Саматова А.И.,  
Нохрин Д.Ю., Латюшина Л.С.*

Влияние антиспермальных антител на показатели спермиологического анализа .....	857
--	-----

*Филиппова Ю.Ю., Русакова К.А., Бурмистрова А.Л.*

Изучение уровней аутоантител класса G к основному белку миелина и их ассоциации с молекулярными маркерами вирусов герпеса у детей с расстройствами аутистического спектра. ....	863
---	-----

*Фоменко Е.В., Грудянов А.И., Калюжнин О.В., Годков М.А.,  
Солонин С.А., Кашолкина Е.А.*

Влияние композиции мурамилпептидов на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с агрессивным пародонтитом. ....	869
--	-----

### КЛИНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Урбан Ю.Н., Егорова Е.А., Гречишников О.Г., Байракова А.Л., Афанасьев С.С.,  
Миронов А.Ю., Воропаева Е.А.*

Совершенствование алгоритма серотипирования <i>Streptococcus pneumoniae</i> методом мультиплексной полимеразной цепной реакции. ....	876
--	-----

*Барашикова В.В., Харсеева Г.Г., Алиева А.А., Гасретова Т.Д., Шовкун Л.А., Гулян М.В.*

Частота обнаружения геномов микроорганизмов и генов резистентности к АМП у детей и подростков с туберкулезной инфекцией .....	880
---	-----

### МИКРОБИОЛОГИЯ

*Буркин М.А., Суровой Ю.А., Алимов А.И., Царенко С.В., Гальвидис И.А.*

Мониторинг уровня амфотерицина в у пациентов на ЭКМО при терапии липосомальной и дезоксихолатной формами препарата .....	886
--	-----

*Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И.*

Анализ патогенного потенциала <i>Klebsiella pneumoniae</i> с использованием полногеномного секвенирования .....	892
---	-----

**Миронов А.Ю., Миронова А.В.**

Инфекции кровотока, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, с анализом антимикробной резистентности к препаратам групп Access, Watch и Reserve . . . . . 898

**Пузырева Л.В., Наумкина Е.В.**

Анализ и сопоставление результатов микробного пейзажа мочевыделительной и половой системы у беременных . . . . . 904

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

Эмерджентный патоген высоколетального внутрибольничного микоза *Candidozyma auris*: биологические свойства и особенности клинической лабораторной диагностики (обзор литературы) . . . . . 910

**Шипицына И.В., Осипова Е.В.**

Частота встречаемости карбапенем-резистентных штаммов бактерий, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом . . . . . 920

## КОАГУЛОЛОГИЯ

**Юдина В.А., Зенина М.Н., Смирнова О.А., Крысюк О.Б.**

Использование сульфата магния в диагностике антикоагулянт - ассоциированной псевдотромбоцитопении . . . . . 926

**Юдина В.А., Смирнова О.А., Михалева М.А., Жернякова А.А., Крысюк О.Б.**

Оценка состояния системы гемостаза при хроническом воздействии ионизирующего излучения . . . . 934

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

**Колсанов А.В., Мякишева Ю.В., Гусякова О.А., Гильмиярова Ф.Н., Балдина О.А., Константинов Д.Ю., Сазонова О.В., Селезнева И.А.**

Образовательные программы Самарского государственного медицинского университета: от линейной подготовки к ядерно-трековой модели . . . . . 940

**Островский О.В., Резниченко М.Ф., Зыкова Е.В., Дьяченко Т.С.**

Опыт адаптации преподавания клинической биохимии к условиям тотального внедрения генеративного искусственного интеллекта. . . . . 946

### 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

<b>EDITOR-IN-CHIEF'S COLUMN</b> .....	817
<b>BIOCHEMISTRY</b>	
<i>Bazarnyi V.V., Kopenkin M.A., Potaturko A.V.</i> Transforming growth factor GDF15 – a potential marker of cellular senescence.....	819
<i>Reypolskaya T.Yu., Ageeva E.V.</i> Application of the western blot method in scientific, clinical and biomedical research (review of literature). ....	825
<i>Sarf E.A., Yunkind K.S., Bel'skaya L.V.</i> Quantitative determination of 14 amino acids in saliva by capillary electrophoresis. ....	831
<b>IMMUNOLOGY</b>	
<i>Arsenyeva A.A., Migacheva N.B., Lyamin A.V., Kurmaev D.P.</i> Neutrophil and lymphocyte indices as biological markers of the course and progression of psoriasis (literature review) .....	837
<i>Vaneeva T.V., Sviridenko M.A., Galstyan A.S., Safonova S.G.</i> Analytical reliability of a new domestic test for the diagnosis of tuberculosis infection on the ELISPOT platform. Pilot study.....	844
<i>Papichev E.V., Sivordova L.E., Akhverdyan Y.R., Polyakova Y.V., Zavodovskiy B.V.</i> Clinical and diagnostic value of P1NP, CTX-1, and P1NP/CTX-1 ratio in patients with rheumatoid arthritis. ....	850
<i>Savochkina A.Yu., Minasova A.A., Fedorova K.S., Samatova A.I., Nokhrin D.Yu., Latyushina L.S.</i> The influence of antisperm antibodies on spermological analysis parameters.....	857
<i>Filippova Yu.Yu., Rusakova K.A., Burmistrova A.L.</i> Study of class g autoantibodies to myelin basic protein and their association with molecular markers of herpesviruses in children with autism spectrum disorders .....	863
<i>Fomenko E.V., Grudyanov A.I., Kalyuzhin O.V., Godkov M.A., Solonin S.A., Kasholkina E.A.</i> The influence of a muramyl peptide composition on the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with aggressive periodontitis .....	869
<b>CLINICAL MOLECULAR RESEARCH</b>	
<i>Urban Yu.N., Egorova E.A., Grechishnikova O.G., Bayrakova A.L., Afanasyev S.S., Mironov A.Yu., Voropaeva E.A.</i> Refining the <i>Streptococcus pneumoniae</i> Serotyping Protocol with Multiplex PCR. ....	876
<i>Barashkova V.V., Kharseeva G.G., Alieva A.A., Gasretova T.D., Shovkun L.A., Gulyan M.V.</i> Frequency of detection of microorganisms' genomes and AMP resistance genes in children and adolescents with tuberculosis infection .....	880
<b>MICROBIOLOGY</b>	
<i>Burkin M.A., Surovoy Yu.A., Alimov A.I., Tsarenko S.V., Galvidis I.A.</i> Monitoring amphotericin b levels in ECMO patients treated with liposomal and deoxycholate drug formulations. ....	886
<i>Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I.</i> Analysis of the pathogenic potential of <i>Klebsiella pneumoniae</i> using whole genome sequencing .....	892

*Mironov A.Yu., Mironova A.V. I*

Infections of the bloodstream caused by *Pseudomonas aeruginosa*, with analysis of antibacterial resistance to drugs of the access, monitoring and reservation group. . . . . 898

*Puzyreva L.V., Naumkina E.V.*

Analysis and comparison of results of microbial landscape of urinary and sexual systems in pregnant women . . . . . 904

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

Emergent pathogen of high-letal intrahospital mycosis, *Candidozyma auris*: biological properties and features of clinical laboratory diagnostics (review of literature) . . . . . 910

*Shipitsyna I. V., Osipova E.V.*

Frequency of carbapenem-resistant bacterial strains isolated from purulent wounds. . . . . 920

## COAGULOLOGY

*Yudina V.A., Zenina M.N., Smirnova O.A., Krysiuk O.V.*

The use of magnesium sulfate in the diagnosis of anticoagulant-dependent pseudothrombocytopenia . . . . . 926

*Yudina V.A., Smirnova O.A., Mikhaleva M.A., Zherniakova A.A., Krysiuk O.V.*

Assessment of the state of the hemostasis system under chronic exposure to ionizing radiation. . . . . 934

## ORGANIZATION OF THE LABORATORY SERVICE

*Kolsanov A.V., Myakisheva Yu.V., Gusyakova O.A., Gilmiyarova F.N., Baldina O.A., Konstantinov D.Yu., Sazonova O.V., Selezneva I.A.*

Samara State Medical University educational programs: From linear training to core-track model. . . . . 940

*Ostrovskij O.V., Reznichenko M.F., Zykova E.V., Dyachenko T.S.*

A practical approach to adapting clinical biochemistry teaching to the era of generative artificial intelligence . . . . . 946

## КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

От всего сердца поздравляю Вас с наступающим Новым 2026 годом! Желаю Вам в Новом году крепкого здоровья, благополучия, творческих свершений и научных достижений. Уходящий 2025 год – особый год, год 80-летия Великой Победы нашего народа в Великой Отечественной войне и юбилейный для нашего журнала, поскольку ежемесячному профессиональному научно-практическому изданию – журналу «Клиническая лабораторная диагностика» – исполнилось 70 лет.

С благодарностью мы вспоминаем одного из организаторов и первого Главного редактора нашего журнала: ветерана Великой Отечественной войны, Заслуженного врача РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Кост Екатерину Андреевну. В годы Великой Отечественной войны Екатерина Андреевна неоднократно выезжала в действующую армию на фронт в команде академика АМН СССР, профессора Н. Н. Бурденко, курировала лаборатории эвакогоспиталей. Она написала и опубликовала краткое пособие по лабораторной технике, широко использовавшееся в военный период врачами-лаборантами фронтовых и тыловых госпиталей. С 1942 года Екатерина Андреевна – заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ЦИУВ. В 1955 году, по инициативе Председателя Всесоюзного научного общества врачей-лаборантов, профессора Кост Е. А., вышел в свет первый номер нашего журнала, носившего в то время название «Лабораторное дело». На протяжении многих лет журнал «Лабораторное дело» являлся основным источником научной и практической информации для сотрудников клинко-диагностических лабораторий нашей Родины, стимулировал совершенствование лабораторного обеспечения медицинской помощи населению страны.

С чувством глубокого уважения и благодарности мы вспоминаем Главных редакторов нашего журнала: заслуженного врача РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Кост Екатерину Андреевну; лауреата Государственной премии СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Меньшикова Вадима Владимировича; доктора медицинских наук, профессора Титова Владимира Николаевича, отдавших служению журналу все свои знания, силы, опыт, энергию, годы жизни. В составе редакционной коллегии и редакционного совета нашего журнала трудились многие видные отечественные учёные и специалисты-практики, внёсшие неоценимый вклад в развитие отечественной лабораторной медицины. Мы бережно чтим и сохраняем богатые традиции, заложенные нашими предшественниками, осваиваем инновации, стремимся определять лабораторную медицину будущего.

С 1992 года по настоящее время журнал «Лабораторное дело» носит название «Клиническая лабораторная диагностика».

Журнал публикует научные и практические материалы, подготовленные сотрудниками научных, образовательных и лечебных учреждений России и зарубежных стран: оригинальные статьи, обзоры литературы, лекции видных специалистов разных дисциплин лабораторной медицины, описания сложных клинко-диагностических случаев заболеваний, информацию о научно-практических мероприятиях, дискуссии между сторонниками различных подходов к решению актуальных проблем лабораторной медицины, ответы ведущих учёных и организаторов здравоохранения на насущные вопросы практиков лабораторного дела.

Редакционная коллегия журнала видит своей главной задачей полноценное и своевременное информирование читателей и через них всего лабораторного сообщества России: о перспективных научных направлениях развития всех дисциплин лабораторной медицины; об апробированных доказательной медициной эффективных средствах лабораторной аналитики и способах клинической лабораторной диагностики; об опыте решения актуальных проблем практики клинко-диагностических лабораторий (подготовка, повышение квалификации и правовое положение специалистов; взаимодействие с клиникой; стандартизация лабораторных процессов; организация труда сотрудников КДЛ; материально-

техническое обслуживание; экономика лабораторного обеспечения медицинской помощи); о новых организационно-распорядительных и методических документах регулирующих органов, рекомендациях профессиональных обществ специалистов; событиях профессиональной общественной жизни.

Благодарю нашего издателя АО «ЭКОлаб», весь технический персонал редакции журнала за их повседневный нелёгкий труд и высокий профессионализм, обеспечивающий регулярный и бесперебойный выход в свет номеров журнала. Благодарю членов редакционной коллегии и редакционного совета журнала за их бескорыстный труд и преданное служение журналу.

Редакционная коллегия, стремясь обеспечить выполнение миссии журнала, рассчитывает на постоянную тесную связь и сотрудничество со всеми коллегами и на их товарищескую помощь и поддержку. С 2024 года журнал индексируется международной реферативной базой данных и системы цитирования Scopus, как журнал Q<sub>3</sub> - третьего квартиля.

Редакционная коллегия будет благодарна и признательна нашим читателям за критические замечания, отзывы и пожелания, высказанные в адрес журнала. Каждый из нас с удовольствием вносит свою лепту в дальнейшее развитие отечественной лабораторной медицины. Вместе с Вами мы сделаем наш журнал ещё более интересным и актуальным для отечественной медицинской науки и практического здравоохранения.

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





Базарный В.В.<sup>1,2</sup>, Копенкин М.А.<sup>1</sup>, Потатурко А.В.<sup>2</sup>

## ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА GDF15 – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup> ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия

Одним из фундаментальных механизмов старения организма является клеточное старение (cellular senescence). Оно неразрывно связано со всеми возраст-зависимыми физиологическими и патологическими процессами. Продолжающиеся исследования в этой области требуют четкого понимания признаков процесса старения клетки и поиска адекватных его биомаркеров. В настоящее время к молекулярным маркерам клеточного старения относят лизосомальный фермент  $\beta$ -галактозидазу, связанную со старением (SA $\beta$ gal); белки-регуляторы клеточного цикла и апоптоза (p16, p21, p53, bcl2); ассоциированный со старением секреторный фенотип (senescence-associated secretory phenotype – SASP). Он включает в себя сложный набор из не менее, чем 80 провоспалительных цитокинов, факторов роста, простагландинов, протеаз и т. д. Среди них особую интереса заслуживает фактор роста/дифференцировки 15 (Growth Differentiation Factor-15, GDF15), относящийся к суперсемейству трансформирующих факторов роста бета. В физиологических условиях GDF15 вырабатывается в различных органах и выполняет разнообразные функции (метаболическая, иммунорегуляторная, участие в морфогенезе, поддержании беременности, регуляция аппетита и др.).

**Цель обзора** - оценить значение GDF15 как потенциального биомаркера клеточного старения.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 26 полнотекстовых публикаций (метаанализы, оригинальные исследования, описательные обзоры) за 2020 – 2025 гг., отобранных с использованием ключевых слов «клеточное старение», «биомаркеры», «GDF15» в базе данных поисковой системы Pubmed.

**Заключение.** На основании этого делается заключение о том, что возрастная динамика сывороточного уровня данного фактора роста и доказанная его взаимосвязь с развитием возраст-ассоциированных заболеваний позволяют признать GDF15 одним из важных компонентов SASP и потенциальным биомаркером клеточного старения.

**Ключевые слова:** клеточное старение; биомаркеры; фактор роста GDF15; обзор

**Для цитирования:** Базарный В.В., Копенкин М.А., Потатурко А.В. Трансформирующий фактор роста GDF15 – потенциальный маркер клеточного старения. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12): 819-824

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-819-824>

EDN: EXMCJP

**Для корреспонденции:** Базарный Владимир Викторович, главный научный сотрудник отдела общей патологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

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

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

Поступила 20.09.2025

Принята к печати 11.11.2025

Опубликована 01.12.2025

Bazarnyi V.V.<sup>1,2</sup>, Kopenkin M.A.<sup>1</sup>, Potaturko A.V.<sup>2</sup>

## TRANSFORMING GROWTH FACTOR GDF15 – A POTENTIAL MARKER OF CELLULAR SENESCENCE

<sup>1</sup> Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation;

<sup>2</sup> Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

One of the fundamental mechanisms of body aging is cellular senescence. It is inextricably linked with all age-related processes, both physiological and pathological. Ongoing research in this area requires a clear understanding of the signs of the cell aging process, as well as the search for adequate biomarkers. Currently, molecular markers of cellular senescence include the lysosomal enzyme  $\beta$ -galactosidase associated with aging (SA $\beta$ gal); proteins that regulate the cell cycle and apoptosis (p16, p21, p53, bcl2); and the senescence-associated secretory phenotype (SASP). It includes a complex set of at least 80 pro-inflammatory cytokines, growth factors, prostaglandins, proteases, etc. Among them, Growth Differentiation Factor-15 (GDF15) is of particular interest. It belongs to the superfamily of transforming growth factors beta. Under physiological conditions, GDF15 is produced in various organs and performs a variety of functions (metabolic, immunoregulatory, participation in morphogenesis, maintenance of pregnancy, regulation of appetite, etc.).

The purpose of this narrative review is to assess the significance of GDF-15 as a potential biomarker of cellular senescence. An analysis of 26 full-text publications (meta-analyses, original research, and descriptive reviews) from 2020 to 2025, selected using the keywords "cellular senescence" and "biomarkers" in the Pubmed search engine database, was conducted. Based on this analysis, it



was concluded that the age-related dynamics of serum CDF15 levels and their proven association with the development of age-related diseases allow us to recognize GDF15 as an important component of SASP and a potential biomarker of cellular senescence.

**Key words:** cellular senescence; biomarkers; GDF15; review

**For citation:** Bazarnyi V.V., Kopenkin M.A., Potaturko A.V. Transforming growth factor GDF15 – a potential marker of cellular senescence. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 819-824 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-819-824>  
EDN: EXMCJP

**For correspondence:** Vladimir Bazarnyi, Chief Researcher of the Department of General Pathology at the Central Research Laboratory, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, e-mail: vlad-bazarnyi@yandex.ru

**Information about authors:**

Bazarnyi V.V., <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>;

Kopenkin M.A., <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>;

Potaturko A.V., <https://orcid.org/0000-0002-4457-7093>.

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

**Funding.** The study was not sponsored.

Received 20.09.2025

Accepted 11.11.2025

Published 01.12.2025

**ВВЕДЕНИЕ**

Для последних десятилетий характерен новый демографический тренд – увеличение доли лиц старших возрастных групп и этим определяется интерес общества к проблемам старения. Существует много разнообразных теорий старения организма, основанных на геномной нестабильности и укорочении теломер, эпигенетических нарушениях, окислительном стрессе и хроническом воспалении, митохондриальной дисфункции и др. [1–3], в том числе – концепция «эпигенетические часы» [4]. Большинство авторов сходятся во мнении, что старение – многофакторный процесс, включающий накопление повреждений ядерной и митохондриальной ДНК, эпигенетические изменения, нарушения энергетического и белкового обмена, истощение пула стволовых клеток, кишечный дисбиоз и т. д. Молекулярные механизмы старения, представленные в авторитетных обзорах [5–7], суммированы нами (табл. 1).

Одним из фундаментальных механизмов старения организма является клеточное старение (cellular senescence) [8], которое понимают как необратимую блокаду клеточного цикла в результате повреждения ДНК, укорочения теломер, активации белков-онкогенов и ряда сигнальных внутриклеточных каскадов, регулирующих клеточный цикл, например – циклин-зависимые киназы [9, 10].

Клеточное старение подразделяется на репликативное («нормальное») и преждевременное старение, вызванное стрессом (SIPS). К ключевым факторам, приводящим к репликативному старению, относятся постоянная пролиферация, дефицит теломеразы и укорочение теломер. Внешние и внутренние факторы (химические или физические раздражители, окислительный стресс, воспаление, митохондриальная дисфункция, генотоксические агенты) вызывают SIPS [11, 12].

Старение клетки неразрывно связано со всеми возраст-зависимыми процессами – как физиологическими, так и патологическими. Ранее нами показаны изменения уровня белков-ингибиторов клеточного цикла

Таблица 1  
Молекулярные механизмы и признаки старения

Признаки старения	Молекулярные проявления	Функциональные взаимосвязи маркеров и старения
Нестабильность генома	Повреждение ядерной ДНК	Первичные маркеры - причины повреждения
	Повреждение митохондриальной ДНК	
	Нарушение структуры ядра	
Укорочение теломер	Отсутствие или нарушение способности репликативных ДНК-полимераз полностью реплицировать концевые концы линейных молекул ДНК	
	Модификация гистонов	
Эпигенетические нарушения	Метилирование ДНК	
	Ремоделирование хроматина	
	Нарушение транскрипции	
	Реверсия эпигенетических нарушений	
Нарушение протеостаза	Шапероны	
	Протеолитические системы	
Нарушение нутритивного обмена	Инсулин и IGF-1-сигнальный путь	Антагонистические признаки – отражают ответ на повреждение
	Другие системы, чувствительные к питательным веществам (mTOR, си-труины и другие)	
Митохондриальная дисфункция	Активные формы кислорода	
	Окислительный стресс	
	Целостность митохондрий и биогенез	Интегративные признаки - «виновники» фенотипических возрастных изменений
Клеточное старение	Митогормезис	
	Блокада клеточного цикла в сочетании со стереотипными фенотипическими изменениями	
Истощение пула стволовых клеток (СК)	Снижение количества и пролиферативной активности СК	
Нарушения межклеточной коммуникации	Воспаление и другие типы нарушения межклеточных контактов	

и других параметров при возраст-зависимых стоматологических заболеваниях [13].

**Молекулярные биомаркеры клеточного старения.** К ним относится прежде всего лизосомальный фермент β-галактозидаза, связанная со старением (SAβgal), избыточно накапливающийся в сенесцентных (стареющих) клетках по причине лизосомальной дисфункции.

Экспрессия этого фермента существенно повышается в различных типах клеток при увеличении времени их культивирования *in vitro* [14, 15]. Активность SA $\beta$ gal в сыворотке крови здоровых лиц при старении снижается, и еще в большей степени активность сывороточного фермента падает при возраст-зависимых заболеваниях [16, 17]. На этом основании SA $\beta$ gal считают одним из распространенных биомаркеров клеточного старения [14, 18, 19].

**Белки-регуляторы клеточного цикла** (p16, p21, p53) отражают состояние пролиферации и апоптоза стареющих клеток. Клетки с высоким уровнем p21 и p16 представляют собой отдельные клеточные популяции, играющих ключевую роль в разных типах клеточного старения и на основании ряда исследований эти белки уже признаны БКС [20, 21]. Белок p53 в ответ на повреждение ДНК подвергается посттрансляционной модификации и индуцирует остановку клеточного цикла и/или апоптоз через ингибицию циклин-зависимых киназ [22]. Уровень белка-ингибитора апоптоза bcl2 в стареющих клетках повышается [23]. В результате активации белков-ингибиторов клеточного цикла и апоптоза растет пул стареющих клеток, скорость обновления ткани снижается [24].

**Ассоциированный со старением секреторный фенотип** (senescence-associated secretory phenotype – SASP) включает в себя выработку сложного набора провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, CCL2, CCL5, CXCL1), факторов роста (фактор роста гепатоцитов, эпителиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста и др.), простагландины, протеазы (металлопротеиназы, катепсин В), нерастворимые молекулы (коллаген, фибронектин, ламинин), рецепторы и лиганды (молекулы адгезивности, F<sub>as</sub> и др.). Стареющая клетка остается метаболически активной, но модифицируется ее функциональный статус [25–27]. Описанию SASP посвящено большое количество обзоров литературы. Показана различная роль цитокинов в оценке старения. Например, ИЛ-6, в отличие от ФНО и ИЛ-1 $\beta$ , может быть полезным и удобным маркером старения у пожилых людей с различными сопутствующими заболеваниями [28].

Один из наиболее обширных списков компонентов и биомаркеров SASP представлен в обзоре [29]. Среди более чем 80 молекул определенного интереса заслуживает фактор роста/дифференцировки 15 (Growth Differentiation Factor-15, GDF15).

Цель обзора – оценить значение GDF15 как потенциального биомаркера клеточного старения.

**Методика поиска информации.** Проведен анализ 26 полнотекстовых публикаций (метаанализы, оригинальные исследования, описательные обзоры) за 2020–2025 гг., отобранных с использованием ключевых слов «клеточное старение», «биомаркеры», «GDF15» в базе данных поисковой системы Pubmed.

**GDF15 (фактор роста/дифференцировки 15).** GDF15 (фактор роста/дифференцировки 15, ростовой фактор дифференцировки) относится к суперсемейству трансформирующих факторов роста бета. Впервые описан как макрофаг-ингибирующий цитокин-1 (MIC-1) [30]. В физиологических условиях вырабатывается в различных органах, в большом количестве – в плаценте и простате, при повреждении некоторых внутренних

органов продукция возрастает. Функции его многообразны: метаболическая функция (обладает выраженной способностью активировать метаболизм, играет важную роль в поддержании клеточного дыхания, особенно в условиях стресса) [31, 32]; иммунорегуляторная функция (может стимулировать иммунные реакции через рецепторы суперсемейства TGF- $\beta$ , глюкокортикоидов и др.). Сигналы GDF15 стимулируют иммуносупрессивную сеть, активируя функции миелоидных дифференцированных стромальных клеток, регуляторных Т-клеток и макрофагов M<sub>2</sub>, и запуская ингибирующие иммунные сигнальные пути в стареющих клетках [32–34]; регуляция синтеза коллагена и неколлагеновых белков (ремоделирование сосудов, остеогенеза и кроветворение) [32, 35]; участие в формировании плаценты, имплантации эмбриона и поддержке беременности благодаря своему иммуносупрессивному действию [33, 36]; регуляция аппетита и массы тела [37].

Физиологические эффекты GDF-15 носят плейотропный характер. Они реализуются, в частности, с участием альфа-подобного рецептора глиального нейротрофического фактора и различных сигнальных путей – MAPK, PI3K/AKT, STAT3 и др. [36, 37]. Конкретные механизмы действия GDF-15 и их регуляция требуют уточнения.

Уровень данного цитокина в крови, невысокий у здоровых взрослых лиц, повышается с возрастом и коррелирует с фенотипами ускоренного старения и смертностью, в частности – при сердечно-сосудистых заболеваниях [37]. Уровень GDF15 в крови оказывает влияние на возрастные патологические изменения стенок артерий и повышение его уровня сопряжено с риском смертности при острых коронарных синдромах, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности. Некоторые авторы считают этот фактор роста маркером сердечной недостаточности наряду с натрийуретическими пептидами [38, 39].

Известно об участии GDF15 в патогенезе хронических болезней почек. Представляют интерес данные, полученные при обследовании 197 реципиентов почки до и после трансплантации. Показано, что повышенный уровень провоспалительных интерлейкинов, матриксных металлопротеиназ и GDF15 до трансплантации независимо связан с более медленным улучшением состояния и функции почек в течение первого года после трансплантации. Клеточное старение до трансплантации может способствовать ослаблению физической функции и ухудшению функции почек, а содержание GDF15 может служить прогностическим маркером [40]. Описаны изменения содержания в сыворотке данного ростового фактора при нейродегенеративных заболеваниях [41], при синдроме старческой астении [42], различных формах рака, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми болезнями [43, 44]. Уровень GDF15 при cut-off > 2203 пг/мл предсказывает развитие поражения коронарных артерий при болезни Кавасаки с чувствительностью 60 %, специфичностью 82 %, AUC = 0,78 [45]. Все это по нашему мнению в большей степени соответствует клинической лабораторной диагностике, а не клеточной биологии. На основании ряда обзоров и метаанализов можно полагать, что он имеет высокий диагностический и прогностический потенциал при раке легкого,

диабетической нефропатии и другой патологии [46-48].

Белок GDF15 тесно связан с возрастом и развитием возраст-зависимых болезней, в том числе – с полиморбидностью. На этом основании некоторые авторы предполагают, что он может служить прогностическим фактором биологического (и как показано при исследовании SASP – клеточного) старения [49, 50]. Это предположение уверенно подтверждено данными о тесной корреляции уровня GDF15 в крови 934,9 (156-9638) пкг/мл с длиной теломер и риском смерти, наиболее высоким при значении >1800 [51].

GDF15 является несомненным участником клеточного старения. В составленном профиле SASP (<http://www.saspatlas.com/>) GDF-15 идентифицирован как часть «основного SASP», что подтверждает его важность как потенциальной сигнальной молекулы при клеточном старении. Это косвенно подтверждается в публикации, посвященной оценке биомаркеров старения на основе стратегии PICO (пациент, интервенция, сравнение, результат). Смысл этой стратегии в том, что на основе формулировки основного исследовательского вопроса обзоры литературы выполняют функцию фильтра по релевантности биомаркера. Одним из инструментов этой стратегии является расчет показателя gc, характеризующего частоту упоминания данного биомаркера в обзорах [52]. Некоторые результаты этого исследования представлены в табл. 2.

Согласно шкале gc-score, длина теломер считается наиболее значимым показателем старения. При этом компоненты SASP – ИЛ6, ФНО также демонстрируют определенную информативность.

В данной таблице отмечен TGF- $\beta$ , близкий по строению и функции к GDF15. То есть факторы роста и в том числе – GDF15 находятся в центре исследований в области клеточного старения, хотя в одной из публикаций он назван «по-прежнему загадочным гормоном» [53]. Окончательное заключение о его роли в различных процессах, и в частности, клеточного старения, впереди.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клеточное старение – биологический механизм физиологического старения и возраст-зависимых заболеваний. Биомаркеры клеточного старения активно исследуются и находят применение в клинической практике [20,40,49]. Вопрос о том, какие из них следует использовать для оценки старения клеток остается сложным. Известные методы – определение SA $\beta$ gal и белков регуляторов клеточного цикла не вполне специфичны. Секретция компонентов SASP неоднородна и регулируется на многих уровнях, что затрудняет их применение в качестве стандартизированных биомаркеров. Поиск продолжается.

Подводя итог, следует отметить, что уровень GDF-15 заметно повышается с возрастом, особенно у лиц старше 60 лет [37, 38]. При этом выявлена сильная положительная корреляция между уровнями GDF-15 и показателями метилирования ДНК и длиной теломер («эпигенетические часы») [51, 54]. Эти результаты позволяют рассматривать GDF-15 в качестве биомаркера клеточного старения, причем его уровень измерить проще, чем метилирование ДНК или длину теломер. Это важно в клинических условиях для более широкой

Таблица 2

Ранжирование потенциальных биомаркеров старения (по частоте цитирований в литературе)

Показатель	Возраст-ассоциированный процесс	gc индекс
Лимфоциты	Воспаление, аутоиммунные заболевания	202
Инсулин	Сахарный диабет	148
Глюкоза	Сахарный диабет	111
ИЛ-6	Воспаление	58
ФНО	Воспаление, онкопатология	52
Трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ )	Воспаление, фиброз, клеточное старение, рак	45
Инсулиноподобный фактор роста-1	Метаболические расстройства	29
ИЛ-8	Воспаление	7
ИЛ-15	Воспаление	3
ИЛ-1b	Воспаление	1

оценки состояния здоровья и лечения. Данный параметр вместе с другими показателями SASP позволяет оценивать процесс старения у пожилых лиц, прогнозировать высокий риск развития ишемической болезни сердца, инсульта и деменции, и летальности у стариков [46, 50, 55, 56].

Возрастная динамика сывороточного уровня GDF15 и доказанная его взаимосвязь с развитием возраст-ассоциированных заболеваний доказывают, что GDF15 является одним из важных компонентов SASP и «ключевым игроком» процесса старения. Он вполне может быть признан одним из потенциальных биомаркеров клеточного старения. Необходимы дальнейшие исследования потенциальных биомаркеров с помощью различных инструментальных методов.



### ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-8, 10-12, 14-55 см. REFERENCES)

9. Масютина А.М., Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Клеточное старение: механизмы и клиническое значение. *Иммунология*. 2024; 45 (2): 221-234. DOI: 10.33029/1816-2134-2024-45-2-221-234.
13. Базарный В.В., Копенкин М.А., Полушина Л.Г., Семенцова Е.А., Мандра Ю.В. Диагностическая эффективность определения некоторых белков митохондриального пути апоптоза в ротовой жидкости при возраст-ассоциированных заболеваниях полости рта. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68; 9: 518-526. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-9-518-526.



### REFERENCES

1. Lu Y.R., Tian X., Sinclair D.A. The information theory of aging. *Nat Aging*. 2023;3(12):1486-1499. DOI: 10.1038/s43587-023-00527-6.
2. Quintero F.A, Garraza M., Navazo B., Cesani M.F. Theories of biological aging: An integrative review. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2024;59(6):101530. DOI: 10.1016/j.regg.2024.101530.
3. Olovnikov A.M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J. Theor. Biol.* 1973; 41 (1): 181-90. DOI:10.1016/0022-5193(73)90198-7.
4. Horvath S., Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet*. 2018; 19(6): 371-384. DOI: 10.1038/s41576-018-0004-3.



5. Farr J.N., Almeida M. The Spectrum of Fundamental Basic Science Discoveries Contributing to Organismal Aging. *J Bone Miner Res.* 2018; 33(9):1568-1584. DOI: 10.1002/jbmr.3564.
6. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194-217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
7. Wagner K.H., Cameron-Smith D., Wessner B., Franzke B. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. *Nutrients.* 2016;8(6):338. DOI: 10.3390/nu8060338.
8. Hayflick L., Moorhead P.S.S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 1961; 25 (3): 585-621. DOI: 10.1016/0014-4827(61)90192-6
9. Masyutina A.M., Pashchenkov M.V., Pinegin B.V. Cellular aging: mechanisms and clinical significance. *Immunologiya.* 2024; 45 (2): 221-234. DOI: 10.33029/1816-2134-2024-45-2-221-234. (in Russian)
10. Kell L., Simon A.K., Alsaleh G., Cox L.S. The central role of DNA damage in immunosenescence. *Front. Aging.* 2023; 4: 1-21. DOI: 10.3389/fragi.2023.1202152.
11. Liu R.M. Aging, cellular senescence, and Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23:1989. DOI: 10.3390/ijms23041989.
12. Campisi J. The biology of replicative senescence. *Eur J Cancer.* 1997;33:703-9.
13. Bazarnyi V.V., Kopenkin M.A., Polushina L.G., Sementsova E.A., Mandra Yu.V. Diagnostic efficiency of determination of some proteins of the mitochondrial apoptotic pathway in oral fluid in age-associated diseases of the oral cavity. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2023. T. 68. № 9. C. 518-526. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-9-518-526. (in Russian)
14. Zhou D., Borsa M., Simon A.K. Hallmarks and detection techniques of cellular senescence and cellular ageing in immune cells. *Aging Cell.* 2021 ;20(2):e13316. DOI: 10.1111/ace1.13316.
15. Mohamad Kamal N.S., Safuan S., Shamsuddin S., Foroozandeh P. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *Eur J Cell Biol.* 2020; 99(6):151108. DOI: 10.1016/j.ejcb.2020.151108.
16. Park J.T., Lee Y.S., Cho K.A., Park S.C. Adjustment of the lysosomal-mitochondrial axis for control of cellular senescence. *Ageing Res Rev.* 2018;47:176-182. DOI: 10.1016/j.arr.2018.08.003.
17. Spazzafumo L., Mensà E., Matakchione G., Galeazzi T., Zampini L., Recchioni R. et al. Age-related modulation of plasmatic beta-Galactosidase activity in healthy subjects and in patients affected by T2DM. *Oncotarget.* 2017;8(55):93338-93348. DOI: 10.18632/oncotarget.21848.
18. Ogródnik M. Cellular aging beyond cellular senescence: Markers of senescence prior to cell cycle arrest in vitro and in vivo. *Aging Cell.* 2021;20(4):e13338. DOI: 10.1111/ace1.13338.
19. Lee R., Margaritis M., Channon K.M., Antoniadou C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Curr Med Chem.* 2012; 19(16): 2504-2520. DOI: 10.2174/092986712800493057.
20. Yan J., Chen S., Yi Z., Zhao R., Zhu J., Ding S. et al. The role of p21 in cellular senescence and aging-related diseases. *Mol Cells.* 2024;47(11):100113. DOI: 10.1016/j.mocell.2024.100113.
21. Huang W., Hickson L.J., Eirin A., Kirkland J.L., Lerman L.O. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(10):611-627. DOI:10.1038/s41581-022-00601-z.
22. Liu Y., Tavana O., Gu W. p53 modifications: exquisite decorations of the powerful guardian. *J Mol Cell Biol.* 2019; 11(7):564-577. DOI: 10.1093/jmcb/mjz060.
23. Mohamad Kamal N.S., Safuan S., Shamsuddin S., Foroozandeh P. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *Eur J Cell Biol.* 2020; 99(6):151108. DOI: 10.1016/j.ejcb.2020.151108.
24. Karin O., Agrawal A., Porat Z., Krizhanovsky V., Alon U. Senescent cell turnover slows with age providing an explanation for the Gompertz law. *Nat Commun.* 2019;10(1):5495. DOI: 10.1038/s41467-019-13192-4.
25. Basisty N., Kale A., Jeon O.H., Kuehnemann C., Payne T., Rao C. et al. A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development. *PLoS Biol.* 2020; 18 (1): e3000599. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000599.
26. Shimizu K., Inuzuka H., Tokunaga F. The interplay between cell death and senescence in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2025;108:1-16. DOI: 10.1016/j.semcancer.2024.11.001.
27. Wang B., Han J., Elisseeff J.H., Demaria M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024 ; 25(12):958-978. DOI: 10.1038/s41580-024-00727-x.
28. Tylutka A., Walas Ł., Zembron-Lacny A. Level of IL-6, TNF, and IL-1 $\beta$  and age-related diseases: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2024;15:1330386. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1330386.
29. Bao H., Cao J., Chen M., Chen M., Chen W., Chen X., et al. Biomarkers of aging. *Sci China Life Sci.* 2023;66(5):893-1066. DOI:10.1007/s11427-023-2305-0.
30. Bootcov M.R., Bauskin A.R., Valenzuela S.M., Moore A.G., Bansal M., He X.Y. et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(21):11514-9. DOI: 10.1073/pnas.94.21.11514.
31. Tang Y., Liu T., Sun S., Peng Y., Huang X., Wang S. et al. Role and Mechanism of Growth Differentiation Factor 15 in Chronic Kidney Disease. *J Inflamm Res.* 2024;17:2861-2871. DOI: doi: 10.2147/JIR.S451398.
32. Siddiqui J.A., Pothuraju R., Khan P., Sharma G., Muniyan S., Ses-hacharyulu P. et al. Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022; 64:71-83. DOI: 10.1016/j.cytogr.2021.11.002.
33. Iglesias P., Silvestre R.A., Díez J.J. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in endocrinology. *Endocrine.* 2023;81(3):419-431. DOI:10.1007/s12020-023-03377-9.
34. Assadi A., Zahabi A., Hart RA. GDF15, an update of the physiological and pathological roles it plays: a review. *Pflugers Arch.* 2020;472(11):1535-1546. DOI: 10.1007/s00424-020-02459.
35. Salminen A. GDF15/MIC-1: a stress-induced immunosuppressive factor which promotes the aging process. *Biogerontology.* 2024;26(1):19. DOI: 10.1007/s10522-024-10164-0.
36. Breit S.N., Brown D.A., Tsai V.W. The GDF15-GFRAL Pathway in Health and Metabolic Disease: Friend or Foe? *Annu Rev Physiol.* 2021;83:127-151. DOI:10.1146/annurev-physiol-022020-045449.
37. Yang S.H., Yang L., Shi Y., Xu H.R., Gan J., Shi J.X. et al. GDF15 promotes trophoblast invasion and pregnancy success via the BMPRI1/BMPRII/p-SMAD1 pathway: Implications for recurrent miscarriage. *Life Sci.* 2025;371:123586. DOI: 10.1016/j.lfs.2025.123586.
38. Oppong R., Orru V., Marongiu M., Qian Y., Sidore C., Delitala A. et al. Age-Associated Increase in Growth Differentiation Factor 15 Levels Correlates With Central Arterial Stiffness and Predicts All-Cause Mortality in a Sardinian Population Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2025 ; 14(10):e036253. DOI: 10.1161/JAHA.124.036253.
39. Lassus J., Tarvasmäki T., Tolppanen H. Biomarkers in cardiogenic shock. *Adv Clin Chem.* 2022;109:31-73. DOI: 10.1016/bs.acc.2022.03.002.
40. Lorenz E.C., Smith B.H., Wade H.M., Mour G., Kennedy C.C., Schin-stock C.A. et al. Senescence Biomarkers and Trajectories of Frailty and Physical Function After Kidney Transplantation. *Clin Transplant.* 2024;38(11):e70022. DOI: 10.1111/ctr.70022.
41. Xue X.H., Tao L.L., Su D.Q., Guo C.J., Liu H. Diagnostic utility of GDF15 in neurodegenerative diseases: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2022 ; 12(2):e2502. DOI: 10.1002/brb3.2502.
42. Tavenier J., Rasmussen L. J. H., Andersen A. L., Houliand M. B., Lang-kilde A., Andersen O. et al. Association of GDF15 with Inflammation and Physical Function during Aging and Recovery after Acute Hospitalization: A Longitudinal Study of Older Patients and Age-Matched Controls. *J Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2021; 76, 964-974. DOI: 10.1093/GERONA/GLAB011
43. Narayan V., Thompson E.W., Demissei B., Ho J.E., Januzzi J.L., Ky B. Mechanistic Biomarkers Informative of Both Cancer and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(21):2726-2737. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.067.
44. Qian X., He S., Shen X., Shi N., Gong Q., An Y. et al. Circulating levels of GDF-15 for predicting cardiovascular and cancer morbidity and mortality in type 2 diabetes: Findings from Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Metab.* 2022;48(6):101380. DOI: 10.1016/j.diabet.2022.101380/
45. Bao X., Borné Y., Xu B., Orho-Melander M., Nilsson J., Melander O. et al. Growth differentiation factor-15 is a biomarker for all-cause mortality but less evident for cardiovascular outcomes: A prospective study. *Am Heart J.* 2021;234:81-89. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.12.020.
46. Pan T., Duan R., Xu Z., He X., Luo X., Zhou G. et al. GDF-15 as a biomarker for diagnosis and prognosis of lung cancer: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2025;15:1447990. DOI: 10.3389/fonc.2025.1447990.
47. Zhang X., Zhou C.G., Ma L.J. Role of GDF-15 in diabetic nephropathy: mechanisms, diagnosis, and therapeutic potential. *Int Urol Nephrol.* 2025;57(1):169-175. DOI: 10.1007/s11255-024-04179-2.

# 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**

48. di Candia A.M., de Avila D.X., Moreira G.R., Villacorta H., Maisel A.S. Growth differentiation factor-15, a novel systemic biomarker of oxidative stress, inflammation, and cellular aging: Potential role in cardiovascular diseases. *Am Heart J Plus.* 2021;9:100046. DOI: 10.1016/j.ahjo.2021.100046.
49. St Sauver J.L., Weston S.A., Atkinson E.J., Mc Gree M.E., Mielke M.M., White T.A. et al. Biomarkers of cellular senescence and risk of death in humans. *Aging Cell.* 2023 ; 22(12):e14006. DOI: 10.1111/ace1.14006.
50. Yu J., Liu Y., Zhang H., Ping F., Li W., Xu L. et al. Serum Growth Differentiation Factor 15 is Negatively Associated with Leukocyte Telomere Length. *J Nutr Health Aging.* 2025 ; 29(4):100493. DOI: 10.1016/j.jnha.2025.100493.
51. Hartmann A., Hartmann C., Secci R., Hermann A., Fuellen G., Walter M. Ranking Biomarkers of Aging by Citation Profiling and Effort Scoring. *Front Genet.* 2021;12:686320. DOI: 10.3389/fgene.2021.686320.
52. Sigvardsen C.M., Richter M.M., Engelbeen S., Kleinert M., Richter E.A. GDF15 is still a mystery hormone. *Trends Endocrinol Metab.* 2025;36(6):591-601.DOI: 10.1016/j.tem.2024.09.002.
53. Torrens-Mas M., Navas-Enamorado C., Galmes-Panades A., Mas-miquel L., Sanchez-Polo A., Capo X. et al.GDF-15 as a proxy for epigenetic aging: associations with biological age markers, and physical function. *Biogerontology.* 2024;26(1):22. DOI:10.1007/s10522-024-10165-z.
54. Cummings S.R., Lui L.Y., Zaira A., Mau T., Fielding R.A., Atkinson E.J. et al. Biomarkers of cellular senescence and major health outcomes in older adults. *Geroscience.* 2025;47(3):3407-3415. DOI: 10.1007/s11357-024-01474-9.
55. Lee J, Giannaris PS, Yilmaz CE, Yilmaz G. Emerging biomarkers in ischemic stroke. *Vessel Plus.* 2025;9:11. DOI: 10.20517/2574-1209.2025.58.

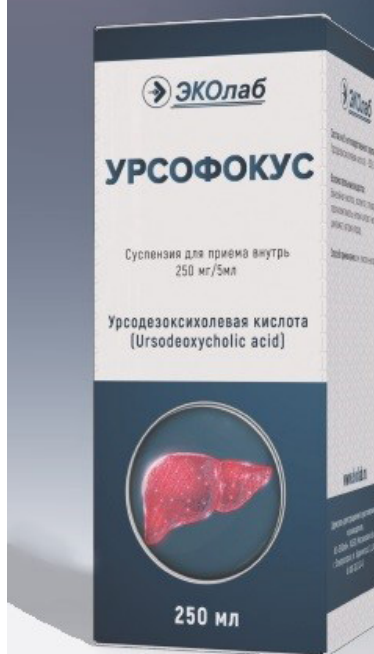
**ЭКОЛАБ**  
красота и здоровье

РЕКЛАМА

Для профилактики и лечения заболеваний печени и желчного пузыря

## УРСОФОКУС от ЭКОлаб

для детей и взрослых в удобной питьевой форме



Гепатопротекторное  
средство

- Урсодезоксихолевая кислота в суспензии
- Уменьшает синтез холестерина в печени
- Способствует растворению холестериновых камней в желчном пузыре
- Стимулирует образование и выделение желчи

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ**



© РЕЙПОЛЬСКАЯ Т.Ю., АГЕЕВА Е.В., 2025

Рейпольская Т.Ю.<sup>1,2</sup>, Агеева Е.В.<sup>1</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ВЕСТЕРН-БЛОТ В НАУЧНЫХ, КЛИНИЧЕСКИХ И БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



<https://elibrary.ru/gcpmai>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» 197022, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия

*Вестерн-блоттинг (Вестерн-блот, иммуноблот) представляет собой высокоспецифичный способ идентификации и количественного анализа белков, основанный на их электрофоретическом разделении и детекции с помощью антител. С момента разработки в 1970-х годах метод изменялся и совершенствовался, включая автоматизацию, применение микрофлюидных систем и капиллярных платформ. Существуют различные модификации метода, такие как хемилюминесцентный, флуоресцентный, радиоизотопный и количественный вестерн-блоттинг, а также специальные подходы для анализа взаимодействий белков и белок-нуклеиновых комплексов. Метод широко используется в фундаментальных исследованиях для изучения белков: их экспрессии, детекции изоформ, посттрансляционных модификаций, белковых взаимодействий и субклеточной локализации. В клинической практике он применяется в молекулярной диагностике, онкологии, неврологии, эндокринологии, кардиологии и иммунологии. Несмотря на наличие других, более высокотехнологичных методов, таких как масс-спектрометрия, вестерн-блоттинг сохраняет актуальность благодаря своей универсальности и высокой чувствительности. Будущее метода связано с интеграцией с искусственным интеллектом, улучшением детекции и расширением in situ подходов, что обеспечит его адаптацию к современным требованиям биомедицинской науки. В данной работе представлена краткая история возникновения вестерн-блоттинга, информация о различных модификациях данного метода, его преимущества и недостатки, применение данного метода в научных и клинических исследованиях, а также перспективы развития. Для написания обзора были использованы научные публикации, найденные с помощью трёх крупных информационно-поисковых систем: Scopus (мультидисциплинарная база данных от Elsevier), Web of Science (мультидисциплинарная база данных от Clarivate Analytics) и PubMed (специализированная база данных по медицине и биологическим наукам Национальной медицинской библиотеки США).*

**Ключевые слова:** обзор; вестерн-блот; антитело; разделение белков

**Для цитирования:** Рейпольская Т.Ю., Агеева Е.В. Применение метода вестерн-блот в научных, клинических и биомедицинских исследованиях (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12): 825-830

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-825-830>

EDN: GCPMAI

**Для корреспонденции:** Агеева Елена Викторовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории липопротеинов имени А.Н. Климова отдела молекулярной биологии, генетики и фундаментальной медицины; e-mail: elena\_ag@inbox.ru

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FGWG-2025-0007 Молекулярно-клеточные механизмы участия макрофагов в регуляции функции эндотелия на разных этапах формирования атеросклеротических поражений).

Поступила 01.09.2025

Принята к печати 13.11.2025

Опубликовано 01.12.2025

Reypolskaya T.Yu.<sup>1,2</sup>, Ageeva E.V.<sup>1</sup>

## APPLICATION OF THE WESTERN BLOT METHOD IN SCIENTIFIC, CLINICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH (REVIEW)

<sup>1</sup> FSBSI «Institute of Experimental Medicine», 197022, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Federal State-Funded Military Educational Institution of Higher Professional Education "S.M. Kirov Military Medical Academy" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, Saint Petersburg, Russia

*Western blotting (Western blot, immunoblot) is a highly specific method for identifying and quantifying proteins based on their electrophoretic separation and detection using antibodies. Since its development in the 1970s, the method has been modified and improved, including automation, the use of microfluidic systems and capillary platforms. There are various modifications of the method, such as chemiluminescent, fluorescent, radioisotope and quantitative Western blotting, as well as special approaches for analyzing the interactions of proteins and protein-nucleic acid complexes. The method is widely used in fundamental research to study proteins: their expression, detection of isoforms, post-translational modifications, protein interactions and subcellular localization. In clinical practice, it is used in molecular diagnostics, oncology, neurology, endocrinology, cardiology and immunology. Despite the availability of other high-tech methods, such as mass spectrometry, Western blotting remains relevant due to its versatility and high sensitivity. The future of the method is associated with integration with artificial intelligence, improved detection and expansion of in situ approaches, which will ensure its adaptation to the modern requirements of biomedical science. This paper presents a brief history of the emergence of Western blotting, information on various modifications of this method, its advantages and disadvantages, the use of this method in scientific and clinical research, as well as development prospects. To write the review, we used scientific publications found using three major information retrieval systems: Scopus (a multidisciplinary database from Elsevier), Web of Science (a multidisciplinary database from Clarivate Analytics), and PubMed (a specialized database on medicine and biological sciences of the US National Library of Medicine).*

**Key words:** review; Western blotting; antibody; protein separation

**For citation:** Reypolskaya T.Yu., Ageeva E.V. Application of the western blot method in scientific, clinical and biomedical research (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 825-830 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-825-830>  
EDN: GCPMAI

**For correspondence:** Ageeva E.V., Ph. D. in Medicine, senior researcher of A.N. Klimov Lipoprotein Laboratory of the Department of Molecular Biology, Genetics and Fundamental Medicine; e-mail: elena\_ag@inbox.ru

**Information about authors:**

Reypolskaya T.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-4183-1148>;

Ageeva E.V., <https://orcid.org/0000-0002-7883-6823>.

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

**Funding.** The study was financially supported by the FSBSI Institute of Experimental Medicine «Molecular and cellular mechanisms of participation of macrophages in regulation of endothelial function at different stages of atherosclerotic lesion formation», code No. FGWG-2025-0007

Received 01.09.2025

Accepted 13.11.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

WB (western blot) – вестерн-блоттинг SDS-PAGE (Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis) – электрофорез белков в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия. Метод WB (Вестерн-блот, иммуноблоттинг) используется для анализа белков и считается одним из важнейших достижений молекулярной биологии. Впервые WB был представлен как экспериментальный метод анализа белков в 1979 году. В то время уже применялись качественные и количественные методы анализа, включая хроматографические, но из-за их высокой стоимости, трудоемкости, а главное – ограниченной чувствительности и специфичности – их применимость была ограничена. В то же время росло применение электрофоретических и иммунологических методов анализа различных биомолекул, особенно белков. Однако не существовало высокоспецифичного метода для анализа состава белков в смеси. С учетом этого, G. Stark и H. Towbin [1] разработали один из первых методов и продемонстрировали его эффективность на сложной смеси белков. Вклад H. Towbin заключался в разработке электрофореза SDS-PAGE и электро-трансфера на нитроцеллюлозную мембрану, что позволило проводить детекцию с использованием антител. G. Stark, в свою очередь, усовершенствовал метод переноса белков с помощью капиллярных сил; название техники было предложено Н. Брютте и должно было отсылать к более ранним методам [2, 3]: саузэрн-блоттингу (для анализа ДНК) и нозерн-блоттингу (для анализа РНК) [4, 5]. Общим принципом всех этих методов является электрофоретическое разделение молекул в геле с последующим переносом на мембрану, где затем проводится специфическая детекция с использованием молекулярных зондов или антител [6, 7]. Механизм разделения молекул основан на различиях в их массе, что обуславливает разные скорости миграции во время электрофореза в полиакриламидном геле с добавлением додецилсульфата натрия [7]. Процесс WB состоит из следующих этапов: этап пробоподготовки в зависимости от типа исходного материала, проведение электрофореза, перенос белков на мембрану, блокирование участков неспецифического связывания, инкубация с первыми и вторыми антителами (первые антитела предназначены для специфического связывания с исследуемым белком, а вторые, конъюгированные с ферментом или специальной меткой, для связывания с комплексом белок-антитело) и детекция сигнала [8]. К недостаткам метода, в первую очередь, относятся сложности, связанные с под-

готовкой материала [9, 10], подбор необходимых условий. Так, было установлено, что нагревание проб, содержащих трансмембранные белки, может приводить к потере белка и ухудшению качества результатов вестерна [10]. Частично эти проблемы решаются автоматизацией и инновациями в области реагентов [11, 12], но при этом остаются технические трудности и риск неспецифического связывания белков [8]. Еще один недостаток – иммунологическая природа анализа. Сложность выбора антител для каждого исследуемого белка и трудности стандартизации значительно выше, чем, например, в методе масс-спектрометрии [13]. Оценка количества содержания белка также остается сложной задачей, несмотря на использование протоколов стандартизации для количественного анализа [13]. Даже небольшие различия в реагентах могут существенно повлиять на результаты, полученные в разных лабораториях [14]. Дополнительной проблемой является субъективность оценки результатов [15].

**Модификации Вестерн-блота.** Существует несколько модификаций WB, адаптированных для различных исследовательских и клинических задач. Основные различия касаются методов детекции и модификаций протокола [7]. Методы, основанные на модификации детекции: хемилюминесцентный WB использует ферментативную реакцию, испускающую свет; колориметрический WB основан на цветной реакции; флуоресцентный WB позволяет детектировать белки в нескольких каналах одновременно; радиоизотопный WB (использует меченые изотопами антитела для детекции сигнала. Дополнительно используются методы с квантовыми точками и аптамерами, обеспечивающие повышенную чувствительность и мультиплексирование анализа [16-19]. К модификациям метода на этапе электрофореза относятся: 2D WB (разделение белков по массе и изоэлектрической точке); Blue native WB (исследование белковых комплексов в естественных условиях); Dot blot и slot blot (анализ белковых зон/белковых полос без электрофореза). Также существуют капиллярный вестерн-блот (Simple Western), микрофлюидный вестерн-блот ( $\mu$ WB) и количественный вестерн-блот (qWB), отличающиеся автоматизацией процесса и высокой точностью количественного анализа [20]. Современное оборудование позволяет определять количества белков, исчисляемых нанограммами, что может служить ценным инструментом для диагностики различных заболеваний и определения стадий патологических процессов.

**Особенности использования WB в научных исследованиях.** WB остается одним из ключевых инструментов молекулярной биологии, позволяя анализировать экспрессию белков, их модификации и взаимодействия. Идентификация белков: метод широко используется для изучения экспрессии белков в тканях и клетках, а также для исследования вирусных и бактериальных белков [21, 22]. Позволяет выявлять изоформы белков, возникающие в результате альтернативного сплайсинга и посттрансляционных модификаций [23]. Исследование белковых взаимодействий: применяется для изучения белок-белковых и белок-нуклеиновых взаимодействий, что важно для анализа механизмов регуляции экспрессии генов и репарации ДНК [23]. При помощи WB можно исследовать процесс ацетилирования в гистонах, влияющего на структуру хроматина, что является важным показателем в изучении эпигенетической регуляции генов. WB позволяет исследовать также особенности фосфорилирования, убиквитинирования и других модификаций белков, влияющих на их функции [24–26]. Определение внутриклеточной локализации белков: WB помогает определять функции и локализацию исследуемых белков в клетке [15, 27]. WB продолжает развиваться, обеспечивая точные и надежные данные для фундаментальных и прикладных исследований в биологии и медицине.

**Примеры применения WB в клинических исследованиях**

**Молекулярная диагностика и клиническая фармакология.** WB благодаря универсальности применения, также широко используется в клинических исследованиях, проводимых в различных областях медицины. Первой следует описать область молекулярной диагностики, поскольку это объединяющий термин для большинства применений WB в клинических исследованиях. Молекулярная диагностика – это область лабораторной медицины, использующая методы молекулярной биологии, включая WB, для анализа материалов, в особенности генетического и белкового, с целью выявления заболеваний, мутаций и патогенов. В клинических исследованиях именно молекулярная диагностика играет решающую роль в раннем и точном процессе распознавания заболеваний, мониторинге эффективности применяемой терапии и оценке влияния лечения на организм пациента. В некоторой степени она также может служить инструментом в исследованиях эффективности диагностических методов, например, в качестве эталонного стандарта [28]. В клинической практике для повышения диагностической чувствительности и специфичности WB все чаще используется мультиплексный подход, позволяющий одновременно анализировать множество биомаркеров в одном образце. Кроме того, развитие автоматизированных систем повышает воспроизводимость результатов [15]. Эта методика также позволяет оценивать динамические изменения уровней белков в ответ на различные стимулы, что важно в исследованиях таргетной терапии и молекулярной фармакологии. Риск ложных выводов является важной проблемой, особенно при необычном использовании или модифицированном протоколе WB, поэтому рекомендуется использование параллельных методов валидации, например, масс-спектрометрии [15].

**Онкология.** Одной из областей медицины, в которой

WB играет особенно важную роль, является онкология. Причем его применение не ограничивается какой-либо одной группой злокачественных новообразований, а остается универсальным. В частности, WB особенно полезен при выявлении белков, играющих ключевое значение в развитии онкологических заболеваний. К ним относятся транскрипционные факторы, сигнальные киназы, проапоптотические и антиапоптотические белки, а также элементы цитоскелета. Изменения в экспрессии этих молекул могут указывать на развитие опухолевого процесса, его стадию, ответ на терапию [29]. При раке молочной железы WB используется для анализа экспрессии эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов, а также рецептора HER2, что имеет большое значение для классификации подтипов рака молочной железы и выбора оптимальной терапии [30, 31]. При раке предстательной железы данный метод позволяет оценивать уровень белков, таких как PSA (простат-специфический антиген) и AR (андрогенный рецептор), играющих важную роль в прогрессировании данного рака и определяющих чувствительность к гормональной терапии [32]. В случае рака толстой кишки WB позволяет выявлять белки, ассоциированные с сигнальными путями, такими как Wnt/ $\beta$ -катенин, PI3K/AKT и MAPK/ERK, которые играют фундаментальную роль в пролиферации раковых клеток и их способности к инвазии и метастазированию [33]. Кроме того, этот метод позволяет анализировать экспрессию маркеров апоптоза, таких как Bcl-2, Bax и каспазы, что важно для оценки эффективности противоопухолевой терапии [34]. WB также широко применяется в онкогематологии, где он используется для анализа экспрессии регуляторных белков, отвечающих за неконтролируемую пролиферацию гемопоэтических клеток, таких как c-Myc, p53 или химерных белков, например, BCR-ABL1 при хроническом миелоидном лейкозе [35]. Этот метод позволяет отслеживать эффекты таргетных терапий, таких как ингибиторы тирозинкиназ (например, иматиниб), посредством оценки уровня экспрессии белков сигнальных путей, ответственных за рост и выживание раковых клеток [36]. Дополнительным преимуществом WB в онкологии является его применение для анализа белков, связанных с механизмами резистентности к системной терапии. Многие виды рака развивают устойчивость к лечению за счет изменений в экспрессии транспортных белков лекарственных средств (например, P-gp/MDR1), антиапоптотических белков (например, survivin) или молекул, отвечающих за репарацию ДНК, таких как PARP1 [9]. WB является также незаменимым инструментом в исследованиях опухолевых микросред, включая взаимодействия опухолевых клеток с иммунными клетками и межклеточной жидкостью. Анализ экспрессии белков, связанных с иммуносупрессией, в частности PD-L1, CTLA-4 и белков миелоидных супрессорных клеток позволяет оценить способность опухоли избежать иммунного ответа [37].

**Неврология.** Важной областью применения данного метода является неврология. WB широко используется в исследованиях нейродегенеративных заболеваний, позволяя выявлять и анализировать патологические белки, в частности, белки, имеющие аномальное агрегирование и посттрансляционные модификации. При болезни Альцгеймера этот метод позволяет оценивать



уровень бета-амилоида и его различных изоформ, а также тау-белка и его фосфорилированного состояния, что важно для оценки механизмов формирования амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков – цитопатологических признаков, характерных для данного заболевания [38]. В случае болезни Паркинсона WB позволяет исследовать альфа-синуклеин, особенно его мутированные и аномально фосфорилированные формы, которые накапливаются в телах Леви – характерном маркере данного заболевания. Аналогичные исследования проводятся и в области старческой деменции [39]. Другие области исследований в неврологии включают изучение патогенеза бокового амиотрофического склероза, где WB позволяет анализировать экспрессию и модификацию белков, таких как TDP-43 и FUS, патологические отложения которых наблюдаются в двигательных нейронах данных пациентов [40]. Кроме того, WB используется для изучения белков, связанных с нейровоспалительными процессами, таких, как провоспалительные цитокины (например, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и маркеры активации микроглии (например, Iba1), которые также участвуют в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [41]. Методом WB также оценивают экспрессию белка дистрофина в образцах мышечной ткани у пациентов с мышечной дистрофией Дюшена [42].

#### **Варианты применения WB в других областях клинической медицины**

Вышеописанные примеры не исчерпывают все области применения WB в клинике: он также применяется в диагностике аутоиммунных заболеваний. В случаях синдрома Гийена-Барре или миастении гравис данный метод позволяет выявлять аутоантитела, направленные против специфических нейромусcularных белков [43]. WB также используется для обнаружения антител к ядерным антигенам (ANA), например, при диагностике системной красной волчанки [44]. WB также широко применяется в эндокринологии, особенно при изучении белковых гормонов и их рецепторов. Этот метод позволяет точно анализировать уровни гормонов, их изоформ и степень активации рецепторов в различных тканях. Благодаря этому можно выявлять различные эндокринные нарушения. WB также имеет решающее значение при изучении механизмов действия гормонов и их взаимодействия с другими белками, что способствует более детальному пониманию процессов в эндокринных сигнальных путях [45, 46]. В кардиологии WB играет важную роль в анализе белков, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и синдромами, такими как сердечная недостаточность, атеросклероз и гипертония. Он позволяет исследовать маркеры окислительного стресса, белки, связанные с воспалительными процессами, и те, которые участвуют в ремоделировании миокарда. Этот метод может использоваться для мониторинга изменений экспрессии миокардиальных белков, а также для оценки эффективности новых терапевтических подходов [47, 48].

Одно из распространенных применений WB в клинических исследованиях – выявление патогенов и оценка влияния на них лечения. Наиболее часто упоминается ВИЧ-инфекция, поскольку метод WB на протяжении многих лет использовался в качестве подтверждающего теста у пациентов с положительным результатом ELISA на антитела к ВИЧ [28]. Аналогично,

WB применяется при диагностике болезни Лайма, где он позволяет выявлять антитела, направленные против специфических белков *Borrelia burgdorferi* [49]. Следует отметить, что фундаментальных ограничений в отношении выбора патогенных белков для исследования данным методом нет. WB позволяет обнаруживать, например, липополисахарид *Burkholderia mallei* в биологическом материале, что обеспечивает прямую диагностику бактериальной инфекции [50], и многое другое.

#### **Перспективы развития вестерн-блоттинга**

Несмотря на то, что WB остается одним из классических методов анализа белков, он продолжает развиваться, адаптируясь к технологическому прогрессу и растущим требованиям к исследованиям и диагностике [23]. До настоящего времени развитие WB было сосредоточено на повышении его точности и автоматизации, включая устранение ошибок, вызванных неэффективным удалением антител и неправильной интерпретацией сигнала. Ожидается, что в ближайшие годы развитие этого метода будет направлено на автоматизацию, повышение чувствительности и интеграцию с другими аналитическими методами. Микрофлюидные системы ( $\mu$ WB) и капиллярные варианты WB позволяют проводить более быстрый и точный анализ с меньшими объемами образца, что может значительно повысить эффективность исследований [23]. Таким образом, одним из перспективных направлений в инструментальной клинической лабораторной диагностике может стать дальнейшая интеграция WB с высокоразрешающими методами визуализации, что позволит осуществлять точное обнаружение белков и, среди прочего, картирование модификаций белков в реальном времени. Одновременно с этим развитие алгоритмов искусственного интеллекта для анализа изображений вестерн-блотов позволит получать более объективные и воспроизводимые результаты, устраняя ошибки, связанные с ручной интерпретацией данных [15, 23, 51]. Высокопропускные методы, описываемые как разновидности WB, такие как белковые микрочипы и параллельно развиваемая масс-спектрометрия, не столько приведут к отказу от WB как универсального метода, сколько откроют новые возможности в исследованиях с использованием интегрированных методов, включая глубоко модифицированный WB [15]. WB также будет интегрирован с высокопропускными технологиями, такими как масс-спектрометрия или белковые микрочипы, что увеличит его применение в исследованиях биомаркеров заболеваний. Также ожидается внедрение более экологичных решений, таких как многоразовые мембраны или альтернативы традиционным антителам. Благодаря этим инновациям WB сохранит статус ключевого метода анализа белков в биологических и медицинских исследованиях [23].

Если рассматривать перспективы применения и совершенствования существующих методов клинической лабораторной и молекулярной диагностики более широко, то, по всей видимости, наиболее перспективными методами исследования могут стать *in situ* методы, позволяющие одновременно выявлять множество белков непосредственно в клетках и другом биологическом материале. Можно предположить, что в ближайшие десятилетия эти методы смогут значительно улучшить и дополнить инструментарий патологоанатомов и ци-

тологов, а в некоторых случаях даже сократить необходимость их участия. Например, такие методы могут позволить поставить диагноз на основе крайне ограниченного количества материала, включая даже одну обнаруженную клетку, что можно рассматривать как будущее онкологической диагностики.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Towbin H., Staehelin T., Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1979; 76(9):4350-4. DOI: 10.1073/pnas.76.9.4350.
- Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature.* 1970; 227(5259):680-5. DOI: 10.1038/227680a0.
- Switzer R.C. 3<sup>rd</sup>, Merrill C.R., Shifrin S. A highly sensitive silver stain for detecting proteins and peptides in polyacrylamide gels. *Anal. Biochem.* 1979; 98(1):231-7. DOI: 10.1016/0003-2697(79)90732-2.
- Southern E.M. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J. Mol. Biol.* 1975; 98(3):503-17. DOI: 10.1016/S0022-2836(75)80083-0.
- Alwine J.C., Kemp D.J., Stark G.R. Method for detection of specific RNAs in agarose gels by transfer to diazobenzyloxymethyl-paper and hybridization with DNA probes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1977; 74: 5350-4. DOI: 10.1073/pnas.74.12.5350.
- O'Farrell P.H. High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins. *J. Biol. Chem.* 1975; 250(10):4007-21.
- Moritz C.P. 40 years Western blotting: A scientific birthday toast. *J. Proteomics.* 2020; 212:103575. DOI: 10.1016/j.jprot.2019.103575.
- Sule R., Rivera G., Gomes A.V. Western blotting (immunoblotting): history, theory, uses, protocol and problems. *Biotechniques.* 2023; 75(3):99-114. DOI: 10.2144/btn-2022-0034.
- Krisnawati D.I., Liu Y.C., Lee Y.J., Wang Y.T., Chen C.L., Tseng P.C. et al. Functional neutralization of anti-IFN- $\gamma$  autoantibody in patients with nontuberculous mycobacteria infection. *Sci. Rep.* 2019; 9(1):5682. DOI: 10.1038/s41598-019-41952-1.
- Tsuji Y. Transmembrane protein western blotting: Impact of sample preparation on detection of SLC11A2 (DMT1) and SLC40A1 (ferroportin). *PLoS One.* 2020 Jul 9; 15(7):e0235563. DOI: 10.1371/journal.pone.0235563.
- Xu D., Mane S., Sosis Z. Characterization of a biopharmaceutical protein and evaluation of its purification process using automated capillary Western blot. *Electrophoresis.* 2015; 36(2):363-70. DOI: 10.1002/elps.201400380.
- Hagyouf A., Voon Y., Hiroki C. Development of a novel protein multi-blotting device. *J. Biomed. Sci. Eng.* 2010; 03(12):1125-32. DOI: 10.4236/jbise.2010.312146.
- Degaspero A., Birtwistle M.R., Volinsky N., Rauch J., Kolch W., Kholodenko B.N. et al. Evaluating strategies to normalise biological replicates of Western blot data. *PLoS One.* 2014 Jan 27; 9(1):e87293. DOI: 10.1371/journal.pone.0087293.
- Pillai-Kastoori L., Schutz-Geschwender A.R., Harford J.A. A systematic approach to quantitative Western blot analysis. *Anal. Biochem.* 2020; 593:113608. DOI: 10.1016/j.ab.2020.113608.
- DeNies M.S., Liu A.P., Schnell S. Seeing beyond the blot: A critical look at assumptions and raw data interpretation in Western blotting. *Biomol. Concepts.* 2024; 15(1):10.1515/bmc-2022-0047. DOI: 10.1515/bmc-2022-0047.
- Liu P., Na N., Liu T., Huang L., He D., Hua W. et al. Ultrasensitive detection of ferritin in human serum by Western blotting based on quantum dots-labeled avidin-biotin system. *Proteomics.* 2011; 11(17):3510-7. DOI: 10.1002/pmic.201000742.
- Wang Y., Li Z., Yu H. Aptamer-based Western blot for selective Protein recognition. *Front. Chem.* 2020; 8:570528. DOI: 10.3389/fchem.2020.570528.
- Xu L., Xie H., Wang B., Zhu Z., Jiang H., Duang X. et al. Multiplex protein profiling by low-signal-loss single-cell Western blotting with fluorescent-quenching aptamers. *Anal. Chem.* 2023; 95(30):11399-409. DOI: 10.1021/acs.analchem.3c01577.
- Chen W., Xu D., Liu L., Peng C., Zhu Y., Ma W. et al. Ultrasensitive detection of trace protein by Western blot based on POLY-quantum dot probes. *Anal. Chem.* 2009; 81(21):9194-8. DOI: 10.1021/ac901429a.
- Hughes A.J., Herr A.E. Microfluidic Western blotting. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2012; 109(52):21450-5. DOI: 10.1073/pnas.1207754110.
- Pan W., Chen W., Jiang X. Microfluidic Western blot. *Anal. Chem.* 2010; 82(10):3974-6. DOI: 10.1021/ac1000493.
- Snowden B.W., Halliburton I.W. Identification of cross-reacting glycoproteins of four herpesviruses by Western blotting. *J. Gen. Virol.* 1985; 66 (Pt 9):2039-44. DOI: 10.1099/0022-1317-66-9-2039.
- Begum H., Murugesan P., Tangutur A.D. Western blotting: a powerful staple in scientific and biomedical research. *Biotechniques.* 2022; 73(1):58-69. DOI: 10.2144/btn-2022-0003.
- Horinouchi T., Terada K., Higashi T., Miwa S. Using phos-tag in Western blotting analysis to evaluate protein phosphorylation. *Methods Mol. Biol.* 2016; 1397:267-77. DOI: 10.1007/978-1-4939-3353-2\_18.
- Rigby L., Muscat A., Ashley D., Algar E. Methods for the analysis of histone H3 and H4 acetylation in blood. *Epigenetics.* 2012; 7(8):875-82. DOI: 10.4161/epi.2098.
- Weekes J., Morrison K., Mullen A., Wait R., Barton P., Dunn M.J. Hyperubiquitination of proteins in dilated cardiomyopathy. *Proteomics.* 2003; 3(2):208-16. DOI: 10.1002/pmic.200390029.
- Peng Z., Li X.J., Pang C., Zhang J.T., Zhu Q., Sun J.Q. et al. Hydrogen inhalation therapy regulates lactic acid metabolism following subarachnoid hemorrhage through the HIF-1 $\alpha$  pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2023 Jun 30; 663:192-201. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.04.072.
- Meftahi G.H., Bahari Z., Zarei Mahmoudabadi A., Iman M., Jangravi Z. Applications of Western blot technique: From bench to bedside. *Biochem. Mol. Biol. Educ.* 2021; 49(4):509-17. DOI: 10.1002/bmb.21516.
- Owen C., Fader K.A., Hassanein M. Western blotting: evolution of an old analytical method to a new quantitative tool for biomarker measurements. *Bioanalysis.* 2024; 16(5):319-28. DOI: 10.4155/bio-2023-0212.
- Garczyk S., von Stillfried S., Antonopoulos W., Hartmann A., Schrauder M.G., Fasching P.A. et al. AGR3 in breast cancer: prognostic impact and suitable serum-based biomarker for early cancer detection. *PLoS One.* 2015 Apr 15; 10(4):e0122106. DOI: 10.1371/journal.pone.0122106.
- Guo Z., Li Y., Li W., Li H., Wu Z. Exosome-mediated lncRNA LINC01140 attenuates breast cancer progression by regulating the Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2023; 33(7):31-42. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2023048344.
- Ali A., Kulik G. Signaling pathways that control apoptosis in prostate cancer. *Cancers (Basel).* 2021 Feb 24; 13(5):937. DOI: 10.3390/cancers13050937.
- Tong G., Cheng B., Wu X., He L., Lv G., Wang S. circHIPK2 has a potentially important clinical significance in colorectal cancer progression via HSP90 ubiquitination by miR485-5p. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2022; 32(8):33-42. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2022042925.
- Kusuma V.I., I'tishom R., Qurnianingsih E., Rejeki P.S. A Systematic review of the effect of ketogenic diet on Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) expression as an apoptosis marker in cancer treatment. *Biomol. Health Sci. J.* 2021; 4(2): 125-30. DOI: 10.20473/bhsj.v4i2.30173.
- Jiménez C., Garrote-de-Barros A., López-Portugués C., Hernández-Sánchez M., Díez P. Characterization of human B cell hematological malignancies using protein-based approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(9):4644. DOI: 10.3390/ijms25094644.
- Monfaredan A., Rahim F., Tavoosidana G., Modarressi M.H., Hosseiniinasab A., Aghajani-Afrouzi A.A. et al. Imatinib loaded body fluids derived exosomes using microfluidics system: an *in vitro* analysis. *Sys. Rev. Pharm.* 2024; 15(3): 110-9. DOI: 10.31858/0975-8453.15.3.110-119.
- Abdulkhaleq F., Larossi N., Ogbonda O., Abu Eid R., Ward F. CTLA-4 expression by human tumor cells and its impact on immunotherapeutic strategies: a systematic review. *Immuno-Oncology Insights.* 2024; 2(3):151-69. DOI: 10.18609/oi.2021.024.
- Sadeghzadeh J., Shahabi P., Farhoudi M., Ebrahimi-Kalan A., Mobed



РЕКЛАМА

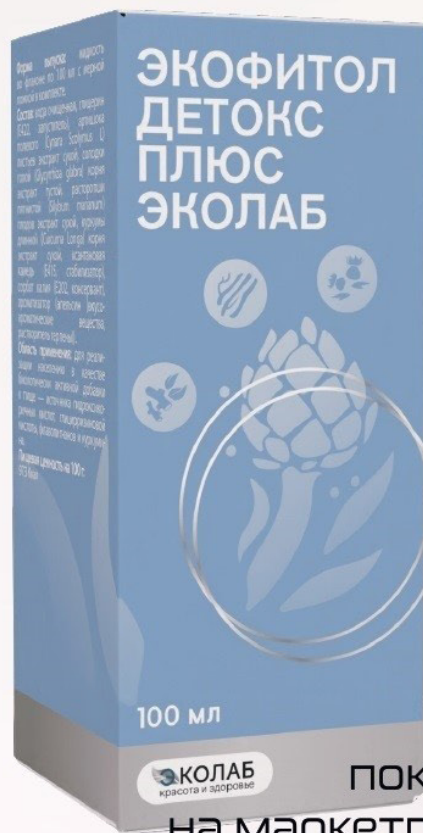
# ЭКОФИТОЛ ДЕТОКС ПЛЮС

ЭКСТРАКТ  
АРТИШОКА 100 мл

Стимулирует образование  
и выведение желчи

Только натуральные  
компоненты

Защищает клетки печени  
от негативных факторов



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

АО "ЭКОЛАБ"



покупайте  
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- A., Shahpasand K. et al. Tau protein biosensors in the diagnosis of neurodegenerative diseases. *Adv. Pharm. Bull.* 2023; 13(3):502-11. DOI: 10.34172/apb.2023.061.
39. Estaun-Panzano J., Arotcarena M.L., Bezard E. Monitoring  $\alpha$ -synuclein aggregation. *Neurobiol. Dis.* 2023; 176:105966. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105966.
40. Worrall D., Ayoubi R., Fotouhi M., Southern K., McPherson P.S., Laflamme C. et al. The identification of high-performing antibodies for TDP-43 for use in Western blot, immunoprecipitation and immunofluorescence. *F1000Res.* 2023 Jun 20; 12:277. DOI: 10.12688/f1000research.131852.2.
41. Gong P., Jia H.Y., Li R., Ma Z., Si M., Qian C. et al. Downregulation of Nogo-B ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice through regulating microglia polarization via TLR4/NF-kappaB pathway. *Neurochem. Int.* 2023 Jul; 167:105553. DOI: 10.1016/j.neuint.2023.105553.
42. Maruyama R., Yokota T. Antisense oligonucleotide treatment in a humanized mouse model of Duchenne muscular dystrophy and highly sensitive detection of dystrophin using Western blotting. *Methods Mol. Biol.* 2021; 2224:203-14. DOI: 10.1007/978-1-0716-1008-4\_15.
43. Sawai S., Mori M., Kuwabara S. Methodology for identification of new target molecules in neuroimmunological disorders. *Clin. Exper. Neuroimmunol.* 2021; 12(3): 202-7. DOI: 10.1111/cen3.12645.
44. Kumar N.N., Ahmad D., Al Hakim S., Grygiel-Górniak B. Antinuclear antibodies in non-rheumatic diseases. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2025; 73(1): 10.2478/aite-2025-0004. DOI: 10.2478/aite-2025-0004.
45. Banerjee A., Goel A., Shah A., Srivastava S. Recent advances in proteomics and its implications in pituitary endocrine disorders. *Biochim. Biophys. Acta Proteins Proteom.* 2021; 1869(11):140700. DOI: 10.1016/j.bbapap.2021.140700.
46. Kim K., Kwon J.S., Ahn C., Jeung E.B. Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Adverse Effects on the Endoplasmic Reticulum. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(3):1581. Published 2022 Jan 29. DOI: 10.3390/ijms23031581.
47. Hassanabad A.F., Deniset J.F., Fedak P.W.M. Pericardial inflammatory mediators that can drive postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery patients. *Can. J. Cardiol.* 2023; 39(8):1090-1102. DOI: 10.1016/j.cjca.2023.06.003.
48. Kawase Y., Shimizu K., Funamoto M., Sunagawa Y., Katanasaka Y., Miyazaki Y. et al. Young investigator award: compound A, a Ginger extract, significantly reduces pressure overload-induced systolic heart failure in mice. *Eur. Cardiol.* 2021; 16:e5. DOI: 10.15420/ecr.2021.16.P01.
49. Dong Y., Zhou G., Cao W., Xu X., Zhang Y., Ji Z. et al. Global seroprevalence and sociodemographic characteristics of Borrelia burgdorferi sensu lato in human populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob. Health.* 2022; 7(6):e007744. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-007744.
50. Elschner M.C., Scholz H.C., Melzer F., Saqib M., Marten P., Rassbach A. et al. Use of a Western blot technique for the serodiagnosis of glanders. *BMC Vet. Res.* 2011 Jan 19; 7:4. DOI: 10.1186/1746-6148-7-4.
51. Bass J.J., Wilkinson D.J., Rankin D., Phillips B.E., Szweczyk N.J., Smith K. et al. An overview of technical considerations for Western blotting applications to physiological research. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2017; 27(1):4-25. DOI: 10.1111/sms.12702.

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

Сарф Е.А., Юнkind К.С., Бельская Л.В.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 14 АМИНОКИСЛОТ В СЛЮНЕ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФЕРЕЗА

<https://elibrary.ru/hklfuo>

ФГБОУ ВО «Омский государственный педагогический университет», 644099, г. Омск, Россия



**Актуальность.** В настоящее время отсутствуют данные, которые бы однозначно устанавливали содержание аминокислот в слюне в норме, а также могли бы служить критериями той или иной патологии. Цель работы – апробация метода капиллярного электрофореза для количественного определения 14 свободных аминокислот в слюне и анализ вариативности аминокислотного профиля слюны в норме.

**Материал и методы.** Проведено исследование аминокислотного состава слюны 114 добровольцев (69 женщин и 45 мужчин) методом капиллярного электрофореза. Для 25 образцов слюны было проведено параллельное определение аминокислотного состава методами ВЭЖХ со спектрофотометрическим и масс-спектрометрическим детектированием.

**Результаты.** Показано, что аминокислотный профиль слюны существенно зависит от пола добровольцев, а также от аналитического метода. Метод ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием показывает более высокие концентрации аминокислот в слюне, чем другие методы. При ВЭЖХ с постколоночной модификацией нингидрином и спектрофотометрическим детектированием оказались заниженными концентрации ряда аминокислот в слюне (метионин, треонин, серин). **Заключение.** Значения «нормы» должны быть установлены в каждой лаборатории, где проводится анализ аминокислотного профиля слюны, чтобы исключить ошибочную интерпретацию результатов.

**Ключевые слова:** слюна; капиллярный электрофорез; ВЭЖХ; аминокислоты; референсные значения

**Для цитирования:** Сарф Е.А., Юнkind К.С., Бельская Л.В. Количественное определение 14 аминокислот в слюне методом капиллярного электрофореза. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12): 831-836

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-831-836>

EDN: HKLFUO

**Для корреспонденции:** Бельская Людмила Владимировна, канд. хим. наук, зав. научно-исследовательской лабораторией биохимии Омского государственного педагогического университета, e-mail: [belskaya@omgpu.ru](mailto:belskaya@omgpu.ru)

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда «Диагностическая и прогностическая значимость аминокислотного профиля слюны при раке молочной железы», проект 23-15-00188.

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

Поступила 28.08.2025

Принята к печати 14.11.2025

Опубликовано 01.12.2025

Sarf E.A., Yunkind K.S., Bel'skaya L.V.

## QUANTITATIVE DETERMINATION OF 14 AMINO ACIDS IN SALIVA BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS

Omsk State Pedagogical University, 644099, Omsk, Russia

**Background.** Currently, there are no data that would unambiguously establish the amino acid content in saliva in the norm, and could serve as criteria for a particular pathology. The purpose of the work is to test the capillary electrophoresis method for the quantitative determination of 14 free amino acids in saliva and analyze the variability of the amino acid profile of saliva in the norm.

**Material and methods.** The amino acid composition of saliva of 114 volunteers (69 women and 45 men) was studied using capillary electrophoresis. For 25 saliva samples, amino acid composition was determined in parallel using HPLC with spectrophotometric and mass spectrometric detection.

**Results:** It has been shown that the amino acid profile of saliva depends significantly on the sex of the volunteers, as well as on the method of analysis. The concentrations of amino acids in saliva by HPLC-MS showed higher results than other methods. During HPLC with post-column modification with ninhydrin and spectrophotometric detection, the concentrations of a number of amino acids in saliva (methionine, threonine, and serine) were underestimated.

**Conclusion:** Therefore, normal values should be established in each laboratory where salivary amino acid profiling is performed to avoid misinterpretation of results.

**Key words:** saliva; capillary electrophoresis; HPLC; amino acids; reference values

**For citation:** Sarf E.A., Yunkind K.S., Bel'skaya L.V. Quantitative determination of 14 amino acids in saliva by capillary electrophoresis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 831-836 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-831-836>

EDN: HKLFUO

**For correspondence:** Bel'skaya L.V., PhD in Chemistry, Head of Laboratory, Biochemistry Research Laboratory, Omsk State Pedagogical University; e-mail: [belskaya@omgpu.ru](mailto:belskaya@omgpu.ru)

### Information about authors:

Sarf E.A., <https://orcid.org/0000-0003-4918-6937>;

Yunkind K.S., <https://orcid.org/0009-0000-5074-9069>;

Bel'skaya L.V., <https://orcid.org/0000-0002-6147-4854>.

**Acknowledgment.** This research was funded by Russian Science Foundation, grant number 23-15-00188.

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



Received 28.08.2025

Accepted 14.11.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Аминокислоты (АМК) являются основными структурными элементами белков, которые участвуют в различных биохимических процессах, а также выполняют сигнальные функции [1]. АМК участвуют в синтезе нуклеиновых кислот, сигнальных молекул (цитокинов, хемокинов), нейромедиаторов, а также в углеводном и липидном метаболизме. АМК играют ключевую роль в иммунном ответе и экспрессии генов через участие в биохимических процессах, связанных с активацией иммунных клеток и регуляцией активности генов. В целом, определение аминокислотного состава биологических жидкостей имеет большое значение для изучения метаболических нарушений [2].

Слюна является одной из наиболее подходящих жидкостей организма для анализа АМК, поскольку характеризуется относительно стабильным содержанием АМК по сравнению с плазмой и мочой [3, 4]. В частности, после употребления богатой белком пищи в слюне наблюдались незначительные изменения аминокислотного состава в отличие от крови и мочи [5]. Аминокислоты могут попадать в слюну из крови за счет ультрафильтрации, пассивной диффузии и активного транспорта, а также из выводных протоков слюнных желез при биосинтезе белкового секрета в ацинарных клетках при помощи натрий-зависимых мембранных транспортеров [1]. Концентрации АМК в слюне можно рассматривать в качестве биомаркеров болезни Альцгеймера, а также ряда онкологических заболеваний [3, 6–9]. Диагностика и лечение широкого спектра метаболических расстройств, таких как фенилкетонурия, синдром кленового сиропа и цистинурия, в значительной степени зависит от количественной оценки уровня свободных АМК в биологических жидкостях – слюне и плазме крови [10]. В настоящее время анализ уровня АМК в биологических жидкостях пока не нашел практического применения, что обусловлено высокой стоимостью, трудоемкостью и сложностью интерпретации данных. Отсутствуют референсные значения содержания АМК в слюне, отклонения от которых могли бы служить критериями той или иной патологии.

Целью работы являлась апробация метода капиллярного электрофореза для количественного определения 14 свободных АМК в слюне и анализ вариабельности аминокислотного профиля слюны в норме.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании случай – контроль приняли участие здоровые добровольцы (69 женщин, возраст  $40,1 \pm 2,3$  лет; 45 мужчин, возраст  $45,9 \pm 2,0$  лет). Образцы слюны собирали утром натощак путем сплевывания в стерильные полипропиленовые пробирки после предварительного полоскания полости рта кипяченой водой. Образцы слюны центрифугировали при 10000 g в течение 10 минут при комнатной температуре (ЦЛН-16, Россия), отбирали надосадочную жидкость, переносили в пробирки типа Эппендорф и хранили при температуре  $-80^\circ\text{C}$  до проведения анализа. Для всех образцов слюны был проведен анализ аминокислот методом ка-

пиллярного электрофореза. Параллельно в 25 образцах слюны было проведено определение аминокислотного состава методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим и масс-спектрометрическим детектированием.

*Определение аминокислотного состава слюны методом капиллярного электрофореза.* Анализ проводили с использованием системы капиллярного электрофореза КАПЕЛЬ-105М с положительной полярностью источника высокого напряжения (Люмэкс, Санкт-Петербург). Ведущий электролит – фосфатный буферный раствор pH = 7,7–7,8 (фосфаты 30 ммоль/л, β-циклодекстрин 4 ммоль/л). Для проведения исследований использован кварцевый капилляр  $L_{\text{эф}}/L_{\text{общ}} = 65/75$  см, внутренний диаметр 50 мкм. Ввод пробы в капилляр – пневматический (30 мбар, 5 с.), постоянное напряжение – 25 кВ, температура + 30 °С, время разделения 17–18 минут, рабочая длина волны фотометрического детектора – 254 нм [11].

Для анализа содержания свободных АМК предварительно были получены их фенилизотиокарбамильные (ФТК) производные. Для этого исследуемый образец слюны объемом 300 мкл смешивали со 150 мкл раствора карбоната натрия (0,1 моль/л) и 300 мкл раствора фенилизотиоцианата (ФИТЦ) в изопропиловом спирте [11, 12], тщательно перемешивали до растворения осадка, оставляли на 35 мин<sup>1</sup> при комнатной температуре, после чего выпаривали досуха в струе теплого воздуха. Время экспозиции 35 минут обусловлено тем, что за это время достигается полное взаимодействие ФИТЦ с N-концевой аминокислотой пептида без избыточного модифицирования других участков молекулы и формируются стабильные ФТК-производные, которые можно выделить и идентифицировать, но при этом не происходит их деградации. Изопропиловый спирт обеспечивает достаточную растворимость ФИТЦ и его равномерное распределение в реакционной смеси именно в течение этого временного промежутка. Сухие остатки растворяли в 500 мкл дистиллированной воды и использовали для анализа в течение рабочего дня.

Количественное определение АМК проводили по калибровочным графикам, построенным с использованием готового стандартного раствора смеси АМК (Sigma-Aldrich), включающей 17 аминокислот (аргинин – Arg, лизин – Lys, тирозин – Tyr, фенилаланин – Phe, гистидин – His, лейцин – Leu, изолейцин – Ile, метионин – Met, валин – Val, пролин – Pro, треонин – Thr, серин – Ser, аланин – Ala, глицин – Gly, цистеин – Cys, глутаминовая кислота – Glu, аспарагиновая кислота – Asp). В выбранной схеме анализа возможно количественное определение 14 аминокислот (рисунок). Для Cys, Glu и Asp предусмотрена отдельная схема определения при давлении 50 мбар [12]. Триптофан, глутамин и аспарагин не входили в состав готового набора аминокислот, поэтому в рамках данной работы не были определены. Правильность и воспроизводимость результатов определения АМК в образцах слюны подтверждены методом «введено-найдено» [13].

<sup>1</sup> ГОСТ Р 55569-2013 КОРМА, КОМБИКОРМА, КОМБИКОРМОВОЕ СЫРЬЕ. Определение протеиногенных аминокислот методом капиллярного электрофореза

К одному и тому же исходному образцу слюны добавляли стандартные образцы АМК с известной концентрацией (не менее 3 различных концентраций), таким образом проверяли как правильность идентификации пика на электрофореграмме, так и точность расчета концентрации. Погрешность определения АМК во всех случаях не превышала 20 %.

**Определение аминокислотного состава слюны методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием.** Исследование образцов осуществляли путем высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе 1260 Infinity II (Agilent, США) с детектированием на масс-спектрометре 6460 Triple Quad (Agilent, США). Разделение образцов осуществляли методом жидкостной хроматографии в колонке Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 2,1×100 мм с диаметром частиц сорбента 1,8 мкм (Agilent, США). Для расчёта концентраций использовали метод внутреннего стандарта, в качестве которого применяли аланин, меченный дейтерием (аланин-d4, sc-480386, Santa Cruz Bio technology Inc., США). Для построения калибровочной шкалы использовали 6-8 градуировочных смесей с разными концентрациями аминокислот (Jasem, Турция). Производилось автоматическое интегрирование хроматограмм с помощью программного обеспечения «Quantitative Quant-my-way» фирмы «Agilent».

**Определение аминокислотного состава слюны методом ВЭЖХ.** Анализ выполняли на автоматическом анализаторе LA8080 (Hitachi, Япония), оснащённом колонкой 80×4,6 мм с ионообменной смолой марки 2622 (Hitachi, Япония) и предколонкой для подавления аммонийного пика, постколоночным реактором для

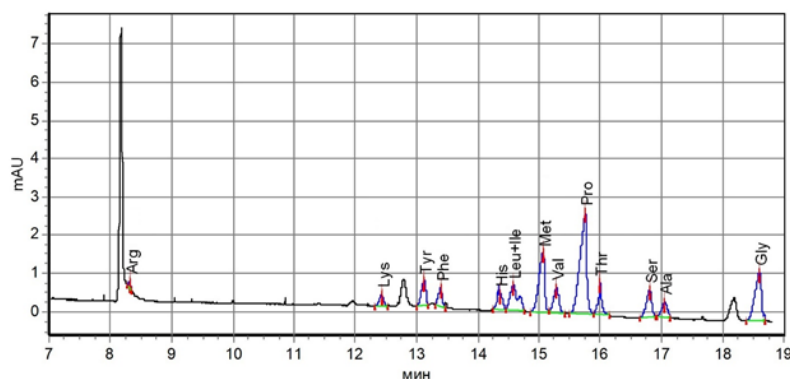


Рис. Пример электрофореграммы образца слюны (14 аминокислот). До пика Arg на электрофореграмме выходит метка электроосмотического потока, По оси ординат: mAU — milliAdsorbent Unit — оптическая плотность.

модификации аминокислот нингидрином и спектрофотометрическим детектором. Параметры работы блоков анализатора: температура колонки 20–90 °С, рабочее давление 1,6 МПа, поток элюента 0,2 мл/мин, измерительные каналы с длинами волн 440 нм и 570 нм. Анализ выполнялся на базе Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН по адаптированной программе, включающей подачу пяти элюентов с различным составом и рН при определенных значениях температуры и позволяющей добиться наилучшего разделения смеси аминокислот. Для количественной оценки непосредственно перед анализом серии проб в тех же условиях проводили анализ стандартной смеси АМК с известной концентрацией для калибровки (Pickering calibration standard, США).

Обработка результатов выполнена параметрическим методом с использованием программы Statistica

Таблица 1

Аминокислотный состав слюны ( $M \pm \delta$ ), собственные и литературные данные

АМК, нмоль/л	Собственные данные	Литературные данные					
		Syrjänen et al., 1990 [14]	Brand et al., 1997 [15]	Cheng et al., 2015 [6]	Ishikawa et al., 2017 [16]	Kumari et al., 2020 [17]	Balci et al., 2021 [4]
	$n = 114 (69/45^*)$	$n = 5 (NA)$	$n = 18 (7/11)$	$n = 28 (28/0)$	$n = 44 (28/16)$	$n = 37 (23/14)$	$n = 20 (12/8)$
Arg	$19,38 \pm 5,89$	$29,0 \pm 5,3$	$6,07 \pm 0,78$	$7,14 \pm 3,25$	NA	NA	$9,06 \pm 6,33$
Lys	$55,87 \pm 15,37$	$31,0 \pm 18,4$	NA	$22,94 \pm 15,83$	$103,5 \pm 121,9$	$778,2 \pm 415,5$	$36,71 \pm 25,98$
Tyr	$37,83 \pm 12,38$	$21,9 \pm 12,5$	$56,49 \pm 10,81$	NA	NA	$94,3 \pm 119,3$	$15,66 \pm 16,44$
Phe	$28,84 \pm 4,97$	$11,3 \pm 5,3$	NA	$2,97 \pm 2,97$	NA	$79,9 \pm 134,5$	$20,24 \pm 24,63$
His	$34,85 \pm 10,14$	$13,4 \pm 4,6$	NA	$6,67 \pm 5,97$	NA	$65,3 \pm 86,5$	$28,88 \pm 26,35$
Ile	$36,24 \pm 7,98$	$16,0 \pm 4,8$	NA	$8,17 \pm 10,25$	$22,01 \pm 26,32$	NA	$8,4 \pm 10,59$
Leu		$5,1 \pm 1,8$	NA		$8,73 \pm 10,96$	$41,5 \pm 22,8$	$4,37 \pm 6,40$
Met	$99,45 \pm 24,16$	NA	NA	$0,16 \pm 0,43$	$2,11 \pm 3,45$	NA	$0,03 \pm 0,05$
Val	$28,37 \pm 10,35$	$12,0 \pm 3,1$	$5,84 \pm 0,76$	$2,12 \pm 1,77$	$19,85 \pm 23,16$	$76,0 \pm 124,6$	$27,06 \pm 23,63$
Pro	$148,3 \pm 57,10$	$49,3 \pm 26,0$	NA	$47,03 \pm 39,19$	NA	NA	$176,2 \pm 175,2$
Thr	$22,45 \pm 8,25$	$6,8 \pm 6,5$	$6,53 \pm 0,67$	$2,56 \pm 1,86$	$10,89 \pm 12,43$	NA	$5,11 \pm 6,96$
Ser	$42,72 \pm 12,85$	$13,6 \pm 6,5$	$8,77 \pm 1,94$	$7,74 \pm 5,87$	NA	NA	$15,33 \pm 20,76$
Ala	$76,50 \pm 16,88$	$21,1 \pm 15,2$	$12,43 \pm 1,46$	$128,02 \pm 137,95$	$69,62 \pm 80,57$	$151,8 \pm 115,4$	$57,67 \pm 38,44$
Gly	$274,2 \pm 77,33$	$76,6 \pm 51,8$	$42,69 \pm 7,15$	NA	NA	$150,6 \pm 81,9$	NA

Примечание. \* - В числителе указано число женщин, в знаменателе – мужчин в соответствующей выборке, NA – не оценивалось.

13.3 EN software (StatSoft, Tulsa, OK, USA) после предварительной проверки характера распределения данных. Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm \delta$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Методом капиллярного электрофореза определено содержание 14 свободных аминокислот в слюне, при этом пики лейцина и изолейцина на электрофореграмме полностью не разделялись, поэтому было рассчитано суммарное содержание этих АМК (табл.1). При анализе литературы показано, что ни в одном источнике не приведены данные о содержании всех 14 АМК в одной и той же пробе слюны в норме. При этом данные разных авторов по концентрации отдельных аминокислот в слюне существенно расходятся между собой.

Следует отметить, что размер выборок в проанализированных литературных источниках был небольшим, и выборки различались по соотношению мужчин и женщин (см. табл.1). Поэтому нами было проведено сравнение аминокислотного состава слюны в зависимости от пола (табл.2). Установлено, что концентрация АМК в слюне женщин статистически значимо выше, чем у мужчин, что может являться одной из причин расхождения литературных данных. Для соотношения АМК различия по полу выражены в меньшей степени. Например, соотношение Arg/Lys составило  $0,38 \pm 0,18$  и  $0,34 \pm 0,11$  для мужчин и женщин соответственно, статистически значимых различий между подгруппами по полу не установлено.

К другим вероятным факторам можно отнести различия в методах анализа (табл. 3). В частности, для одной и той же выборки данные, полученные разными методами, различались в разы. Например, концентрация Val в слюне, установленная методом капиллярного электрофореза и ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием, почти не различалась. В то же время концентрация, определенная методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием, была в 50 раз выше (табл.3). Поскольку для всех трех методов определения АМК проводилась предварительная калибровка и контроль качества, нет оснований предполагать наличие погрешностей при выполнении анализа. Однако такие большие расхождения результатов анализов АМК делают невозможным сравнение результатов, полученных разными методами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Методы определения АМК в биологических образцах включают этапы разделения аналитов после экстракции и дериватизации [18]. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) используется в сочетании с масс-спектрометрическими, флуоресцентными, ультрафиолетовыми и многоволновыми детекторами [19–22]. Важной альтернативой для определения АМК в биологических образцах являются газовая хроматография с различными типами детекторов [23, 24] и капиллярный электрофорез [25–27], в том числе в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием [28]. В целом развитие аналитических методов идет в направлении одновременного определения максимально возможного количества аналитов, в том числе АМК [4, 18].

В данной работе показано, что результаты опре-

Таблица 2

Аминокислотный состав слюны у обследованных лиц разного пола ( $M \pm \delta$ )

АМК, нмоль/л	Мужчины, n = 45	Женщины, n = 69	p-value
Arg	10,17 $\pm$ 2,74	25,11 $\pm$ 6,98	0,001160
Lys	27,02 $\pm$ 4,33	74,15 $\pm$ 18,22	0,000005
Tyr	19,58 $\pm$ 3,54	49,57 $\pm$ 15,12	0,000003
Phe	11,80 $\pm$ 1,82	31,59 $\pm$ 5,55	0,000000
His	22,57 $\pm$ 6,03	42,85 $\pm$ 12,10	0,002885
Leu+Ile	18,44 $\pm$ 2,39	47,69 $\pm$ 9,16	0,000001
Met	57,13 $\pm$ 14,74	126,3 $\pm$ 27,67	0,000018
Val	23,29 $\pm$ 5,82	31,59 $\pm$ 12,67	0,903045
Pro	48,00 $\pm$ 12,82	212,8 $\pm$ 68,68	0,000000
Thr	12,91 $\pm$ 10,17	28,36 $\pm$ 8,01	0,000005
Ser	21,17 $\pm$ 4,96	56,37 $\pm$ 15,30	0,000152
Ala	49,93 $\pm$ 11,46	93,34 $\pm$ 19,31	0,001680
Gly	144,8 $\pm$ 23,27	356,3 $\pm$ 92,86	0,000339

Таблица 3

Аминокислотный профиль слюны в зависимости от метода анализа

АМК, нмоль/л	ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором	ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектором	Капиллярный электрофорез
Arg	30,82 $\pm$ 9,53	27,78 $\pm$ 6,28	25,11 $\pm$ 6,98
Lys	Нет данных	36,04 $\pm$ 9,08	74,15 $\pm$ 18,22
Tyr	115,6 $\pm$ 26,81	48,98 $\pm$ 6,95	49,57 $\pm$ 15,12
Phe	61,18 $\pm$ 23,58	59,62 $\pm$ 14,83	31,59 $\pm$ 5,55
His	89,66 $\pm$ 29,42	26,86 $\pm$ 4,26	42,85 $\pm$ 12,10
Leu+Ile	74,55 $\pm$ 44,69	20,18 $\pm$ 4,50 11,27 $\pm$ 2,19	47,69 $\pm$ 9,16
Met	36,79 $\pm$ 6,79	4,00 $\pm$ 1,01	126,3 $\pm$ 27,67
Val	1572,8 $\pm$ 1580,8	25,98 $\pm$ 8,48	31,59 $\pm$ 12,67
Pro	133,8 $\pm$ 41,68	85,25 $\pm$ 16,96	212,8 $\pm$ 68,68
Thr	251,1 $\pm$ 45,04	1,93 $\pm$ 0,23	28,36 $\pm$ 8,01
Ser	82,22 $\pm$ 30,64	10,29 $\pm$ 4,03	56,37 $\pm$ 15,30
Ala	127,3 $\pm$ 39,07	60,70 $\pm$ 13,18	93,34 $\pm$ 19,31
Gly	371,4 $\pm$ 207,4	172,6 $\pm$ 37,43	356,3 $\pm$ 92,86

деления концентрации АМК методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием выше, чем при использовании других методов. В качестве причин расхождения результатов можно рассматривать различные условия пробоподготовки, а также более низкое соотношение сигнал/шум для хроматографических методов по сравнению с электрофорезом, что может приводить к завышению результатов. Для капиллярного электрофореза характерен плоский профиль электроосмотического потока, а также большее число теоретических тарелок, что повышает эффективность разделения и снижает время выхода пика [29]. При ВЭЖХ с пост-



колоночной модификацией нингидрином и спектрофотометрическим детектированием оказались заниженными концентрации ряда АМК в слюне (метионин, треонин, серин). Таким образом, корректное сравнение данных между собой возможно только в случае использования одного и того же метода анализа, а установленные одним методом нормальные (референсные) значения могут не совпадать с аналогичными значениями, полученными другими методами. Значения «нормы» должны быть установлены в каждой лаборатории, где проводится анализ аминокислотного профиля слюны и его изменений при определенной патологии, чтобы исключить ошибочную интерпретацию результатов. Среди возможных причин расхождения результатов, полученных разными методами на одной выборке, можно отметить наличие матричных эффектов, взаимные влияния компонентов пробы, неполноту извлечения или концентрирования, различия в пробоподготовке, а также погрешности в хранении и транспортировке проб. В таких случаях даже соблюдение обязательной предварительной калибровки с использованием стандартной смеси АМК не гарантирует правильность анализа. В случае капиллярного электрофореза для каждой АМК нами проведена дополнительная проверка правильности определения методом «Введено-найденно» [13]. Поскольку точная причина расхождения результатов анализа АМК разными методами не установлена, сравнение результатов, полученных разными методами, не является корректным. Наиболее приемлемым является установление для каждого метода анализа своих референсных значений уровня АМК в биологических жидкостях и/или переход к относительным единицам при интерпретации данных (относительно контроля или внутреннего стандарта).

Уровень большинства АМК в слюне относительно высок, что согласуется с данными литературы [30-32]. Тем не менее, уровни различных АМК, по литературным данным, варьируют в широких пределах (табл.1), что, среди прочего, обусловлено малым размером выборок и их неоднородностью. Это, в свою очередь, накладывает ограничения на критерии формирования выборки и расчета ее размера для получения корректных и воспроизводимых результатов. Одной из причин более высокого содержания АМК в слюне женщин можно считать более низкую скорость саливации по сравнению с мужчинами, что обусловлено меньшим размером слюнных желез [33]. Размер и функциональная активность слюнных желез влияют на объем и состав слюны, которая выделяется в ротовую полость. По мере прохождения первичного секрета по протокам происходят активные транспортные процессы, которые изменяют состав слюны. Концентрация АМК в слюне также меняется в зависимости от скорости саливации и вида стимуляции слюноотделения.

Поскольку данные о АМК-спектре слюны в норме и при патологии отрывочны и противоречивы, необходимо проведение полномасштабных исследований, которые подтвердили бы возможность и перспективы применения метода в клинике. Метод капиллярного электрофореза может быть полезным инструментом для реализации этой цели. В качестве примера можно привести анализ содержания АМК в слюне при онкологических заболеваниях [34]. Основная часть иссле-

дований, приведенных в литературе, относится к раку полости рта (38,1 %), молочной железы (19,0 %), желудка (14,3 %), легкого (9,5 %), глиобластоме (9,5 %); по одному исследованию касается колоректального рака (4,8 %), рака поджелудочной железы (4,8%), щитовидной железы (4,8 %) и печени (4,8%). Лидирующая роль в диагностике рака по слюне отведена аминокислотам Ala, Val, Phe, Leu и Ile. В самостоятельном варианте определение АМК проводится редко: авторы комбинируют АМК либо между собой, либо с другими метаболитами, что позволяет получить высокие значения чувствительности и специфичности. Нами ранее показано, что АМК состав слюны в норме, при раке молочной железы и при доброкачественных заболеваниях молочных желез статистически значимо различается [35]. Так, на основе данных о содержании в слюне гамма-аминомасляной кислоты (GABA), гидроксизина (Hyl), Arg, His, Pro и карнозина (Car) можно построить дерево решений для выявления рака молочной железы с чувствительностью 85.3 % и специфичностью 72.0 %.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Апробирована методика количественного анализа 14 свободных аминокислот в слюне. Показано, что аминокислотный профиль слюны существенно зависит от пола, а также от метода исследования. Это накладывает определенные ограничения на критерии формирования выборки при проведении исследований, а также на сравнение полученных экспериментальных данных с литературными. Метод капиллярного электрофореза имеет ряд преимуществ, в числе которых низкая себестоимость анализа, простота выполнения и возможность автоматизации, что в сочетании с неинвазивностью получения биоматериала расширяет возможности применения анализа АМК в клинических целях. Для обеспечения корректности результатов анализа АМК необходимы дополнительные исследования аналитических и преаналитических характеристик используемых методов в сравнительном аспекте.



## ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-10, 14-28, 30-35 см. REFERENCES)

11. Комарова Н. В., Каменцев Я. С. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ». СПб: ООО «Веда»; 2006.
12. М-04-38-2009. Корма, комбикорма и сырье для их производства. Методика измерений массовой доли аминокислот методом капиллярного электрофореза с использованием системы капиллярного электрофореза «Капель». СПб; 2009.
13. Гармаш А.В., Сорокина Н.М. Метрологические основы аналитической химии. М.: Изд-во Московского университета; 2017.
29. Карцова Л.А., Макеева Д.В., Бессонова Е.А. Современное состояние метода капиллярного электрофореза. *Журнал аналитической химии*. 2020; 75 (12): 1059-1079. DOI: 10.31857/S0044450220120087



## REFERENCES

1. Hasan M.M., Razu M.H., Akter S., Mou S.A., Islam M., Khan M. Development and validation of a non-invasive method for quantifying amino acids in human saliva. *RSC Adv*. 2024; 14 (31): 22292-303. DOI: 10.1039/d4ra01130a.
2. Harder U., Koletzko B., Peissner W.J. Quantification of 22 plasma

- amino acids combining derivatization and ion pair LC-MS/MS. *J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2011; 879 (7–8): 495–504. DOI: 10.1016/j.jchromb.2011.01.010.
3. Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Loginova A.I. Diagnostic Value of Salivary Amino Acid Levels in Cancer. *Metabolites*. 2023; 13 (8): 950. DOI: 10.3390/metabo13080950.
  4. Balci N., Kurgan S., Çekici A., Çakır T., Serdar M.A. Free amino acid composition of saliva in patients with healthy periodontium and periodontitis. *Clin. Oral. Investig.* 2021; 25 (6): 4175–83. DOI: 10.1007/s00784-021-03977-7.
  5. Rajda C., Tajti J., Komoróczy R., Seres E., Klivényi P., Vécsei L. Amino acids in the saliva of patients with migraine. *Headache* 1999; 39 (9): 644–9. DOI: 10.1046/j.1526-4610.1999.3909644.x.
  6. Cheng F., Wang Z., Huang Y., Duan Y., Wang X. Investigation of salivary free amino acid profile for early diagnosis of breast cancer with ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Clin. Chim. Acta* 2015; 447: 23–31. DOI: 10.1016/j.cca.2015.05.008.
  7. Shi M., Sui Y.T., Peskind E.R., Li G., Hwang H., Devic I., Gingham C., Edgar J.S., Pan C., Goodlett D.R., Furay A.R., Gonzalez-Cuyar L.F., Zhang J. Salivary tau species are potential biomarkers of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2015; 27 (2): 299–305. DOI: 10.3233/jad-2011-110731.
  8. Chen Y., Cheng S., Zhang A., Song J., Chang J., Wang K. et al. Salivary analysis based on surface enhanced Raman scattering sensors distinguishes early and advanced gastric cancer patients from healthy persons. *J. Biomed. Nanotechnol* 2018; 14: 1773–84. DOI: 10.1166/jbn.2018.2621.
  9. Reddy I., Sherlin H.J., Ramani P., Premkumar P., Natesan A., Chandrasekar T. Amino acid profile of saliva from patients with oral squamous cell carcinoma using high performance liquid chromatography. *J. Oral Sci.* 2012; 54(3): 279–83. DOI: 10.2334/josn.154.279.
  10. Liappis N., Pohl B., Weber H.P., el-Karkani H. Free amino acids in the saliva of children with phenylketonuria. *Klin. Padiatr.* 1986; 198 (1): 25–8. DOI: 10.1055/s-2008-1026847.
  11. Komarova N.V., Kamentsev Ya.S. Practical guide to the use of capillary electrophoresis systems "KAPEL". St.petersburg: Veda; 2006. (in Russian)
  12. M-04-38-2009. Feed, compound feed and raw materials for their production. Methodology for measuring the mass fraction of amino acids by capillary electrophoresis using the KAPEL capillary electrophoresis system. St. Petersburg; 2009. (in Russian)
  13. Garmash A.V., Sorokina N.M. Metrological foundations of analytical chemistry. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 2017. (in Russian)
  14. Syrjänen S.M., Alakuijala L., Alakuijala P., Markkanen S.O., Markkanen H. Free amino acid levels in oral fluids of normal subjects and patients with periodontal disease. *Arch. Oral. Biol.* 1990; 35(3): 189–93. DOI: 10.1016/0003-9969(90)90054-e.
  15. Brand H.S., Jörning G.G., Chamuleau R.A., Abraham-Inpijn L. Effect of a protein-rich meal on urinary and salivary free amino acid concentrations in human subjects. *Clin. Chim. Acta.* 1997; 264(1): 37–47. DOI: 10.1016/s0009-8981(97)00070-3.
  16. Ishikawa S., Sugimoto M., Kitabatake K., Tu M., Sugano A., Yamamori I., Iba A., Yusa K., Kaneko M., Ota S., Hiwatari K., Enomoto A., Masaru T., Iino M. Effect of timing of collection of salivary metabolic biomarkers on oral cancer detection. *Amino Acids*. 2017; 49 (4): 761–70. DOI: 10.1007/s00726-017-2378-5.
  17. Kumari S., Goyal V., Kumaran S.S., Dwivedi S.N., Srivastava A., Jagannathan N.R. Quantitative metabolomics of saliva using proton NMR spectroscopy in patients with Parkinson's disease and healthy controls. *Neurol. Sci.* 2020; 41 (5): 1201–10. DOI: 10.1007/s10072-019-04143-4.
  18. Martín Santos P., Del Nogal Sánchez M., Pérez Pavón J.L., Moreno Cordero B. Non-separative method based on a single quadrupole mass spectrometer for the semi-quantitative determination of amino acids in saliva samples. A preliminary study. *Talanta*. 2020; 208: 120381. DOI: 10.1016/j.talanta.2019.120381.
  19. Alagendran S., Rameshkumar K., Palanivelu K., Puspha N., Ranjani M., Arulmozhi N., Archunan G. Salivary amino acids quantification using RP-HPLC during normal menstrual cycle. *Afr. J. Biochem. Res.* 2009; 3 (5): 185–9.
  20. Tang W., Li X., Wu X., Wang Y., Kang X. Salivary amino acids determination and their changes in vision stress experiments. *Open J. Soc. Sci.* 2013; 1 (6): 23–5. DOI: 10.4236/jss.2013.16005.
  21. Masoudi Rad H., Rabiei M., Sobhani A., Sadegh Khanjani M., Rahbar Tamsar M., Kazemnezhad Leili E. Free amino acids in stimulated and unstimulated whole saliva: advantages or disadvantages. *J. Oral. Rehabil.* 2014; 41 (10): 759–767. DOI: 10.1111/joor.12197.
  22. Nithya V., Alagendran S., Archunan G., Anusha Bhaskar B.X., Miller Samson S., Anusha R. et al. Evaluation of amino acids profiles in human saliva using reverse phase high performance liquid chromatography. *Int. J. Biol. Technol.* 2010; 1 (1): 84–9.
  23. Zhao L., Ni Y., Su M., Li H., Dong F., Chen W., Wei R., Zhang L., Guiraud S.P., Martin F.P., Rajani C., Xie G., Jia W. High throughput and quantitative measurement of microbial metabolome by gas chromatography/mass spectrometry using automated alkyl chloroformate derivatization. *Anal. Chem.* 2017; 89 (10): 5565–77. DOI: 10.1021/acs.analchem.7b00660.
  24. González Paredes R.M., García Pinto C., Pérez Pavón J.L., Moreno Cordero B. Derivatization coupled to headspace programmed-temperature vaporizer gas chromatography with mass spectrometry for the determination of amino acids: application to urine samples. *J. Sep. Sci.* 2016; 39 (17): 3375–83. DOI: 10.1002/jssc.201600186.
  25. Coufal P., Zuska J., van de Goor T., Smith V., Gaš B. Separation of twenty underivatized essential amino acids by capillary zone electrophoresis with contactless conductivity detection. *Electrophoresis*. 2003; 24 (4): 671–7. DOI: 10.1002/elps.200390079.
  26. Deng Y.H., Wang H., Zhang H.S. Determination of amino acid neurotransmitters in human cerebrospinal fluid and saliva by capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection. *J. Sep. Sci.* 2008; 31 (16–17): 3088–97. DOI: 10.1002/jssc.200800339.
  27. Pobozy E., Czarkowska W., Trojanowicz M. Determination of amino acids in saliva using capillary electrophoresis with fluorimetric detection. *J. Biochem. Biophys. Methods*. 2007; 69 (3): XIII–XXIII.
  28. Tanaka S., Sakagami H., Sugimoto M. Age- and Periodontal Disease Independent Correlation of Salivary Amino Acids. *In Vivo*. 2025; 39 (3): 1237–50. DOI: 10.21873/invivo.13928.
  29. Kartsova L.A., Makeyeva D.V., Bessonova Ye.A. Current state of the capillary electrophoresis method. *Journal of Analytical Chemistry*. 2020; 75 (12): 1059–1079. DOI: 10.31857/S0044450220120087. (in Russian)
  30. Campanella B., Lomonaco T., Benedetti E., Onor M., Nieri R., Bramanti E. Validation and application of a derivatization-free RP-HPLC-DAD method for the determination of low molecular weight salivary metabolites. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(17): 6158. DOI: 10.3390/ijerph17176158.
  31. Takeda I., Stretch C., Barnaby P., Bhatnager K., Rankin K., Fu H., Weljie A., Jha N., Slupsky C. Understanding the human salivary metabolome. *NMR Biomed.* 2009; 22(6): 577–84. DOI: 10.1002/nbm.1369.
  32. Tanaka S., Machino M., Akita S., Yokote Y., Sakagami H. Changes in salivary amino acid composition during aging. *In Vivo*. 2010; 24 (6): 853–6.
  33. Inoue H., Ono K., Masuda W., Morimoto Y., Tanaka T., Yokota M., Inenaga K. Gender difference in unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland sizes. *Arch Oral Biol.* 2006; 51(12): 1055–60. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2006.06.010.
  34. Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Loginova A.I. Diagnostic Value of Salivary Amino Acid Levels in Cancer. *Metabolites*. 2023; 13(8):950. DOI: 10.3390/metabo13080950
  35. Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Solomatina D.V. Free Salivary Amino Acid Profile in Breast Cancer: Clinicopathological and Molecular Biological Features. *Current Issues in Molecular Biology*. 2024; 46 (6): 5614–5631. DOI: 10.3390/cimb46060336



**5НТР + Mg ЭКОЛаб**

- Снижает тревожность и раздражительность
- Способствует повышению настроения
- Улучшает качество сна

покупайте на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Арсеньева А.А., Мигачева Н.Б., Лямин А.В., Курмаев Д.П.

## НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ И ЛИМФОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ КАК БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЕЧЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПСОРИАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

*Псориаз - хроническое иммуноопосредованное системное заболевание. Патогенез псориаза включает сложное взаимодействие генетических, экологических и иммунных факторов. Необходима своевременная диагностика псориаза. Иммунобиологические методы диагностики весьма дорогостоящие. Не разработаны дешевые и экономически доступные иммунные маркеры, которые можно было бы использовать в повседневной клинической практике для оценки степени воспаления и ответа на терапию при псориазе. Для диагностики интенсивности псориатического воспаления представляют интерес соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR), соотношение моноцитов к лимфоцитам (monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR) или производное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, d-NLR). Это биомаркеры системного воспаления на основе цельных клеток крови, которые коррелируют с тяжестью псориаза. Некоторые авторы изучали комплексные маркеры, такие как системный иммунный индекс (systemic immune index, SII), системный индекс иммунного ответа (systemic immune response index, SIRI) и совокупный индекс системного воспаления (aggregate index of systemic inflammation, AISI). Представляет интерес применение этих биомаркеров для диагностики псориаза, риска прогрессирования и прогнозирования его осложнений.*

**Ключевые слова:** псориаз; хроническое воспаление; индекс системного иммунного ответа; SIRI; интерлейкины; цитокины; соотношение нейтрофилов к лимфоцитам; NLR; соотношение тромбоцитов к лимфоцитам; PLR

**Для цитирования:** Арсеньева А.А., Мигачева Н.Б., Лямин А.В., Курмаев Д.П. Нейтрофильные и лимфоцитарные индексы как биологические маркеры течения и прогрессирования псориаза (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (12): 837-843

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-837-843>

EDN: KFTXCW

**Для корреспонденции:** Арсеньева Антонина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: a.arsenieva2014@yandex.ru

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

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

Поступила 14.07.2025

Принята к печати 25.10.2025

Опубликовано 01.12.2025

Arsenyeva A.A., Migacheva N.B., Lyamin A.V., Kurmaev D.P.

## NEUTROPHIL AND LYMPHOCYTE INDICES AS BIOLOGICAL MARKERS OF THE COURSE AND PROGRESSION OF PSORIASIS (LITERATURE REVIEW)

Samara State Medical University, 443099, Samara, Russia

*Psoriasis is a chronic immune-mediated systemic disease. The pathogenesis of psoriasis involves a complex interaction of genetic, environmental and immune factors. Timely diagnosis of this disease is essential. However, immunobiological diagnostic methods are very expensive. There are no immune markers yet available that are cheap and affordable enough to be used in routine clinical practice to assess the degree of inflammation and response to therapy in psoriasis. For the diagnosis of the intensity of psoriatic inflammation, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) or derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (d-NLR) are of interest. These are whole blood cell-based biomarkers of systemic inflammation that correlate with the severity of psoriasis. Some authors have studied composite markers such as the systemic immune index (SII), the systemic immune response index (SIRI), and the aggregate index of systemic inflammation (AISII). Of interest is the use of these biomarkers for the diagnosis of psoriasis, the risk of progression, and the prediction of its complications.*

**Key words:** psoriasis; chronic inflammation; systemic immune response index; SIRI, interleukins; cytokines; neutrophil to lymphocyte ratio; NLR; platelet to lymphocyte ratio; PLR

**For citation:** Arsenyeva A.A., Migacheva N.B., Lyamin A.V., Kurmaev D.P. Neutrophil and lymphocyte indices as biological markers of the course and progression of psoriasis (literature review). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 837-843 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-837-843>

EDN: KFTXCW

**For correspondence:** Arsenyeva Antonina Aleksandrovna, PhD (Medicine), the associate professor, Head of the Department of dermatovenereology and cosmetology of the Institute of Professional Education of «Samara state medical university» of the Russian Ministry of Health, e-mail: a.arsenieva2014@yandex.ru



#### Information about authors:

Arsenyeva A.A., <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>;

Migacheva N.B., <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>;

Lyamin A.V., <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>;

Kurmaev D.P., <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>.

**Acknowledgment.** *This study was not supported by any external sources of funding.*

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

Received 14.07.2025

Accepted 25.10.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – иммуноопосредованное хроническое системное заболевание, распространенность которого варьируется от 0,1 до 8 % в зависимости от географического региона и поражает более 125 миллионов человек во всем мире [1]. Патогенез псориаза включает сложное взаимодействие генетических, экологических и иммунных факторов. Непрерывное взаимодействие между дендритными клетками, различными подгруппами Т-клеток и кератиноцитами приводит к усилению воспалительного процесса при псориазе, определяемого высокими уровнями интерлейкинов (IL-) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [2].

Т-лимфоциты, нейтрофилы, кератиноциты, дендритные клетки и различные цитокины, такие как TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12, IL-17, IL-22 и IL-23, играют важную роль в патогенезе. Системная циркуляция этих цитокинов по организму ведёт к индукции системного воспаления [3]. Установлен высокий уровень окислительного стресса, повышенная активность глутатион-S-трансферазы и сниженная активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в псориазическом эпидермисе [4]. Усиливая воспалительные процессы, псориаз изменяет функцию эндотелиальных клеток, повышая плазменные уровни эндотелина-1 и 2 и увеличивая риск атеросклероза и серьезных сердечно-сосудистых событий через развитие псориазического марша [5]. Пациенты с псориазом подвержены повышенному риску развития хронических воспалительных заболеваний из-за постоянного системного воспаления [6].

Повышенный и длительный системный воспалительный статус при псориазе является важным фактором, определяющим тяжесть заболевания, прогрессирование и исход. Клинически определяемый по эритеме, шелушению и уплотнению, диагноз псориаза в основном основывается на клинических обследованиях и во вторую очередь на анамнезе и гистопатологических критериях [5].

Разработаны различные инструменты для клинической оценки тяжести псориаза, такие как индекс площади и тяжести псориаза (PASI), оценка площади поверхности тела (BSA) или комбинированные оценки, такие как общая оценка врача (PGA)  $\times$  BSA, модифицированная PASI (mPASI) или логарифмическая площадь псориаза (PLASI). Каждая из этих шкал обеспечивает точную и воспроизводимую оценку тяжести псориаза [7, 8].

Поскольку индекс PASI основан на субъективных оценках, существует риск межнаблюдательной вариабельности. Действительно, шкала PASI, хотя и часто используется в практике, учитывает различные параметры, такие как уплотнение, эритема и шелушение

кожи, все из которых зависят до определенной степени от опыта исследователя [5]. В условиях клинических испытаний, изучающих реакцию на новые методы лечения, это может быть серьезным потенциально искажающим фактором. Оценка PASI может быть сложной для врачей, не имеющих ежедневного контакта с пациентами с псориазом [9].

Диагностические критерии для измерения системного воспаления при псориазе до сих пор не стандартизированы. Существует потребность в простых, легкодоступных и объективных инструментах для измерения системного псориазического воспаления. Необходимы объективные параметры для количественной оценки псориазического воспаления как в исследованиях на людях, так и в трансляционных исследованиях, изучающих патологические механизмы при псориазе на доклинических моделях [9].

Несмотря на продолжающееся изучение цитокинов, их роли и функции при псориазе, повсеместное лабораторное исследование цитокинового профиля пациентов в клинической практике возможно далеко не всегда. Определение цитокинов в настоящее время не является широкодоступным, они оказываются дорогими и малодоступными для рутинной оценки воспалительного состояния при псориазе. Некоторые исследователи предлагают портативные, быстрые и достаточно точные способы определения цитокинов.

Быстрый анализ уровней интерлейкинов может осуществляться с помощью новых устройств, использующих безметочные электрохимические иммуносенсоры, такие как датчик, определяющий уровни IL-6. Ведутся активные исследования в области безметочных электрохимических иммуносенсоров для обнаружения воспалительных молекул. Сообщают о чувствительном, простом и быстром безметочном иммуносенсоре, использующем одноразовые электроды с трафаретной печатью для измерения IL-6 в сыворотке человека [10]. Аналитическая надежность этого устройства протестирована в буферном растворе, в образцах сыворотки крови человека и на двадцати пяти пациентах. Авторами выявлена удовлетворительная чувствительность и воспроизводимость безметочных иммуносенсоров, сопоставимых с коммерческим набором ИФА. Этот результат становится еще более примечательным, если учесть экономию средств, скорость и возможность выполнения неподготовленным персоналом [10].

Иммунологические методы до сих пор остаются весьма дорогостоящими для широкого применения в клинической практике.

Различные маркеры воспаления, вычисленные на основе пропорций форменных элементов общего ана-

лиза крови, привлекли внимание ученых в последние годы из-за их высокой доступности и низкой стоимости [5]. Потребность в простых, доступных по стоимости маркерах для оценки воспалительного статуса и ответа на лечение очень высока. Персонализированный подход к терапии псориаза с учетом прогностических для оценки эффективности терапии биомаркеров может помочь в получении более быстрого и полного разрешения поражений кожи. В последние годы различные маркеры, такие как соотношение нейтрофилов к лимфоцитам и соотношение тромбоцитов к лимфоцитам, стали надежными и легкодоступными маркерами системного воспаления [2].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данная работа является описательным обзором литературы. Поиск источников литературы осуществлён в электронных базах данных PubMed, Scopus. Проанализированы научные статьи, размещенные в этих электронных базах данных до 28 февраля 2025 года. Ключевые слова для поиска литературы: «псориаз», «хроническое воспаление», «интерлейкины», «цитокины», «соотношение нейтрофилов к лимфоцитам», «NLR», «соотношение тромбоцитов к лимфоцитам», «PLR». Обзор охватывал клинические и эпидемиологические исследования, описательные и систематические обзоры литературы. Из анализа исключены авторефераты диссертаций, тезисы конгрессов и конференций, работы, в которых представлены неполные данные.

### *Репертуар клеток кожи в норме и при псориазе.*

Т-клетки являются важнейшим элементом иммунитета кожи [11]. В коже здоровых взрослых людей содержится около 20 миллиардов эффекторных Т-клеток памяти, несущих разнообразных репертуар TCR-антигенсвязывающих рецепторов [12]. Примечательно, что количество Т-клеток в активных псориазных поражениях в 100 раз выше, чем в здоровой коже [13]. При псориазе активированные Т-клетки преимущественно накапливаются и пролиферируют в эпидермисе [13, 14].

В здоровой коже IL-17A вырабатывается в основном Т-клетками  $CD_4^+$ , а IFN- $\gamma$  — преимущественно Т-клетками  $CD_8^+$ , при псориазе как Т-клетки  $CD_4^+$ , так и Т-клетки  $CD_8^+$  совместно вырабатывают как IL-17A, так и IFN- $\gamma$  [1]. Эндотелиальные клетки, эпидермальные кератиноциты и дермальные дендритные клетки участвуют в выработке высоких уровней TNF- $\alpha$ , в то время как клетки Th<sub>17</sub>, нейтрофилы, тучные клетки и макрофаги вырабатывают IL-17. Нейтрофилы способствуют увеличению выработки активных форм кислорода [15], являются основным источником антимикробных белков [16] и липокалина-2 [17], что еще больше поддерживает системное воспаление.

Эпидермальная инфильтрация нейтрофилов, гистопатологического маркера псориаза [18], с последующей активацией приводит к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), которые далее напрямую взаимодействуют с кератиноцитами и усиливают воспалительный ответ на IL-17A [19]. В исследовании псориаз характеризовался повышенным количеством нейтрофилов в крови; отмечено более высокое количество нейтрофилов в крови, повышение концентрации эластазы, лактоферрина и продуктов перекисного окис-

ления липидов при активном псориазе по сравнению с неактивным заболеванием [20].

Обнаружение нейтрофилов при псориазных поражениях кожи служит типичным гистопатологическим признаком псориаза. Эти клетки за счет высвобождения IL-17 могут поддерживать воспалительный каскад при псориазном поражении кожи [21]. Респираторный взрыв с генерацией активных форм кислорода, дегрануляцией и образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек из нейтрофилов вносит вклад в иммунопатогенез псориаза [15]. Биологическая терапия псориаза может снизить активность моноцитов и нейтрофилов [22].

Доказано, что лимфоциты являются ключевым фактором в патогенезе псориаза [23, 24], однако, согласно данным [25], у пациентов с псориазом количество циркулирующих лимфоцитов имеет тенденцию к снижению. Одна из возможных гипотез, объясняющих это явление, заключается в том, что многочисленные лимфоциты попадают в кожу из периферической крови, что вызывает снижение количества циркулирующих лимфоцитов у пациентов с псориазом [26].

**Маркеры системного воспаления из общего анализа крови при псориазе.** Все чаще появляются сообщения о соотношении нейтрофилов к лимфоцитам и соотношении тромбоцитов к лимфоцитам как маркерах системного воспаления. Они отражают баланс между острым или хроническим воспалением (через абсолютное количество нейтрофилов или тромбоцитов) и адаптивным иммунитетом (через количество лимфоцитов); исследованы как потенциальные прогностические маркеры при различных заболеваниях: от инфекционных, онкологических, сердечно-сосудистых до аутоиммунных заболеваний, включая псориаз [27–30].

Наиболее широко изученные маркеры, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) и соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR), описаны при таких кожных заболеваниях, как гнойный гидраденит [31, 32], атопический дерматит [33], буллезный пемфигоид [34].

Известны такие маркеры, как совокупный индекс системного воспаления (aggregate index of systemic inflammation, AISI), производное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, d-NLR), соотношение тромбоцитов к моноцитам (platelet-to-monocyte ratio, PMR). Для диагностики интенсивности псориазного воспаления представляют интерес соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR), соотношение моноцитов к лимфоцитам (monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR) и производное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, d-NLR) [5].

В отличие от NLR, d-NLR включает моноциты и другие гранулоциты, поскольку он рассчитывается путем деления количества нейтрофилов на разницу между количеством лейкоцитов крови (white blood count, WBC) и количеством нейтрофилов. При выраженном системном воспалении, как при псориазе, из костного мозга могут высвобождаться незрелые нейтрофилы, что приводит к быстрому увеличению количества нейтрофилов в крови. По сравнению с NLR, d-NLR более



точно отражает активацию нейтрофилов крови на фоне системного воспаления, ограничивает потенциальную предвзятость в отношении признаков воспаления и оказывается наиболее надежным маркером, полученным из анализа крови, для прогнозирования тяжести заболевания [5].

Соотношение NLR является маркером, наиболее подробно изученным в отношении псориаза. Опубликован систематический обзор и метаанализ с целью поиска ассоциаций NLR и PLR с наличием и клинической тяжестью псориаза [28]. В метаанализ включены двенадцать исследований случай-контроль, в которых приняли участие 1067 пациентов с псориазом (537 мужчин и 530 женщин) и 799 здоровых лиц (404 мужчины и 395 женщин). NLR оценивался во всех исследованиях, в то время как PLR оценивался в четырех исследованиях. Объединенные результаты показали, что значения как NLR, так и PLR значительно выше у пациентов с псориазом (SMD = 0,69, 95 % ДИ 0,53–1,85,  $p < 0,001$  и SMD = 0,40, 95 % ДИ 0,12–0,68,  $p = 0,006$  соответственно). Значимых различий в значениях NLR в зависимости от тяжести заболевания не наблюдалось ( $p = 0,52$ ). NLR и PLR значимо связаны с наличием, но не с тяжестью псориаза [28].

Некоторыми авторами показано, что NLR снижался в ходе лечения псориаза биологическими препаратами [35, 36]. Опубликованы результаты проспективного исследования для оценки влияния системной терапии на уровень С-реактивного белка (CRP) и NLR при псориазе [35]. Сто пациентов с псориазом, получали лечение узкополосным ультрафиолетом В, ацитретином, циклоспорином, метотрексатом, адалимумабом, этанерцептом, устекинумабом. Статистически значимое снижение наблюдалось в показателях PASI, CRP, NLR от исходного уровня до 12-недельного визита ( $p = 0,001$ ). Снижение показателей PASI и значений NLR положительно коррелировало ( $r = 0,460$ ,  $p = 0,001$ ). Сравнения между группами лечения показали, что медианное снижение значений NLR статистически выше в группе адалимумаба, чем в группе метотрексата ( $p = 0,007$ ). Медианное снижение показателей PASI значительно выше в группе адалимумаба по сравнению с группой терапии метотрексатом и ацитретином ( $p = 0,007$ ,  $p = 0,042$  соответственно). Доказано, что системная терапия псориаза снижает уровни CRP и NLR, которые, как известно, являются индикаторами системного воспаления и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [35]. Проведён сравнительный ретроспективный анализ активности системного воспаления, оцениваемого при помощи NLR у 196 пациентов с псориазом, на фоне лечения антагонистами фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-12/23 [36]. Установлено, что соотношение NLR значительно снизилось в течение 3 мес после начала лечения и оставалось стабильным в течение как минимум 33 мес. У пациентов, получавших лечение фактором некроза опухоли- $\alpha$ , NLR во время лечения ниже, его динамика более выражена по сравнению с пациентами, получавшими терапию антагонистами интерлейкина-12/23 (среднее геометрическое (95 % доверительный интервал): 2,03 (1,9, 2,1) против 2,63 (2,2, 3,2) соответственно,  $p = 0,014$ ). Лечение антагонистом фактора некроза опухоли- $\alpha$  и исходное соотношение NLR менее 2,15, являются независимыми предиктора-

ми низкого сердечно-сосудистого риска. Эти результаты демонстрируют быстрое и устойчивое снижение биомаркеров системного воспаления при проведении биологической терапии [36].

NLR, PLR и системный иммунный индекс (systemic immune index, SII) измерены у пациентов с псориазом, которым инициирована терапия ингибиторами TNF- $\alpha$  ( $n = 131$ ), ингибиторами IL-17/IL-17R ( $n = 65$ ) или ингибиторами IL-23/IL-12/23 ( $n = 50$ ) [37]. Уровни TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , интерферона- $\gamma$ , IL-17A, IL-6, растворимого рецептора IL-6 (sIL-6R) и растворимого сигнального трансдуктора IL-6 (sIL-6ST) в крови измерена у пациентов, начавших лечение адалимумабом ( $n = 62$ ) или ингибиторами IL-17/IL-17R ( $n = 24$ ). Ответ на лечение определялся индексом площади и тяжести псориаза (PASI)  $\leq 2$  через три месяца после начала лечения. У пациентов, ответивших на ингибиторы TNF- $\alpha$ , исходный уровень NLR ниже, чем у не ответивших (медиана и межквартильный размах 2,15 (1,67–2,86) по сравнению с 2,54 (1,88–3,55);  $p = 0,04$ ). У пациентов, ответивших на лечение адалимумабом, исходный уровень IL-6 ниже, чем у пациентов, не ответивших на лечение (0,99 (0,42–1,4) против 1,62 (0,96–2,41) пг/мл;  $p = 0,02$ ). У большинства пациентов уровни IL-17A, IL-1 $\beta$  и интерферона- $\gamma$  ниже пределов количественного определения. По мнению авторов исследования, NLR и IL-6 могут служить прогностическими биомаркерами ответа на терапию ингибиторами TNF- $\alpha$  у пациентов с псориазом [37].

Показано, что анти-TNF- $\alpha$  агенты, такие как адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, значительно снижают NLR, NMR, PLR уже через три месяца после начала лечения [38]. Показатель NLR положительно коррелирует со значениями PASI ( $R$  (rho Спирмена) = 0,201;  $p = 0,032$ ), CRP ( $R = 0,263$ ;  $p = 0,029$ ), что подчеркивает надежность этого маркера при оценке системного воспалительного статуса при псориазе [38].

Доказано, что высокий PLR в сочетании с повышенными значениями сывороточного IL-6 и поражением ногтей является субклиническим индикатором псориазического артрита [39]. В это исследование было включено в общей сложности 109 пациентов с бляшечным псориазом (без поражения суставов), 47 пациентов с псориазическим артритом и 41 пациент с ревматоидным артритом (РА). Исследование показало, что доля пациентов с повышенным уровнем сывороточного IL-6, PLR и SII значительно выше у пациентов с ранним псориазическим артритом, по сравнению с пациентами с бляшечным псориазом ( $p < 0,05$ ). После внесения поправок на возраст, пол, тяжесть поражений кожи и сопутствующие заболевания (сахарный диабет 2 типа, гипертония, гиперлипидемия, гиперурикемия и избыточный вес/ожирение) исследование выявило псориаз ногтей (ОШ = 4,35, 95 % ДИ 1,67–11,29,  $p < 0,002$ ), повышенный уровень IL-6 в сыворотке (ОШ = 6,78, 95 % ДИ 2,34–19,67,  $p < 0,001$ ) и PLR (ОШ = 8,37, 95 % ДИ 2,97–23,61,  $p < 0,001$ ) как независимые факторы риска псориазического артрита [39].

Многоцентровое ретроспективное исследование, проведенное на взрослых пациентах (240 человек, средний возраст  $50,76 \pm 14,35$  лет, из них 143 мужчины) с диагнозом хронический бляшечный псориаз опубликовано в 2024 году [2]. Авторы оценили возможность

применения AISI и d-NLR в качестве воспалительных маркеров, на которые влияют биологические препараты и ингибиторы малых молекул при псориазе. Целью работы было установить, могут ли AISI и d-NLR служить предикторами ответа на лечение биологическими препаратами. Авторы стремились выявить независимые прогностические факторы ответа на лечение и описать биогуморальный профиль пациентов с надлежащим и устойчивым благоприятным ответом на биологические препараты. Установлены следующие целевые показатели лечения: PASI 75 на трехмесячном контрольном этапе, PASI 90 на шестимесячном контрольном визите и PASI 100 на 12-месячном визите. Пациенты, достигшие PASI 100 на шестимесячном визите, считались суперответчиками. PLR, d-NLR, SII коррелируют с показателем PASI. d-NLR оказался достаточно информативным биомаркером у пациентов, достигших статуса суперответа [2].

Считают, что существуют различия между клиническим ответом и биологическим ответом у пациентов с псориазом [2]. По мнению авторов, лечение должно быть направлено на ограничение и сдерживание кожных поражений и устранение возможных сопутствующих заболеваний. В этом вопросе еще раз подчеркивается необходимость многопрофильного, комплексного подхода к пациентам с псориазом для предотвращения распространения заболевания, используя тщательное наблюдение за пациентами во время лечения биологическими препаратами. Даже для пациентов, которые не достигли PASI100 за 12 мес терапии биологическими препаратами, все значения воспалительных маркеров ниже по сравнению с исходными значениями, что указывает на то, что биологические препараты действительно снижают общий воспалительный статус у пациентов с псориазом [2].

В систематический обзор и метаанализ включены 36 исследований (4794 пациентов с псориазом и 55 121 человек в общей сложности) [40]. Цель – систематическое изучение связей NLR, PLR, SII, MLR со средними показателями индекса тяжести площади псориаза. Все воспалительные маркеры значительно повышены в группах пациентов с псориазом по сравнению с контрольными группами здоровых лиц (NLR: MD = 0,59, 95 % ДИ: 0,47–0,7; PLR: MD = 15,53, 95 % ДИ: 8,48–22,58; SII: MD = 111,58, 95 % ДИ: 61,49–161,68; MLR: MD = 0,034, 95 % ДИ: 0,021–0,048; все  $p < 0,001$ ). Межгрупповые средние различия в NLR и PLR положительно коррелируют со средними показателями индекса тяжести площади псориаза (NLR:  $p = 0,041$ ; PLR:  $p = 0,021$ ). NLR, PLR, SII, MLR связаны с наличием псориаза, а NLR и PLR служат значимыми показателями тяжести псориаза [40].

PLR и NLR предложены как информативные маркеры системного воспаления у пациентов с псориазом, а также при имиквимод-индуцированном поражении кожи у мышей [9].

Проспективно исследована когорта пациентов с псориазом, проходящих системное псориаз-специфическое лечение [9]. Изучено несколько мышинных моделей псориазоподобного заболевания кожи (на основе двух основных патологических механизмов – либо лечения имиквимодом, либо сверхэкспрессии IL-17A), различающихся по времени начала заболевания и тя-

жести относительно их значений PLR и NLR. Показана высокая информативность индексов NLR и PLR как маркеров у пациентов с псориазом и связанных с ними мышинных моделей псориазоподобного заболевания кожи. На основании проведенного исследования сделано несколько выводов/заключений. Во-первых, NLR, но не PLR, показал статистически значимую положительную корреляцию с индексом площади и тяжести псориаза (PASI) в когорте лиц с псориазом. Во-вторых, как NLR, так и PLR значительно увеличены на моделях псориаза у мышей по сравнению с соответствующими контрольными группами, с постепенным уменьшением значений от тяжелого острого до легкого псориазического фенотипа с поздним началом. В-третьих, NLR может представлять собой легкодоступный, дешевый и объективный параметр для мониторинга псориазического воспаления как в клинических условиях, так и в доклинических экспериментальных моделях на мышах [9].

**Индексы SII, SIRI, AISI.** Проанализированы комплексные маркеры, такие как системный иммунный индекс (systemic immune index, SII), системный индекс иммунного ответа (systemic immune response index, SIRI) и совокупный индекс системного воспаления (aggregate index of systemic inflammation, AISI) [41].

Показано, что SII и SIRI, относительно новые воспалительные маркеры, обладают потенциалом для обеспечения всестороннего отражения системного воспаления по сравнению с NLR или PLR по отдельности [42, 43]. Приведены формулы для расчета SII и SIRI:  $SII = \text{количество тромбоцитов} \times \text{количество нейтрофилов} / \text{количество лимфоцитов}$ ;  $SIRI = \text{количество моноцитов} \times \text{количество нейтрофилов} / \text{количество лимфоцитов}$  [6]. Установлено, что SII и SIRI отражают баланс между воспалительным ответом и иммунным статусом [44].

Выявлено, что SII коррелирует с тяжестью заболевания и активностью при таких состояниях, как псориаз и псориазический артрит [45–47].

Опубликовано наблюдательное ретроспективное исследование, включающее пациентов с диагнозом псориаз обыкновенный [5], включающее 366 пациентов. Большинство из них мужчины ( $n = 219$ ), средний возраст которых составил  $54,48 \pm 16,48$  лет. Показатель площади поверхности тела (Body Surface Area, BSA) использован для оценки тяжести псориаза. Легкая степень тяжести ( $BSA < 5\%$ ), умеренная ( $5\% \leq BSA < 10\%$ ), тяжелая ( $BSA > 10\%$ ). У 180 пациентов – легкое течение псориаза, у 143 – умеренный псориаз, у 43 – тяжелое течение. Оценены следующие лабораторные параметры: общий анализ крови, количество лейкоцитов (WBC), количество лейкоцитарных субпопуляций (нейтрофилов и моноцитов) и лимфоцитов, количество тромбоцитов и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). По мере прогрессирования заболевания увеличивалось количество тромбоцитов и нейтрофилов, PLR, NLR, d-NLR, PMR, SII, SIRI, AISI. Отмечено постоянное постепенное снижение количества лимфоцитов. Количество лейкоцитов, количество нейтрофилов, PLR, NLR, d-NLR, MLR, SII, SIRI, AISI значительно и положительно коррелируют с тяжестью заболевания. NLR показал самую сильную корреляцию ( $r = 0,30$ ). Не выявлено корреляции для PMR, количества тромбоцитов, лимфоцитов и моноцитов [5].

Отмечено постоянное постепенное снижение коли-

чества лимфоцитов по мере увеличения тяжести псориаза. Эта парадоксальная реакция, скорее всего, является обратным эффектом повышенного притока лимфоцитов в кожу у пациентов с тяжелым заболеванием. По мере прогрессирования заболевания увеличивалось количество тромбоцитов. Повышенное количество тромбоцитов может быть связано с гиперпродукцией тромбоцитов из мегакариоцитов костного мозга, следующей за их накоплением в местах воспаления, с тем, что TNF- $\alpha$  может напрямую активировать тромбоциты [5]. Показали, что NLR, PLR, d-NLR, MLR SII, SIRI, AISI являются прогностически важными индикаторами системного воспаления и тяжести заболевания при псориазе. d-NLR, NLR, SII являются независимыми прогностическими факторами для легкого и среднетяжелого псориаза ( $p < 0,05$ ). d-NLR оказался единственным независимым прогностическим фактором тяжести псориаза для всех трех исследуемых групп. Среднетяжелый псориаз определялся значениями d-NLR между 1,49 и 2,19. d-NLR точно отражал системное воспаление, связанное с этим заболеванием, и оказывается наиболее надежным маркером воспаления, полученным из анализа крови, для прогнозирования тяжести заболевания во всех трех исследуемых группах (легкий, среднетяжелый, тяжелый псориаз). Легкодоступные и недорогие маркеры из общего анализа крови, позволили судить об интенсивности системного воспаления и прогрессирования псориаза. Подчеркивается прогностическая ценность применения d-NLR и AISI для оценки и прогнозирования тяжести псориаза [5].

Опубликовано интересное исследование, посвященное применению маркеров воспаления на основе клеток крови для контроля эффективности биологической терапии при лечении псориаза [6]. Ретроспективно оценено 108 пациентов (51 женщина, 57 мужчин; средний возраст  $48,18 \pm 13,58$  лет) с псориазом, находившихся на биологическом лечении, включая ингибиторы интерлейкина (IL)-17, IL-23, IL-12/23, в течение как минимум 12 нед. Проанализированы показатели индекса тяжести площади псориаза (PASI), параметры общего анализа крови и уровни CRP до и после 12 нед лечения. В исследовании применены следующие препараты: устекинумаб (ингибитор IL12/23), секукинумаб (ингибитор IL-17), иксекизумаб (ингибитор IL-17), гуселькумаб (ингибитор IL-23), рисанкизумаб (ингибитор IL-23). Обнаружено, что существует слабая, но значимая корреляция между снижением баллов PASI и снижением PLR, SII и SIRI. PLR, SII, SIRI могут быть прогностически ценными лабораторными параметрами для оценки ответа на биологическое лечение псориаза. Исследование подтвердило эффективность терапии биологическими агентами в снижении риска системного воспаления у лиц с псориазом. К ограничениям данного исследования можно отнести ретроспективный дизайн, проведение в одном центре, короткий период наблюдения за пациентами и отсутствие пациентов, принимающих ингибиторы TNF- $\alpha$  [6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные исследования доказали, что нейтрофильные и лимфоцитарные индексы, полученные из данных обычной гемограммы, могут служить недорогими и легкодоступными параметрами для оценки

течения и прогноза псориаза. Эти индексы могут применяться и для оценки влияния биологической терапии на системное воспаление и для мониторинга ответа на лечение у пациентов с псориазом. Для подтверждения прогностической значимости и доказательств преимуществ использования этих параметров при оценке ответа на биологическое лечение необходимо проведение комплексных проспективных исследований с большим количеством пациентов, охватывающих все биологические агенты, используемые при лечении псориаза, и имеющие более длительный период наблюдения.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sieminska I., Pieniawska M., Grzywa T.M. The Immunology of Psoriasis-Current Concepts in Pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2024; 66(2): 164-91. DOI: 10.1007/s12016-024-08991-7.
2. Morariu S.H., Cotoi O.S., Tiucă O.M., Baican A., Gheucă-Solovăstru L., Decean H. et al. Blood-Count-Derived Inflammatory Markers as Predictors of Response to Biologics and Small-Molecule Inhibitors in Psoriasis: A Multicenter Study. *J. Clin. Med.* 2024; 13(14): 3992. DOI: 10.3390/jcm13143992.
3. Mahil S.K., Capon F., Barker J.N. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin. Immunopathol.* 2016; 38(1): 11-27. DOI: 10.1007/s00281-015-0539-8.
4. Campione E., Mazzilli S., Di Prete M., Dattola A., Cosio T., Lettieri Barbatto D. et al. The Role of Glutathione-S Transferase in Psoriasis and Associated Comorbidities and the Effect of Dimethyl Fumarate in This Pathway. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 760852. DOI: 10.3389/fmed.2022.760852.
5. Tiucă O.M., Morariu S.H., Marican C.R., Tiucă R.A., Nicolescu A.C., Cotoi O.S. Impact of Blood-Count-Derived Inflammatory Markers in Psoriatic Disease Progression. *Life (Basel)*. 2024; 14(1): 114. DOI: 10.3390/life14010114.
6. Kulakli S., Oguz I.D., Aksan B. Could Blood Cell-Based Inflammatory Markers Be Used to Monitor Response to Biologic Therapy in Psoriasis?. *Sisli Etfal Hastan Tip. Bul.* 2023; 57(4): 536-42. DOI: 10.14744/SEMB.2023.43569.
7. Berth-Jones J., Grotzinger K., Rainville C., Pham B., Huang J., Daly S. et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155(4): 707-13. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07389.x.
8. Henseler T., Schmitt-Rau K. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 2008; 47(10): 1019-23. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03753.x.
9. Kommos K.S., Bieler T., Ringen J., Lehmann A., Mihalceanu S., Hobohm L. et al. A simple tool for evaluation of inflammation in psoriasis: Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio as markers in psoriasis patients and related murine models of psoriasis-like skin disease. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2024; 102(2): 247-55. DOI: 10.1007/s00109-023-02406-4.
10. Cancelliere R., Cosio T., Campione E., Corvino M., D'Amico M.P., Micheli L. et al. Label-free electrochemical immunosensor as a reliable point-of-care device for the detection of Interleukin-6 in serum samples from patients with psoriasis. *Front. Chem.* 2023; 11: 1251360. DOI: 10.3389/fchem.2023.1251360.
11. Ho A.W., Kupper T.S. T cells and the skin: from protective immunity to inflammatory skin disorders. *Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19(8): 490-502. DOI: 10.1038/s41577-019-0162-3.
12. Clark R.A., Chong B., Mirchandani N., Brinster N.K., Yamanaka K., Dowgiert R.K. et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J. Immunol.* 2006; 176(7): 4431-39. DOI: 10.4049/jimmunol.176.7.4431.
13. Cheuk S., Wikén M., Blomqvist L., Nylén S., Talme T., Ståhle M. et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J. Immunol.* 2014; 192(7): 3111-20. DOI: 10.4049/jimmunol.1302313.



14. Conrad C., Boyman O., Tonel G., Tun-Kyi A., Laggner U., de Fougères A. et al. Alpha1beta integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat. Med.* 2007; 13(7): 836-42. DOI: 10.1038/nm1605.
15. Chiang C.C., Cheng W.J., Korinek M., Lin C.Y., Hwang T.L. Neutrophils in Psoriasis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2376. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02376.
16. Schonhaler H.B., Guinea-Viniegra J., Wculek S.K., Ruppen I., Ximénez-Embún P., Guío-Carrión A. et al. S100A8-S100A9 protein complex mediates psoriasis by regulating the expression of complement factor C<sub>3</sub>. *Immunity.* 2013; 39(6): 1171-81. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.011.
17. Shao S., Cao T., Jin L., Li B., Fang H., Zhang J. et al. Increased Lipocalin-2 Contributes to the Pathogenesis of Psoriasis by Modulating Neutrophil Chemotaxis and Cytokine Secretion. *J. Invest. Dermatol.* 2016; 136(7): 1418-28. DOI: 10.1016/j.jid.2016.03.002.
18. Yamanaka K., Yamamoto O., Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J. Dermatol.* 2021; 48(6): 722-31. DOI: 10.1111/1346-8138.15913.
19. Shao S., Fang H., Dang E., Xue K., Zhang J., Li B. et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote Inflammatory Responses in Psoriasis via Activating Epidermal TLR4/IL-36R Crosstalk. *Front. Immunol.* 2019; 10: 746. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00746.
20. Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I., Figueiredo A., Quintanilha A., Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150(5): 917-28. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.05984.x.
21. Wang W.M., Jin H.Z. Role of Neutrophils in Psoriasis. *J. Immunol. Res.* 2020; 2020: 3709749. DOI: 10.1155/2020/3709749.
22. Yamanaka K., Umezawa Y., Yamagiwa A., Saeki H., Kondo M., Gabazza E.C. et al. Biologic therapy improves psoriasis by decreasing the activity of monocytes and neutrophils. *J. Dermatol.* 2014; 41(8): 679-85. DOI: 10.1111/1346-8138.12560.
23. Ebbo M., Crinier A., Vély F., Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17(11): 665-78. DOI: 10.1038/nri.2017.86.
24. Baker K.F., Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77(2): 175-87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211555.
25. Wang W.M., Wu C., Gao Y.M., Li F., Yu X.L., Jin H.Z. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and other hematological parameters in psoriasis patients. *BMC Immunol.* 2021; 22(1): 64. DOI: 10.1186/s12865-021-00454-4.
26. Langewouters A.M., van Erp P.E., de Jong E.M., van de Kerkhof P.C. Lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with moderate-to-severe versus mild plaque psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2008; 300(3): 107-13. DOI: 10.1007/s00403-007-0819-9.
27. Song M., Graubard B.I., Rabkin C.S., Engels E.A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 464. DOI: 10.1038/s41598-020-79431-7.
28. Paliogiannis P., Satta R., Deligia G., Farina G., Bassu S., Mangoni A.A. et al. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Med.* 2019; 19(1): 37-45. DOI: 10.1007/s10238-018-0538-x.
29. Kurtul A., Ornek E. Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Angiology.* 2019; 70(9): 802-18. DOI: 10.1177/0003319719845186.
30. Gasparian A.Y., Ayvazyan L., Mukanova U., Yessirkepov M., Kitaz G.D. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann. Lab. Med.* 2019; 39(4): 345-57. DOI: 10.3343/alm.2019.39.4.345.
31. Gambichler T., Hessam S., Cramer P., Abu Rached N., Bechara F.G. Complete blood collection-based systemic inflammation biomarkers for patients with hidradenitis suppurativa. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022; 36(9): 1593-96. DOI: 10.1111/jdv.18175.
32. Öksüm Solak E., Baran Ketencioglu B., Cinar S.L., Kartal D., Borlu M. The role of new inflammatory markers in determining disease activation and severity in patients with hidradenitis suppurativa. *Int. J. Dermatol.* 2023; 62(8): 1076-81. DOI: 10.1111/ijd.16744.
33. Bakic M., Klisic A., Karanikolic V. Comparative Study of Hematological Parameters and Biomarkers of Immunity and Inflammation in Patients with Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59(9): 1622. DOI: 10.3390/medicina59091622.
34. Sun C., Li X., Qian H., Liang G., Xiang R., Zhao C. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity of bullous pemphigoid. *Arch. Dermatol. Res.* 2023; 315(8): 2383-91. DOI: 10.1007/s00403-023-02639-w.
35. Aktaş Karabay E., Aksu Çerman A., Demir D., Kıvanç Altunay I. The Effects of Systemic Psoriasis Therapies on the C-Reactive Protein and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Ann. Dermatol.* 2019; 31(6): 601-10. DOI: 10.5021/ad.2019.31.6.601.
36. Hoffmann J.H.O., Knoop C., Enk A., Hadaschik E.N. Detailed Long-term Dynamics of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio under Biologic Treatment Reveals Differential Effects of Tumour Necrosis Factor-alpha and Interleukin 12/23 Antagonists. *Acta Derm. Venereol.* 2021; 101(10): adv00568. DOI: 10.2340/actadv.v101.271.
37. Andersen C.S.B., Kvist-Hansen A., Siewertsen M., Enevold C., Hansen P.R., Kaur-Knudsen D. et al. Blood Cell Biomarkers of Inflammation and Cytokine Levels as Predictors of Response to Biologics in Patients with Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(7): 6111. DOI: 10.3390/ijms24076111.
38. Albayrak H. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Neutrophil-to-Monocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Immune-Inflammation Index in Psoriasis Patients: Response to Treatment with Biological Drugs. *J. Clin. Med.* 2023; 12(17): 5452. DOI: 10.3390/jcm12175452.
39. Liu X., Zhao Y., Mu Z., Jia Y., Liu C., Zhang J. et al. The Combination of IL-6, PLR and Nail Psoriasis: Screen for the Early Diagnosis of Psoriatic Arthritis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2023; 16: 1703-13. DOI: 10.2147/CCID.S413853.
40. Liu Y.C., Chuang S.H., Chen Y.P., Shih Y.H. Associations of novel complete blood count-derived inflammatory markers with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dermatol. Res.* 2024; 316(6): 228. DOI: 10.1007/s00403-024-02994-2.
41. Ma R., Cui L., Cai J., Yang N., Wang Y., Chen Q. et al. Association between systemic immune inflammation index, systemic inflammation response index and adult psoriasis: evidence from NHANES. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1323174. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1323174.
42. Geng Y., Zhu D., Wu C., Wu J., Wang Q., Li R. et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 65: 503-10. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.002.
43. Xie Q.K., Chen P., Hu W.M., Sun P., He W.Z., Jiang C. et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. *J. Transl. Med.* 2018; 16(1): 273. DOI: 10.1186/s12967-018-1638-9.
44. Wang R.H., Wen W.X., Jiang Z.P., Du Z.P., Ma Z.H., Lu A.L. et al. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients with intracerebral hemorrhage. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1115031. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1115031.
45. Yorulmaz A., Hayran Y., Akpinar U., Yalcin B. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Curr. Health. Sci. J.* 2020; 46(4): 352-57. DOI: 10.12865/CHSJ.46.04.05.
46. Dincer Rota D., Tanacan E. The utility of systemic-immune inflammation index for predicting the disease activation in patients with psoriasis. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75(6): e14101. DOI: 10.1111/ijcp.14101.
47. Guo H.H., Chen R.X. Association of systemic inflammation index with psoriasis risk and psoriasis severity: A retrospective cohort study of NHANES 2009 to 2014. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(8): e37236. DOI: 10.1097/MD.00000000000037236.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Ванеева Т.В., Свириденко М.А., Галстян А.С., Сафонова С.Г.

## АНАЛИТИЧЕСКАЯ НАДЕЖНОСТЬ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ТЕСТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПЛАТФОРМЕ ELISPOT. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



<https://elibrary.ru/ksitcx>

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, РФ, Москва, Россия

Раннее выявление туберкулезной инфекции с помощью иммунологических тестов имеет решающее значение для борьбы с туберкулезом во всем мире. В настоящее время в РФ для скрининга на туберкулезную инфекцию широко используют лабораторные тесты на основе рекомбинантных белков идентичных антигенам комплекса *Mycobacterium tuberculosis*. В проведенном исследовании представлены первые обобщенные результаты применения нового лабораторного теста ТиграТест®ТВ в условиях практической лаборатории и сравнение его диагностических характеристик с тестом T-SPOT®.ТВ. Образцы крови 24 больных туберкулезом были проанализированы с помощью тест-систем ТиграТест®ТВ и T-SPOT®.ТВ, которые предназначены для качественного выявления в крови Т-клеток, специфически отвечающих на антигены ESAT-6 и CFP-10 комплекса *Mycobacterium tuberculosis* индукцией IFN $\gamma$ , методом IGRA ELISPOT (Interferon Gamma Release Assay). Проанализированы частота положительных результатов и согласованность результатов, полученных при использовании двух тест-систем.

Исследование показало одинаковую частоту положительных результатов при использовании тест-систем ТиграТест®ТВ и T-SPOT®.ТВ, которая составила 91,7 % (22/24; 95 % ДИ 74,2 – 97,7 %). Результаты двух тестов совпали в 22 из 24 случаев (91,7 %; 95 % ДИ 74,2 – 97,7 %), показав умеренное согласие ( $\kappa = 0,5$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о высоком диагностическом потенциале новой отечественной тест-системы и позволяют рассчитывать на высокую чувствительность в скрининговых обследованиях, направленных на контроль латентной туберкулезной инфекции.

**Ключевые слова:** туберкулез; туберкулезная инфекция; латентная туберкулезная инфекция; *Mycobacterium tuberculosis*; лабораторная диагностика; ELISPOT; IGRA; интерферон-гамма

**Для цитирования:** Ванеева Т.В., Свириденко М.А., Галстян А.С., Сафонова С.Г. Аналитическая надежность нового отечественного теста для диагностики туберкулезной инфекции на платформе ELISPOT. Пилотное исследование. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (12): 844-849

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-844-849>

EDN: KSITCX

**Для корреспонденции:** Ванеева Татьяна Валерьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента ДЗМ», e-mail: [vaneevatv2020@gmail.com](mailto:vaneevatv2020@gmail.com)

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

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

Поступила 09.08.2025

Принята к печати 10.11.2025

Опубликовано 01.12.2025

Vaneeva T.V., Sviridenko M.A., Galstyan A.S., Safonova S.G.

## ANALYTICAL RELIABILITY OF A NEW DOMESTIC TEST FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS INFECTION ON THE ELISPOT PLATFORM. PILOT STUDY

The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, 107014, Moscow, Russia

Early detection of tuberculosis infection through immunological tests is crucial for the fight against tuberculosis worldwide. Currently, laboratory tests based on recombinant proteins identical to the antigens of the *Mycobacterium tuberculosis* complex are widely used in the Russian Federation for screening for tuberculosis infection. The conducted study presents the first generalized results of the application of the new laboratory test TigraTest®TB in a practical laboratory and a comparison of its diagnostic characteristics with the T-SPOT®.TB.

Blood samples from 24 tuberculosis patients were analyzed using TigraTest®TB and T-SPOT®.TB, which are designed for the qualitative detection of T cells in the blood that specifically respond to the ESAT-6 and CFP-10 antigens of the *Mycobacterium tuberculosis* complex by induction of IFN- $\gamma$ , using the IGRA ELISPOT (Interferon Gamma Release Assay) method. The frequency of positive results and the consistency of results obtained using two tests are analyzed.

The study showed the same frequency of positive results for TigraTest®.TB and T-SPOT®.TB, which was 91.7 % (22/24; 95 % CI 74.2 – 97.7 %). The results of the two tests matched in 22 out of 24 cases (91.7 %; 95 % CI 74.2 – 97.7 %), showing moderate agreement ( $k = 0.5$ ).

The results obtained indicate the high diagnostic potential of the new domestic test system and allow us to count on high sensitivity in screening examinations aimed at controlling latent tuberculosis infection.

**Key words:** tuberculosis; tuberculosis infection; latent tuberculosis infection; *Mycobacterium tuberculosis*; laboratory diagnostics; ELISPOT; IGRA; interferon-gamma

**For citation:** Vaneeva T.V., Sviridenko M.A., Galstyan A.S., Safonova S.G. Analytical reliability of a new domestic test for the diagnosis of tuberculosis infection on the ELISPOT platform. Pilot study. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical*

*Laboratory Diagnostics*. 2025; 70 (12): 844-849 (in Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-844-849>  
EDN: KSITCX

**For correspondence:** *Vaneeva Tatiana Valeryevna*, Candidate of Medical Sciences, Lead Researcher at the Department of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis and Pathomorphology, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, e-mail: [vaneevatv2020@gmail.com](mailto:vaneevatv2020@gmail.com)

**Information about authors:**

Vaneeva T.V., <https://orcid.org/0000-0002-6729-7131>;

Sviridenko M.A., <https://orcid.org/0009-0003-6265-7825>;

Galstyan A.S., <https://orcid.org/0000-0002-9893-0841>;

Safonova S.G., <https://orcid.org/0000-0002-6729-7825>.

**Acknowledgment.** *This study was not supported by any external sources of funding.*

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

Received 09.08.2025

Accepted 10.11.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Туберкулёз (ТБ) – инфекционное заболевание, которое в подавляющем большинстве случаев вызывает *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Заболевание по-прежнему представляет собой серьёзную проблему для общественного здравоохранения и является одной из основных инфекционных причин смертности во всём мире [1]. В Российской Федерации последние годы показатели заболеваемости, смертности и распространённости туберкулеза достигли исторического минимума за несколько десятилетий и остаются стабильными [2]. В основе этих достижений лежат эффективные противотуберкулезные мероприятия, в составе которых значительную роль играют комплексные диагностические мероприятия и в их числе лабораторные исследования.

Значительной составляющей стратегии по борьбе с туберкулезом является раннее выявление туберкулезной инфекции, направленное на предотвращение развития и распространения активной формы заболевания. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – состояние стойкого иммунного ответа, обусловленного присутствием в организме антигенов *M. tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений туберкулеза. В настоящее время иммунологические методы, и в их числе лабораторные иммунологические тесты, являются единственным инструментом для выявления ЛТИ [3, 4, 5, 6]. Иммунологические лабораторные тесты позволяют выявлять в крови пациента отдельные биологические маркеры, косвенно свидетельствующие о присутствии в организме *M. tuberculosis*, – антитела или специфически сенсibilизированные иммунные клетки. Поскольку «золотого стандарта» для диагностики ЛТИ в настоящее время не существует, эффективность диагностических тестов оценивают на примере случаев активного туберкулёза с последующей экстраполяцией полученных выводов на ЛТИ.

В ряде случаев, иммунологические исследования дополняют ряд диагностических мероприятий в процессе установления диагноза при активном туберкулезе. Диагноз туберкулеза считается верифицированным, если у пациента, наряду с клинико-лабораторными и рентгенологическими признаками заболевания, выявлен этиологический агент (*M. tuberculosis*) любым микробиологическим и молекулярно-генетическим

методом и/или получены результаты гистологического исследования, указывающие на наличие туберкулезной гранулемы в пораженном органе [7]. Однако, при 100% специфичности этих методов, чувствительность микробиологических и молекулярно-генетических методов не превышает 60 % (странах с высоким бременем ТБ этот показатель составляет 40 %) [1], а немаловажным недостатком гистологического исследования является травматичность процедуры получения диагностического материала.

Современные иммунологические тест-системы для выявления туберкулезной инфекции *in vitro* базируются на технологиях IGRAs (Interferon–Gamma Release Assays – анализы на высвобождение интерферона гамма) и направлены на выявление в крови иммунных клеток, сенсibilизированных к антигенам *M. tuberculosis*. В качестве маркера специфической сенсibilизации выступает интерферон-γ (ИФН-γ), который продуцируется Т-клетками в ответ на стимуляцию секреторными белками, определяющими вирулентные и иммуногенные свойства *M. tuberculosis*, – ESAT6 (early secreted antigenic target) и CFP10 (culture filtrate protein). Главное достоинство современных тест-систем заключается в том, что они не дают ложноположительных результатов у пациентов, ранее вакцинированных БЦЖ [8, 9].

В последние годы получили широкое распространение два варианта теста IGRA. Один из них, QuantiFERON и его поздние версии QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold Plus (QIAGEN GmbH, Germany), оценивает клеточно-опосредованный иммунный ответ на антигены *M. tuberculosis* ESAT6 и CFP10 путем измерения уровня ИФН-γ в образце цельной крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Другой тест, T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec Limited, UK), выявляет Т-клетки, продуцирующие ИФН-γ также в ответ на стимуляцию антигенами ESAT6 и CFP10, методом ELISPOT (точечный иммуноферментный анализ). Многолетний опыт использования обеих тест-систем в рутинной лабораторной практике ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» (МНПЦ БТ) и данные научной литературы продемонстрировали их высокую диагностическую эффективность [10, 11, 12].

В 2024 году линейка IGRA-тестов пополнилась отечественной тест-системой ТиграТест®.TB (АО «ГЕНЕ-



РИУМ», Россия), созданной на платформе ELISPOT. Для определения диагностической чувствительности новой тест-системы проведено пилотное исследование в группе пациентов с установленным туберкулезом легких. Также проведено сравнение полученных данных с результатами, полученными при использовании T-SPOT®.TB.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – сопоставить результаты нового лабораторного теста ТиграТест®TB и теста T-SPOT®.TB у взрослых больных туберкулезом легких.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное одноцентровое исследование, в которое включены 24 больных туберкулезом, 12 мужчин и 12 женщин в возрасте от 19 до 62 лет (медиана 38 лет), находившихся на стационарном лечении в МНПЦ БТ. Диагноз туберкулеза был установлен на основании результатов комплексного обследования пациентов, анализа лабораторных и инструментальных методов исследования. У 22 пациентов диагноз был установлен впервые, у двоих – зафиксирован рецидив заболевания. В 21 случае (87,5%) диагноз был подтвержден культуральным методом (МБТ+), в двух случаях (8,3 %) - молекулярно-генетическим методом (ДНК МБТ+), в одном случае (4,2 %) диагноз был основан на клиничко-рентгенологических данных. В исследованной группе существенно преобладали больные с инфильтративным туберкулезом легких (62,5 %; 15/24); 12,5 % (3/24) составили больные генерализованным туберкулезом; больные очаговым и диссеминированным туберкулезом составили по 8,3 % (2/24 и 2/24 соотв.); по 4,2% составили больные фибрознокавернозным туберкулезом (1/24) и туберкулезом легкого (1/24). На момент проведения исследования пациенты получали химиотерапию в течение 1 - 8 месяцев (медиана 2 месяца, интерквартильный интервал 2 – 4 месяца).

У всех участников исследования взяли образцы гепаринизированной периферической крови в объеме 9 мл. Каждый образец разделили на две пробы объемом 4,5 мл, которые протестировали параллельно с помощью двух тест-систем ТиграТест®TB (АО «ГЕНЕРИУМ», Россия) и T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec Limited, UK) в соответствии с инструкциями производителей.

Оба теста предназначены для качественного выявления в крови Т-клеток, специфически отвечающих на антигены (АГ) *M.tuberculosis* ESAT6 и CFP10 продукцией ИФН-γ, методом IGRA ELISPOT.

**Принцип метода.** Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК), выделенные из образцов цельной крови пациентов и промытые для удаления любых источников фонового сигнала, инкубируют с антигенами *M. tuberculosis* для стимуляции имеющихся Т-клеток, специфичных для этих антигенов. В ответ на специфическую стимуляцию Т-клетки продуцируют цитокин ИФН-γ, который связывается и удерживается рядом с секретирующей его Т-клеткой специфическими анти-ИФНγ антителами, находящимися на поверхности мембраны, выстилающей лунку. После активации все клетки удаляют промыванием и для детекции цитокина вносят другие анти-ИФНγ антитела, конъюгированные со щелочной фосфатазой и узнающие другой

эпитоп молекулы ИФНγ. После инкубации не связавшийся конъюгат удаляют промыванием. В каждую лунку вносят раствор хромогенного субстрата, который преобразуется щелочной фосфатазой в окрашенное пятно нерастворимого преципитата в месте реакции. Каждое пятно является отпечатком одной Т-клетки, секретирующей ИФНγ, а количество полученных пятен характеризует содержание специфичных для антигенов патогена Т-клеток в периферической крови. Результатом анализа является подсчет количества пятен в лунках с антигенами.

Процедуры подготовки образцов крови для анализа, тестирование образцов и интерпретацию полученных результатов исследования проводили согласно инструкциям производителей тест-систем.

Из образцов цельной крови на градиенте фиколла (плотность 1,077г/см<sup>3</sup>) выделяли МНПК и промывали (Для разведения крови и отмывания клеточной суспензии при работе с ТиграТест®TB использовали стерильный фосфатно-солевой буфер и выполняли трехкратную отмывку; при работе с T-SPOT®.TB использовали питательную среду для культур клеток RPMI-1640 и выполняли двукратную отмывку).

В полученную рабочую суспензию МНПК добавляли питательную среду для культивирования клеток ("Лимфоген" для ТиграТест®TB, "AIM-V<sup>TM</sup> Medium" для T-SPOT®.TB), подсчитывали количество клеток с помощью гематологического анализатора и доводили их концентрацию до 2,5 x 10<sup>6</sup> клеток/мл.

Клеточную суспензию переносили в стрипованный 96-луночный планшет по 100 мкл в каждую лунку (в тест-системе ТиграТест®TB лунки предварительно отмывали фосфатно-солевым буфером). На один анализируемый образец МНПК необходимо 4 лунки, в каждую из которых предварительно вносили: культуральную среду (отрицательный контроль), универсальный Т-клеточный митоген (положительный контроль), АГ1 (ESAT-6) и АГ2 (CFP-10). В качестве универсального Т-клеточного митогена в тест-системе ТиграТест®TB служат моноклональные антитела к поверхностным рецепторам Т-клеток (ОКТ-3), в тест-системе T-SPOT®.TB – фитогемагглютинин.

Планшет помещали в СО<sub>2</sub> инкубатор при 37 °С и 5 % СО<sub>2</sub> на 18 часов. По окончании инкубации клетки удаляли при промывании. Затем проводили стандартные процедуры иммуноферментного анализа (описано выше) для визуализации Т-клеточных пятен. Подсчет пятен осуществляли посредством портативного цифрового USB-микроскопа с увеличением 500х.

Результаты анализа получали путем вычитания количества пятен в лунке отрицательного контроля из количества пятен в лунках со специфическими антигенами и интерпретировали как положительный, отрицательный сомнительный или неопределенный.

Критерии интерпретации результатов в использованных тест-системах различаются и приведены в таблице 1.

На рисунке 1 приведен пример исследования одного образца с помощью двух тестов, когда в обоих случаях результат исследования – положительный.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических инструментов LibreOffice Calc v. 7.1.4.2 и программы StatTech v. 4.0

(разработчик – ООО «Статтех», Россия). При анализе результатов количественные данные рассчитывали в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (ИКР). Частоту положительных результатов лабораторных тестов представляли в процентах от общего числа обследованных и 95 % доверительного интервала (ДИ). Для оценки внутригрупповых различий использовали критерий Мак-Нимара. Для оценки согласованности результатов тестов рассчитывали коэффициент каппа Коэна (κ). Для определения связи между признаками вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании 24 образцов крови с помощью тест-систем ТиграТест®ТВ и T-SPOT®.ТВ были получены корректные результаты. При использовании ТиграТест®ТВ в 22 образцах результаты теста были интерпретированы как «положительные» (22/24; 91,7 %; 95 % ДИ 74,2 – 97,7 %), в двух образцах – как «отрицательные» (8,3 %; 95 % ДИ 2,3 – 25,9 %). Частота положительных результатов при использовании тест-системы T-SPOT®.ТВ так же составила 91,7 % (22/24; 95 % ДИ 74,2 – 97,7 %). Таким образом, различий в частоте положительных результатов между двумя тестами не было ( $p = 1,0$ ). Индивидуальные результаты тестов приведены в таблице 2.

Результаты двух тестов совпали в 22 из 24 случаев (91,7 %; 95 % ДИ 74,2 – 97,7 %), показав умеренное согласие ( $\kappa = 0,5$ ). У 21 больного результаты двух тестов были положительными, у одного больного результаты двух тестов были отрицательными. У двух человек результаты тестов не совпали.

Пациенту с отрицательными результатами обоих тестов (мужчина, 50 лет) был диагностирован впервые выявленный инфильтративный туберкулез легких, подтвержденный культуральным и молекулярно-генетическим методами, и на момент исследования проведена химиотерапия туберкулеза в течение 3 месяцев.

Пациенту с отрицательным результатом ТиграТест®ТВ и положительным результатом T-SPOT®.ТВ (женщина, 61 год) был диагностирован впервые выявленный инфильтративный туберкулез легких, подтвержденный культуральным и молекулярно-генетическим методами, и проведена химиотерапия туберкулеза в течение 1 месяца.

Таблица 1

Критерии интерпретации результатов в тестах ТиграТест®ТВ и T-SPOT®.ТВ

Интерпретация результата	ТиграТест®ТВ (количество пятен)				T-SPOT®.ТВ (количество пятен)			
	К-	К+	АГ1*	АГ2*	К-	К+	АГ1*	АГ2*
отрицательный	≤ 12	≥ 100	≤ 5	≤ 5	≤ 10	≥ 20	≤ 4	≤ 4
положительный	≤ 12	≥ 100	≥ 8	≥ 8	≤ 10	≥ 20	≥ 8	≥ 8
сомнительный	≤ 12	≥ 100	6 или 7	≤ 5	≤ 10	≥ 20	5, 6, 7	< 4
	≤ 12	≥ 100	6 или 7	6 или 7	≤ 10	≥ 20	5, 6, 7	5, 6, 7
неопределенный	> 12	любое	любое	любое	> 10	любое	любое	любое
	любое	< 100	любое	любое	любое	< 20	любое	любое

\* - значения после вычитания результата отрицательного контроля; «К-» - отрицательный контроль; «К+» - положительный контроль; АГ1 — антиген 1, ESAT-6; АГ2 — антиген 2, CFP-10

Таблица 2

Результаты исследования образцов крови 24 пациентов активным туберкулезом легких двумя лабораторными иммунологическими методами

пациент	ТиграТест®ТВ			T-SPOT®.ТВ		
	ESAT6* (кол-во пятен)	CFP10* (кол-во пятен)	результат	ESAT6* (кол-во пятен)	CFP10* (кол-во пятен)	результат
1	21	15	положительный	8	1	положительный
2	12	9	положительный	13	19	положительный
3	10	20	положительный	89	16	положительный
4	69	14	положительный	43	23	положительный
5	74	более 100	положительный	более 100	более 100	положительный
6	8	63	положительный	27	более 100	положительный
7	5	2	отрицательный	8	4	положительный
8	19	61	положительный	56	44	положительный
9	57	92	положительный	45	61	положительный
10	10	5	положительный	5	4	отрицательный
11	44	более 100	положительный	более 100	более 100	положительный
12	12	15	положительный	24	18	положительный
13	8	18	положительный	18	14	положительный
14	12	22	положительный	более 100	24	положительный
15	23	22	положительный	25	34	положительный
16	4	27	положительный	17	42	положительный
17	30	25	положительный	48	31	положительный
18	0	17	положительный	20	32	положительный
19	19	15	положительный	20	25	положительный
20	23	52	положительный	76	82	положительный
21	2	4	отрицательный	3	2	отрицательный
22	21	88	положительный	89	более 100	положительный
23	18	23	положительный	29	17	положительный
24	3	12	положительный	52	20	положительный

\*Количество пятен после вычитания значения в нулевом контроле

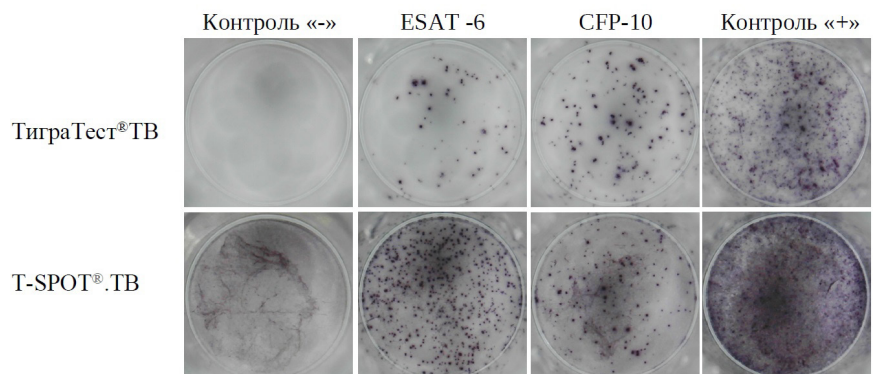


Рис.1 Пример исследования одного образца с помощью тестов ТиграТест®ТВ и T-SPOT®.ТВ (положительный результат)

Пациенту с отрицательными результатами T-SPOT®.TB и положительным результатом ТиграТест®.ТВ (мужчина, 61 год) был диагностирован впервые выявленный диссеминированный туберкулез легких, подтвержденный культуральным и молекулярно-генетическим методами, и проведена химиотерапия туберкулеза в течение 2 месяцев.

Согласно результатам корреляционного анализа не было обнаружено связи между результатами лабораторных тестов и полом, возрастом, формой туберкулеза легких, результатом культурального/молекулярно-генетического исследования и длительностью противотуберкулезной терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование представляет собой первые обобщенные результаты применения нового лабораторного теста ТиграТест®.ТВ в условиях практической лаборатории и сравнение его диагностических характеристик с тестом T-SPOT®.TB, совокупная чувствительность которого у взрослых больных туберкулезом легких согласно ранее опубликованным метаанализам варьирует от 81,4 % до 84,2 % [13, 14].

В проведенном исследовании частота положительных результатов ТиграТест®.ТВ при выявлении активного туберкулеза легких составила 91,7 %, тест T-SPOT®.TB продемонстрировал аналогичный результат. Была установлена хорошая согласованность между результатами, полученными при использовании двух тест-систем.

Тест-системы, использованные в исследовании, базируются на одной технологической платформе (IGRA ELISPOT) и применяют в качестве активаторов специфического иммунного ответа белки ESAT6 и CFP10. Использование идентичных высоко специфичных белков для активации Т-клеток и схожесть методологии обеспечили значительную частоту положительных результатов и хорошую согласованность результатов двух лабораторных тестов.

В двух образцах результаты исследований не совпали. Следует отметить, что в этих случаях, положительные результаты тестов были основаны на обнаружении Т-клеток, специфичных к антигену ESAT6, в количестве 8 и 10, а при отрицательных результатах число Т-клеток, специфичных к ESAT6, составило 5 (табл. 2). Таким образом, во всех случаях значения, определившие результат теста, были близки к пороговым. В то же время, наблюдаемые расхождения могут быть связаны с различием антигенных детерминант на поверхности белковых молекул ESAT6 и CFP10. К разнообразию антигенных детерминант приводят посттрансляционные модификации полипептидных цепей, которые обусловлены особенностями условий синтеза белковых молекул и могут различаться у каждого разработчика. В свою очередь разные антигенные детерминанты распознаются разными клоонами сенсibilизированных Т-клеток, что может привести к расхождению результатов тестов в одном образце крови, исследованном разными тест-системами [15, 16].

В одном исследованном образце результаты обоих тестов были отрицательны. Несмотря на то, что современные иммунологические методы демонстрируют высокую диагностическую эффективность при выяв-

ления туберкулезной инфекции, согласно опубликованным данным от 10 до 19 % пациентов с установленным туберкулезом демонстрируют отсутствие иммунореактивности в ответ на специфические антигены [17]. Механизмы такого рода анергии недостаточно изучены. Предполагается, что подавление специфической реакции *in vitro* может быть следствием оттока специфически-сенсibilизированных лимфоцитов из периферической крови в участок туберкулезной инфекции или подавления иммунных реакций вследствие длительно текущей инфекции. Было показано, что у таких пациентов повышены уровни противовоспалительных цитокинов в крови [18], индекс соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов смещен в пользу Т-хелперов 2 типа [19], а также снижено содержание лимфоцитов в периферической крови [20].

Анализ полученных в работе данных не выявил взаимосвязи между учтенными демографическими, клиническими, лабораторными параметрами больных и результатами лабораторных тестов. В то же время, некоторые исследователи показали, что у пациентов старше 60 лет частота ложноотрицательных результатов IGRA-тестов увеличивается [21, 22, 23]. В группу наблюдения вошли трое больных старше 60 лет и у двоих из них результат одного из тестов был отрицательным, что указывает на необходимость более тщательного подхода к интерпретации результатов анализа на постаналитическом этапе исследования у этой категории пациентов.

Проведенное пилотное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых это исследование с небольшим количеством участников, в связи с чем оно не обладает статистической мощностью, необходимой для получения обобщающих выводов. Во-вторых, в исследование не были включены контрольные группы здоровых лиц или пациентов с заболеваниями, имеющими значение для дифференциальной диагностики. Это не позволило оценить клиническую специфичность новой тест-системы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование продемонстрировало высокую частоту положительных результатов (91,7 %) теста ТиграТест®.ТВ у пациентов активным туберкулезом, сопоставимую с результатами аналога. Полученные результаты свидетельствуют о высоком диагностическом потенциале новой отечественной тест-системы и позволяют рассчитывать на высокую чувствительность в скрининговых обследованиях, направленных на контроль ЛТИ.



## ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 5, 12-15, 16-23 см. REFERENCES)

2. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. URL: [rosstat.gov.ru](https://rosstat.gov.ru) (дата обращения: 04.03.2025)
3. Клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция у детей». Москва: Российское общество фтизиатров, Ассоциация фтизиатров, 2024
4. Кудлай ДА, Докторова НП. Антигены ESAT-6 и CFP-10 как субстрат биотехнологической молекулы. Возможности применения в медицине. Инфекция и иммунитет. 2022; 12(3): 439-449
6. Аксенова ВА, Васильева ИА, Клевню НИ, Казаков АВ, Докторова НП. Валидность отрицательного результата кожного теста



- с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для исключения активного туберкулеза у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2022; 101(4): 43-49
7. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». Москва: Российское общество фтизиатров, Ассоциация фтизиатров, 2024
  8. Еременко ЕП, Бородулина ЕА, Сергеева ИА, Кудлай ДА, Бородулин БЕ. Рекомбинантный in vitro тест T-SPOT.TB как метод скрининга для ранней диагностики туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(4): 48-52
  9. Бородулина ЕА, Кудлай ДА, Кузнецова АН, Гладунова ЕП, Калашникова ЕВ. Использование технологической платформы ELISPOT в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Иммунология. 2021; 42(4): 395-402
  10. Слогоцкая ЛВ, Иванова ДА, Кочетков ЯА, Куликовская НВ, Ванеева ТВ, Филиппов АВ. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, и лабораторного теста QUANTIFERON-GIT. Туберкулез и болезни легких. 2012; 89(4):41-45
  11. Ванеева ТВ, Куликовская НВ, Краснова МА, Бондаренко ГБ, Рыманова ИВ, Собкин АЛ и др. Результаты применения иммунологических методов диагностики туберкулеза in vivo и in vitro у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2016; 2:66-71
  16. Кнорре Д.Г., Кудряшова Н.В., Годовикова Т.С. Химические и функциональные аспекты посттрансляционной модификации белков. Acta Naturae. 2009; 1(3):29-51.



## REFERENCES

1. World Health Organization (WHO) (2023) WHO Global Tuberculosis Report 2023. Available online: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-r>
2. Federal State Statistics Service [Electronic resource]. URL: [rosstat.gov.ru](https://rosstat.gov.ru) (date of request: 03/04/2025)
3. Clinical recommendations "Latent tuberculosis infection in children". Moscow: Russian Society of Phthisiologists, Association of Phthisiologists, 2024 (in Russian)
4. Kudlay DA, Doktorova NP. ESAT-6 and CFP-10 antigens as a substrate of a biotechnological molecule. Possibilities of application in medicine. Infektsiya i immunitet. 2022; 12(3): 439-449
5. Shovkun L, Aksenova V, Kudlay D, Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). European Respiratory Journal. 2018; 52(62): PA2733
6. Aksenova VA, Vasil'eva IA, Klevno NI, Kazakov AV, Doktorova NP. The validity of a negative result of a skin test with a tuberculosis recombinant allergen to exclude active tuberculosis in children. Peditriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo. 2022; 101(4): 43-49
7. Clinical guidelines for Tuberculosis in adults. Moscow: Russian Society of Phthisiologists, Association of Phthisiologists, 2024 (in Russian)
8. Eremenko EP, Borodulina EA, Sergeeva IA, Kudlay DA, Borodulin BE. Recombinant in vitro T-SPOT test.TB as a screening method for early diagnosis of tuberculosis infection. Tuberkuлез i bolezni legkikh. 2020; 98(4): 48-52
9. Borodulina EA, Kudlay DA, Kuznetsova AN, Gladunova EP, Kalashnikova EV. Using the ELISPOT technology platform in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection. Immunologiya. 2021; 42(4): 395-402
10. Slogotskaya LV, Ivanova DA, Kochetkov YaA, Kulikovskaya NV, Vaneeva TV, Filippov AV. Comparative results of the skin test with a preparation containing the recombinant protein CFP-10-ESAT-6 and the QUANTIFERON-GIT laboratory test. Tuberkuлез i bolezni legkikh. 2012; 89(4):41-45
11. Vaneeva TV, Kulikovskaya NV, Krasnova MA, Bondarenko GB, Rymanova IV, Sobkin Alet al. The results of the use of immunological methods for the diagnosis of tuberculosis in vivo and in vitro in patients with HIV infection. Tuberkuлез i bolezni legkikh. 2016; 2:66-71
12. Lu P, Chen X, Zhu LM, Yang HT. Interferon-Gamma Release Assays for the Diagnosis of Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Lung. 2016 Jun;194(3):447-58
13. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. Chest. 2010 Apr;137(4):952-68
14. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori G et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011 Jan;37(1):100-11
15. Ivanyi J. Function and Potentials of M. tuberculosis Epitopes. Front Immunol. 2014 Mar 24;5:107
16. Knorre DG, Kudryashova NV, Godovikova TS. Chemical and functional aspects of posttranslational modification of proteins. Acta Naturae. 2009; 1(3):29-51
17. Pan L, Jia H, Liu F, Sun H, Gao M, Du F et al. Risk factors for false-negative T-SPOT.TB assay results in patients with pulmonary and extra-pulmonary TB. J Infect. 2015 Apr;70(4):367-80
18. Yan L, Cui H, Xiao H, Zhang Q. Anergic pulmonary tuberculosis is associated with contraction of the Vd2+T cell population, apoptosis and enhanced inhibitory cytokine production. PLoS One. 2013 Aug 2;8(8): e71245
19. Li Q, Ren W, Yuan J, Guo H, Shang Y, Wang W et al.. Significant difference in Th1/Th2 paradigm induced by tuberculosis-specific antigens between IGRA-positive and IGRA-negative patients. Front Immunol. 2022 Aug 31;13:904308
20. Yamasue M, Komiya K, Usagawa Y, Umeki K, Nureki SI, Ando M et al. Factors associated with false negative interferon-γ release assay results in patients with tuberculosis: A systematic review with meta-analysis. Sci Rep. 2020 Jan 31;10(1):1607
21. Pan L, Jia H, Liu F, Sun H, Gao M, Du F et al. Risk factors for false-negative T-SPOT.TB assay results in patients with pulmonary and extra-pulmonary TB. J Infect. 2015 Apr;70(4): 367-80
22. Nguyen DT, Teeter LD, Graves J, Graviss EA. Characteristics Associated with Negative Interferon-γ Release Assay Results in Culture-Confirmed Tuberculosis Patients, Texas, USA, 2013-2015. Emerg Infect Dis. 2018 Mar;24(3):534-540
23. Yamasue M, Komiya K, Usagawa Y, Umeki K, Nureki SI, Ando M et al. Factors associated with false negative interferon-γ release assay results in patients with tuberculosis: A systematic review with meta-analysis. Sci Rep. 2020 Jan 31;10(1):1607



**ЭКОлаб**

производитель диагностических наборов и лекарственных препаратов

## МагнитЭК ДНК/РНК

Набор реагентов «МагнитЭК ДНК/РНК» предназначен для экстракции ДНК/РНК из биологического материала: сыворотка, плазма крови, цельная кровь и др. на основе метода магнитной сорбции для последующего исследования методами амплификации нуклеиновых кислот (МАНК)



Выделение ДНК/РНК  
вирусов и бактерий



Все реагенты готовы  
к применению



Адаптирован под  
KingFisher Flex и  
Auto-Pure-96



Быстрый протокол  
выделения для  
мазков/соскобов

Общее время анализа  
на автоматах

Fast – от 13 мин  
Классический – 52 мин

Каталожный номер

100.14

Количество реакций

100

Объем элюции

70-100 µl



г. Электрогорск  
ул. Вуденного, д.1



[ekolab.ru](https://ekolab.ru)



[ekolab-sby@mail.ru](mailto:ekolab-sby@mail.ru)  
8-800-333-33-47

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ P1NP, CTX-1 И СООТНОШЕНИЯ P1NP/CTX-1 У ПАЦИЕНТОК С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ



<https://elibrary.ru/kzykft>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского»  
Министерства высшего образования и науки России, 400138, Волгоград, Россия

*Нарушение минерализации костной ткани при ревматоидном артрите (РА) является одним из наиболее частых внесуставных проявлений заболевания. Маркеры костного обмена – удобный инструмент оценки эффективности антиостеопоретической терапии, при этом, подверженные влиянию как системного воспаления, так и приема глюкокортикоидов (ГК).*

**Цель исследования** – изучить взаимосвязь маркеров костного обмена с показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ), клиническими и лабораторными характеристиками РА.

**Материал и методы.** Обследовано 88 пациенток с медианным возрастом 56,4 года и верифицированным РА. Методом ИФА определен сывороточный уровень С-концевого телопептида коллагена I типа (CTX-1), N-терминального пропептида проколлагена I типа (P1NP). Методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar DPX (США) определена МПКТ.

**Результаты и обсуждение.** У пациенток с остеопорозом, средний уровень P1NP (53,0 [45,9-63,8] против 44,1 [36,1-59,4],  $Z = -2,86$ ;  $p = 0,004$ ) и соотношения P1NP/CTX-1 (103,5 [68,6-159,9] против 66,5 [49,2-94,3],  $Z = -3,09$ ;  $p = 0,002$ ) выше, чем в группе без остеопороза. Сывороточный уровень P1NP отрицательно коррелировал с МПКТ в поясничных позвонках ( $p = -0,31$ ,  $p = 0,003$ ), шейке ( $p = -0,29$ ,  $p = 0,006$ ) и проксимальном отделе левой бедренной кости ( $p = -0,23$ ;  $p = 0,030$ ). У 47,5 % пациенток с остеопорозом, соотношение P1NP/CTX-1 более 100 ( $\chi^2 = 7,75$ ;  $p = 0,005$ ). При соотношении P1NP/CTX-1 > 100 вероятность наличия остеопороза в 3,8 раза выше (OR = 3,8 (95 % ДИ = 1,45–9,96);  $p = 0,007$ ). Доза ГК, принимаемая пациентами положительно коррелирует с P1NP ( $p = 0,38$ ;  $p < 0,001$ ). Продолжительность терапии ГК отрицательно коррелирует с CTX-1 ( $p = -0,4$ ;  $p < 0,001$ ) и положительно – с P1NP ( $p = 0,31$ ;  $p = 0,005$ ) и P1NP/CTX-1 ( $p = 0,47$ ;  $p < 0,001$ ). Продолжительность терапии ГК положительно коррелирует с возрастом пациенток ( $p = 0,27$ ;  $p = 0,014$ ) и длительностью РА ( $p = 0,405$ ;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** У пациенток с РА, уровень P1NP и соотношение P1NP/CTX-1 выше при наличии вторичного остеопороза. Среди пациенток, принимающих ГК, при соотношении P1NP/CTX-1 равно или более 100, встречаемость вторичного остеопороза в 3,8 раза выше. Терапия ГК оказывает выраженное влияние на уровень P1NP и CTX-1, приводя к повышению уровня маркеров костного ремоделирования при большей одномоментной дозе и длительности их приема.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; остеопороз; CTX-1; P1NP; маркеры костного обмена; глюкокортикоиды

**Для цитирования:** Папичев Е.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В., Заводовский Б.В. Клинико-диагностическое значение определения P1NP, CTX-1 и соотношения P1NP/CTX-1 у пациенток с ревматоидным артритом. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12):850-856

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-850-856>

EDN: KZYKFT

**Для корреспонденции:** Папичев Евгений Васильевич, канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов; e-mail: E\_papichev@mail.ru

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

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

Поступила 20.08.2025

Принята в печать 11.11.2025

Опубликовано 01.12.2025

Papichev E.V., Sivordova L.E., Akhverdyan Y.R., Polyakova Y.V., Zavadovskiy B.V.

## CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF P1NP, CTX-1, AND P1NP/CTX-1 RATIO IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Research institute of clinical and experimental rheumatology n.a. A. B. Zborovskiy, 400138, Volgograd, Russia

*Bone mineralization disorder in rheumatoid arthritis (RA) is one of the most frequent extra-articular manifestations of the disease. Markers of bone metabolism are a convenient tool for assessing the effectiveness of anti-osteoporetic therapy, while being affected by both systemic inflammation and glucocorticoid (GC) administration.*

**Aim.** To study the relationship of bone metabolism markers with bone mineral density (BMD), clinical and laboratory characteristics of RA.

**Material and methods.** 88 patients with a median age of 56,4 years with verified RA were examined. The serum level of C-terminal telopeptide of collagen type I (CTX-1), N-terminal propeptide of procollagen type I (P1NP) was determined by ELISA method. MPCT was determined by dual-energy X-ray absorptiometry on a Lunar DPX apparatus (USA).

**Results and discussion.** In patients with osteoporosis, the mean P1NP level (53.0 [45.9-63.8] vs. 44.1 [36.1-59.4],  $Z = -2.86$ ;  $p = 0.004$ ) and P1NP/CTX-1 ratio (103.5 [68.6-159.9] vs. 66.5 [49.2-94.3],  $Z = -3.09$ ;  $p = 0.002$ ) were higher than in the group without osteoporosis. Serum P1NP level was negatively correlated with BMD in the lumbar spine ( $p = -0.31$ ,  $p = 0.003$ ), neck ( $p = -0.29$ ,  $p = 0.006$ ) and proximal left femur ( $p = -0.23$ ;  $p = 0.030$ ). In 47.5% of patients with osteoporosis, the P1NP/CTX-1 ratio was greater than 100 ( $\chi^2 = 7.75$ ;  $p = 0.005$ ). Patients with P1NP/CTX-1 ratio > 100 were 3.8 times more likely to have osteoporosis (OR = 3.8 (95 % CI = 1.45–9.96);  $p = 0.007$ ). The dose of GC taken by patients correlated positively with P1NP serum levels ( $p = 0.38$ ;  $p < 0.001$ ). Duration of GC therapy correlated negatively with CTX-1 ( $p = -0.4$ ;  $p < 0.001$ ) and positively with P1NP ( $p = 0.31$ ;  $p = 0.005$ ) and P1NP/CTX-1 ( $p = 0.47$ ;  $p < 0.001$ ). The duration of GC therapy correlated positively with age of patients ( $p = 0.27$ ;  $p = 0.014$ ) and duration of RA ( $p = 0.405$ ;  $p < 0.001$ ).

= 0.405;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** P1NP levels and P1NP/CTX-1 ratio are higher in patients with secondary osteoporosis on RA background than in patients without osteoporosis. The frequency of secondary osteoporosis is 3.8 times higher among patients with RA with P1NP/CTX-1 ratio more than 100. GC therapy has a pronounced effect on the level of P1NP and CTX-1, leading to an increase in the level of bone remodeling markers at a higher single-stage dose and duration of their administration.

**Key words:** rheumatoid arthritis; osteoporosis; CTX-1; P1NP; bone remodeling markers; glucocorticoids

**For citation:** Papichev E.V., Sivordova L.E., Akhverdyan Y.R., Polyakova Y.V., Zavodovskiy B.V. Clinical and diagnostic value of P1NP, CTX-1, and P1NP/CTX-1 ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 850-856 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-850-856>

EDN: KZYKFT

**For correspondence:** Evgeniy V. Papichev, MD, Cand. Sci. (Med.), researcher of the laboratory of methods of treatment and prevention of joint diseases; e-mail: E\_papichev@mail.ru

#### Information about authors:

Papichev E.V., <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>;

Sivordova L.E., <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>;

Akhverdyan Y.R., <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>;

Polyakova Y.V., <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>;

Zavodovsky B.V., <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>.

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

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

Received 20.08.2025

Accepted 11.11.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – тяжелое хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматологическое заболевание [1], характеризующееся стойким синовитом, прогрессирующим разрушением симметричных суставов, развитием околосуставного остеопороза и генерализованным снижением минеральной плотности костной ткани [2]. У пациенток с РА распространенность остеопороза выше, чем в общей популяции, достигая по разным оценкам 27–50 % (почти вдвое выше, чем у пациентов аналогичного возраста без РА) [2]. Это сопровождается повышением частоты остеопоротических переломов, что часто становится причиной инвалидизации пациентов [3]. Хроническое воспаление в суставах сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и др.), которые через лиганд рецептора активатора ядерного фактора  $\kappa$ -B (RANKL) и блокаторов Wnt стимулируют дифференциацию и активацию остеокластов, приводя к резорбции костной ткани [4]. Аутоантитела (например, антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП)) способны прямо индуцировать остеокластогенез, усиливая системную потерю костной массы [5]. РА рассматривается как независимый фактор риска прогрессирующей потери костной массы и низкоэнергетических переломов.

Особую роль в развитии вторичного остеопороза у пациентов с РА играет глюкокортикоидная (ГК) терапия. Длительный прием системных ГК удваивает риск развития остеопороза у пациентов с РА [6]. Механизма нарушения костного обмена ГК включает: угнетение дифференцировки остеобластов и стимуляция апоптоза клеток костеобразования, при этом, одновременно усиливается активность остеокластов (в том числе опосредованно через гиперпаратиреоз [7]. В крупном мета-анализе установлено, что у пациенток с РА, полу-

чавших ГК, минеральная плотность костей позвоночника и шейки бедра значительно ниже, чем у пациентов без ГК, а распространенность остеопороза достигает 30–33 % [8]. Эти данные подтверждают, что сочетание активного воспаления при РА и длительной терапии ГК приводит к выраженной потере костной массы и высокому риску переломов [9].

Для оценки метаболизма костной ткани используются биохимические маркеры костного обмена. Международные организации предлагают N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP) и C-терминальный телопептид коллагена I типа (CTX-I) в качестве «референсных» маркеров образования и резорбции кости [10]. P1NP отражает активность остеобластов и синтез коллагена I, CTX-1 – активность остеокластов и деградацию костной ткани. Установлена связь между концентрациями этих маркеров и риском переломов: повышение P1NP и CTX-1 ассоциируется с увеличенным риском остеопоротических переломов [11]. Динамика P1NP и CTX-1 используется для оценки эффективности терапии: снижение резорбции и повышение P1NP в ответ на лечение объясняют значительную часть снижения риска переломов [12]. В международных рекомендациях отмечается, что регулярный мониторинг P1NP и CTX-1 позволяет прогнозировать ответ на антиостеопоротическое лечение и выявлять пациентов с плохой приверженностью терапии [13].

В контексте РА уровни маркеров костного обмена изменяются в зависимости от активности болезни и лечения. При высокой активности РА наблюдается повышение как P1NP [14], так и CTX-1 [15], что отражает усиленное ремоделирование кости под влиянием воспаления. В ряде клинических исследований у пациентов с РА обнаружена обратная корреляция между уровнями маркеров костного обмена и показателями минеральной плотности костей: более высокий резорбционный профиль (увеличенный CTX-1) связан



с более низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) [16]. Лечение, подавляющее воспаление (например, анти-ФНО- $\alpha$ ), приводит к смещению баланса в сторону образования кости и существенному росту маркеров костного ремоделирования при одновременном замедлении разрушению костной ткани и снижению уровня маркеров костной резорбции [17]. Изучалось соотношение P1NP/CTX-1 для оценки его диагностической и прогностической значимости; пациентов разделили на 6 подтипов по соотношению уровней CTX-1 менее или более 0,25 нг/мл, P1NP менее или более 32 нг/мл, P1NP/CTX-1 менее или более 100; предложили классификационную модель состояния костного обмена, показывающую, что у пациентов ортогериатрического профиля определенные подтипы тесно связаны с наличием внепозвоночных переломов (CTX-1 < 0,25 нг/мл, P1NP < 32 нг/мл и соотношение P1NP/CTX-1 < 100), большей госпитальной летальностью (при CTX-1 > 0,25 нг/мл, вне зависимости от других показателей) и большей частотой переломов (при CTX-1 > 0,25 нг/мл и соотношении P1NP/CTX-1 < 100) [18]. Представляет большой научный интерес изучение взаимосвязи маркеров костного обмена с показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ), клиническими и лабораторными характеристиками РА, что может потенциально улучшить раннюю диагностику остеопороза на фоне данного заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное ретроспективное исследование, в которое набрано 88 пациенток с медианным возрастом 56,4 года и РА, верифицированным на основании классификационных критериев ACR/EULAR 2010. Пациенты, включенные в исследование, проходили амбулаторное лечение в консультативно-диагностическом отделении ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» и стационарное – в ревматологическом отделении ГУЗ ГКБСМП № 25 гор. Волгограда в период с 2022 по 2024 гг. Все пациентки получали медикаментозную терапию по поводу РА, согласно действующими клиническими рекомендациями [19]. 82 пациентки (93,2 %) получали болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП): 49 – метотрексат, 7 – лефлуномид, 6 – сульфасалазин, 18 – гидроксихлорохин, 2 – генно-инженерную биологическую терапию (2 – инфликсимаб). 72 пациентки получали ГК в анамнезе, 59 из них продолжали прием на момент исследования. 64 пациентки периодически принимали нестероидные противовоспалительные препараты. Ни одна из пациенток на момент исследования не принимала антирезорбтивную или анаболическую терапию для лечения остеопороза.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации, принятой в 1996 г., и рекомендациями по этике биомедицинских исследований. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского (заключение № 2 комитета по биомедицинской этике о результатах этической экспертизы исследования на тему: «Изучение механизмов развития воспалительных ревматических заболеваний и ассоциированных с ними коморбидных состояний путем исследования цитокинов периферической кро-

ви» от 29.04.2021 г.) и проведено в рамках выполнения плановой научной темы института клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского. Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз РА, возраст от 18 до 75 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: злокачественные новообразования, беременность, хронические вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, хронические заболевания в стадии декомпенсации, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, терминальная стадия почечной недостаточности.

Всем пациенткам проведено стандартное клинико-лабораторное обследование и рентгенография пораженных суставов. Методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на аппарате Lunar DPX pro определена МПКТ в телах поясничных позвонков и одной бедренной кости и КСТ. Методом ИФА на фотометре Multiskan EX (Thermo Fisher Scientific, США) в сыворотке крови определены уровни АЦП (ORGENTEC Diagnostika GmbH (ФРГ, Cat. No.: ORG 301)), высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) (BIOMERICA (США, Cat. № 7033)) и P1NP (Cloud-Clone Corp. (США, Cat. № SEA957Hu)), CTX-1 (IDS GmbH (ФРГ, Cat. № AC-02F1)).

Женщинам старше 50 лет в постменопаузальном периоде диагноз остеопороза выставлялся на основании критериев ВОЗ [20]. Женщинам в постменопаузальном периоде, которым проводилось лечение ГК  $\geq 3$  мес, в дозе, эквивалентной 7,5 мг преднизолона и более диагноз остеопороза выставлялся согласно Российским клиническим рекомендациями [21]. Женщинам в пременопаузальном периоде диагноз остеопороза выставлялся на основании критерия Z и наличию патологических переломов костей согласно рекомендациям международного общества клинической денситометрии [22]. Диагностика остеопоротических переломов произведена согласно Федеральным клиническим рекомендациям. Наличие патологических переломов других локализаций выявлено путем сбора анамнеза.

Статистическая обработка произведена с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения включала 2 этапа – определение значения критерия Колмогорова-Смирнова и коэффициента вариации. Показатели, подверженные нормальному распределению, представлены в формате среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение и 95 % доверительный интервал (здесь и далее  $M \pm \sigma$  (95 % ДИ)), ненормальному – медиана и интерквартильный размах (здесь и далее Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )). Внутригрупповой анализ количественных показателей для нормально распределенных данных произведен с помощью критерия Стьюдента (t), для ненормально распределенных – с применением U-критерия Манна-Уитни (в связи с тем, что число испытуемых превышало 30, использована Z-аппроксимация). Статистическая обработка качественных признаков произведена с определением значения  $\chi^2$  Пирсона с коррекцией по Йейтсу при необходимости. Корреляционный анализ для нормально распределенных показателей проведен и использованием критерия Пирсона (r), для ненормально распределенных – критерий Спирмена (rho). Анализ множественной логистической регрессии проведен

методом форсированного ввода. Результаты приведены в виде отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Различия показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, пациентки работоспособного возраста, со средним индексом массы тела в пределах избытка массы тела ( $27,9 \pm 5,76$  ( $26,9-29,0$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ ), имели высокую среднюю длительность РА. Преобладала серопозитивная и АЦЦП-положительная формы заболевания, умеренная степень активности заболевания, выраженное нарушение функции суставов. Самое частое внесуставное проявление – наличие ревматоидных узелков, самое частое осложнение заболевания – остеопороз.

Мы провели внутригрупповой анализ взаимосвязь маркеров костного обмена и соотношения P1NP/CTX-1 с классификационными критериями РА. Единственной статистически значимой взаимосвязью стал более высокий уровень P1NP у пациенток серопозитивных по ревматоидному фактору ( $51,9$  [ $43,3; 62,2$ ]  $\text{нг}/\text{мл}$  против  $43,8$  [ $34,0; 54,4$ ]  $\text{нг}/\text{мл}$ ,  $Z = 2,04$ ;  $p = 0,041$ ).

Проведено внутригрупповое сравнение средних уровней P1NP, CTX-1 и соотношения P1NP/CTX-1 между пациентками с остеопорозом и без него в исследуемой группе (табл. 2).

Согласно полученным данным, у пациенток с остеопорозом, средний уровень маркера костного ремоделирования и соотношения P1NP/CTX-1 выше, чем в группе без остеопороза. При этом, сывороточный уровень P1NP, но не CTX-1 отрицательно коррелировал с МПКТ в поясничных позвонках ( $\rho = -0,31$ ,  $p = 0,003$ ), шейке ( $\rho = -0,29$ ,  $p = 0,006$ ) и проксимальном отделе левой бедренной кости ( $\rho = -0,23$ ;  $p = 0,030$ ).

Согласно классификационной модели [15], мы разделили пациенток с РА на 2 группы – с уровнем P1NP/CTX-1 более 100 (группа 1,  $n = 28$ ) и менее 100 (группа 2,  $n = 56$ ). У 4-х пациенток уровень CTX-1 менее 0,25  $\text{нг}/\text{мл}$  и они исключены из дальнейшего анализа. Проведен внутригрупповой анализ взаимосвязи соотношения P1NP/CTX-1 с остеопорозом (рис. 1).

Как следует из рис. 1, практически у половины пациенток с остеопорозом, соотношение P1NP/CTX-1 более

Клинико-лабораторная характеристика пациенток с РА

Параметры	Значение
Возраст, годы, Ме [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	56,4 [47,5; 60,7]
Вес, кг, Ме [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	73,0 [61,0; 81,5]
Рост, см, Ме [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	161,0 [158,0; 164,0]
Длительность РА, лет, Ме [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	10,0 [4,5; 17,0]
Наличие РФ, $n$ (%)	64 (72,7%)
Наличие АЦЦП, $n$ (%)	59 (67%)
Клиническая стадия, $n$ :	
очень ранняя	0
ранняя	12
развернутая	31
поздняя	45
Активность болезни по DAS28, баллы, $M \pm SD$ (95% ДИ)	3,50 $\pm$ 1,11 (3,27-3,74)
Рентгенологическая стадия по Штейнбрюккеру, в модификации, $n$ (%)	
I	8
II	34
III	42
IV	4
Наличие суставных эрозий, $n$ (%)	62 (70,4%)
Функциональный класс, $n$ (%)	
I	1 (1,1%)
II	22 (25%)
III	58 (65,9%)
IV	7 (7,9%)
Наличие внесуставных проявлений, $n$ (%)	
ревматоидные узелки	10 (13,4%)
генерализованная амиотрофия	8 (9,1%)
лимфаденопатия	7 (7,9%)
кожный васкулит	1 (1,37%)
Наличие осложнений РА, $n$ (%)	
остеопороз;	41 (46,6%)
вторичный остеоартрит	14 (15,9%)
анемия хронического воспалительного заболевания	17 (19,3%)
аваскулярный некроз головки одной из бедренных костей	1 (1,37%)

**Примечание:** РА - ревматоидный артрит; РФ - ревматоидный фактор; АЦЦП - антитела к циклическим цитруллинированным пептидам

Таблица 2

Внутригрупповое сравнение маркеров костного обмена и остеопороза

Показатель	Остеопороз, $n=41$	Без остеопороза, $n=47$	Статистика
CTX-1, $\text{нг}/\text{мл}$	0,51 [0,40-0,71]	0,68 [0,48-0,91]	$Z=1,91$ ; $p=0,056$
P1NP, $\text{нг}/\text{мл}$	53,0 [45,9-63,8]	44,1 [36,1-59,4]	$Z=-2,86$ ; $p=0,004$
P1NP/CTX-1	103,5 [68,6-159,9]	66,5 [49,2-94,3]	$Z=-3,09$ ; $p=0,002$

**Примечание.** CTX-1 - C-концевой телопептид коллагена I типа; P1NP - N-терминальный пропептид проколлагена I типа.

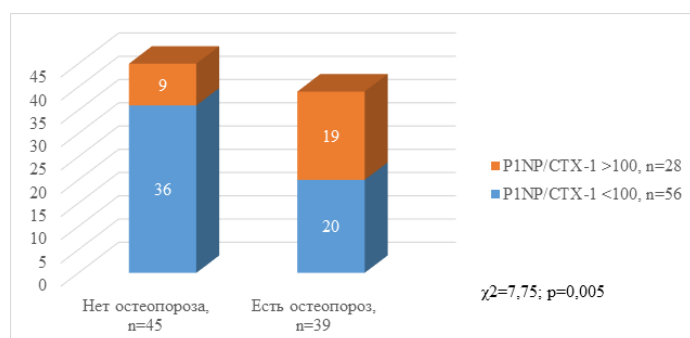


Рис. 1. Внутригрупповой анализ взаимосвязи соотношения P1NP/CTX-1 и остеопороза.

100. По результатам логистического регрессионного анализа, обнаружено, что при соотношении P1NP/CTX-1 > 100 вероятность наличия остеопороза в 3,8 раза выше (OR = 3,8 (95 %ДИ = 1,45–9,96);  $p = 0,007$ ).

С целью изучения роли терапии ГК на уровень маркеров костного обмена и соотношения P1NP/CTX-1 проведен корреляционный анализ (рис. 2).

Полученные при корреляционном анализе результаты продемонстрировали, что более высокая доза ГК, принимаемая пациентками, положительно коррелирует с уровнем P1NP. При этом, продолжительность терапии ГК отрицательно коррелирует с CTX-1 и положительно – с P1NP и P1NP/CTX-1. Обнаружена положительная корреляция между продолжительностью терапии ГК с возрастом пациенток ( $\rho = 0,27$ ;  $p = 0,014$ ) и длительностью РА ( $\rho = 0,405$ ;  $p < 0,001$ ). Уровень маркеров костного обмена статистически значимо не различался между пациентками с разными БМАРП.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружено, что у пациенток с РА и вторичным остеопорозом, более высокий уровень маркера костного ремоделирования P1NP и соотношения P1NP/CTX-1, но не различается уровень маркера костной резорбции CTX-1, при сравнении с пациентками с РА, но без остеопороза. Известно, что костный обмен носит циклический характер [23] и определение повышенного уровня P1NP должно наблюдаться в группе пациентов, у которых прежде наблюдалась более высокая скорость костной резорбции [24]. Высокий уровень системного воспаления, прием ГК, снижение уровня физической активности, наблюдаемый у пациентов с активным РА, ассоциированы с ускорением костной резорбции [25] и развитием остеопороза, наблюдаемое в исследовании повышение уровня P1NP может быть отражением влияния вышеперечисленных факторов в анамнезе.

Соотношение P1NP/CTX-1 - перспективный маркер обмена костной ткани, подробно описанный и изученный в работе Fisher A. от 2018 г. В нашем исследовании продемонстрировано, что в группе пациентов с P1NP/CTX-1 более 100, шанс наличия остеопороза в 3,8 раза выше. Следует учесть, что большая часть пациентов принимали ГК, и, вероятно, правильней говорить о столь значимом повышении шанса остеопороза именно для пациентов с РА, принимающих ГК. Значение P1NP/CTX-1 более 100 свидетельствует о преобладании сывороточного уровня маркера костного ремоделирования перед маркером костной резорбции. Вероятно, дисбаланс между образованием и разрушением костной ткани, достигающий критических значений при вторичном остеопорозе, стимулирует ускоренное образование коллагена I типа, однако это не сопровождается ростом МПКТ. В ряде работ продемонстрировано, что ФНО- $\alpha$  способен ингибировать функцию щелочной фосфатазы, фермента, необходимого для минерализации костного матрикса [26] на нескольких уровнях [27]. У пациенток с РА может ожидаться за-

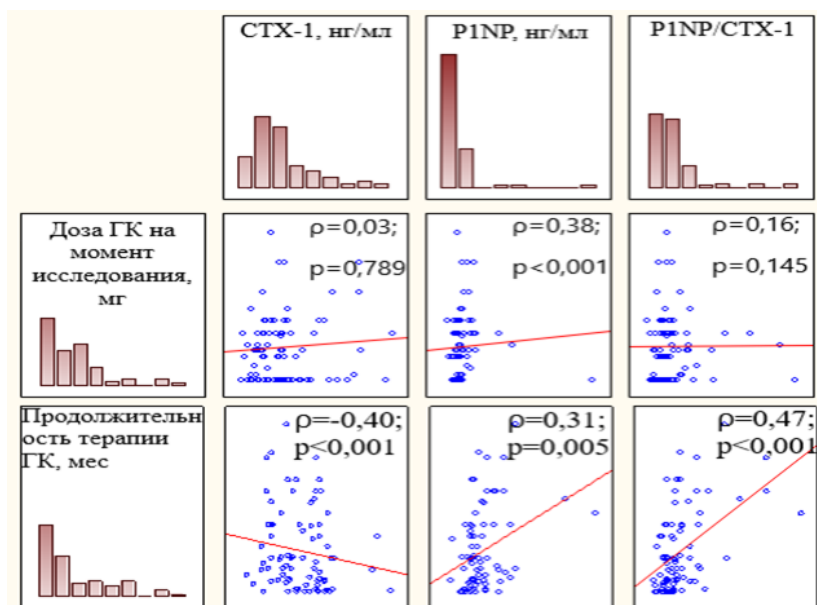


Рис. 2. Корреляция дозы ГК, принимаемой на момент исследования и продолжительности терапии ГК с уровнем маркеров костного обмена. CTX-1 – С-концевой телопептид коллагена I типа; P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена I типа, ГК – глюкокортикоиды.

медление минерализации новообразованных волокон [28]. Эта гипотеза косвенно подтверждается в нашей работе, поскольку обнаружена обратная корреляция между сывороточным уровнем P1NP и показателями МПКТ в пояснице, шейке и проксимальном отделе левой бедренной кости.

Другим важным результатом работы является демонстрация сложной взаимосвязи между ГК-терапией и маркерами костного обмена. Положительная корреляция между дозой ГК, принимаемой на момент исследования и уровнем P1NP, не соответствует ожиданиям, так как известно, ГК замедляют превращение стромальных мезенхимальных клеток в остеобласты, что должно снижать уровень данного маркера [29]. При этом, в условиях *in vitro* [30], добавление дексаметазона к культуре остеобластов инициировало минерализацию матрикса. Вероятно, может наблюдаться разнонаправленное влияние ГК на пролиферацию и активность остеобластных клеток, особенно в условиях системного воспалительного процесса, когда эти препараты, с одной стороны, активируют остеобласты и снижают выработку провоспалительных цитокинов, стимулирующих костную резорбцию, а с другой – активируют остеокласты и через внутриклеточные рецепторы замедляют пролиферацию остеобластов [31]. Отдельное внимание заслуживает отрицательная корреляция между продолжительностью терапией ГК и CTX-1. Поскольку пациенты с более продолжительной терапией ГК старше и дольше болели РА, то данная взаимосвязь может быть следствием замедления костного обмена, по причине уменьшения объема самой костной ткани и противовоспалительной активности лекарственных препаратов. Положительная корреляция между продолжительностью терапии ГК с P1NP и соотношением P1NP/CTX-1 может быть следствием более активного костного ремоделирования и оссификации костных



эрозий на фоне регулярной противоревматической терапии.

Нарушение минерализации костной ткани, и, как следствие, развитие вторичного остеопороза у пациентов с РА является одной из важных причин инвалидизации и смертности в данной группе пациенток [32]. Предлагаемые в настоящее время методы диагностики остеопороза (снижение МПКТ, наличие остеопоротического перелома, высокий риск остеопоротических переломов) имеют свои ограничения, в связи с чем продолжается активный поиск новых, удобных и точных подходов к выявлению данного состояния. Маркеры костного обмена представляются одними из перспективных направлений для развития лабораторного метода диагностики данного состояния.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток РА, уровень P1NP и соотношение P1NP/CTX-1 выше при наличии вторичного остеопороза. Среди пациенток, принимающих ГК, при соотношении P1NP/CTX-1 равном или более 100, встречаемость вторичного остеопороза в 3,8 раза выше. Терапия ГК оказывает выраженное влияние на уровень P1NP и CTX-1, приводя к повышению уровня маркеров костного ремоделирования при большей одномоментной дозе и длительности их приема.



## ЛИТЕРАТУРА (пп. 2-14, 16-18, 20, 22-32 см. REFERENCES)

- Насонов Е.Л., Лила А.М. Достижения ревматологии в XXI веке: вклад российской ревматологии. *Клиническая медицина*. 2024;102(3):197-204 DOI:10.30629/0023-2149-2023-102-3-197-204.
- Раскина Т.А. Биохимические маркеры костного метаболизма у больных ревматоидным артритом с сохраненным менструальным циклом и в постменопаузе. *Научно-практическая ревматология*. 2002;40(3):13-7. DOI:10.14412/1995-4484-2002-1209.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит» [Электронный ресурс]. 2021. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402775973/> (дата обращения 18.10.2021г)
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы Эндокринологии*. 2017; 63(6):392-426. DOI:10.14341/probl2017636392-426.



## REFERENCES

- 2018;5:339. DOI:10.3389/fmed.2018.00339
- Tanaka Y. Managing Osteoporosis and Joint Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(6):1241. DOI:10.3390/jcm10061241.
- Wang Y., Zhao R., Gu Z., Dong C., Gou G., Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2020;31(8):1401-09 DOI:10.1007/s00198-020-05360-w.
- Hamar A., Szekanecz Z., Pusztai A., Czókolyová M., Végh E., Pethő Z., Bodnár N., Gulyás K., Horváth Á., Soós B., Bodoki L., Bhattoa H. P., Nagy G., Tajti G., Panyi G., Szekanecz É., Domján A., Hodosi K., Szántó S., Szűcs G., Szamosi S. Effects of one-year tofacitinib therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Osteoporosis international*. 2021;32(8):1621-29. DOI:10.1007/s00198-021-05871-0.
- Humphrey M.B., Russell L., Danila M.I., Fink H.A., Guyatt G., Cannon M., Caplan L., Gore S., Grossman J., Hansen K.E., Lane N.E., Ma N.S., Magrey M., McAlindon T., Robinson A.B., Saha S., Womack C., Abdulhadi B., Charles J.F., Cheah J.T.L., Chou S., Goyal I., Haseltine K., Jackson L., Mirza R., Moledina I., Punni E., Rinden T., Turgunbaev M., Wysham K., Turner A.S., Uhl S. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & rheumatology*. 2023;75(12), 2088-102. DOI:10.1002/art.42646.
- Szulc P., Naylor K., Hoyle N.R., Eastell R., Leary E.T. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporosis International*. 2017;28(9):2541-56. DOI:10.1007/s00198-017-4082-4
- Qu X., Wang Q., Luo C., Li Y., Tian L., Xu L., Sheng Z. Association between bone turnover markers and FRAX predicted fracture risk in Chinese adults: a cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2025;26(1):467. DOI:10.1186/s12891-025-08571-6
- Panchagnula R., Amarnath S.S. Osteoporosis: Investigations and monitoring. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2023;57(1):70-81. DOI:10.1007/s43465-023-01019-w.
- Bhattoa H.P., Vasikaran S., Trifonidi I., Kapoula G., Lombardi G., Jørgensen N.R., Pikner R., Miura M., Chapurlat R., Hilgsmann M., Haarhaus M., Evenepoel P., Jørgensen H.S., Herrmann M., Kaufman J.M., Clark P., Tuzun Ş., Al-Daghri N., Silverman S., Alokail M.S., Ormarsdóttir S., Yerro M.C.P., Matijevic R., Laslop A., da Silva Rosa M.M.C., Zakraoui L., Burlet N., McCloskey E., Harvey N.C., Radermecker R.P., Fusaro M., Torre C., Kanis J.A., Rizzoli R., Reginster J.-Y., Makris K., Cavalier, E. Update on the role of bone turnover markers in the diagnosis and management of osteoporosis: a consensus paper from The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), International Osteoporosis Foundation (IOF), and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). *Osteoporosis international*. 2025;36(4):579-608. DOI:10.1007/s00198-025-07422-3
- Pusztai A., Hamar A., Czókolyová M., Gulyás K., Horváth Á., Végh E., Pethő Z., Szamosi S., Balogh E., Bodnár N., Bodoki L., Szentpétery Á., Bhattoa H.P., Kerekes G., Juhász B., Szekanecz É., Hodosi K., Domján A., Szántó S., Ratterman H.G., Lems W.F., Szekanecz Z., Szűcs G. Associations of vascular and bone status in arthritis patients. *Scientific reports*. 2021;11(1):19504. DOI:10.1038/s41598-021-99071-9
- Raskina T.A. Biochemical markers of bone metabolism in rheumatoid arthritis patients with menstrual cycle and postmenopausal. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2002; 40(3):13-7. DOI:10.14412/1995-4484-2002-1209. (in Russian)
- Khoshroo A., Ramezani K., Moghimi N., Bonakdar M., Ramezani, N. The effect of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) on bone homeostasis in rheumatoid arthritis (RA) patients. *Inflammopharmacology*. 2023; 31(2):689-97. DOI:10.1007/s10787-022-01088-7.
- Seriolo B., Paolino S., Sulli A., Ferretti V., Cutolo M. Bone metabolism changes during anti-TNF- $\alpha$  therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006; 1069(1):420-7. DOI:10.1196/annals.1351.040.
- Fisher A., Fisher L., Sriksalanukul W., Smith P.N. Bone Turnover Status: Classification Model and Clinical Implications. *International journal of medical sciences*. 2018;15(4), 323-38. DOI:10.7150/ijms.22747.
- Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines



# BUTTERBUR БЕЛОКОПЫТНИК



Профилактика приступов мигрени



Снижение воспалительных процессов



Помощь при аллергическом рините



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



Покупайте на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- "Rheumatoid arthritis" [Internet]. 2021. Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402775973/> (date of access 18.10.2021). (in Russian).
20. Kanis J. A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporosis international*. 1994;4(6):368-81. DOI:10.1007/BF01622200
  21. Mel'nichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al, Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii*. 2017; 63(6):392-426. DOI: 10.14341/probl2017636392-426 (in Russian)
  22. Binkley N., Bilezikian J.P., Kendler D.L., Leib E.S., Lewiecki E.M., Petak S.M. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *Journal of Clinical Densitometry*. 2006;9(1):4-14. DOI:10.1016/j.jocd.2006.05.002.
  23. Väänänen H.K. Mechanism of bone turnover. *Annals of medicine*. 1993;25(4):353-59. DOI: 10.3109/07853899309147297
  24. Gillett M.J., Vasikaran S.D., Inderjeeth C.A. The Role of PINP in Diagnosis and Management of Metabolic Bone Disease. *The Clinical biochemist. Reviews*. 2021;42(1):3-10. DOI:10.33176/AACB-20-0001
  25. Maeda K., Yoshida K., Nishizawa T., Otani K., Yamashita Y., Okabe H., Hadano Y., Kayama T., Kurosaka D., Saito M. Inflammation and Bone Metabolism in Rheumatoid Arthritis: Molecular Mechanisms of Joint Destruction and Pharmacological Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(5):2871. DOI:10.3390/ijms23052871
  26. Vimalraj S. Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization *Gene*. 2020;754:144855. DOI:10.1016/j.gene.2020.144855
  27. Nanes M.S. Tumor necrosis factor- $\alpha$ : molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. *Gene*. 2003;321:1-15. DOI:10.1016/S0378-1119(03)00841-2.
  28. Panagopoulos P.K., Lambrou G.I. Bone erosions in rheumatoid arthritis: recent developments in pathogenesis and therapeutic implications. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2018;18(3):304-19. URL:<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6146189/>
  29. Epsley S., Tadros S., Farid A., Kargilis D., Mehta S., Rajapakse C.S. The Effect of Inflammation on Bone. *Frontiers in physiology*. 2021;11:511799. DOI:10.3389/fphys.2020.511799.
  30. Eijken M., Koedam M., van Driel M., Buurman C.J., Pols H.A.P., van Leeuwen J.P.T.M. The essential role of glucocorticoids for proper human osteoblast differentiation and matrix mineralization. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2006;248(1-2):87-93. DOI:10.1016/j.mce.2005.11.034.
  31. Martin C. S., Cooper M. S., Hardy R. S. Endogenous glucocorticoid metabolism in bone: friend or foe. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:733611. DOI: 10.3389/fendo.2021.733611.
  32. Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Goëb V. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: A review. *J. Clin. Med*. 2020; 9: 3361. DOI: 10.3390/jcm9103361.

## Победа над кашлем вместе с ЭКОЛАБ

красота и здоровье



КАШЕЛОТИК\*



ПЕРТУССИН



СОЛОДКИ  
сироп

\*БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ  
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Савочкина А.Ю.<sup>1</sup>, Минасова А.А.<sup>1</sup>, Федорова К.С.<sup>1</sup>, Саматова А.И.<sup>1</sup>,  
Нохрин Д.Ю.<sup>2</sup>, Латышина Л.С.<sup>1</sup>



<https://elibrary.ru/lpqwut>

## ВЛИЯНИЕ АНТИСПЕРМАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ НА ПОКАЗАТЕЛИ СПЕРМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
454141, Челябинск, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», 454001, Челябинск, Россия

**Актуальность:** Снижение репродуктивных показателей в России и недостаточное внимание к мужскому репродуктивному здоровью, особенно его иммунологическим аспектам, создают необходимость совершенствования диагностики мужской фертильной функции.

**Цель** - оценка связей между антиспермальными антителами (АСАТ) классов IgG и IgA и параметрами спермограммы для расширения понимания иммунологических причин снижения мужского репродуктивного потенциала и диагностики в андрологии.

**Материалы и методы:** Исследование проведено на семенной жидкости 133 условно-здоровых мужчин в возрасте 21-60 лет без воспалительных заболеваний и ИППП. Спермиологический анализ выполнен согласно руководству ВОЗ. АСАТ определялись с помощью наборов SpermMar Test IgG и IgA. Диагностика ИППП проведена методом мультиплексной ПЦР. Статистический анализ включал описательную статистику и нелинейный анализ главных компонент (CatPCA).

**Результаты:** При статистической обработке данных выделены три главные компоненты (ГК). Первая ГК отражает базовые показатели фертильности. Вторая ГК - признаки иммунного воспаления, связывающие присутствие АСАТ обоих классов с повышенным количеством неподвижных сперматозоидов, агглютинацией, агрегацией, повышенной вязкостью, лейкоцитозом. Третья ГК демонстрирует связи между АСАТ IgA с морфологическими патологиями и вязкостью, АСАТ IgG - с прогрессивной подвижностью сперматозоидов и возможным тормозящим влиянием на процесс оплодотворения.

**Заключение:** Исследование подтверждает необходимость включения теста на АСАТ в стандартную диагностику мужского здоровья для комплексной оценки фертильности за счёт повышения информативности анализа.

**Ключевые слова:** АСАТ; эякулят; репродуктивное здоровье мужчин; спермограмма

**Для цитирования:** Савочкина А.Ю., Минасова А.А., Федорова К.С., Саматова А.И., Нохрин Д.Ю., Латышина Л.С. Влияние антиспермальных антител на показатели спермиологического анализа. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12): 857-862

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-857-862>

EDN: LPQWUT

**Для корреспонденции:** Федорова Кристина Сергеевна, ст. лаборант НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; e-mail: [gr.kirsh@gmail.com](mailto:gr.kirsh@gmail.com)

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

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

Поступила 29.08.2025

Принята к печати 01.11.2025

Опубликовано 01.12.2025

Savochkina A.Yu.<sup>1</sup>, Minasova A.A.<sup>1</sup>, Fedorova K.S.<sup>1</sup>, Samatova A.I.<sup>1</sup>, Nokhrin D.Yu.<sup>2</sup>, Latyushina L.S.<sup>1</sup>

## THE INFLUENCE OF ANTISPERM ANTIBODIES ON SPERMIOLOGICAL ANALYSIS PARAMETERS

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 454141, Chelyabinsk, Russia;

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chelyabinsk State University", 454001, Chelyabinsk, Russia

**Relevance.** The decline in reproductive indicators in Russia and insufficient attention to male reproductive health, particularly its immunological aspects, create a need to improve the diagnosis of male fertility.

**Objective.** To assess the relationships between antisperm antibodies (ASA) of the IgG and IgA classes and semen parameters to enhance understanding of the immunological causes of reduced male reproductive potential and improve diagnostics in andrology.

**Material and methods.** The study was conducted on semen samples from 133 conditionally healthy men aged 21-60 years without inflammatory diseases or sexually transmitted infections (STIs). Semen analysis was performed according to WHO guidelines. ASAs were determined using SpermMar Test IgG and IgA kits. STI diagnostics were carried out using multiplex PCR. Statistical analysis included descriptive statistics and nonlinear principal component analysis (CatPCA).

**Results.** Statistical processing identified three principal components (PC). The first PC reflects basic fertility parameters. The second PC indicates signs of immunological inflammation, linking the presence of both classes of ASAs with increased immotile sperm, agglutination, aggregation, elevated viscosity, and leukocytosis. The third PC demonstrates correlations between IgA ASAs and morphological abnormalities and viscosity, and between IgG ASAs and progressive sperm motility with a possible inhibitory effect on fertilization. **Conclusion.** The study confirms the necessity of including ASA testing in standard male health diagnostics for a comprehensive assessment of fertility by enhancing the informativeness of semen analysis.

**Key words:** ASAB; ejaculate; male reproductive health; spermogram

**For citation:** Savochkina A.Yu., Minasova A.A., Fedorova K.S., Samatova A.I., Nokhrin D.Yu., Latyushina L.S. The influence of antisperm antibodies on spermiological analysis parameters. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 857-862 (in Russ.).



DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-857-862>  
EDN: LPQWUT

**For correspondence:** *Fedorova Kristina Sergeevna*, Senior laboratory assistant at the Research Institute of Immunology FSBEI HE SUSMU MOH Russia; e-mail: [gr.kirsh@gmail.com](mailto:gr.kirsh@gmail.com)

**Information about authors:**

Savochkina A. Yu.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-0536-0924">https://orcid.org/0000-0002-0536-0924</a> ;
Minasova A. A.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-9084-0577">https://orcid.org/0000-0002-9084-0577</a> ;
Fedorova K. S.,	<a href="https://orcid.org/0009-0003-9709-2529">https://orcid.org/0009-0003-9709-2529</a> ;
Samatova A. I.,	<a href="https://orcid.org/0009-0006-5453-5774">https://orcid.org/0009-0006-5453-5774</a> ;
Nokhrin D. Yu.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-4920-2338">https://orcid.org/0000-0002-4920-2338</a> ;
Latyushina L. S.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-4548-7874">https://orcid.org/0000-0002-4548-7874</a> .

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

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

Received 29.08.2025

Accepted 01.11.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивное здоровье населения представляет ключевую основу социально-демографического развития государства. Сегодня большинство развитых стран сталкиваются с тревожной тенденцией снижения демографических показателей [1]. В России с начала нового десятилетия наблюдается снижение суммарного коэффициента рождаемости [2, 3].

Усилия современных репродуктологов сосредоточены на обеспечении успешного зачатия и благоприятного течения беременности. Эффективность данного процесса в равной степени зависит от состояния репродуктивного здоровья обоих партнёров [2, 4].

На практике основное внимание медицинских специалистов традиционно сосредоточено на репродуктивном здоровье женщин [5]. В России для женщин развёрнута широкая система профилактической и лечебной помощи: работают консультативные центры, гинекологические стационары, центры планирования семьи, доступен широкий спектр гинекологических анализов. Вопросам мужского репродуктивного здоровья уделяется меньше внимания [6]. В настоящее время границы репродуктивного возраста для мужчин не установлены, поскольку принято считать их фертильными на протяжении всей жизни с момента полового созревания [2, 7].

Согласно методическим рекомендациям от 8 апреля 2024 года, диспансеризация для оценки репродуктивного здоровья проводится мужчинам в возрасте 18–49 лет. Данный период установлен на основе возрастной структуры отцовства в России. В рамках диспансеризации мужчины этой возрастной группы не проходят обследования, направленные на прямую оценку их репродуктивного здоровья. Только с 45 лет предусматривается исследование уровня простат-специфического антигена, по результатам которого пациент может быть направлен к урологу для дополнительного обследования [8, 9]. На практике же диагностика мужского репродуктивного здоровья часто сводится к анализу спермы, не всегда позволяющему выявить истинную причину нарушения фертильности [2, 5].

Важным остаётся и психологический аспект: мужчины значительно реже женщин обращаются за медицинской помощью, что создаёт искажённое представление о реальном состоянии их репродуктивного здоровья [10, 11].

В совокупности все эти факторы затрудняют точную оценку и прогноз реализации репродуктивной функции у мужчин.

Среди наиболее распространённых причин снижения мужской фертильности и бесплодия выделяются варикоцеле, крипторхизм, опухоли яичек, эректильная дисфункция. На репродуктивный потенциал оказывают влияние образ жизни, ожирение, неблагоприятная экологическая обстановка, стресс и факторы, связанные с особыми условиями труда [12]. Эти факторы объясняют лишь часть случаев нарушений фертильности, поскольку многие заболевания протекают бессимптомно и имеют разную этиологию [2]. Одним из значимых, но часто недооцениваемых факторов является иммунологический: по различным данным, на его долю приходится от 5 до 15 % случаев мужского бесплодия [13, 14, 15]. Одной из причин, вызывающих иммунологическое бесплодие, является образование антиспермальных антител (АСАТ) [16].

Индукторами образования АСАТ могут быть травмы половых органов, хирургические вмешательства, приводящие к нарушению целостности гематотестикулярного барьера, развитие воспалительных процессов инфекционного и неинфекционного генеза в мочеполовой системе. Зачастую природа возникновения АСАТ остается неопределённой [17]. Антиспермальные антитела являются иммуноглобулинами классов IgM, IgG, IgA. В семенной жидкости определяют IgA и IgG, поскольку IgM являются индикаторами острого инфекционного процесса и редко обнаруживаются в эякуляте [2, 17]. Присутствие АСАТ в семенной жидкости влияет на функциональную активность сперматозоидов, поскольку антиспермальные антитела специфически взаимодействуют с антигенами на их поверхности. АСАТ, фиксируясь на мембране сперматозоидов в различных участках (головка, шейка, хвост), нарушают целостность мембраны и снижают подвижность сперматозоидов, что приводит к ухудшению качества эякулята и к снижению репродуктивного потенциала [7, 18, 19].

Антиспермальные антитела могут являться причиной присутствия агглютинации и неспецифической агрегации сперматозоидов в семенной жидкости. Под агглютинацией сперматозоидов понимают слипание подвижных мужских половых клеток друг с другом «головка-в-головку», «хвост-в-хвост», смешанным или

Таблица

Показатели спермиологического анализа у мужчин  
репродуктивного возраста

Показатели	Min-Max (n=131)	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) (n=131)	Среднее, 95% ДИ Mean, 95% CI (n=131)
Возраст, годы	21–60	33 (28–39)	32,97 [31,36; 33,82]
Цвет эякулята	1–3	3 (2–3)	2,8 [2,7; 2,8]
pH метрия	7–8,2	7,9 (7,5–8,0)	7,8 [7,7–7,8]
Вязкость, см	0,2–6	0,2 (0,2–0,2)	0,23 [0,22; 0,24]
Объём эякулята, мл	0,2–7,5	3,2 (2,2–4,6)	3,2 [2,9; 3,5]
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	1–248	58 (26,5–98)	55,6 [47,7; 63,9]
Общее количество сперматозоидов, млн	1,3–1116	171,5 (84,8–290,6)	165,4 [139,7; 194,4]
Прогрессивно подвижные (PR), %	0–82	45 (30,5–58)	46,2 [43,1; 49,5]
Непрогрессивно подвижные (NP), %	6–54	22 (16–28)	21,8 [20,3; 23,3]
Общая подвижность (PR+NP), %	14–94	71 (58,5–79,5)	69,6 [67,2; 72,0]
Неподвижные (IM), %	6–86	29 (20,5–41,5)	29,7 [27,1; 32,3]
Агглютинация, усл. ед.	0–3	0 (0–0)	1,1 [1,0; 1,1]
Неспецифическая агрегация, усл. ед.	0–3	0 (0–1)	1,1 [1,0; 1,1]
Нормальные формы, %	0–4	2 (1–3)	2,7 [2,6; 2,9]
Патологические формы, %	10–100	98 (97–99)	98,0 [97,7; 98,5]
Патология головки, %	35–87	71 (66–74,5)	70,7 [69,5; 71,7]
Патология шейки, %	6–39	19 (16–23)	19,3 [18,4; 20,2]
Патология хвоста, %	2–26	9 (8–12,5)	9,9 [9,2; 10,6]
Лейкоциты, млн/мл	0–7	0,2 (0,2–0,5)	1,3 [1,3; 1,4]
Слизь, усл. ед.	0–1	0 (0–1)	1,1 [1,0; 1,1]
ACAT A, % MAR test (anti-IgA), %	1–80	22 (10–33)	19,8 [17,3; 22,4]
ACAT G, %	1–92	9 (4–17)	8,3 [6,9; 10,0]

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования использована семенная жидкость 133 условно-здоровых мужчин в возрасте от 21 до 60 лет, обследованных на базе НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России. В методических рекомендациях репродуктивный возраст установлен в пределах 18–49 лет на основании возрастной структуры отцовства, официально верхние границы репродуктивного возраста мужчин не определены. Критерии включения: исключение приёма алкоголя, антибиотикотерапии, массажа предстательной железы, перегревания и переохлаждения в течение последних 3 мес., половое воздержание в течение 3–5 дней перед обследованием. Критерии исключения: наличие воспалительных заболеваний урогенитального тракта и инфекций, передающихся половым путём (ИППП), вызванных *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*. Образцы эякулята отбирались путём мастурбации в стерильный пластиковый контейнер. Материал доставлялся в лабораторию в течение часа. Спермиологический анализ проведён согласно лабораторному руководству ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, шестое издание. Для определения антиспермальных антител в исследуемых образцах использованы наборы «SpermMar Test IgG» и «SpermMar Test IgA» (FertiPro N.V., Бельгия). Обследование на ИППП проводили с помощью метода мультиплексной ПЦР-PB с использованием наборов «РеалБест ДНК *Chlamydia trachomatis* / *Mycoplasma genitalium*» и «РеалБест ДНК *Trichomonas vaginalis* / *Neisseria gonorrhoeae*» (Вектор-Бест, Новосибирск).

Статистический анализ полученных данных включал методы описательной статистики. Для поиска связей между показателями спермограммы и антиспермальными антителами классов IgG и IgA применён нелинейный анализ главных компонент по алгоритму CatPCA в программе PAST.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Получены результаты спермиологического анализа, MAR-теста, ПЦР-исследования. Опираясь на критерии исключения, в ходе ПЦР-исследования из общей выборки убраны два исследуемых образца. Полученные данные мы проанализированы с помощью описательных методов статистики, результаты анализа представлены в табл.

Данные описательной статистики соответствуют нормальным значениям для исследуемых параметров. Мы связываем это с тем фактом, что выборка формировалась из условно-здоровых мужчин.

Общепринятой анализ главных компонент (PCA) основан на использовании корреляции Пирсона, и для использования предполагает нормальное распределение анализируемых данных. Данное условие в нашем исследовании не выполняется, среди анализируемых параметров присутствуют качественные показатели. Использован нелинейный вариант PCA-CatPCA (Categorical Principal Component).

На первом этапе, для преобразования данных, проведено нормализующее преобразование Бокса-Кокса, в дальнейшем все операции проведены на преобразованных данных. На рис. 1 продемонстрировано, как рабо-

тает нормализующее преобразование Бокса-Кокса.

На втором этапе на основе преобразованных данных для поиска связей между показателями спермиологического анализа проведён анализ главных компонент. По результатам этого анализа принималось решение о необходимом количестве латентных переменных, необходимых для объяснения изменчивости (количественно – дисперсии) исследуемых показателей в наборе данных. Определение количества наиболее важных главных компонент (ГК) осуществлено, руководствуясь критериями «каменистой осыпи Кэттелла», правилом «сломанной трости» и суммарной долей объясненной дисперсии (рис. 2)

Принято решение о выделении трёх главных компонент, в сумме объясняющих 69,6 % общего разброса данных.

Первую компоненту обозначили «Базовые показатели фертильности», она объясняет 39,3 % общего разброса данных (рис. 3). В неё вошли 5 показателей спермограммы. Положительно связаны между собой такие показатели, как общее количество сперматозоидов, концентрация сперматозоидов, прогрессивно-подвижные сперматозоиды. Противопоставлены им показатели неподвижные и непрогрессивно-подвижные сперматозоиды.

Чем выше общее количество сперматозоидов, концентрация сперматозоидов, тем ниже количество неподвижных и непрогрессивно-подвижных сперматозоидов.

Поскольку параметры подвижности рассчитываются на 100 %, то мы имеем дело с композиционными данными. Зависимость между показателями подвижности выглядит обобщённой.

Положительная корреляция между общим количеством сперматозоидов, концентрацией сперматозоидов и прогрессивно-подвижными сперматозоидами отражает фертильное качество эякулята.

Второй компоненте дано название «Признаки иммунного воспаления», она объясняет 21,9 % всего разброса данных (рис. 3). В неё вошли 14 показателей спермограммы. Положительно связаны между собой следующие параметры: АСАТ IgA, АСАТ IgG, неподвижные сперматозоиды, вязкость эякулята, непрогрессивно-подвижные сперматозоиды, слизь, неспецифическая агрегация, количество лейкоцитов, агглютинация. Этим показателям противопоставлены общее количество сперматозоидов, прогрессивно-подвижные сперматозоиды, объём эякулята, концентрация и общая подвижность сперматозоидов.

Третья компонента обозначена «MAR-ассоциированные патологии», объясняющая 8,4 % общего разброса данных (рис. 4., Fig.4). В эту компоненту вошли 14 показателей спермограммы. Положительно связаны между собой такие параметры, как неподвижные сперматозоиды, АСАТ IgA, вязкость, непрогрессивно-подвижные сперматозоиды, общее количество сперматозоидов, слизь, патологии хвоста и патологии шейки, концентрация сперматозоидов. Ей противопоставлена следующая группа: АСАТ IgG, прогрессивно-подвижные сперматозоиды, общая подвижность сперматозоидов, количество лейкоцитов и нормальные морфологические формы сперматозоидов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных данных выделены 3 главные компоненты. Первая компонента «Базовые показатели фертильности» отражает фертильное качество эякулята, в её состав АСАТ не вошли. Большой интерес представляют вторая и третья компоненты.

Вторая компонента «Признаки иммунного поражения» указывает на то, что присутствие АСАТ обоих классов связано

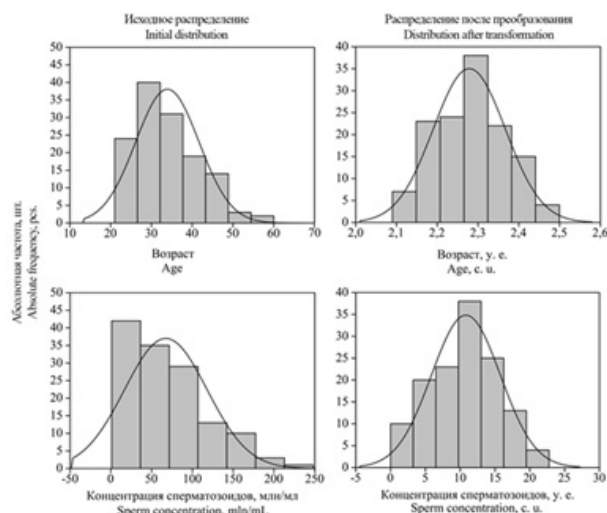


Рис. 1. Распределение двух показателей спермиологического анализа до и после нормализующего преобразования.

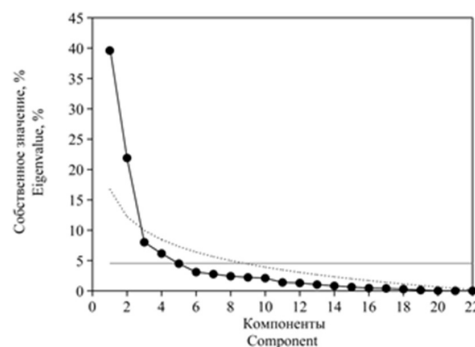


Рис. 2. Определение числа наиболее важных компонент на графике «каменистой осыпи»

**Примечание:** линия с точками демонстрирует критерий Кэттелла, пунктирная линия - критерий «сломанной трости», сплошная серая линия - критерий Кайзера.



Рис. 3. Показатели спермиологического анализа в пространстве первой и второй главных компонент.



Рис. 4. Показатели спермиологического анализа в пространстве второй и третьей главных компонент.



с большим количеством неподвижных и непрогрессивно-подвижных сперматозоидов, высоким значением вязкости эякулята, наличием неспецифической агрегации и агглютинации, повышенным количеством лейкоцитов в эякуляте, что согласуется с данными других исследований [23, 24, 25]. Антиспермальные антитела влияют на подвижность сперматозоидов. АСАТ классов IgA и IgG способны фиксироваться на различных частях сперматозоидов, что приводит к их обездвиживанию [7, 20, 26]. Это подтверждается обнаружением высокого количества неподвижных и непрогрессивно-подвижных сперматозоидов.

В третью компоненту «MAR-ассоциированные патологии» вошли наблюдения, дополняющие вторую компоненту. В данном случае АСАТ класса IgA связаны с неподвижными и непрогрессивно-подвижными сперматозоидами, патологиями хвоста и шейки сперматозоидов, повышенной вязкостью эякулята. Это согласуется с данными литературы, демонстрирующие, что АСАТ класса IgA ассоциированы со сниженной подвижностью сперматозоидов, что может указывать на их возможную фиксацию преимущественно в области хвоста [7, 26, 27]. Существуют альтернативные мнения авторов, заключающиеся в том, что фиксация иммуноглобулина IgA происходит в области головки сперматозоида. Исследования, на которые ссылаются авторы, проведены в конце 80-х годов, их результаты опровергнуты более поздними работами [28].

В данной компоненте присутствие АСАТ класса IgG в эякуляте ассоциировано с прогрессивно-подвижными сперматозоидами, что, вероятно, связано с фиксацией этих антител преимущественно в области головки и шейки [27, 29, 30]. Это не свидетельствует о том, что IgG не оказывают никакого негативного влияния на сперматозоиды. Предположительно, АСАТ класса IgG оказывают тормозящее действие на сперматозоиды, препятствуя их успешному продвижению по женским репродуктивным путям и акросомной реакции [7, 26, 27, 29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделенные главные компоненты позволяют глубже понять механизмы, влияющие на изменение параметров семенной жидкости и, как следствие, фертильный потенциал мужчин. Первая компонента отражает общие показатели фертильности, вторая указывает на иммуно-воспалительные процессы, третья демонстрирует взаимосвязи между АСАТ и морфологией сперматозоидов. Повышение концентрации АСАТ класса IgA в эякуляте, вероятнее всего, будет способствовать агглютинации и агрегации сперматозоидов. АСАТ класса IgG, вероятно, будут замедлять сперматозоиды, и препятствовать процессу оплодотворения за счёт блокирования акросомной реакции.

Роль антиспермальных антител в патогенезе мужского бесплодия нельзя недооценивать. Оценка уровня АСАТ значительно расширяет возможности интерпретации результатов спермограммы, повышая её диагностическую ценность с учётом иммунологических факторов, что даёт дополнительный вектор для дальнейшего ведения пациентов врачом-репродуктологом. Проведённое исследование подчёркивает необходимость комплексного подхода в оценке мужской фертильности и обосновывает включение тестирования на

АСАТ в стандартную диагностику мужского бесплодия.



## ЛИТЕРАТУРА (пп. 5, 17, 19, 25-28, 30 см. REFERENCES)

1. Полонкоева Ф.Я., Цунтольгова М.М.. Демографический кризис современности. *Естественно-гуманитарные исследования*. 2022; 3(41): 234-7.
2. Аполихин О.И., Пушкарь Д.Ю., Гвасалия Б.Р., Корнеев И.А.. Методические рекомендации по диспансеризации мужчин и женщин репродуктивного возраста с целью оценки репродуктивного здоровья; 2024.
3. Браткова В.В., Кочесок А. К., Кочесок М. К. Анализ демографической ситуации в современной России. *Вестник экспертного совета*. 2021; 1(24): 76-81.
4. Полякова О.Б. Репродуктивное здоровье: дайджест. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2024. Available at: <https://niioz.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/daydzhest-meditsinskiy-turizm-i-eksport-meditsinskikh-uslug/>.
5. Карельская Л.П. Репродуктивное здоровье мужчин как медико-социальная проблема. Медико-социальные и психологические аспекты безопасности промышленных агломераций. Материалы Международной научно-практической конференции. Екатеринбург; 2016: 21-7.
6. Лабораторное руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, шестое издание; 2023.
7. Сергеев Н.С., Скачкова Т.Е., Маршутин Н.В., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. Клиническая значимость ПСА-ассоциированных тестов в диагностике и стадировании рака предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018; 7(1): 55-67.
8. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Скрыбин О.Н., Орлов И.Н., Мартов А.Г. Прогностическое значение простатспецифического антигена при определении показаний к первичной биопсии предстательной железы. *Урология*. 2018; 3: 92-7.
9. Джамалудинова, А.Ф. Репродуктивное здоровье населения России. *Молодой ученый*. 2017; 14: 10-3.
10. Зайцев В.А., Цепкова Г.А., Говердовский Ю.Б. Репродуктивное здоровье мужчин под воздействием комплекса вредных производственных и экологических факторов. *Врач*. 2020; 31(8): 45-53.
11. Литвинова Н.А., Лесников А.И., Толочко Т.А., Шмелев А.А. Эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на мужскую фертильность. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 2: 124-35.
12. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадркин И.А., Шадркина В.А. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы; *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019; 11(4): 4-12.
13. Шмелев А.А., Тришкин А.Г., Лесников А.И., Курганова Л.В. Иммунологический фактор бесплодия у мужчин кемеровской области. *Медицина в Кузбассе*. 2024; 23(2): 68-71.
14. Шевырин А.А. Современный взгляд на лечение нарушений мужской фертильной функции. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018; 2(12): 30-5.
15. Никифоров О.А., Авраменко Н.В., Михайлов В.В. Антиспермальные антитела как фактор мужского бесплодия. Актуальность, современные подходы к диагностике и лечению. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2017; 10(2): 230-5.
16. Потехина Е.С., Михайлюк Е.В., Непомнящих А.С. Спермограмма как инструмент оценки мужской фертильности. Научное обозрение. *Медицинские науки*. 2020; 1: 11-4.
17. Божедомов В.А. Влияние антиспермальных антител на мужскую репродуктивную функцию. Available at: <https://www.cironline.ru/articles/92483/>
18. Евдокимов В.В., Голованов С.А., Сатыбалдыев Ш.А., Туровецкий В.Б., Шмальгаузен Е.В., Муронец В.И. Связь биохимических параметров эякулята с характеристиками сперматозоидов. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016; 2: 52-9.
19. Попова А.В., Клещев М.А., Осадчук А.В., Гуторова Н.В., Осадчук Л.В. Морфологический анализ сперматозоидов и связь морфологических аномалий сперматозоидов с другими показателями спермограммы. *Вестник НГУ*. 2011; 9(3): 47-54.
20. Владиченко К.А. Мар-тест и показатели спермиологического ис-

- следования. *Репродуктивная медицина*. 2022; 3: 74-80.
24. Епанчинцева Е. А. Количественные и качественные нарушения в спермограмме и дополнительных анализах эякулята у мужчин из бесплодных пар. *Проблемы репродукции*. 2017; 6: 90-6.
  29. Сасина В.И. Бесплодие иммунологического генеза. *Молодой ученый*. 2017; 148(14): 45-7



## REFERENCES

1. Polonkoeva F.Ya., Tsuntolgoва M.M. Demographic crisis of modernity. *Estestvenno-gumanitarnye issledovaniya*. 2022; 3(41): 234-37. (in Russian)
2. Apolihin O.I., Pushkar' D.Ju., Gvasalija B.R., Korneev I.A.. Guidelines for medical examination of men and women of reproductive age to assess reproductive health; 2024. (in Russian)
3. Bratkova V.V., Kochesokov A. K., Kochesokova M. K. Analysis of the demographic situation in modern Russia. *Vestnik ekspertnogo soveta*. 2021; 1(24): 76-81. (in Russian)
4. Polyakova O.B. Reproductive health: digest. Moscow: GBU "NII-OZMM DZM"; 2024. Available at: <https://niioz.ru/moskovskaya-medsina/izdaniya-nii/daydzhest-meditsinskiy-turizm-i-eksportmeditsinskikh-uslug/> (in Russian)
5. Santi D., Corona G., Salonia A., Ferlin A. Current drawbacks and future perspectives in the diagnosis and treatment of male factor infertility, with a focus on FSH treatment: an expert opinion. *J. Endocrinol. Invest*. 2025; 48(5): 1085-100.
6. Karelskaya L.P. Reproductive Health of Men as a Medical and Social Problem. Medical, Social, and Psychological Aspects of the Safety of Industrial Agglomerations: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference. Yekaterinburg; 2016: 21-7. (in Russian)
7. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, Sixth Edition; 2023. (in Russian)
8. Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Marshutina N.V., Alekseev B.Ya., Kaprin A.D. Clinical significance of PSA-associated tests in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2018; 7(1): 55-67. (in Russian)
9. Popov S.V., Huseynov R.G., Scriabin O.N., Orlov I.N., Martov A.G. Prognostic value of prostate-specific antigen in determining indications for primary prostate biopsy. *Urologiya*. 2018; 3: 92-7. (in Russian)
10. Jamaludinova, A.F. Reproductive health of the Russian population. *Molodoy uchenyi*. 2017; 14: 10-3. (in Russian)
11. Zaitsev V.A., Tsepikova G.A., Goverdovsky Yu.B. Male reproductive health under the influence of a complex set of harmful occupational and environmental factors. *Vrach*. 2020; 31(8): 45-53. (in Russian)
12. Litvinova N.A., Lesnikov A.I., Tolochko T.A., Shmelev A.A. Endogenous and exogenous factors affecting male fertility. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2021; 2: 124-35. (in Russian)
13. Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A. Male infertility: epidemiology and causes. Statistics in the Russian Federation in 2000-2018 years. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2019; 11(4): 4-12. (in Russian)
14. Shmelev A.A., Trishkin A.G., Lesnikov A.I., Kurganova L.V. Immunological factor of infertility in men of the Kemerovo region. *Meditsina v Kuzbasse*. 2024; 23(2): 68-71. (in Russian)
15. Shevyrin, A.A. A modern view on the treatment of disorders of male fertility; Russian *Meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2018; 2(12): 30-5. (in Russian)
16. Nikiforov O.A., Avramenko N.V., Mikhailov V.V. Antisperm antibodies as a factor of male infertility; Relevance, modern methods of diagnosis and treatment. *Aktual'nye voprosy farmatsevticheskoy i meditsinskoy nauki i praktiki*. 2017; 10(2): 230-35. (in Russian)
17. Gupta S., Sharma R., Agarwal A., Boitrelle F., Finelli R. Antisperm Antibody Testing: A Comprehensive Review of Its Role in the Management of Immunological Male Infertility and Results of a Global Survey of Clinical Practices. *World J Mens Health*. 2022; 40(3): 380-98.
18. Potekhina E.S., Mikhailyuk E.V., Nepomnyashchikh A.S. Spermogram as a tool for assessing male fertility; Scientific Review. *Medicinskie nauki*. 2020; 1: 11-4. (in Russian)
19. Chakraborty S., Saha S. Understanding sperm motility mechanisms and the implication of sperm surface molecules in promoting motility. *Middle East Fertility Society Journal*. 2022; 27(4): 1-12.
20. Bozhedomov V.A. The effect of antisperm antibodies on male reproductive function. Available at: <https://www.cironline.ru/articles/92483/> (in Russian)
21. Evdokimov V.V., Golovanov S.A., Satybaldyev Sh.A., Turovetsky V.B., Shmalyauzen E.V., Muronets V.I. Relationship of biochemical parameters of ejaculate with characteristics of spermatozoa. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2016; 2: 52-9. (in Russian)
22. Popova A.V., Kleshchev M.A., Osadchuk A.V., Gutorova N.V., Osadchuk L.V. Morphological analysis of spermatozoa and the relationship of morphological abnormalities of spermatozoa with other indicators of the spermogram. *Vestnik NSU*. 2011; 9(3): 47-54. (in Russian)
23. Vladichenko, K.A. Mar-test and indicators of spermological research. *Reproduktivnaya medicina*. 2022; 3: 74-80. (in Russian)
24. Epanchintseva E. A. Quantitative and qualitative abnormalities in the spermogram and additional ejaculate analyses in men from infertile couples. *Problemy reprodukcii*. 2017; 6: 90-6. (in Russian)
25. Chen Y. Update on the research on the antigens of anti-sperm antibodies over the last decade. *J Reprod Immunol*. 2024; 164.
26. Restrepo B., Cardona-Maya, W. Antisperm antibodies and fertility association. *Actas urologicas espanolas*. 2013; 37(9): 571-78.
27. Bohring C., Klepper L., Krause W. Localization of binding sites of naturally occurring antisperm antibodies on human spermatozoa by immunofluorescence. *Andrologia*. 2004; 36(5): 286-90.
28. Vickram A.S., Dhama K., Chakraborty S., Samad H.A. Role of Antisperm Antibodies in Infertility, Pregnancy, and Potential for Contraceptive and Antifertility Vaccine Designs: Research Progress and Pioneering Vision. *Vaccines (Basel)*. 2019; 7(3): 116.
29. Sasina V.I. Infertility of immunological origin. *Molodoy uchenyi*. 2017; 148(14): 45-7. (in Russian)
30. Yan M., Zhang X., Pu Q., Huang T., Xie Q. Immunoglobulin G Expression in Human Sperm and Possible Functional Significance. *Sci Rep*. 2016; 6: 20166.

реклама

# КОЛЛАГЕН АРТРО



**ЭКОлаб**  
Коллаген Артро

Содержит  
уменьшению  
ощущения дискомфорта  
в области суставов

Поддерживает подвижность  
костей и суставов

Благотворно влияет на состояние  
опорно-двигательного аппарата

Способствует укреплению костей  
и улучшению суставов

покупайте  
на маркетплейсах

**ЭКОлаб**  
красота и здоровье

АО «ЭКОлаб»  
142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский, д. Электроград, ул. Будинного, д.1  
ИНН 50/05065076, ОГРН 10350070659

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Филиппова Ю.Ю., Русакова К.А., Бурмистрова А.Л.

## ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ АУТОАНТИТЕЛ КЛАССА G К ОСНОВНОМУ БЕЛКУ МИЕЛИНА И ИХ АССОЦИИИ С МОЛЕКУЛЯРНЫМИ МАРКЕРАМИ ВИРУСОВ ГЕРПЕСА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

<https://elibrary.ru/mwfwlwk>



ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», 454001, Челябинск, Россия

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой нарушения нейроразвития, триггером которых могут выступать вирусные инфекции матери во время беременности, приводящие к нейровоспалению и образованию аутоантител к антигенам мозга плода. В детском возрасте уровни антител к антигенам мозга, прежде всего, к основному белку миелина (ОБМ), могут поддерживаться, в том числе, за счет явления молекулярной мимикрии. Вирус простого герпеса (ВПГ, I и II типа) и вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) содержат эпитопы, имитирующие ОБМ, и могут быть предложены в качестве потенциальных агентов, индуцирующих мимикрию.

**Цель исследования** - оценка плазменных уровней и взаимосвязей между аутоантителами класса G к основному белку миелина и молекулярными липидными маркерами семейства герпесвирусов в контексте тяжести клинических симптомов аутизма у детей.

**Материал и методы.** Обследованы 24 ребенка (3-13 лет) с симптомами РАС от легких до умеренных, 24 человека (3-13 лет) с тяжелой степенью аутизма и 23 ребенка (4-13 лет) с типичным нейроразвитием. Плазменные уровни IgG к ОБМ и общего IgG определяли методом ИФА. Концентрации в крови липидных маркеров ВПГ, цитомегаловируса (ЦМВ) и ВЭБ, оценивали методом газовой хроматографии масс-спектрометрии микробных маркеров.

**Результаты.** У детей с легкими/умеренными симптомами РАС значимо повышены плазменные уровни общего IgG и концентрации метаболитов ВЭБ в крови, по сравнению со значениями детей с типичным нейроразвитием. У детей с тяжелой степенью аутизма уровни IgG к ОБМ, общего IgG и метаболитов ВЭБ значимо выше показателей детей с типичным нейроразвитием, а маркеров ВПГ - выше значений обеих групп сравнения. У детей с тяжелыми симптомами аутизма установлена значимая положительная корреляционная связь между IgG к ОБМ и ВПГ.

**Заключение.** Высокие уровни IgG к ОБМ в ассоциации с высокими концентрациями метаболитов ВПГ в крови могут обуславливать тяжесть состояния при РАС, в том числе, вероятно, за счет нарушения механизмов иммунологической толерантности.

**Ключевые слова:** аутоантитела; антитела класса G к основному белку миелина; общий иммуноглобулин G; вирус простого герпеса; цитомегаловирус; вирус Эпштейна-Барр; плазма крови; расстройства аутистического спектра; дети

**Для цитирования:** Филиппова Ю.Ю., Русакова К.А., Бурмистрова А.Л. Изучение уровней аутоантител класса G к основному белку миелина и их ассоциации с молекулярными маркерами вирусов герпеса у детей с расстройствами аутистического спектра. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12): 863-868

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-863-868>

EDN: MWFWLK

**Для корреспонденции:** Филиппова Юлия Юрьевна, д-р биол. наук, доцент, проф. кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», e-mail: [julse@rambler.ru](mailto:julse@rambler.ru)

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-25-20072).

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

Поступила 25.02.2025

Принята к печати 24.10.2025

Опубликовано 01.12.2025

Filippova Yu. Yu., Rusakova K. A., Burmistrova A. L.

## STUDY OF CLASS G AUTOANTIBODIES TO MYELIN BASIC PROTEIN AND THEIR ASSOCIATION WITH MOLECULAR MARKERS OF HERPESVIRUSES IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Chelyabinsk state university, 454001, Chelyabinsk, Russia

Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders that can be triggered by maternal viral infections during gestation, leading to neuroinflammation and the autoantibodies to fetal brain antigens formation. In childhood, antibody levels against brain antigens, particularly myelin basic protein (MBP), may persist due to molecular mimicry phenomena. Herpes simplex virus (HSV types I and II) and Epstein-Barr virus (EBV) contain epitopes mimicking MBP and could potentially act as agents inducing this mimicry.

**Aim.** To assess plasma levels and correlations between class G autoantibodies to myelin basic protein and lipid markers of herpesviruses in relation to the severity of autism symptoms in children.

**Material and methods.** The study included 24 children aged 3-13 years with mild/moderate ASD symptoms, 24 children aged 3-13 years with severe autism, and 23 typically neurodeveloping children aged 4-13 years. Plasma levels of anti-MBP IgG and total IgG were determined by ELISA. Blood concentrations of lipid markers of HSV, cytomegalovirus (CMV), and EBV were assessed by gas chromatography-mass spectrometry.

**Results.** Children with mild/moderate symptoms of ASD had significantly elevated plasma levels of total IgG and blood concentrations of EBV metabolites compared to those with typically neurodeveloping. Children with severe autism exhibited higher levels of anti-MBP IgG, total IgG, and EBV metabolites than typically developing children, while HSV markers were also increased above both comparison groups. A significant positive correlation was found between anti-MBP IgG and HSV in children with severe autism symptoms.



**Conclusion.** High levels of anti-MBP IgG associated with high concentrations of HSV metabolites in the blood may contribute to symptom severity in ASD, possibly through disruption of immunological tolerance mechanisms.

**Key words:** autoantibodies; anti-myelin basic protein IgG antibodies; total immunoglobulin G; herpes simplex virus; cytomegalovirus; Epstein-Barr virus; blood plasma; autism spectrum disorders; children

**For citation:** Filippova Yu.Yu., Rusakova K.A., Burmistrova A.L. Study of class g autoantibodies to myelin basic protein and their association with molecular markers of herpesviruses in children with autism spectrum disorders. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 863-868 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-863-868>

EDN: MFWFLK

**For correspondence:** Filippova Yu.Yu., Ph.D (Biology), Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology «Chelyabinsk State University», e-mail: [julse@rambler.ru](mailto:julse@rambler.ru)

**Information about authors:**

Filippova Yu.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-5041-6440>;

Rusakova K.A., <https://orcid.org/0009-0002-7295-1705>;

Burmistrova A.L., <https://orcid.org/0000-0001-6462-9500>.

**Acknowledgment.** The research was supported by RSF (project No. 24-25-20072).

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

Received 25.02.2025

Accepted 24.10.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению Американской Ассоциации Психиатров расстройства аутистического спектра (РАС) относят к группе широко распространенных (до 1 % детей) нарушений развития центральной нервной системы (ЦНС), базовым признаком которых является дефект в двух основных поведенческих областях: социальных/коммуникативных навыках и ограниченном или повторяющемся поведении [1]. Причина РАС неизвестна, но в литературе охарактеризованы как генетические, так и экологические факторы риска, которые, по отдельности или в сочетании могут выступать триггерами заболевания [2, 3]. Эпидемиологические данные и модели на животных свидетельствуют, что ключевым фактором окружающей среды, увеличивающим вероятность возникновения расстройств нейроразвития, таких как аутизм и шизофрения, является активация иммунной системы матери (МИА) [4]. Инициацию МИА могут вызывать аутоиммунные и аллергические заболевания женщины, некоторые бактерии, но основным механизмом в настоящее время считается инфицирование вирусами, включая вирус ветряной оспы, эпидемического паротита, гриппа, цитомегаловирус (ЦМВ), простого герпеса (ВПГ) [4]. В ряде исследований установлено, что вирусная инфекция в раннем постнатальном периоде жизни может быть связана с повышением риска возникновения РАС [5]. В критические периоды раннего внутриутробного развития нервной системы плода вирусы непосредственно, или опосредованно через МИА, могут приводить к активации микроглии, индукции нейровоспаления, повреждению нейронов, выработке матерью антител к антигенам мозга плода, и, как следствие, к изменению формирования ЦНС и когнитивных функций [6]. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями в постнатальной жизни детей с РАС являются аберрации иммунной системы и дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, до 70 %) [7]. Нарушение иммунных функций у части детей с РАС проявляется повышением в спинномозговой жидкости и плазме крови уровней провоспалительных цитокинов и аутореактивных антител к некоторым антигенам мозга, таким как: основ-

ному белку миелина (ОБМ), миелин-ассоциированному гликопротеину, семейству серотониновых рецепторов, фолатному рецептору  $\alpha$ , рибосомальному белку Р и даже ядерной ДНК [8].

ОБМ представляет собой трансмембранный белок, входящий в состав миелиновых оболочек и синтезирующийся в ЦНС и периферической нервной системе (ПНС) олигодендроцитами и шванновскими клетками соответственно [9]. Содержание ОБМ в ЦНС составляет около 30 %, в ПНС варьирует от 5 до 18 % от общего количества белка [10]. Миелиновые белки играют ключевую роль не только в структурировании миелиновой оболочки, изолировании аксонов и передаче нервных импульсов, но и в метаболическом сопряжении олигодендроцитов и нейронов для снабжения аксонов энергией [11]. Согласно данным литературы, в норме антитела к белкам миелина участвуют в быстром очищении миелинового дебриса и регенерации аксонов при повреждении нервной ткани в ПНС [12]. С другой стороны, наличие аутоантител к миелину связано с развитием демиелинизирующих заболеваний ЦНС, таких как рассеянный склероз, оптико-нейромиелит, острый рассеянный энцефаломиелит [13]. Показано наличие антител к ОБМ и при заболеваниях нейроразвития, включая обсессивно-компульсивное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности, РАС [8, 14] и шизофрению [15]. Вопросы о возможных механизмах образования антител к ОБМ в постнатальном периоде у детей, их роли в патогенезе РАС или его отдельных клинических подтипов, и диагностической значимости таких антител, остаются открытыми [8].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – оценка плазменных уровней и взаимосвязей между аутоантителами класса G к основному белку миелина и молекулярными липидными маркерами семейства герпесвирусов в контексте тяжести клинических симптомов аутизма у детей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинико-лабораторных данных 48 детей (37 мальчиков и 11 девочек) в возрасте 3–13 лет с: 1) установленным диагнозом по МКБ-10 – F 84.0

Ранний детский аутизм; 2) подписанным родителями или официальными представителями ребенка информированным согласием; 3) отсутствием генетически обусловленных аномалий развития; 4) отсутствием на момент обследования клинических проявлений инфекционных процессов и аллергических реакций в стадии обострения. На основании ретроспективного анализа амбулаторных карт 30 из 48 детей с РАС (62,5 %) при рождении включены в группу риска по внутриутробному инфицированию (ВУИ). При этом у 10 матерей во время беременности (20,8 %) диагностировано хроническое инфицирование ЦМВ/ВПГ; у 8 лиц (16,7 %) выявлен уреоплазмоз/микоплазмоз; у 3 человек – вагинальный кандидоз (6,3 %). У 3 матерей (6,3 %) в анамнезе аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка/ревматоидный артрит/аутоиммунный тиреоидит). В постнатальный период развития 33 ребенка с РАС (68,8 %) имели функциональные нарушения работы ЖКТ, в основном представленные диагнозами «дисбактериоз» и «гастрит»; 11 детей (22,9 %) отнесены в категорию «часто болеющие дети»; у 23 детей (47,9 %) в анамнезе наблюдались аллергические реакции, включая атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия.

С помощью рейтинговой шкалы детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale, CARS), определяющей тяжесть клинических симптомов, дети с РАС разделены на две группы. В первую группу вошли 24 ребенка с проявлением симптомов РАС от легких до умеренных (медиана (25–75 %): 32,5 (30,3–34,0 балла)) – группа «Легкий аутизм». Вторую группу составили 24 человека с тяжелой степенью аутизма (медиана (25–75 %): 41,0 (38,0–44,0 балла)) – группа «Тяжелый аутизм». Группы детей с разной клинической тяжестью сопоставимы по полу, возрасту, риску развития ВУИ, распространенности сопутствующих заболеваний ЖКТ и иммунной системы. Матери детей группы «Легкий аутизм» значимо чаще имели хроническое инфицирование уреоплазмой и микоплазмой во время беременности (29,2 % и 8,3 % в группах «Легкий аутизм» и «Тяжелый аутизм» соответственно).

В группу сравнения включены 23 ребенка (18 мальчиков и 5 девочек) в возрасте 4–13 лет с психическим развитием, соответствующим возрастной норме – группа «Типичное нейроразвитие». В группе сравнения не было детей, включенных в группу риска по ВУИ, и в категорию «часто болеющих детей», 2 ребенка (8,7%) имели нарушения работы ЖКТ в виде дисбактериоза, у 3 детей (13,0 %) в анамнезе выявлен аллергический дерматит. Критерии включения в исследование детей с типичным нейроразвитием аналогичны критериям детей с РАС, кроме основного диагноза.

Количественный анализ антител класса G (IgG) к ОБМ («Cloud-Clone Corp», Китай) и общего IgG («Вектор-Бест», Россия) выполнен методом ИФА на анализаторе Multiscan EX («Thermo Labsystems», Финляндия) в плазме крови. Плазма крови выбрана как более универсальный материал для комплексных протеомных и мета-

боломных исследований по сравнению с сывороткой [16]. Уровни антител в плазме сопоставимы и/или имеют сильные корреляции с их концентрацией в сыворотке [17, 18], что позволило нам использовать набор для определения общего IgG («Вектор-Бест», Россия), предназначенный для обнаружения аналита в сыворотке, для тестирования плазмы крови.

Определение концентрации липидных маркеров некоторых представителей семейства герпесвирусов: ВПГ (общий маркер для I и II типов), ЦМВ, ВЭБ, проведено в цельной венозной крови (консервант К<sub>3</sub>ЭДТА) с помощью метода газовой хроматографии масс-спектрометрии микробных маркеров, как описано ранее [19]. Вирусы определяли по воздействию их на метаболизм холестерина. ВПГ – по возрастанию холестерина, ЦМВ – по количеству холостадиенона ВЭБ – холестадиенона [20, 21].

Результаты исследования обработаны классическими методами статистического анализа в программе PAST (v. 4.3.). Для проверки гипотезы о нормальности распределения данных использован тест Шапиро-Уилка, предназначенный для малых выборок. Все показатели, полученные в работе, имели распределение отличное от нормального, поэтому представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (25 %–75 %). Различия между двумя группами рассчитаны с помощью критерия Манна-Уитни, между тремя группами – в рамках теста Краскела-Уоллиса с последующими попарными сравнениями методом Данна. Метод ранговой корреляции Спирмена применен для поиска ассоциаций между показателями. Различия и зависимости считались значимыми при  $p \leq 0,05$ , при  $0,05 < p \leq 0,10$  различия рассматривались как тенденции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки уровней IgG к ОБМ и общего IgG в плазме крови детей исследуемых групп обобщены в табл. 1. Анализ данных показал, что у детей с РАС, не зависимо от тяжести состояния, повышены плазменные уровни общего IgG. Концентрация антител к ОБМ в плазме крови детей группы «Легкий аутизм» на уровне тенденции, группы «Тяжелый аутизм» – статистически значимо выше, по отношению к аналогичным показателям детей группы «Типичное нейроразвитие» (табл. 1).

Содержание в крови обследованных групп липидных маркеров некоторых представителей семейства герпесвирусов представлены на рисунке. Установлено,

Таблица 1

Уровни антител к основному белку миелина (ОБМ) и общего IgG в плазме крови детей в зависимости от тяжести расстройств аутистического спектра, Me (25–75%)

Показатель	Типичное нейроразвитие (n = 23)	Легкий аутизм (n = 24)	Тяжелый аутизм (n = 24)	Критерий Краскела-Уоллиса	
				H (df; df <sub>1</sub> )	p
IgG к ОБМ, мкг/л	374,6 (306,0–909,6)	670,6 (481,2–997,2) $p_{2,1} = 0,077$	931,6 (592,6–1041,2) $p_{3,1} = 0,003$	8,92 (2;71)	0,012
IgG общий, г/л	9,7 (5,0–11,0)	14,4 (10,9–17,7) $p_{2,1} = 0,001$	12,4 (8,3–16,9) $p_{3,1} = 0,039$	10,85 (2;71)	0,004

Примечание.  $p_{2,1}/p_{3,1}$  – уровни значимости различий между показателями детей с типичным нейроразвитием и детей с легким/тяжелым аутизмом при попарном сравнении методом Данна в рамках теста Краскела-Уоллиса.

что у детей с РАС, независимо от степени тяжести, значимо повышены концентрации метаболитов ВЭБ, по сравнению с детьми с типичным нейроразвитием (см. рисунок, *В*). У детей с тяжелыми симптомами аутизма концентрация маркеров ВПГ в крови значимо выше показателей обеих групп сравнения (см. рисунок, *А, В*). В уровнях маркеров ЦМВ статистически значимых различий не выявлено (см. рисунок, *Б*).

Дополнительно проведено разделение детей с РАС на подгруппы, в зависимости от наличия/отсутствия в анамнезе: 1) риска по ВУИ; 2) заболеваний ЖКТ; 3) аллергических реакций. Статистически значимых различий между выделенными подгруппами ни по одному из показателей, включенных в исследование, не обнаружено.

Структура корреляционных связей между уровнями антител и вирусными маркерами у детей в зависимости от тяжести РАС показана в табл. 2. Для детей группы «Типичное нейроразвитие» характерна значимая положительная ассоциация средней силы между уровнями IgG к ОБМ и общим IgG ( $r = 0,501$ ;  $p = 0,044$ ). У детей группы «Легкий аутизм» статистически значимых корреляций между исследуемыми показателями не выявлено. В группе детей «Тяжелый аутизм» установлена значимая положительная связь средней силы между IgG к ОБМ и ВПГ ( $r = 0,531$ ;  $p = 0,034$ ).

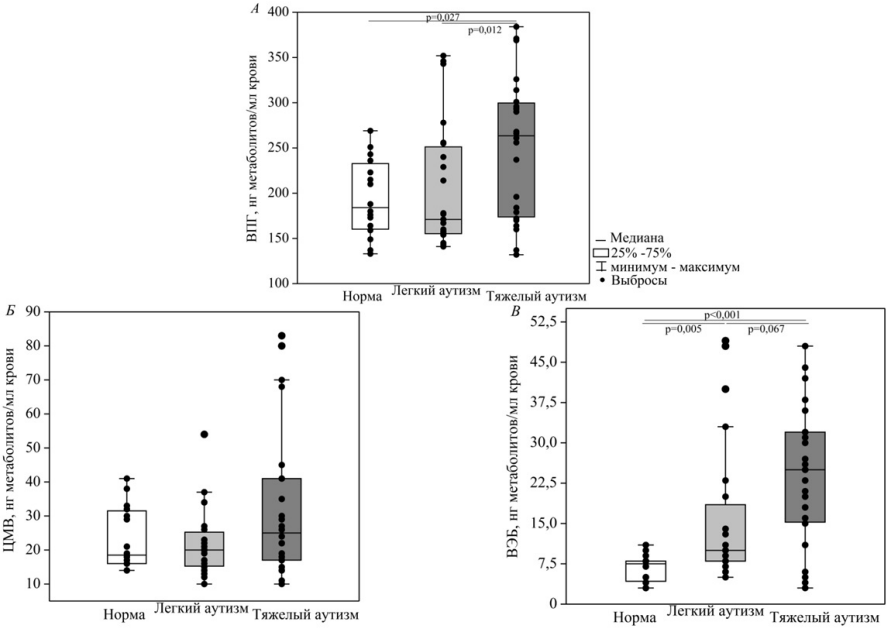
ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании установлено, что антитела класса G к ОБМ в низких концентрациях присутствуют в плазме крови всех детей с типичным нейроразвитием. Наличие положительной корреляции между уровнями IgG к ОБМ и общей концентрацией IgG у условно-здоровых детей позволяет предположить, что они могут быть отнесены к классу недавно обнаруженных естественных непатологических IgG-аутоантител. Функция этих антител пока до конца не определена. Показано, что они широко распространены в сыворотке людей разного пола и возраста, как в норме, так и при патологических состояниях. Профиль этих антител остается постоянным в течение длительного времени и, возможно, наряду с естественными аутореактивными IgM, они являются частью адаптивного механизма поддержания гомеостаза тканей [22].

Нами показано, что у детей с РАС, на фоне значимо высоких концентраций общего IgG, уровни

IgG к ОБМ в плазме крови примерно в два раза при легкой/умеренной степени нарушений и в три раза – при тяжелой степени расстройств, выше, чем у детей с типичным нейроразвитием. В группах детей с РАС отсутствует ассоциация между концентрациями общих IgG/IgG к ОБМ, т. е. их изменение происходит не согласованно. Эти результаты демонстрируют, что часть антител к ОБМ, вероятно, может быть патологической и вырабатываться в ответ на, обнаруженные рядом авторов у детей с РАС, нейровоспаление [23, 24] и изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [25]. Повышение уровней антител к ОБМ у детей с РАС может быть связано с нарушением механизмов иммунологической толерантности и снижением числа регуляторных Т- и В-лимфоцитов [26].

Одной из механистических гипотез инициации аутореактивных иммунных реакций является молекулярная мимикрия между компонентами различных патогенов и антигенами ЦНС [27]. При исследовании патобиологических механизмов рассеянного склероза установле-



Содержание маркеров ВПГ (А), ЦМВ (Б), ВЭБ (В) в крови детей с разной тяжестью расстройств аутистического спектра. Линиями и значениями *p* показаны различия между группами при попарном сравнении методом Данна в рамках теста Краскела-Уоллиса.

Таблица 2

Корреляционные связи между показателями антител к основному белку миеллина и маркерами вирусов герпеса у детей в зависимости от тяжести расстройств аутистического спектра

Связи между показателями	Типичное нейроразвитие (n = 23)		Легкий аутизм (n = 24)		Тяжелый аутизм (n = 24)	
	Критерий Спирмена, $\rho$	Уровень значимости, $p$	Критерий Спирмена, $\rho$	Уровень значимости, $p$	Критерий Спирмена, $\rho$	Уровень значимости, $p$
IgG к ОБМ и IgG общий	0,501	0,044	-0,024	0,912	0,253	0,233
IgG к ОБМ и ВПГ	0,020	0,925	-0,039	0,858	0,531	0,034
IgG к ОБМ и ЦМВ	0,333	0,207	-0,031	0,887	0,171	0,423
IgG к ОБМ и ВЭБ	-0,306	0,249	-0,137	0,522	-0,238	0,262

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые корреляционные связи ( $p \leq 0,05$ ).



но, что ВПГ [28] и ВЭБ [29] содержат эпитопы, имитирующие ОБМ, и могут быть предложены в качестве потенциальных агентов, индуцирующих мимикрию [27]. Поэтому нами была проведена оценка уровней липидных маркеров представителей семейства герпесвирусов: ВПГ, ВЭБ, ЦМВ в крови и их ассоциация с антителами к ОБМ у детей с РАС. На фоне отсутствия клинических признаков инфекции, у детей с легкими/умеренными симптомами аутизма концентрации маркеров ВЭБ в 1,5 раза выше, чем у детей с типичным нейроразвитием. При тяжелом течении РАС продемонстрировано статистически значимое трехкратное повышение уровней маркеров ВЭБ и двукратное увеличение метаболитов ВПГ в крови, по сравнению с детьми без аутизма/с легким течением аутизма. Наши результаты согласуются с данными исследований о повышенных уровнях антител к ВПГ [30] и ВЭБ, но не ЦМВ [31] в сыворотке крови детей с РАС. Наличие положительной корреляции между уровнями IgG к ОБМ и концентрацией маркеров ВПГ у детей с тяжелым течением аутизма может косвенно подтверждать связь ВПГ с антительной дисфункцией и тяжестью клинических симптомов РАС. Гипотеза мимикрии между вирусами и ОБМ и её связь с заболеваниями нейроразвития требует дальнейшего всестороннего изучения.

Вопрос о том, являются ли высокие уровни антител к ОБМ у детей с РАС следствием расстройств или вносят вклад в патогенез заболевания, остается дискуссионным. Наряду с высокими уровнями IgG к ОБМ у детей с тяжелым течением РАС, ранее показано увеличение уровней провоспалительных цитокинов – IFN $\gamma$  и IL-6 в плазме крови, характеризующих состояние системного хронического низкоуровневого воспаления [32]. Установлено, что антитела к ОБМ и провоспалительные цитокины могут образовывать петлю обратной связи. С одной стороны, воспалительные стимулы способствуют увеличению продукции аутоантител к антигенам мозга, при повышении проницаемости ГЭБ. С другой стороны, ОБМ, в сочетании с антителами к нему, стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, прежде всего, IFN $\gamma$ , моноцитами периферической крови при патологических состояниях [33].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокие уровни IgG к ОБМ в ассоциации с повышенными концентрациями молекулярных липидных маркеров ВПГ в крови могут обуславливать тяжесть состояния при РАС, в том числе, вероятно, за счет нарушения механизмов иммунологической толерантности. При расширении исследования, полученные данные могут быть использованы для разработки диагностических рекомендаций и терапевтических целей для возможных подтипов РАС, опосредованных аутоиммунными нарушениями.



## ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-14, 16-18, 22-31, 33 см. REFERENCES)

15. Паршукова Д.А., Бунева В.Н., Корнетова Е.Г., Казанцева Д.В., Васильева А.Р., Иванова С.А. и др. Аутоантитела к основному белку миелина у пациентов с шизофренией обладают протеолитической активностью. *Российский иммунологический журнал*. 2019; 22(2-1): 451-4. DOI: 10.31857/S102872210006927-4.
19. Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Когнитивная ось старости:

воспаление - микробиота тонкого кишечника. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; 94(5): 3-9. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-5-3-9.

20. Литяева Л.А., Ковалёва О.В. Влияние герпесвирусов на антенатальное программирование здоровья детей. *Детские инфекции*. 2019; 18(3): 37-41.
21. Осипов Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах. В кн.: Химический анализ в медицинской диагностике. М.: Наука; 2010: 293-368.
32. Филиппова Ю.Ю., Девятова Е.В., Алексеева А.С., Бурмистрова А.Л. Цитокины и нейротрофические факторы в оценке степени тяжести аутизма у детей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (11): 647-51. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-647-651.



## REFERENCES

1. American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5<sup>th</sup> ed.). American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
2. Sauer A.K., Stanton J.E., Hans S., Grabrucker A.M. Autism spectrum disorders: etiology and pathology. In: Grabrucker A.M., ed. *Autism Spectrum Disorders* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021. DOI: 10.36255/exonpublications.autismspectrumdisorders.2021.etiology.
3. Ristori M.V., Mortera S.L., Marzano V., Guerrero S., Vernocchi P., Ianaro G. et al. Proteomics and metabolomics approaches towards a functional insight onto autism spectrum disorders: phenotype stratification and biomarker discovery. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(17): 6274. DOI: 10.3390/ijms21176274.
4. Massrali A., Adhya D., Srivastava D.P., Baron-Cohen S., Kotter M.R. Corrigendum: virus-induced maternal immune activation as an environmental factor in the etiology of autism and schizophrenia. *Front Neurosci.* 2022; 16: 834058. DOI: 10.3389/fnins.2022.943903.
5. Al-Beltagi M., Saeed N.K., Elbeltagi R., Bediwy A.S., Aftab S.A.S., Alhawamdeh R. Viruses and autism: a bi-mutual cause and effect. *World J. Virol.* 2023; 12(3): 172-92. DOI: 10.5501/wjv.v12.i3.172.
6. Liu K., Huang Y., Zhu Y., Zhao Y., Kong X., The role of maternal immune activation in immunological and neurological pathogenesis of autism. *J. of Neurorestoratology.* 2023; 11(1): 100030. DOI: 10.1016/j.jnrt.2022.100030.
7. Zang J., Ma B., Wang J., Zhang Z., Chen O. Global prevalence of autism spectrum disorder and its gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2022; 13: 963102. DOI: 10.3389/fpsy.2022.963102.
8. Zou T., Liu J., Zhang X., Tang H., Song Y., Kong X. Autoantibody and autism spectrum disorder: a systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2020; 75: 101568. DOI: 10.1016/j.rasd.2020.101568.
9. Achiron A., Miron S. Myelin associated antibodies: myelin-associated glycoprotein autoantibodies, myelin basic protein autoantibodies and myelin proteolipid autoantibodies in neurologic diseases. In: Shoenfeld Y., Gershwin M.E., Meroni P.L., eds. *Autoantibodies*. Elsevier; 2007: 619-26. DOI: 10.1016/B978-044452763-9/50080-9.
10. Morell P., Quarles R.H. Characteristic composition of myelin. In: Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W. eds. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28221/>.
11. Stadelmann C., Timmler S., Barrantes-Freer A., Simons M. Myelin in the central nervous system: structure, function, and pathology. *Physiol. Rev.* 2019; 99(3): 1381-1431. DOI: 10.1152/physrev.00031.2018.
12. Vargas M.E., Watanabe J., Singh S.J., Robinson W.H., Barres B.A. Endogenous antibodies promote rapid myelin clearance and effective axon regeneration after nerve injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2010; 107(26): 11993-8. DOI: 10.1073/pnas.1001948107.
13. Coutinho Costa V.G., Araújo S.E., Alves-Leon S.V., Gomes F.C.A. Central nervous system demyelinating diseases: glial cells at the hub of pathology. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1135540. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1135540.
14. Hansen N., Lipp M., Vogelgsang J., Vukovich R., Zindler T., Lu-

edecke D. et al. Autoantibody-associated psychiatric symptoms and syndromes in adults: a narrative review and proposed diagnostic approach. *Brain Behav. Immun. Health.* 2020; 9: 100154. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100154.

15. Parshukova D.A., Buneva V.N., Kornetova E.G., Kazantseva D.V., Vasileva A.R., Ivanova S.A. et al. Autoantibodies to the myelin ba-

sic protein in patients with schizophrenia have proteolytic activity. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal.* 2019; 22(2-1): 451-4. DOI: 10.31857/S102872210006927-4. (in Russian)

16. Espinosa C., Ali S.M., Khan W., Khanam R., Pervin J., Price J.T. et al. Comparative predictive power of serum vs plasma proteomic signatures in feto-maternal medicine. *AJOG Glob. Rep.* 2023; 3(3): 100244. DOI: 10.1016/j.xagr.2023.100244.
17. Bujila I., Eliasson I., Bång E., Färnert A., Rönnerberg C. Comparing serum and plasma samples in the performance of bordier affinity IgG ELISA-based assays for diagnosis of schistosoma- and strongyloides infection. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2024; 110(4): 116524. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116524.
18. Siev M., Yu X., Prados-Rosales R., Martiniuk F.T., Casadevall A., Achkar J.M. Correlation between serum and plasma antibody titers to mycobacterial antigens. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18(1): 173-5. DOI: 10.1128/CVI.00325-10.
19. Filippova Y.Y., Burnistrova A.L. Cognitive axis of aging: inflammation - microbiota of small intestine. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2017; 94(5): 3-9. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-5-3-9. (in Russian)
20. Lityaeva L.A., Kovaleva O.V. The effect of herpes viruses on antenatal programming of children's health. *Detskii infektsii.* 2019; 18(3): 37-41. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-37-41. (in Russian)
21. Osipov G.A. Chromatography-mass spectrometric analysis of microorganisms and communities in clinical samples for infections and dysbiosis. In book: Chemical analysis in medical diagnostics. Moscow: Nauka; 2010: 293-368. (in Russian)
22. Nagele E.P., Han M., Acharya N.K., DeMarshall C., Kosciuk M.C., Nagele R.G. Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in human sera, and their number is influenced by age, gender, and disease. *PLoS One.* 2013; 8(4): e60726. DOI: 10.1371/journal.pone.0060726.
23. Vargas D.L., Nascimbene C., Krishnan C., Zimmerman A.W., Pardo C.A. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann. Neurol.* 2005; 57(1): 67-81. DOI: 10.1002/ana.20315.
24. Suzuki K., Sugihara G., Ouchi Y., Nakamura K., Futatsubashi M., Takebayashi K. et al. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry.* 2013; 70(1): 49-58. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.272.
25. Fiorentino M., Sapone A., Senger S., Camhi S.S., Kadzielski S.M., Buie T.M. et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol. Autism.* 2016; 7: 49. DOI: 10.1186/s13229-016-0110-z.
26. De Giacomo A., Gargano C.D., Simone M., Petruzzelli M.G., Pedaci C., Giambersio D. et al. B and T immunoregulation: a new insight of B regulatory lymphocytes in autism spectrum disorder. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 732611. DOI: 10.3389/fnins.2021.732611.27.
27. Suliman B.A. Potential clinical implications of molecular mimicry-induced autoimmunity. *Immun. Inflamm. Dis.* 2024; 12(2): e1178. DOI: 10.1002/iid3.1178.
28. Wucherpfennig K.W. Structural basis of molecular mimicry. *J. Autoimmun.* 2001; 16(3): 293-302. DOI: 10.1006/jaut.2000.0499.
29. Soldan S.S., Lieberman P.M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023; 21(1): 51-64. DOI: 10.1038/s41579-022-00770-5.
30. Radhi L.S., Khudhair A.M., Khalil N.S. Herpes simplex virus seroprevalence in children with autism spectrum disorder: a cross-sectional study. *J. Biosci. Appl. Res.* 2024; 10(2): 20-7. DOI: 10.21608/jbaar.2024.360953.
31. Valayi S., Eftekharian M.M., Taheri M., Alikhani M.Y. Evaluation of antibodies to cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in patients with autism spectrum disorder. *Hum. Antibodies.* 2017; 26(3): 165-9. DOI: 10.3233/HAB-180335.
32. Filippova Yu.Yu., Devyatova E.V., Alekseeva A.S., Burmistrova A.L. Cytokines and neurotrophic factors in the severity assessment of children autism. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics).* 2022; 67(11): 647-51. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-647-651. (in Russian)
33. Hedegaard C.J., Chen N., Sellebjerg F., Sørensen P.S., Leslie R.G., Bendtzen K. et al. Autoantibodies to myelin basic protein (MBP) in healthy individuals and in patients with multiple sclerosis: a role in regulating cytokine responses to MBP. *Immunology.* 2009; 128(1 Suppl.): e451-61. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.02999.x.

ЭКОлаб

## Наборы ПЦР для диагностики Гепатита



Набор реагентов для качественного выявления ДНК вируса гепатита В (HBV) в клиническом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени

### «ГепазК В»

96 определений

№ РЗН 2023/21015 от 01.09.2023



Набор реагентов для выявления и количественного определения ДНК вируса гепатита В (HBV) в клиническом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией

### «ГепазК В-к»

96 определений

№ РЗН 2023/21014 от 01.09.2023



Набор реагентов для качественного выявления РНК вируса гепатита С (HCV) в клиническом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени

### «ГепазК С»

96 определений

№ РЗН 2023/21226 от 27.09.2023



Набор реагентов для выявления и количественного определения РНК вируса гепатита С (HCV) в клиническом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией

### «ГепазК С-к»

96 определений

№ РЗН 2023/21400 от 24.10.2023



www.ekolab.ru

142530, Российская Федерация, Московская область,  
г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1  
тел: 8-800-333-33-47  
e-mail: ekolab-sby@mail.ru

ЭКОлаб

производитель диагностических наборов и лекарственных препаратов

## ИММУННЫЕ СЫВОРОТКИ



Высокая специфичность  
Не дают перекрестных реакций



Сыворотки получены  
на базе собственного  
виария



Удобное применение  
Сухие и жидкие формы



Быстрый результат:  
через 2-3 минуты

Сыворотки диагностические сальмонеллезные

125 наименований

Сыворотки диагностические эшерихиозные

107 наименований

Сыворотки диагностические шигеллезные

49 наименований

Сыворотки диагностические менингококковые

9 наименований

- ✓ Все комплекты иммунных сывороток получены на базе имеющегося у предприятия виария
- ✓ Контроль качества продукции осуществляется с помощью собственного музея патогенных микроорганизмов
- ✓ Все сыворотки имеют РУ РЗН



г. Электрогорск  
ул. Буденного, д.1



ekolab.ru



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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Фоменко Е.В.<sup>1</sup>, Грудянов А.И.<sup>1</sup>, Калюжин О.В.<sup>2</sup>, Солонин С.А.<sup>3</sup>,  
Кашолкина Е.А.<sup>3</sup>, Годков М.А.<sup>3,4</sup>



<https://elibrary.ru/nqydob>

## ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ МУРАМИЛПЕПТИДОВ НА СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АГРЕССИВНЫМ ПАРОДОНТИТОМ

<sup>1</sup> ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, 119021, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, Москва, Россия;

<sup>3</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», 129090, Москва, Россия;

<sup>4</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

**Цель исследования** – определить влияние композиции мурамилпептидов на динамику содержания лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови в ходе комплексного лечения пациентов с агрессивным пародонтитом.

**Материалы и методы.** 76 пациентов с агрессивным пародонтитом в возрасте 20–36 лет рандомизировали в две группы: основную и контрольную. Всем пациентам в рамках комплексного консервативного лечения проводили местную антибактериальную терапию. Пациентам основной группы дополнительно ежедневно внутримышечно вводили иммуномодулятор на основе трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий (Полимурамил) в дозе 200 мкг в течение 5 суток. В течение 12 месяцев после завершения лечения оценивали динамику индекса кровоточивости десен Mühlemann, содержания лейкоцитов и лимфоцитов, а также субпопуляционного состава лимфоцитов в крови методом проточной цитофлуориметрии.

**Результаты.** В обеих группах лечение вызвало стойкое (до 12 месяцев) снижение индекса Mühlemann, выраженное в большей степени у пациентов, получавших иммуномодулятор. Число лейкоцитов, лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-субпопуляций стойко возрастало, а в контрольной группе – снижалось. Различий между группами по числу CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-клеток в течение всего наблюдения не выявили. Медиана абсолютного количества CD19<sup>+</sup>-клеток до лечения в обеих группах была около верхней границы условной нормы; после лечения в основной группе выявили увеличение их числа, которое сохранялось в течение 1 года, а в контрольной группе – снижение в течение первых 3 месяцев с последующим возвратом к исходным значениям.

**Заключение.** Применение композиции мурамилпептидов у пациентов с агрессивным пародонтитом повышает клиническую эффективность комплексного лечения и вызывает изменения субпопуляционного состава лимфоцитов, совокупность которых можно трактовать как стимуляцию противомикробной иммунной защиты.

**Ключевые слова:** агрессивный пародонтит; композиция мурамилпептидов; Полимурамил; индекс Mühlemann; лейкоциты; лимфоциты; субпопуляции лимфоцитов

**Для цитирования:** Фоменко Е.В., Грудянов А.И., Калюжин О.В., Солонин С.А., Кашолкина Е.А., Годков М.А. Влияние композиции мурамилпептидов на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с агрессивным пародонтитом. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12): 869-875

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-869-875>

EDN: NQYDOB

**Для корреспонденции:** Фоменко Е.В., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы пародонтологии ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: efomenko88@mail.ru

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

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

Поступила 21.09.2025  
Принята к печати 15.11.2025  
Опубликовано 01.12.2025

Fomenko E.V.<sup>1</sup>, Grudyanov A.I.<sup>1</sup>, Kalyuzhin O.V.<sup>2</sup>, Solonin S.A.<sup>3</sup>, Kasholkina E.A.<sup>3</sup>, Godkov M.A.<sup>3</sup>

## THE INFLUENCE OF A MURAMYL PEPTIDE COMPOSITION ON THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH AGGRESSIVE PERIODONTITIS

<sup>1</sup> Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, 119021, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119048, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

*The aim of the study is to determine the effect of muramyl peptides composition on the dynamics of leukocytes, lymphocytes and*



subpopulation composition of lymphocytes in peripheral blood during the complex treatment of patients with aggressive periodontitis. **Materials and methods.** 76 patients with aggressive periodontitis aged 20–36 years were randomized into two groups: the main and control. All patients received local antibacterial therapy as part of the complex conservative treatment. Patients of the main group were additionally administered an immunomodulator based on three muramyl peptides of gram-negative bacteria (Polymuramyl) at a dose of 200 µg intramuscularly daily for 5 days. During 12 months after the completion of treatment, the dynamics of the Mühlemann bleeding index, the content of leukocytes and lymphocytes, as well as the subpopulation composition of lymphocytes in the blood were evaluated by flow cytometry.

**Results.** In both groups, treatment caused a persistent (up to 12 months) decrease in the Mühlemann index, which was more pronounced in patients who received the immunomodulator. The number of leukocytes, lymphocytes, CD3-CD16+CD56+<sup>+</sup>, CD3+ cells, and their subpopulations before and during 1 year after treatment in most patients fluctuated within the reference values of the conditional norm; however, in the main group, the absolute number of lymphocytes and their CD3+<sup>+</sup>, CD3+CD4+<sup>+</sup>, and CD3-CD16+CD56+ subpopulations steadily increased, while in the control group, it decreased. No differences were found between the groups in terms of the number of CD3+CD8+ cells during the entire follow-up period. The median absolute number of CD19+ cells before treatment was near the upper limit of the reference range in both groups; after treatment, the main group showed an increase in their number that persisted for 1 year, while the control group showed a decrease during the first 3 months, followed by a return to the initial values. **Conclusion.** The use of muramyl peptides composition in patients with aggressive periodontitis increases the clinical effectiveness of complex treatment and causes changes in the subpopulation composition of lymphocytes, which can be interpreted as stimulation of anti-infective immune protection.

**Key words:** aggressive periodontitis; muramyl peptides composition; Polymuramyl; Mühlemann index; leukocytes; lymphocytes; lymphocyte subpopulations

**For citation:** Fomenko E.V., Grudyanov A.I., Kalyuzhin O.V., Godkov M.A., Solonin S.A., Kasholkina E.A. The influence of a muramyl peptide composition on the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with aggressive periodontitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 869–875 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-869-875>  
EDN: NQYDOB

**For correspondence:** Fomenko E.V., Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Periodontology Group at the Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: efomenko88@mail.ru

#### Information about authors:

Fomenko E.V., <https://orcid.org/0000-0003-4747-8039>;  
Grudyanov A.I., <https://orcid.org/0000-0003-3818-9307>;  
Kalyuzhin O.V., <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>;  
Solonin S.A., <https://orcid.org/0000-0002-4379-6243>;  
Kasholkina E.A., <https://orcid.org/0000-0002-9395-7578>;  
Godkov M.A., <https://orcid.org/0000-0001-9612-6705>.

**Acknowledgment.** The research was supported by RSF (project No. 24-25-20072).

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

Received 21.09.2025  
Accepted 15.11.2025  
Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Агрессивная форма пародонтита – это наиболее тяжелая форма воспалительно-деструктивных поражений пародонта, хроническое заболевание, вызванное взаимодействием биопленки бактериального налета и иммунных реакций хозяина в тканях пародонта, наблюдается у молодых людей в возрасте 17–36 лет и проявляется частыми обострениями воспалительного процесса и стремительной резорбцией кости альвеолярного отростка (части) челюстей [1]. Это заболевание отличается крайне неблагоприятным прогнозом. Повреждение тканей пародонта происходит в том случае, когда патогенное воздействие бактерий и других этиологических факторов превосходит их защитные механизмы, что приводит к формированию местного тканевого ответа. Интенсивность и качество местных и системных иммунологических реакций организма человека определяют выраженность и особенности клинических проявлений, течение воспалительных заболеваний пародонта, а также влияют на эффективность лечебных вмешательств.

Системное иммуномодулирующее лечение продолжает оставаться активно изучаемым подходом в лече-

нии агрессивного пародонтита, особенно в контексте «прогностической, профилактической и персонализированной» пародонтологии [1]. Одним из инструментов управления системой врожденного иммунитета при пародонтите могут быть иммуномодуляторы микробного происхождения, так как они содержат микроб-ассоциированные молекулярные паттерны (MAMPs), распознавание которых специализированными рецепторами клеток врожденного иммунитета ведет к активации клеточного иммунитета и нормализации клинической картины. Иммуномодулирующий препарат на основе композиции трех мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий является агонистом внутриклеточных рецепторов NOD2 и NOD1 моноцитов и макрофагов [2] и может быть использован в комплексном лечении агрессивной формы пародонтита [3].

**ЦЕЛЬЮ** нашего исследования является изучение влияния применения композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий в комплексном консервативном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита на динамику содержания лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови.

Таблица 1

Влияние композиции мурамилпептидов на динамику индекса кровоточивости десны Mühlemann у пациентов с агрессивной формой пародонтита

Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p)
	Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил) (n=36)		Контрольная группа (стандартное лечение) (n=40)		
	Индекс Mühlemann (баллы)	Значимость различий с показателями до лечения (p)	Индекс Mühlemann (баллы)	Значимость различий с показателями до лечения (p)	
до лечения	2,8 [2,4; 3,0]	—	3,0 [2,4; 3,0]	—	0,428
7 суток	0,3 [0,0; 0,5]	<0,001	1,0 [0,8; 1,3]	<0,001	<0,001
21 день	0,2 [0,0; 0,3]	<0,001	0,8 [0,5; 1,0]	<0,001	<0,001
3 мес.	0,1 [0,0; 0,2]	<0,001	1,0 [0,8; 1,1]	<0,001	<0,001
6 мес.	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001	1,0 [1,0; 1,4]	<0,001	<0,001
9 мес.	1,0 [0,7; 1,7]	<0,001	2,0 [1,5; 2,1]	<0,001	<0,001
12 мес.	0,3 [0,0; 0,6]	<0,001	1,0 [0,6; 1,1]	<0,001	<0,001

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 76 пациентов в возрасте от 20 до 36 лет с агрессивной формой пародонтита средней степени без соматических заболеваний в анамнезе.

Все пациенты письменно подтвердили информированное добровольное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критериями невключения и исключения пациентов из исследования были: наличие острых или находящихся в стадии обострения хронических инфекционных заболеваний (включая СПИД, гепатит В и С, сифилис, туберкулез); сахарный диабет; аутоиммунные заболевания; онкологические заболевания; сердечно-сосудистые заболевания; заболевания крови и кроветворных органов; длительная гормональная терапия кортикостероидами; беременность и кормление грудью; психические заболевания; отягощенный аллергологический анамнез.

76 пациентов с диагнозом «Агрессивная форма пародонтита {K.05.5}» рандомизированы в две группы в зависимости от вида лечения: основную и контрольную. Пациентам обеих групп в рамках комплексной консервативной терапии проводили местную антибактериальную терапию, осуществляли процедуры по профессиональной гигиене рта, проводили кюретаж пародонтальных карманов. Кроме того, пациентам основной группы назначали внутримышечные инъекции препарата на основе трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий (Полимурамил, регистрационный номер ЛП-002069, ООО «Корус Фарм», Россия) по схеме: 5 внутримышечных инъекций в дозе 200 мкг в течение 5 дней, 1 инъекция в день. Клиническое состояние тканей пародонта оценивали с помощью индекса кровоточивости десны Mühlemann (Mühlemann H.R., 1971) в модификации Коуэлл (Cowell I., 1975). Для определения состава лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляционного состава лимфоцитов в сыворотке крови применяли метод лазерной проточной цитофлуориметрии на цитометре "FacsCanto II" ("Becton Dickinson"). (Канада).

Взятие крови для лабораторного исследования абсолютного и относительного содержания лимфоцитов в периферической крови производили строго натощак (в период с 8.00 до 11.00) венопункцией локтевой вены, не менее 10 мл. Пробирки с сывороткой крови немедленно после забора доставляли в лабораторию клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». Исследования иммунофенотипирования субпопуляций лимфоцитов проводили с использованием моноклональных антител CD45-PerCP, CD3-FITC, CD4-APC, CD8-PE, CD16+56-PE, CD19-APC "IO Test" ("Beckman Coulter"). Использовали готовые протоколы исследований, включающие логическую последовательность графиков для определения субпопуляционного состава лимфоцитов (Т-, В-, НК-лимфоцитов).

**Статистический анализ.** Статистический ана-

лиз данных в настоящем исследовании выполнялся с использованием программных продуктов XLSTAT и STATISTICA версии 12.0.

Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах проводили с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки различий между контрольной и основной группами применяли критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test, two-tailed). Для выявления различий на разных этапах лечения использовали критерий Уилкоксона (Wilcoxon matched-pairs signed rank test, two-tailed) для парных сравнений. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Количественные данные представляли в формате Me [Q1; Q3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значения индекса кровоточивости десны Mühlemann до лечения составляли 2,8 [2,4; 3,0] балла в основной группе и 3,0 [2,4; 3,0] балла в контрольной, при этом статистически значимых различий между группами не выявлено. После проведения местной антимикробной терапии и снижения микробной нагрузки через 7 суток наблюдалось значительное снижение индекса кровоточивости: в основной группе – до 0,3 [0,0; 0,5] баллов, в контрольной – до 1,0 [0,8; 1,3] балла (табл. 1). Низкие значения индекса сохранялись на протяжении всего периода наблюдения до 6 месяцев включительно; к 9-му месяцу отмечалось увеличение индекса кровоточивости, однако он не достигал исходных значений. Повторное местное антимикробное лечение через 9 месяцев вызвало снижение индекса, выявляемое на 12 месяцев наблюдения до показателей, сопоставимых с результатами после первого курса терапии. На всех этапах лечения динамика снижения индекса кровоточивости в основной группе была более интенсивной, чем в контрольной группе [2], что указывает на более выраженный терапевтический эффект при применении бактериального иммуномодулятора, известного как агонист NOD1/NOD2-рецепторов [3].

При иммунофенотипировании лимфоцитов в венозной крови пациентов с агрессивным пародонтитом до лечения мы не выявили существенных отклонений от референсных значений условной нормы. Однако характер динамики содержания субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови пациентов основной и контрольной групп на разных этапах лечения различался (табл. 2).

Абсолютное количество лимфоцитов в основной группе варьировало в пределах референсных значений и возросло через 21 день на 8 % и не изменилось в течение 1 года. Относительное содержание лимфоцитов в основной группе увеличилось через 7 суток на 3 %, после чего вернулось к исходному уровню и оставалось таким 12 месяцев. В контрольной группе значимых колебаний относительного содержания лимфоцитов не зафиксировали.

Анализ абсолютных значений количества  $CD3^{+}$ -

лимфоцитов показал статистически значимое увеличение в основной группе на всех сроках наблюдения (показатель до лечения был ниже границы референсных значений – 64,000 [61,500; 65,050]), в то время как в контрольной группе отмечалось снижение количества этих клеток (табл. 3). В противоположность этому, в контрольной группе отмечено снижение содержания  $CD3^{+}$ -лимфоцитов на 7-е сутки, с дальнейшей тенденцией к уменьшению.

В основной группе абсолютное количество Т-хелперов/регуляторов ( $CD3^{+}CD4^{+}$ -клеток) возрастало на 16 % на 7-й день и сохранялось на этом уровне на протяжении 12 месяцев (табл. 4). В контрольной группе, наоборот, происходило стойкое снижение абсолютного и относительного количества этих клеток.

Таким образом, результаты демонстрируют значительное увеличение содержания и поддержание на высоком уровне популяции  $CD3^{+}CD4^{+}$ -лимфоцитов,

Таблица 2

Влияние применения композиции мурамилпептидов в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита на динамику содержания лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови

Показатель	Референсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p), кр. Mann-Whitney
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил) (n = 36)		Контрольная группа (стандартное лечение) (n = 40)		
			Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	
Лейкоциты, $\times 10^9$ клеток/л	4-10	до лечения	8,100 [6,900; 8,790]	—	8,100 [5,935; 8,885]	—	0,719
		7 суток	7,950 [7,030; 8,800]	0,050	8,100 [5,850; 8,940]	0,114	0,476
		21 день	7,995 [7,150; 9,000]	<b>0,038</b>	8,000 [6,005; 8,965]	0,260	0,438
		3 мес.	8,125 [7,050; 8,765]	0,068	8,200 [5,995; 9,045]	0,899	0,662
		6 мес.	8,050 [7,000; 8,800]	<b>0,019</b>	8,200 [6,000; 9,000]	0,821	0,700
		9 мес.	8,100 [7,000; 8,725]	0,200	8,250 [6,150; 9,000]	0,323	0,872
		12 мес.	8,000 [7,000; 8,750]	0,184	8,200 [6,100; 9,300]	0,880	0,731
Лимфоциты, %	20-40	до лечения	32,950 [26,450; 37,650]	—	31,500 [25,450; 36,300]	—	0,880
		7 суток	34,000 [29,400; 37,500]	<b>&lt;0,0001</b>	31,500 [24,000; 35,800]	<b>0,001</b>	<b>0,014</b>
		21 день	34,000 [27,300; 37,900]	<b>&lt;0,0001</b>	32,350 [24,750; 35,000]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,001</b>
		3 мес.	33,000 [25,800; 35,800]	<b>&lt;0,0001</b>	32,900 [25,250; 35,250]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,002</b>
		6 мес.	33,000 [25,650; 35,800]	<b>&lt;0,0001</b>	32,650 [24,650; 35,250]	<b>0,001</b>	<b>0,006</b>
		9 мес.	33,000 [26,300; 35,750]	<b>&lt;0,0001</b>	32,500 [24,750; 35,600]	<b>0,001</b>	<b>0,012</b>
		12 мес.	33,000 [25,500; 35,250]	<b>&lt;0,0001</b>	32,500 [24,650; 35,300]	<b>0,0002</b>	<b>0,011</b>
Лимфоциты, $\times 10^9$ клеток/л	1,0 – 4,8	до лечения	2,206 [1,950; 2,473]	—	2,202 [1,624; 2,490]	—	0,905
		7 суток	2,372 [2,186; 2,643]	<b>&lt;0,001</b>	2,184 [1,600; 2,486]	<b>0,001</b>	<b>0,014</b>
		21 день	2,400 [2,200; 2,700]	<b>&lt;0,001</b>	2,091 [1,620; 2,431]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
		3 мес.	2,400 [2,200; 2,555]	<b>&lt;0,001</b>	2,125 [1,620; 2,391]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
		6 мес.	2,400 [2,200; 2,650]	<b>&lt;0,001</b>	2,200 [1,650; 2,450]	<b>0,002</b>	<b>0,006</b>
		9 мес.	2,400 [2,180; 2,596]	<b>&lt;0,001</b>	2,194 [1,646; 2,474]	<b>0,006</b>	<b>0,014</b>
		12 мес.	2,400 [2,200; 2,600]	<b>&lt;0,001</b>	2,200 [1,650; 2,400]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,011</b>

Таблица 3

Влияние применения композиции мурамилпептидов в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита на динамику содержания  $CD3^{+}$ -клеток в периферической крови

Показатель	Референсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p), кр. Mann-Whitney
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил), n=36		Контрольная группа (стандартное лечение), n=40		
			Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	
CD3 <sup>+</sup> -клетки (Т-лимфоциты), ×10 <sup>9</sup> клеток/л	1,0 – 1,67	До лечения	1,445 [1,270; 1,573]	-	1,511 [1,107; 1,686]	-	0,363
		7 суток	1,556 [1,423; 1,710]	<0,0001	1,443 [1,070; 1,635]	<0,0001	0,048
		21 день	1,594 [1,419; 1,732]	<0,0001	1,393 [1,081; 1,629]	<0,0001	0,002
		3 мес	1,577 [1,463; 1,703]	<0,0001	1,404 [1,084; 1,611]	<0,0001	0,004
		6 мес	1,570 [1,390; 1,700]	<0,0001	1,405 [1,145; 1,635]	<0,0001	0,013
		9 мес	1,572 [1,383; 1,687]	<0,0001	1,423 [1,077; 1,615]	<0,0001	0,019
		12 мес	1,560 [1,370; 1,675]	<0,0001	1,410 [1,080; 1,590]	<0,0001	0,017



которая представлена главным образом Т-хелперами, в основной группе, что можно трактовать как стойкая активизация адаптивных иммунных реакций под влиянием композиции мурамилпептидов.

Иммунорегуляторный индекс (отношение  $CD4^+$ / $CD8^+$ -субпопуляций лимфоцитов) отражает баланс Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток и при всей своей условности признается большинством экспертов важным показателем иммунного статуса и регуляции клеточного иммунитета. В основной группе (в отличие от контрольной группы) наблюдалось статистически значимое и стойкое повышение этого индекса (табл.5), что отражает повышение активности и преобладание Т-хелперного звена иммунитета.

Естественные киллеры (NK) ( $CD3^-CD16^+CD56^+$ -клетки) являются важным компонентом врожденной иммунной защиты [4]. Анализ их абсолютного числа показал увеличение с  $0,213 [0,180; 0,256] \times 10^9$  клеток/л на 7-й день, с сохранением повышенных значений на 21-й день:  $0,282 [0,264; 0,347] \times 10^9$  клеток/л. В течение 3 месяцев число NK-клеток уменьшилось и составило  $0,247 [0,220; 0,298] \times 10^9$  клеток/л (табл. 6). Наблюдалось некоторое снижение показателя на 6-й месяц

( $0,177 [0,140; 0,206] \times 10^9$  клеток/л), а к 9-му месяцу показатель вновь составил  $0,212 [0,180; 0,256] \times 10^9$  клеток/л.

Межгрупповые различия в абсолютных показателях NK-клеток были статистически значимы на ранних этапах наблюдения (7-й и 21-й дни). Полученные данные демонстрируют увеличение количества NK-клеток в основной группе под воздействием препарата на основе композиции трех мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий на ранних сроках наблюдения с последующей стабилизацией их показателей на уровне, близком к исходному. В контрольной группе динамика была менее выраженной и характеризовалась отсутствием изменений в числе NK-клеток [5].

Динамика числа В-лимфоцитов ( $CD19^+$ -клеток) в периферической крови у пациентов основной и контрольной групп также характеризовалась существенными различиями, отражающими влияние агониста NOD1/NOD2 на показатели адаптивного гуморального иммунитета (табл.7).

В основной группе абсолютное количество В-лимфоцитов возрастало на 21-й день в 1,18 раза и оставалось повышенным в течение 6 месяцев. В контрольной группе изменений практически не выявили.

Таблица 4

Влияние применения композиции мурамилпептидов в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита на динамику содержания  $CD3^+ CD4^+$ -клеток в периферической крови

Показатель	Референсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p), кр. Mann-Whitney
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил), n=36		Контрольная группа (стандартное лечение), n=40		
			Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> -клетки (Т-хелперы/регуляторы), ×10 <sup>9</sup> клеток/л	0,4 – 1,1	До лечения	0,688 [0,518; 0,868]	—	0,732 [0,444; 0,989]	—	0,572
		7 суток	0,825 [0,733; 0,998]	<0,0001	0,686 [0,409; 0,930]	0,009	0,022
		21 день	0,851 [0,765; 1,028]	<0,0001	0,693 [0,417; 0,873]	0,0003	0,003
		3 мес	0,856 [0,744; 1,007]	<0,0001	0,659 [0,394; 0,880]	0,0002	0,004
		6 мес	0,836 [0,751; 0,970]	<0,0001	0,684 [0,398; 0,919]	0,003	0,013
		9 мес	0,831 [0,737; 0,970]	<0,0001	0,684 [0,405; 0,916]	0,004	0,029
		12 мес	0,818 [0,722; 0,968]	<0,0001	0,680 [0,405; 0,929]	0,0003	0,018

Таблица 5

Влияние применения композиции мурамилпептидов в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита на динамику содержания  $CD3^+ CD8^+$ -клеток и иммунорегуляторного индекса

Показатель	Референсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p), кр. Mann-Whitney
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил), n=36		Контрольная группа (стандартное лечение), n=40		
			Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> -клетки (цитотоксические Т-лимфоциты), ×10 <sup>9</sup> клеток/л	0,109 – 0,897	До лечения	0,498 [0,396; 0,606]	—	0,512 [0,362; 0,640]	—	0,847
		7 суток	0,521 [0,432; 0,621]	0,089	0,475 [0,342; 0,615]	<b>0,039</b>	0,163
		21 день	0,521 [0,431; 0,618]	0,336	0,475 [0,329; 0,598]	<b>0,019</b>	0,145
		3 мес	0,495 [0,449; 0,588]	0,507	0,461 [0,352; 0,598]	0,076	0,275
		6 мес	0,519 [0,443; 0,623]	0,159	0,479 [0,366; 0,604]	0,827	0,250
		9 мес	0,517 [0,432; 0,607]	0,329	0,480 [0,352; 0,604]	0,510	0,320
		12 мес	0,515 [0,437; 0,600]	0,329	0,479 [0,365; 0,596]	0,389	0,326
Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8	1,4 – 2,1	До лечения	1,396 [0,992; 1,631]	—	1,362 [1,071; 1,809]	—	0,603
		7 суток	1,590 [1,212; 1,871]	<b>&lt;0,001</b>	1,405 [1,002; 1,769]	0,525	0,113
		21 день	1,615 [1,355; 1,970]	<b>&lt;0,001</b>	1,336 [1,087; 1,720]	0,336	<b>0,032</b>
		3 мес	1,652 [1,281; 2,050]	<b>&lt;0,001</b>	1,346 [1,055; 1,784]	0,276	0,023
		6 мес	1,600 [1,275; 2,000]	<b>&lt;0,001</b>	1,300 [1,000; 1,800]	0,368	0,084
		9 мес	1,519 [1,241; 2,000]	<b>&lt;0,001</b>	1,319 [1,031; 1,615]	0,074	0,074
		12 мес	1,534 [1,230; 1,998]	<b>&lt;0,001</b>	1,300 [1,000; 1,700]	0,060	0,038

На протяжении всего периода наблюдения выявлены статистически значимые различия между группами в динамике как процентного содержания, так и абсолютного числа В-лимфоцитов, что свидетельствует о существенных изменениях в реакциях гуморального иммунитета под воздействием бактериального иммуностимулятора. Устойчивое повышение уровня CD19<sup>+</sup>-клеток в основной группе отражает активацию адаптивного иммунного ответа, в то время как в контрольной группе наблюдалась тенденция к снижению или сохранению более низких значений этого показателя.

В настоящее время в отечественной и зарубежной пародонтологии продолжается научный поиск различных иммуотропных методов лечения пародонтита, но местное иммунное воздействие на ткани пародонта по-прежнему является основным путем лечения. А.В. Шумский еще в 2005 году отмечал (и это остается актуальным в настоящее время), что коррекция иммунных расстройств при пародонтите, хотя и представляется важной, но, к сожалению, остается практически не разработанный методикой лечения. Новые технологии, применяемые в комплексном лечении агрессивных форм пародонтита, направлены на восстановление гомеостаза в тканях пародонта, но результат многолетних наблюдений убеждает в необходимости воздействия на иммунологическую реактивность организма в целом. Результаты нашего

исследования согласуются с данными А.В. Шумского, который выявил, что иммуномодулятор Галавит восстанавливает пониженную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, нормализует содержание Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и НК-клеток в периферической крови. В то же время другие исследователи в результате комплексной терапии пациентов с пародонтитом с использованием иммуномодулятора полиоксидония не выявили изменений периферической крови [7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании установлено повышение клинической эффективности комплексного консервативного лечения агрессивного пародонтита за счет применения иммуномодулятора на основе трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий, что подтверждалось статистически значимыми межгрупповыми различиями индекса кровоточивости десен Mühlemann в динамике.

При этом применение бактериального иммуностимулятора в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита вызывало стойкое увеличение в периферической крови абсолютного и относительного содержания лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>-клеток), Т-хелперов/регуляторов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-клеток), В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>-клеток),

Таблица 6

Влияние применения композиции мурамилпептидов в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита на динамику содержания НК-клеток в периферической крови

Показатель	Референсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p), кр. Mann-Whitney
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил), n = 36		Контрольная группа (стандартное лечение), n = 40		
			Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	
НК-клетки CD3-CD16+CD56+, 10 <sup>9</sup> /л	0,024–0,406	До лечения	0,213 [0,180; 0,256]	—	0,244 [0,129; 0,288]	—	0,679
		7 суток	0,281 [0,251; 0,340]	<0,0001	0,215 [0,122; 0,311]	0,199	0,0002
		21 день	0,282 [0,264; 0,347]	<0,0001	0,212 [0,126; 0,282]	0,167	<0,0001
		3 мес	0,247 [0,220; 0,298]	0,011	0,213 [0,134; 0,297]	0,168	0,012
		6 мес	0,177 [0,140; 0,206]	0,004	0,158 [0,102; 0,197]	<0,0001	0,148
		9 мес	0,212 [0,180; 0,256]	0,999	0,244 [0,127; 0,288]	0,965	0,753
		12 мес	0,279 [0,244; 0,322]	<0,0001	0,215 [0,111; 0,311]	0,199	0,001

Таблица 7

Влияние применения композиции мурамилпептидов в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита на динамику содержания CD19<sup>+</sup>-клеток в периферической крови

Показатель	Рефе-ренсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p), кр. Mann-Whitney
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил) , n = 36		Контрольная группа (стандартное лечение), n = 40		
			Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wil-coxon	Me [Q1; Q3]	Значимость различий с по-казателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	
CD19 <sup>+</sup> -клетки (В-лимфоциты), ×10 <sup>9</sup> клеток/л	0,15 – 0,24	До лечения	0,252 [0,203; 0,300]	–	0,230 [0,192; 0,320]	–	0,592
		7 суток	0,298 [0,265; 0,349]	<0,0001	0,213 [0,174; 0,282]	0,016	0,001
		21 день	0,352 [0,307; 0,406]	<0,0001	0,208 [0,170; 0,298]	0,004	<0,001
		3 мес	0,324 [0,267; 0,387]	<0,0001	0,219 [0,178; 0,285]	0,070	<0,001
		6 мес	0,312 [0,264; 0,354]	<0,0001	0,227 [0,195; 0,304]	0,070	0,001
		9 мес	0,307 [0,263; 0,357]	<0,0001	0,228 [0,194; 0,288]	0,219	0,002
		12 мес	0,289 [0,255; 0,353]	<0,0001	0,232 [0,191; 0,298]	0,125	0,003

временное (в течение 21 суток) увеличение НК-клеток (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-клеток).

При применении композиции мурамилпептидов также установлен выраженный и устойчивый сдвиг иммунорегуляторного индекса в сторону увеличения в основной группе пациентов, что отражает повышение активности и преобладание Т-хелперного звена иммунитета.

Обращает на себя внимание стойкость клинического действия и иммунологических сдвигов, вызванных бактериальным иммуномодулятором, которую можно объяснить репрограммированием костномозговых лимфоидных клеток-предшественников в рамках концепции тренированного иммунитета [8].

Таким образом, применение композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий у больных агрессивной формой пародонтита не только повышало эффективность комплексного лечения, но и вызывало ряд устойчивых изменений системных показателей врожденного и адаптивного иммунитета, совокупность которых указывает на стимуляцию противoinфекционной иммунной защиты.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Л.А., Гуревич К.Г., Теблосова Л.М. Распространенность, тяжесть, история заболевания пародонта. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2010; 18 (3):135-8.
2. Калюжин О. В., Летьева О. И., Зиганшин О. Р., Маркеева Д. А., Блохина Ю. В., Феденко Е. С., Попилук С. Ф. Композиция трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий в иммунотерапии хронической пиодермии. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (6): 1187-96.
3. Грудянов А.И., Фоменко Е.В., Калюжин О.В. Клиническая эффективность иммуномодулирующего препарата на основе композиции мурамилпептидов при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. *Стоматология*. 2020; 99(6): 24-7. DOI: 10.17116/stomat20209906124.
4. Bjorgen J.C., Dick J.K., Cromarty R., Hart G.T., Rhein J. NK cell subsets and dysfunction during viral infection: a new avenue for therapeutics? *Front. Immunol.* 2023; 14:1267774. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1267774.
5. Gaudilliere D.K., Culos A., Djebali K., Tsai A.S., Ganio E.A., Choi W.M. et al. Systemic immunologic consequences of chronic periodontitis. *J. Dent. Res.* 2019 Aug; 98(9):985-93. DOI: 10.1177/0022034519857714.
6. Шумский А.В. Иммунопатогенетический подход в лечении воспалительных заболеваний полости рта. *Пародонтология*. 2005; 37 (4):12-5.
7. Сашкина Т.И., Порядин Г.В., Рунова Г.С. и др. Применение иммуномодулятора для коррекции воспалительного процесса в тканях пародонта у больных с хроническим генерализованным пародонтитом. *Российская стоматология*. 2016; 9(3):38-41.
8. Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов. *Российский аллергологический журнал*. 2015; (4):45-51. [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_24223227\\_96154458.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_24223227_96154458.pdf).



## REFERENCES

1. Dmitrieva L.A., Gurevich K.G., Teblova L.M. Prevalence, severity, and history of periodontal disease. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2010; 18 (3): 135-8. (in Russian)

2. Kalyuzhin O.V., Letyaeva O. I., Ziganshin O.R., Markeeva D.A., Bloxina Yu.V., Fedenko E. S., Popilyuk S.F. Composition of three muramyl peptides from gram-negative bacteria in the immunotherapy of chronic pyoderma. *Meditinskaya immunologiya*. 2019; 21 (6): 1187-96. (in Russian)
3. Grudyanov A.I., Fomenko E.V., Kalyuzhin O.V. Clinical effectiveness of an immunomodulatory drug based on a muramylpeptide composition in the treatment of patients with chronic generalized periodontitis. *Stomatologiya*. 2020; 99(6):24-7. DOI: 10.17116/stomat20209906124. (in Russian)
4. Bjorgen J.C., Dick J.K., Cromarty R., Hart G.T., Rhein J. NK cell subsets and dysfunction during viral infection: a new avenue for therapeutics? *Front. Immunol.* 2023; 14:1267774. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1267774.
5. Gaudilliere D.K., Culos A., Djebali K., Tsai A.S., Ganio E.A., Choi W.M. et al. Systemic immunologic consequences of chronic periodontitis. *J. Dent. Res.* 2019 Aug; 98(9):985-93. DOI: 10.1177/0022034519857714.
6. Shumskiy A.V. Immunopathogenetic approach in the treatment of inflammatory oral diseases. *Parodontologiya*. 2005; 37 (4): 12-5. (in Russian)
7. Sashkina T.I., Poryadin G.V., Runova G.S. et al. The application of an immunomodulator for the correction of the inflammatory process in periodontal tissues of the patients presenting with chronic generalized periodontitis. *Rossiyskaya stomatologiya*. 2016; 9(3):38-41. DOI: 10.17116/rossstomat20169338-41. (in Russian)
8. Kalyuzhin O.V. The trained immunity phenomenon and mechanisms of action of non-specific immunomodifiers. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal*. 2015; (4):45-51. h (in Russian)



## КЛИНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



<https://elibrary.ru/nyszjr>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Урбан Ю.Н.<sup>1</sup>, Егорова Е.А.<sup>1</sup>, Гречишникова О.Г.<sup>1</sup>, Байракова А.Л.<sup>1</sup>,  
Афанасьев С.С.<sup>1</sup>, Миронов А.Ю.<sup>1</sup>, Воропаева Е.А.<sup>1</sup>

### СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ АЛГОРИТМА СЕРОТИПИРОВАНИЯ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* МЕТОДОМ МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ

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

**Цель работы.** Усовершенствование протокола определения серотиповой принадлежности *Streptococcus pneumoniae* с использованием комплекса методов мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (М-ПЦР-РВ) и мультиплексной ПЦР (М-ПЦР) с электрофоретической визуализацией продуктов амплификации.

**Материалы и методы.** Проанализирована коллекция из 195 проб ликвора, отобранных у пациентов возрастной категории до 5 лет с клинически подтвержденным диагнозом пневмококкового менингита. Верификацию присутствия ДНК *S. pneumoniae* осуществляли методом ПЦР-РВ (ген-мишень *lytA*). Определение серотипа проводили по двухуровневому алгоритму: начальная стадия включала 7 последовательных реакций М-ПЦР-РВ, на следующей стадии использовали усовершенствованный протокол М-ПЦР с анализом результатов методом электрофореза в агарозном геле (4 этапа).

**Результаты.** Разработанный алгоритм позволил снизить общее количество проводимых ПЦР-реакций с 16 до 11 и сократить продолжительность анализа на 22 % (до 18 час). Серотиповая идентификация успешно проведена для 78 % (152/195) исследованных образцов ликвора. Представленная схема обеспечивает детекцию всех серотипов, включенных в состав вакцин ПКВ13 и ПКВ20.

**Заключение.** Модифицированный протокол серотипирования *S. pneumoniae* способствует оптимизации лабораторного мониторинга посредством снижения временных и трудовых затрат при сохранении высокой точности идентификации эпидемиологически значимых серотипов, что имеет ключевое значение для эффективного эпидемиологического надзора в условиях широкого применения пневмококковых вакцин.

**Ключевые слова:** *Streptococcus pneumoniae*; серотипирование; полимеразная цепная реакция; пневмококковая инфекция; ПКВ13; ПКВ20

**Для цитирования:** Урбан Ю.Н., Егорова Е.А., Гречишникова О.Г., Байракова А.Л., Афанасьев С.С., Миронов А.Ю., Воропаева Е.А. Совершенствование алгоритма серотипирования *Streptococcus pneumoniae* методом мультиплексной полимеразной цепной реакции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(12): 876-879  
DOI:https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-876-879  
EDN: NYSZJR

**Для корреспонденции:** Воропаева Елена Александровна, д-р. биол. наук, доцент, заместитель директора по медицинской биотехнологии ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, e-mail: anaerob.lab@mail.ru

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

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

Поступила	15.09.2025
Принята к печати	18.11.2025
Опубликовано	01.12.2025

Urban Yu.N.<sup>1</sup>, Egorova E.A.<sup>1</sup>, Grechishnikova O.G.<sup>1</sup>, Bayrakova A.L.<sup>1</sup>, Afanasiev S.S.<sup>1</sup>, Mironov A.Yu.<sup>1</sup>, Voropaeva E.A.<sup>1</sup>

### REFINING THE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* SEROTYPING PROTOCOL WITH MULTIPLEX PCR

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

**The aim of the study:** to refine a protocol for serotype detection in *Streptococcus pneumoniae* by integrating multiplex real-time polymerase chain reaction (mqPCR) with conventional multiplex PCR (electrophoretic visualization).

**Materials and methods:** We analysed 195 cerebrospinal fluid specimens from patients under five years of age with confirmed pneumococcal meningitis. *S. pneumoniae* detection was performed using real-time PCR targeting *lytA* gene. Serotyping employed a two-tier approach: an initial stage of seven sequential mqPCR assays, followed by an optimised multiplex PCR protocol with agarose gel electrophoresis (four stages).

**Results.** The refined algorithm reduced the required number of PCR assays from 16 to 11 and decreased processing time by 22% (to 18 hours). Serotype identification was achieved for 78% (152/195) of cerebrospinal fluid specimens. The presented scheme detects all serotypes covered by both PCV13 and PCV20 vaccines.

**Conclusion.** The modified serotyping protocol for *S. pneumoniae* enhances laboratory surveillance efficiency by reducing processing time and labour requirements while maintaining high detection accuracy for epidemiologically relevant serotypes. This represents a significant advancement for effective epidemiological monitoring in widespread vaccination settings.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*; serotyping; polymerase chain reaction; pneumococcal infection; PCV13; PCV20

**For citation:** Urban Yu.N., Egorova E.A., Grechishnikova O.G., Bayrakova A.L., Afanasiev S.S., Mironov A.Yu., Voropaeva E.A. Refining the *Streptococcus pneumoniae* Serotyping Protocol with Multiplex PCR. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*

(*Russian Clinical Laboratory Diagnostics*). 2025; 70(12): 876-879  
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-876-879>  
EDN: NYSZJR

**For correspondence:** Elena A. Voropaeva, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Deputy Director for Medical Biotechnology, G. N. Gabrichesky Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: [anaerob.lab@mail.ru](mailto:anaerob.lab@mail.ru)

**Information about authors:**

Urban Yu.N.,	<a href="https://orcid.org/0000-0003-0189-3608">https://orcid.org/0000-0003-0189-3608</a> ;
Egorova E.A.,	<a href="https://orcid.org/0000-0003-1096-4324">https://orcid.org/0000-0003-1096-4324</a> ;
Grechishnikova O.G.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-0999-836X">https://orcid.org/0000-0002-0999-836X</a> ;
Bayrakova A.L.,	<a href="https://orcid.org/0000-0001-9289-0765">https://orcid.org/0000-0001-9289-0765</a> ;
Afanasiev S.S.,	<a href="https://orcid.org/0000-0001-6497-1795">https://orcid.org/0000-0001-6497-1795</a>
Mironov A.Yu.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-8544-5230">https://orcid.org/0000-0002-8544-5230</a> ;
Voropaeva E.A.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-0463-0136">https://orcid.org/0000-0002-0463-0136</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 15.09.2025

Accepted 18.12.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания, ассоциированные с *Streptococcus pneumoniae*, сохраняют статус одной из наиболее значимых проблем мирового здравоохранения, внося весомый вклад в общие показатели заболеваемости и смертности от бактериальных инфекций [1, 2, 3].

Наиболее действенной стратегией контроля данной инфекции признана иммунизация, в связи с чем Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) настоятельно рекомендует включение пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) в национальные календари профилактических прививок [3, 4]. Несмотря на выраженный положительный эффект от применения ПКВ, уровень заболеваемости пневмококковой инфекцией (ПИ) остается существенным, что обуславливает ее приоритетность для современных систем здравоохранения [5, 6]. Широкомасштабная вакцинация детей ПКВ способствует изменениям в серотиповом составе популяции *S. pneumoniae*, что проявляется в сокращении доли вакцинных серотипов при одновременном увеличении распространенности невакцинных штаммов [7].

В Российской Федерации использование пневмококковых конъюгированных вакцин с различным серотипным составом продолжается более полутора десятилетий (ПКВ7 лицензирована в 2009 г., ПКВ13 - в 2011 г.). С 2014 года ПКВ13, содержащая серотипы 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, введена в Национальный календарь профилактических прививок. В 2025 году в России зарегистрирована ПКВ20, расширившая охват за счет включения серотипов 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F [8].

В связи с этим, является необходимым внедрение системы постоянного микробиологического мониторинга серотипов циркулирующих штаммов *S. pneumoniae* и применение высокочувствительных, воспроизводимых и экономически целесообразных методов идентификации серотипов.

Особую актуальность приобретает анализ клинического материала, непригодного для выделения чистой культуры возбудителя. Для таких образцов единственным решением становится применение молекулярно-генетических методов, основанных на детекции ДНК

патогена, экстрагированной непосредственно из биологических жидкостей (ликвор, кровь). В литературе представлено несколько вариантов протоколов ПЦР для серотипирования пневмококков [9–11].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – оптимизация методики определения серотиповой принадлежности *S. pneumoniae* в клинических образцах на основе комплексного применения мультиплексной полимеразной цепной реакции в реальном времени (М-ПЦР-РВ) и мультиплексной ПЦР (М-ПЦР) с детекцией результатов методом электрофореза в агарозном геле.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – 195 образцов ликвора, полученных от пациентов возрастной группы до 5 лет с подтвержденным диагнозом пневмококкового менингита. Выделение ДНК из образцов ликвора проведено с помощью готового набора реактивов QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen, США). Выявление ДНК *S. pneumoniae* в образцах ликвора осуществлено методом ПЦР-РВ (ген-мишень *lytA*, кодирующий аутолизин) [4, 12]. Определение серотипов *S. pneumoniae* выполнено с помощью М-ПЦР-РВ и М-ПЦР. Последовательности использованных праймеров представлены в ряде работ [4, 13, 14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Принятый за основу, алгоритм серотипирования *S. pneumoniae* состоял из двух последовательных стадий. На первом этапе выполняли М-ПЦР-РВ, состоящую из 7 последовательных реакций: R1-R7 (рис. 1) [14].

Условия проведения всех реакций М-ПЦР-РВ универсальны:

Денатурация: 95° С – 10 мин (1 цикл);

Аmplификация: 50 циклов (95° С – 15 сек, 60° С – 1 мин);

Детекция флуоресценции: на стадии отжига (60° С).

Результат реакции считали положительным при значении порогового цикла (Ct) ≤ 40, отрицательным – при Ct > 50. Значения Ct в интервале 40–50 расценивали как неопределенные и требовали повторного тестирования.

Реакция R1 позволяет дифференцировать серотипы 14 и 19F, а также серогруппу 18. При отрицательном результате в реакции R1 производили переход к реакции R2 (серотипы 2, 5, 23F) и др.

В случае если на первом этапе не удавалось установить серотип *S. pneumoniae*, проводили второй этап - М-ПЦР. В ранее предложенной (исходной) схеме М-ПЦР использовано 9 мультиплексных реакций (рис. 2) [4].

Учитывая применение М-ПЦР-РВ на первом этапе и с целью минимизации времени анализа, нами предложена модификация протокола М-ПЦР. Вместо 9 исходных реакций разработана схема из 4 реакций, обеспечивающая сопоставимую специфичность и исключающая перекрестные реакции (табл. 1).

Условия постановки всех реакций М-ПЦР следующие:

Первичная денатурация: 94° С – 4 мин (1 цикл);

Циклы амплификации: 35 циклов (94° С – 45 сек, 56° С – 1 мин, 72° С – 2 мин);

Финальная элонгация: 72° С – 2 мин (1 цикл).

Амплифицированную ДНК детектировали при помощи электрофореза в агарозном геле (2 %).

Вторая стадия серотипирования включает последовательное проведение 4 реакций М-ПЦР (А–D). При отсутствии положительного сигнала в реакции А выполняли переход к реакции В и т. д.

Разработанный алгоритм серотипирования апробирован на коллекции образцов ликвора пациентов с пневмококковым менингитом. Из 195 проб, позитивных по видовому маркеру *lytA*, серотип или серогруппа, успешно установлены в 152 случаях (78 %) (рис. 3).

Таблица 1

Модифицированная схема серотипирования *S. pneumoniae* методом М-ПЦР

Реакция	Серотипы <i>S. pneumoniae</i>
A	8, 15B/C, 38/25F/25A, 35B
B	39, 10F/10C/33C, 35F/47F, 10A, 17F
C	23B, 35A/35C/42, 34, 9L/9N, 31
D	24B/24F, 21, 7C/7B/40, 20, 13

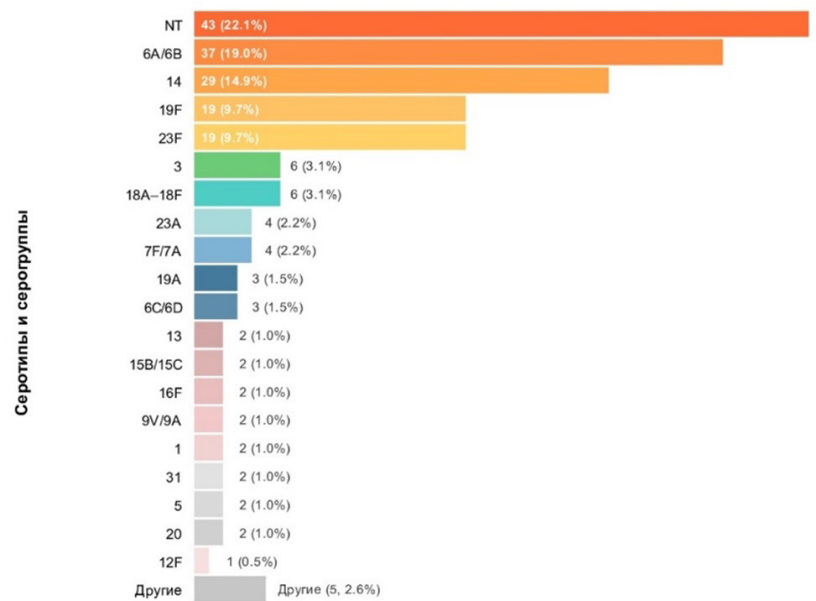


Рис. 3. Распределение серотипов *S. pneumoniae* в исследованных образцах ликвора (n=195).

**Примечание:** NT – серотип не установлен (Non-typable); другие серотипы: 11A/11D, 2, 22F/22A, 24A/24B/24F, 8 (по 1 изоляту)

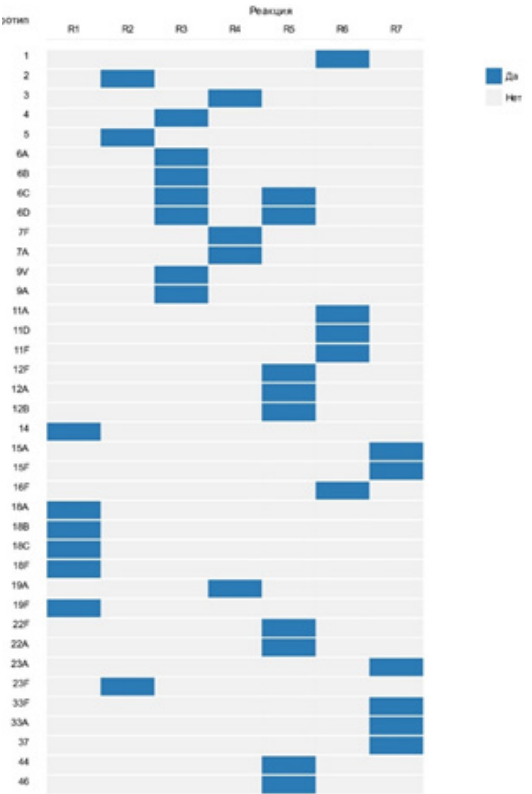


Рис. 1. Распределение серотипов *S. pneumoniae* в схеме М-ПЦР РВ (этап 1).

**Примечание:** серотипы, входящие в состав серогрупп (напр., 18C/18B/18A/18F), представлены отдельно; Серотипы 6C и 6D детектируются в двух реакциях (R3 и R5).



Рис. 2. Исходная схема серотипирования *S. pneumoniae* методом М-ПЦР [4].

**Примечание:** Реакция R9 проводится только при положительном результате для серогруппы 6A/6B/6C/6D в реакции R1.



Среди идентифицированных серотипов пневмококков доминировали 6А/6В, 14, 19F и 23F, суммарно составлявшие более половины исследованных образцов: 53,3 % (104/195). Доля серотипов пневмококков, входящих в ПКВ13, составила 66,7 % (130/195), в ПКВ20 – 69,2 % (135/195).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный двухэтапный алгоритм ПЦР-серотипирования *S. pneumoniae* позволяет детектировать все серотипы, включенные не только в ПКВ13, но и в ПКВ20. Модификация схемы позволила сократить общее количество ПЦР-реакций с 16 до 11 и уменьшить время проведения исследования до 18 час, что на 22 % быстрее по сравнению с ранее рекомендованной схемой ВОЗ [4, 13]. Применение усовершенствованного протокола М-ПЦР способствует оптимизации микробиологического мониторинга *S. pneumoniae* за счет расширенного охвата (41 серотип) и ускорения процесса серотипирования в клинических образцах.



## ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-7, 9-10, 12-14 см. REFERENCES)

8. Минздрав зарегистрировал двадцативалентную вакцину Pfizer против пневмококковой инфекции. Фармацевтический вестник. 2025 Sept 18 [cited 2025 Nov 12]; Available from: <https://pharmvestnik.ru/>
11. Современные методы капсульного типирования Streptococcus pneumoniae: возможности и доступность для практической лаборатории / А. Н. Чагарян, Н. В. Иванчик, К. О. Миронов, А. А. Муравьев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022; 24(1): 61-66. – DOI 10.36488/cmac.2022.1.61-66



## REFERENCES

1. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10369):2221-48. doi:10.1016/S0140-6736(22)02185-7
2. Hawkins PA, Chochua S, Lo SW, Belman S, Antonio M, Kwambana-Adams B., et al. A global genomic perspective on the multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae 15A-CC63 sub-lineage following pneumococcal conjugate vaccine introduction. *Microbial Genomics*. 2023;9(4):mgen000998. doi: 10.1099/mgen.0.000998.
3. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Global Health*. 2018;6(7):e744-e757. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X.
4. WHO manual 2-nd ed., Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenza // WHO/IVB. - 2011. - 323 p.
5. Thadchanamoorthy V, Dayasiri K. Review on Pneumococcal Infection in Children. *Cureus*. 2021;13(5):e14913. doi: 10.7759/cureus.14913
6. Van De Beek D, Brouwer MC, Koedel U, Wall EC. Community-acquired bacterial meningitis. *The Lancet*. 2021;398(10306):1171-83. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00883-7.
7. Lo SW, Gladstone RA, van Tonder AJ, Bentley SD, du Plessis M, von Gottberg A, et al. Pneumococcal lineages associated with serotype replacement and antibiotic resistance in childhood invasive pneumococcal disease in the post-PCV13 era: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(7):759-69. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30297-X.
8. Минздрав зарегистрировал двадцативалентную вакцину Pfizer против пневмококковой инфекции. Фармацевтический вестник.

- 2025 Sept 18 [cited 2025 Nov 12]; Available from: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Pfizer-zaregistrirovala-dvadcativalentnuu-vakcinu-protiv-pnevmonokkovoi-infekcii.html> (in Russian)
9. Moore CE, Sengduangphachanh A, Thaojaikong T, Sirisouk J, Foster D, Phetsouvanh R, et al. Enhanced determination of Streptococcus pneumoniae serotypes associated with invasive disease in Laos by using a real-time polymerase chain reaction serotyping assay with cerebrospinal fluid. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010;83(3):451-7. doi: 10.4269/ajtmh.2010.10-0225.
  10. Resti M, Moriondo M, Cortimiglia M, Indolfi G, Canessa C, Becchiolini L, et al. community-acquired bacteremic pneumococcal pneumonia in children: diagnosis and serotyping by real-time polymerase chain reaction using blood samples. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51(9):1042-9. doi: 10.1086/656579.
  11. Chagaryan AN, Ivanchik NV, Mironov KO, Muravyev AA. Current methods of capsular typing of Streptococcus pneumoniae: possibilities and availability for local laboratories. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya (Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy)*. 2022; 24(1):61-6. DOI 10.36488/cmac.2022.1.61-66 (in Russian)
  12. Messmer TO, Sampson JS, Stinson A, Wong B, Carlone GM, Facklam RR. Comparison of four polymerase chain reaction assays for specificity in the identification of Streptococcus pneumoniae. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2004;49(4):249-54. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2004.04.013
  13. Lang ALS, McNeil SA, Hatchette TF, Elsharif M, Martin I, LeBlanc JJ. Detection and prediction of Streptococcus pneumoniae serotypes directly from nasopharyngeal swabs using PCR. *Journal of Medical Microbiology*. 2015;64(8):836-44. doi: 10.1099/jmm.0.000097
  14. Pimenta FC, Roundtree A, Soysal A, Bakir M, Du Plessis M, Wolter N, et al. Sequential Triplex Real-Time PCR Assay for Detecting 21 Pneumococcal Capsular Serotypes That Account for a High Global Disease Burden. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(2):647-52. doi: 10.1128/JCM.02927-12.

# Лизангин В<sub>6</sub> ЭКОлаб спрей

В<sub>6</sub> Источник лизоцима,  
витамина В<sub>6</sub>.



Входящие в состав компоненты способствуют профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, десен и горла.

WILDBERRIES OZON apteka.ru Я Маркет www.ekolab.ru

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Барашкова В.В., Харсеева Г.Г., Алиева А.А., Гасретова Т.Д.,  
Шовкун Л.А., Гулян М.В.

## ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ ГЕНОМОВ МИКРООРГАНИЗМОВ И ГЕНОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АМП У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ



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

**Цель исследования:** проведение сравнительного анализа выявления геномов микроорганизмов и генов резистентности к АМП у детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), излеченных от туберкулеза и практически здоровых.

**Материал и методы.** Исследован биоматериал (отделяемое ротоглотки) от детей и подростков (9–17 лет) с ЛТИ (53 чел.) и излеченных от туберкулеза (37 чел.) методом ПЦР на наличие геномов бактериальных и вирусных патогенов и генов резистентности к антимикробным препаратам (АМП).

**Результаты.** Установлено, что у детей и подростков с ЛТИ по сравнению с практически здоровыми геномы *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* обнаруживаются реже ( $p \leq 0,05$ ); *P. aeruginosa* – чаще ( $p \leq 0,05$ ); *Streptococcus spp.* – с одинаковой частотой. У излеченных от туберкулеза по сравнению с практически здоровыми лицами происходит постепенное восстановление микробиоты, элиминация *P. aeruginosa*; геномы *S. aureus*, *H. influenzae* встречаются реже ( $p \leq 0,05$ ). Геномы вирусов у пациентов с ЛТИ и перенесших туберкулез фактически не выявляли. У пациентов с туберкулезной инфекцией чаще обнаруживали ген *Mef*, реже – *mecA*, *ErmB*, *tem*; в единичных случаях – гены *shv* и *oxa-51-like*. Гены резистентности к АМП в различных комбинациях определяли у всех детей и подростков с ЛТИ, тогда как у  $8,1 \pm 4,5\%$  излеченных от туберкулеза они вообще не обнаружены ( $p = 0,035$ ).

**Заключение.** У детей и подростков с ЛТИ обнаружено обеднение микробиоты дыхательных путей. У излеченных от туберкулеза пациентов происходит постепенное восстановление микробиоты и элиминация штаммов условно-патогенных микроорганизмов, несущих гены резистентности к АМП. Микробиота дыхательных путей детей и подростков с ЛТИ и излеченных от туберкулеза обладает значительным потенциалом формирования резистентности к макролидам и  $\beta$ -лактамам АМП.

**Ключевые слова:** геномы патогенов; гены антибиотикорезистентности; ЛТИ; излеченные от туберкулеза; дети и подростки

**Для цитирования:** Барашкова В.В., Харсеева Г.Г., Алиева А.А., Гасретова Т.Д., Шовкун Л.А., Гулян М.В. Частота обнаружения геномов микроорганизмов и генов резистентности к АМП у детей и подростков с туберкулезной инфекцией. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70(12): 880–885.  
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-880-885>  
EDN: OKULRS

**Для корреспонденции:** Харсеева Галина Георгиевна, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии и вирусологии № 2, начальник отдела микробиологии и вирусологии; e-mail: [galinagh@bk.ru](mailto:galinagh@bk.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки

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

Поступила 31.08.2025  
Принята к печати 11.11.2025  
Опубликовано 01.12.2025

Barashkova V.V., Kharseeva G.G., Alieva A.A., Gasretova T.D., Shovkun L.A., Gulyan M.V.

## FREQUENCY OF DETECTION OF MICROORGANISMS' GENOMES AND AMP RESISTANCE GENES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TUBERCULOSIS INFECTION

Federal State Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» Ministry of Health of Russia, 344022, Rostov-on-Don, Russian Federation

**The purpose of the study:** to conduct a comparative analysis of the identification of genomes of microorganisms and genes of resistance to AMP in children and adolescents with latent tuberculosis infection (LTBI), cured of tuberculosis and practically healthy.

**Material and methods.** Biomaterial (oropharyngeal discharge) from children and adolescents (9–17 years old) with LTBI (53 people) and cured of tuberculosis (37 people) was studied by PCR for the presence of genomes of bacterial and viral pathogens and antimicrobial drug resistance (AMP) genes.

**Results.** It was found that in children and adolescents with LTBI, compared with practically healthy ones, the genomes of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, and *H. influenzae* are detected less frequently ( $p < 0.05$ ); *P. aeruginosa* – more often ( $p < 0.05$ ); *Streptococcus spp.* – with the same frequency. In those cured of tuberculosis, compared with those who are practically healthy, the microbiota is gradually restored and *P. aeruginosa* is eliminated, however, the genomes of *S. aureus* and *H. influenzae* are less common ( $p < 0.05$ ). The genomes of viruses in patients with LTBI and those who had tuberculosis were not actually detected. In patients with tuberculosis infection, the *Mef* gene was more often detected, less often – *mecA*, *ermB*, *tem*; in isolated cases – the *shv* and *oxa-51-like* genes. AMP resistance genes in various combinations were determined in all children and adolescents with LTBI, whereas in  $8.1 \pm 4.5\%$  of those cured of tuberculosis they were not detected at all ( $p = 0.035$ ).

**Conclusion.** Depletion of the respiratory tract microbiota was found in children and adolescents with LTBI. In patients cured of tuberculosis, the microbiota is gradually restored and strains of opportunistic pathogens carrying AMP resistance genes are eliminated. The microbiota of the respiratory tract of children and adolescents with LTBI and those cured of tuberculosis has a significant potential for the formation of resistance to macrolides and beta-lactam antibiotics.

**Key words:** pathogen genomes; antibiotic resistance genes; LTBI; tuberculosis survivors; children and adolescents

**For citation:** Barashkova V.V., Kharseeva G.G., Alieva A.A., Gasretova T.D., Shovkun L.A., Gulyan M.V. Frequency of detection of microorganisms' genomes and AMP resistance genes in children and adolescents with tuberculosis infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(12): 880-885 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-880-885>  
EDN: OKULRS

**For correspondence:** Kharseeva Galina Georgievna, MD, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology № 2; e-mail: [galinagh@bk.ru](mailto:galinagh@bk.ru)

**Information about authors:**

Volkova V.V., <https://orcid.org/0000-0002-6024-7449>;

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

Alieva A.A., <https://orcid.org/0000-0003-0795-5312>;

Gasretova T.D., <https://orcid.org/0000-0002-9191-0848>;

Shovkun L.A., <https://orcid.org/0000-0002-5138-3959>;

Gulyan M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6023-8916>.

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

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

Received 31.08.2025

Accepted 11.11.2015

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Микобактериями туберкулеза, по данным ВОЗ, инфицирована приблизительно четверть населения мира [1]. Дальнейшее развитие инфекционного процесса может идти в большинстве случаев по пути формирования латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), реже – активных форм туберкулеза (5–10 %) [2–6]. Интенсивность размножения микобактерий в организме людей с ЛТИ крайне замедлена, и, соответственно, отсутствуют клинические симптомы туберкулеза. В течение жизни ЛТИ может переходить в активную форму инфекции. К числу причин такого перехода относят нарушения врожденного и адаптивного иммунитета, видового и количественного состава микробиоты, иные факторы риска (ВИЧ-инфекция, недоедание, диабет, алкоголизм и др.) [2, 7, 8].

Для лечения туберкулеза используют длительные курсы антимикробной терапии, включающие прием нескольких антимикробных препаратов (АМП), оказывающих воздействие не только на микобактерии, но и микробиоту организма человека. При этом происходит изменение состава микробиоты дыхательных путей со значительным снижением количества отдельных ее представителей, формирование лекарственной устойчивости условно-патогенной микрофлоры (УПМ) [9, 10]. Резистентные к АМП штаммы микроорганизмов, колонизирующие дыхательные пути, могут явиться причиной развития вторичных инфекций и способствовать отягощению течения туберкулезной инфекции. У больных туберкулезом обнаружено, по сравнению со здоровыми добровольцами, значительное уменьшение микробного разнообразия в респираторном тракте, в частности, представителей рода *Streptococcus* и увеличение численности *Mycobacterium tuberculosis* [11–13]. Проведение противотуберкулезной терапии приводит к уменьшению экспрессии антигенных эпитопов комменсальной микробиоты, что увеличивает риск реинфекции *M. tuberculosis*. Это связано с перекрестной реактивностью этих эпитопов, которая важна для поддержания устойчивости организма к туберкулезной инфекции [14–16]. На восприимчивость к туберкулезу влияют не только микро-

организмы, но и их метаболиты. Увеличение количества анаэробных бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), приводит к снижению продукции лимфоцитами ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-17А [17, 18]. Оральные комменсальные бактерии (*Streptococcus*, *Veillonella*, *Prevotella*) связаны с повышением продукции некоторых метаболитов, в частности, арахидоновой КЖК. Это способствует увеличению количества Т-хелперов, продуцирующих ИЛ-17 [7]. Экспериментально установлено, что использование АМП широкого спектра действия приводит не только к нарушениям видового и количественного состава микробиоты, но и оказывает негативное влияние на иммунную систему. Изменения иммунного статуса характеризуются снижением количества ассоциированных со слизистой оболочкой (MALT) Т-клеток и экспрессии ИЛ-17А, ИНФ- $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , повышением активности регуляторных Т-клеток [5, 19]. Эти дисбиотические изменения и нарушения иммунной защиты, формирующиеся под воздействием антимикробной терапии, приводят к повышению восприимчивости к туберкулезной инфекции, что может способствовать активации ЛТИ и переходу ее в активную форму.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – провести сравнительный анализ выявления геномов микроорганизмов и генов резистентности к АМП у детей и подростков с ЛТИ, излеченных от туберкулеза и практически здоровых.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы дети и подростки с ЛТИ ( $n = 53$ ), излеченные от туберкулеза ( $n = 37$ ) и практически здоровые пациенты ( $n = 30$ ) в возрасте 9–17 лет, не имевшие в анамнезе туберкулезной инфекции. Пациенты с ЛТИ и излеченные от туберкулеза находились на лечении в государственном бюджетном учреждении Ростовской области «Детский санаторий «Сосновая дача» в г. Ростове-на-Дону в течение 2023–2024 годов. Обследование пациентов проведено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) «Этические принципы про-



ведения научных медицинских исследований с участием человека» в редакции 52-й сессии Генеральной Ассамблеи ВМА (2000 г.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266. На проведение клинического исследования получено добровольное информированное согласие от родителей детей до 15 лет и от подростков 15 лет и старше.

Биоматериал (отделяемое ротоглотки) отбирали у всех обследованных детей и подростков утром натощак. С помощью тест-систем для ПЦР определяли наличие в биоматериале геномов возбудителей бактериальных («АплиСенс N. meningitidis/H. influenza/S. pneumonia-FL», «АплиСенс® Mycoplasma pneumoniae/Chlamydia pneumonia-FL», «АплиСенс® MTC-diff-FL» («АмплиСенс®», г. Москва), «РеалБест ДНК Klebsiella pneumoniae/Pseudomonas aeruginosa», «РеалБест ДНК Staphylococcus aureus/mecA/luks-PV» («ДНК-Технология ТС», Москва), «РЕЗИСТОМ.MLSB-Streptococcus» («Литех», г. Москва)) и вирусных инфекций («АплиСенс® Influenza virus A/B-FL», «АплиСенс® Influenza virus A-тип-FL», «АплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» («АмплиСенс®», г. Москва)).

Гены резистентности к АМП выявляли с помощью ПЦР («РеалБест ДНК Staphylococcus aureus/mecA/luks-PV», «БакРезиста GLA («ДНК-Технология ТС», Москва), «РЕЗИСТОМ.MLSB-Streptococcus» («Литех», г. Москва)).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoftInc, США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании биоматериала из ротоглотки у детей и подростков с туберкулезной инфекцией (табл. 1) установлено, что спектр выявленных геномов возбудителей бактериальных инфекций у пациентов с ЛТИ, излеченных от туберкулеза и практически здоровых, существенных отличий не имеет. У всех обследованных наиболее часто обнаружены геномы *Streptococcus* spp. и *S. pneumoniae*, реже – *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, в единичных случаях – *Klebsiella pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Частота выявления геномов относительно часто определяемых *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *H. influenzae* достоверно ниже у детей и подростков с ЛТИ, чем у практически здоровых обследованных ( $p \leq 0,05$ ). У пациентов, излеченных от туберкулеза, наблюдается колонизация ротоглотки этими микроорганизмами, причем частота выявления геномов *S. aureus* и *H. influenzae* все же ниже ( $p \leq 0,05$ ), чем у не болевших туберкулезом лиц. Сравнивая результаты детекции геномов *Streptococcus* spp. у пациентов с ЛТИ и перенесших туберкулез с практически здоровыми обследованными, прослеживается аналогичная тенденция, хотя достоверных отличий не обнаружено. Частота обнаружения геномов *P. aeruginosa*, напротив

Таблица 1

Частота встречаемости геномов микроорганизмов у детей и подростков с туберкулезной инфекцией

Микроорганизмы	Пациенты с ЛТИ	Излеченные от туберкулеза	Практически здоровые
<b>Геномы бактериальных патогенов</b>			
<i>Streptococcus</i> spp.	52 98,1 ± 1,9 %	36 97,3 ± 2,7%	30 100 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	43 81,1 ± 5,4 %*	35 94,6 ± 3,7%	30 100 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	21 39,6 ± 6,7 %*	16 43,2 ± 8,1%**	21 70,0 ± 8,4%
<i>Haemophilus influenzae</i>	12 22,6 ± 5,7 %*	9 24,3 ± 7,1%**	28 93,3 ± 4,6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 17,0 ± 5,2 %*	4 10,8 ± 5,1%	1 3,3 ± 3,3 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 7,5 ± 3,6 %	-	1 3,3 ± 3,3 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 1,9 ± 1,9 %	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-	-	-
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	-	-	-
<i>Mycobacterium bovis</i> / <i>Mycobacterium bovis</i> BCG	-	-	-
<i>M. bovis</i> BCG	-	-	-
<b>Геномы вирусных патогенов</b>			
<i>Influenza virus</i> A/B	-	-	-
<i>Influenza virus</i> A H1N1	-	-	-
<i>Influenza virus</i> A H3N2	-	-	-
<i>Respiratory Syncytial virus</i>	-	-	-
<i>Metapneumovirus</i>	-	-	-
<i>Parainfluenza virus</i> 1-4	-	-	-
<i>Coronavirus</i> ген NL-63, 229E	1 1,9 ± 1,9 %	1 2,7 ± 2,7 %	-
<i>Coronavirus</i> ген HKU-1, OC43	-	-	-
<i>Rhinovirus</i>	-	-	7 23,3 ± 7,7 %
<i>Adenovirus</i>	-	-	-
<i>Bocavirus</i>	-	-	1 3,3 ± 3,3 %
<i>Rotavirus</i>	-	-	-
<i>Astrovirus</i>	-	-	-
<i>Norovirus</i>	-	-	-
<b>Всего</b>	<b>n= 53</b> <b>100 %</b>	<b>n=37</b> <b>100 %</b>	<b>n=30</b> <b>100 %</b>

**Примечание.** n – число обследованных. \* - Достоверность отличий ( $p \leq 0,05$ ) показателей у детей и подростков с ЛТИ и практически здоровых; \*\* - достоверность отличий ( $p \leq 0,05$ ) показателей у детей и подростков, излеченных от туберкулеза, и практически здоровых.

достоверно выше ( $p \leq 0,05$ ) в отделяемом ротоглотки детей и подростков с ЛТИ, чем у здоровых пациентов. Геномы возбудителей вирусных инфекций определяли у практически здоровых лиц чаще, чем у обследованных с туберкулезной инфекцией.

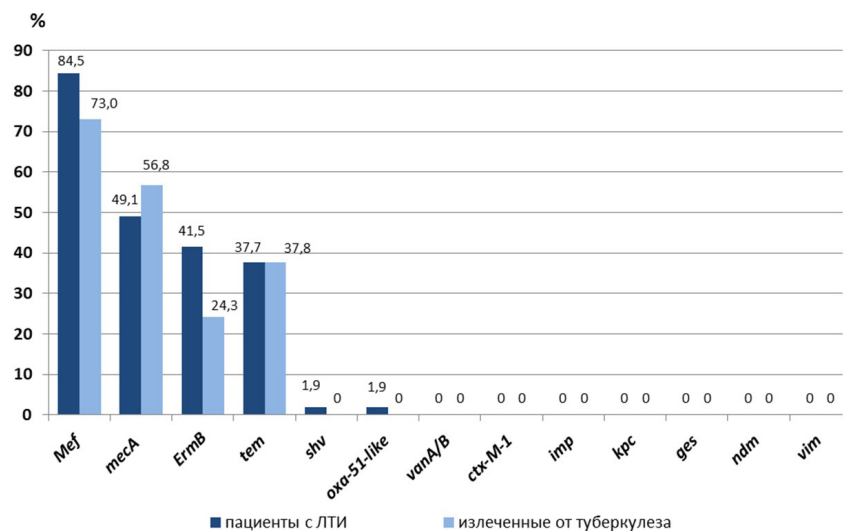
При определении генов резистентности к АМП в отделяемом ротоглотки у детей и подростков с туберкулезной инфекцией установлено (см. рисунок), что наиболее часто выявляли ген *Mef* (73,0–84,5 %), кодирующий резистентность к макролидам, ген *mecA* (49,1–56,8 %), детерминирующий множественную резистентность к β-лактамам (пенициллинам и цефалоспори-

нам). Реже выявляли ген *ermB* (24,3–41,5 %), кодирующий множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) к макролидам, линкозамидам, стрептограмину В, *tem* (37,7–37,8 %), детерминирующий продукцию БЛРС класса А, резистентность к пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам. В единичных случаях у пациентов с ЛТИ определяли гены *shv* (резистентность к пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам) и *oxa-51-like* (резистентность к карбапенемам и продукция карбапенемаз серинового типа класса D). При сравнении частоты выявляемости генов резистентности к АМП у детей и подростков с ЛТИ и излеченных от туберкулеза никаких отличий не обнаружено. В отделяемом ротоглотки детей и подростков с туберкулезной инфекцией гены резистентности к АМП выявлены как в комбинациях, так и по отдельности (табл. 2). Эти гены обнаружены у всех пациентов с ЛТИ, тогда как у трех пациентов (8,1 ± 4,5 %), излеченных от туберкулеза они отсутствовали ( $p = 0,035$ ). Комбинацию генов *tem*, *mecA*, *Mef* чаще ( $p = 0,029$ ) определяли у перенесших туберкулез (13,5 ± 5,6 %).

По количеству генов резистентности к АМП, выявляемых у каждого отдельного пациента, никаких отличий в зависимости от диагноза не обнаружено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

ЛТИ представляет серьезную проблему для здравоохранения, что обусловлено возможным ее переходом в активную форму. Важную роль в этом играют различные факторы риска (ВИЧ-инфекция, недоедание, диабет, алкоголизм и др.), способствующие формированию нарушений врожденного и адаптивного иммунитета, видового и количественного состояния микробиоты организма человека. Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей и подростков с ЛТИ происходит обеднение микрофлоры дыхательных путей: по сравнению с практически здоровыми обследованными лицами этого же возраста, у них достоверно реже ( $p \leq 0,05$ ) обнаруживаются в отделяемом ротоглотки геномы *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*. Вероятно, это связано с проводимой противотуберкулезной терапией, оказывающей влияние не только на возбудителя туберкулеза, но и представителей УПМ респираторного тракта. Никаких отличий при детекции геномов *Streptococcus* spp. у этих пациентов по сравнению с практически здоровыми лицами не выявлено. Имеются указания на то, что у больных с активными формами туберкулезной инфекции отмечено значительное уменьшение численности представителей рода *Streptococcus*, сопровождающееся усиленным размножением *M. tuberculosis* [17]. У детей и подростков с ЛТИ этот феномен не обнаружен: количество выявляемых геномов *Streptococcus* spp. статистически значимо не отличалось от такового у практически здоровых обследованных. Это свидетельствует о том, что у пациентов с ЛТИ изменения микробиоты респираторного тракта не столь выражены, как у больных с активными формами туберкулеза. В то же время у пациентов с ЛТИ чаще ( $p \leq 0,05$ ), по сравнению с практически здоровыми обследованными, выявляли геном *P. aeruginosa*, известного как приоритетный патоген инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). У детей и подростков, излеченных от туберкулеза, происходит постепенное восста-



Количество детей и подростков (в %) с туберкулезной инфекцией с выявленными генами резистентности к АМП.

Таблица 2

Комбинации генов резистентности к АМП, обнаруженные у детей и подростков с туберкулезной инфекцией

Гены	ЛТИ	Излеченные от туберкулеза	$\chi^2, p$
<i>Mef</i>	7 13,2 ± 4,6 %	7 19,0 ± 6,4 %	$\chi^2 = 0,54$ $p = 0,46$
<i>tem</i>	4 7,5 ± 3,6 %	2 5,4 ± 3,7 %	$\chi^2 = 0,16$ $p = 0,69$
<i>mecA</i>	3 5,7 ± 3,2 %	3 8,1 ± 4,5 %	$\chi^2 = 0,21$ $p = 0,65$
<b>Всего</b>	14 26,4 ± 6,1 %	12 32,4 ± 7,7 %	$\chi^2 = 0,38$ $p = 0,53$
<i>mecA, Mef</i>	9 17,0 ± 5,2 %	4 10,8 ± 5,1 %	$\chi^2 = 1,01$ $p = 0,31$
<i>tem, Mef</i>	6 11,3 ± 4,3 %	3 8,1 ± 4,5 %	$\chi^2 = 0,25$ $p = 0,62$
<i>Mef, ErmB</i>	4 7,5 ± 3,6 %	-	$\chi^2 = 2,92$ $p = 0,087$
<i>tem, mecA</i>	1 1,9 ± 1,9 %	1 2,7 ± 2,7 %	$\chi^2 = 0,07$ $p = 0,79$
<i>mecA, Mef, ErmB</i>	10 18,9 ± 5,4 %	6 16,2 ± 6,1 %	$\chi^2 = 0,1$ $p = 0,75$
<i>tem, Mef, ErmB</i>	5 9,4 ± 4,0 %	1 2,7 ± 2,7 %	$\chi^2 = 1,59$ $p = 0,21$
<i>tem, mecA, Mef</i>	1 1,9 ± 1,9 %	5 13,5 ± 5,6 %	$\chi^2 = 4,73$ $p = 0,029$
<i>tem, mecA, Mef, ErmB</i>	2 3,8 ± 2,6 %	2 5,4 ± 3,7 %	$\chi^2 = 0,14$ $p = 0,71$
<i>oxa-51-like, shv, Mef, ErmB</i>	1 1,9 ± 1,9 %	-	$\chi^2 = 0,71$ $p = 0,401$
<b>Всего</b>	39 73,6 ± 6,1 %	22 59,5 ± 8,1 %	$\chi^2 = 1,99$ $p = 0,16$
0	-	3 8,1 ± 4,5 %	$\chi^2 = 4,45$ $p = 0,035$
<b>Всего</b>	<b>53 чел.</b> <b>100%</b>	<b>37 чел.</b> <b>100%</b>	

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверные отличия.

новление микробиоты и элиминация патогенов ИСМП. Частота выявления геномов *S. aureus* и *H. influenzae* как у излеченных от туберкулеза, так и у пациентов с ЛТИ, все же достоверно ниже ( $p \leq 0,05$ ), чем у практически здоровых обследованных.

Что касается вирусных патогенов, то их геномы у пациентов с ЛТИ и перенесших туберкулез, фактически не выявляли: только у одного обследованного обнаружен геном *Coronavirus NL-63, 229E* – возбудителя сезонной коронавирусной инфекции. Вероятно, у этого контингента пациентов формируется невосприимчивость к вирусным инфекциям, одной из причин которой может явиться персистенция *M. tuberculosis* в организме и, как следствие, активация клеточного звена адаптивного иммунитета и изменение количественного и видового состава микробиоты. Полученные данные соотносятся с указаниями того, что в начале пандемии COVID-19 больные туберкулезом и привитые вакциной БЦЖ лица реже заболевали новой коронавирусной инфекцией и переносили ее в более легкой форме [20]. Исследователи связывали этот феномен, в том числе, и с возможной модификацией и/или утратой сиалового рецептора на поверхности эукариотических клеток на фоне туберкулезной инфекции [21].

В отделяемом ротоглотки детей и подростков как с ЛТИ, так и перенесших туберкулез, наиболее часто обнаруживали ген *Mef* (резистентность к макролидам), реже – *meaA* (множественная резистентность к  $\beta$ -лактамам АМП всех групп), *ErmB* (резистентность к макролидам, линкозамидам, стрептомицину В), *tem* (БЛРС класса А, резистентность к пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам). В единичных случаях обнаружены гены *shv* (резистентность к пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам) и *oxa-51-like* (синтез карбапенемаз серинового типа класса D, резистентность к карбапенемам). Эти гены резистентности к АМП выявляют, как правило, у *Streptococcus* spp., *S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, геномы которых, по нашим данным, наиболее часто обнаруживают в исследованном биоматериале. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у представителей микробиоты дыхательных путей детей и подростков с ЛТИ и излеченных от туберкулеза лиц обнаружен значительный потенциал формирования резистентности к макролидам,  $\beta$ -лактамам, пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам, в меньшей степени – линкозамидам. Настораживающим является факт обнаружения у пациента с ЛТИ гена *oxa-51-like*, что может явиться косвенным свидетельством появляющейся у этого контингента пациентов МЛУ к карбапенемам.

Гены резистентности к АМП в различных комбинациях определяли у всех детей и подростков с ЛТИ, тогда как у  $8,1 \pm 4,5$  % излеченных от туберкулеза они вообще не обнаружены ( $p = 0,035$ ). По всей видимости, после проведенных курсов противотуберкулезной терапии происходит восстановление микробиоты организма и постепенная элиминация штаммов микроорганизмов, несущих гены резистентности к АМП. При рассмотрении комбинаций этих генов установлено, что у большинства пациентов (59,5–73,6 %) вне зависимости от диагноза их определяли в количестве двух и более. Такое частое выявление комбинаций генов, кодирующих резистентность к различным группам АМП,

может быть связано с формированием у детей и подростков с туберкулезной инфекцией иммунодефицита, приводящего к наложению интеркуррентной инфекции и, как следствие, развитию частых воспалительных заболеваний различной локализации. Это требует регулярного назначения АМП, отличных от используемых при лечении туберкулеза, что ведет к формированию у представителей УПМ организма приобретенной лекарственной устойчивости. При длительном пребывании в стационаре, возможна колонизация организма пациента заведомо резистентными штаммами микроорганизмов. Все вышеперечисленное может провоцировать переход ЛТИ в активную форму инфекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей и подростков с ЛТИ обнаружено обеднение микробиоты дыхательных путей, характеризующееся снижением количества выявляемых геномов *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, и сопровождающееся колонизацией *P. aeruginosa*. Это представляет значительный риск формирования популяций *P. aeruginosa*, обладающей резистентностью к карбапенемам. Микробиота дыхательных путей детей и подростков с ЛТИ и излеченных от туберкулеза обладает значительным потенциалом формирования резистентности к макролидам,  $\beta$ -лактамам АМП, в меньшей степени – к линкозамидам. У излеченных от туберкулеза лиц происходит постепенное восстановление микробиоты и элиминация штаммов УПМ, несущих гены резистентности к АМП.



## ЛИТЕРАТУРА (пп. 1 - 8, 12 - 14, 17 - 21 см. REFERENCES)

- Волкова В.В., Харсеева Г.Г., Алиева А.А., Шовкун Л.А. Об информативности выявления генов антибиотикорезистентности в различных биотопах организма человека. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(4): 260-2. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-4-260-264.
- Орлова Е.А., Огарков О.Б., Колесникова Л.И. Особенности микробиоты легких при туберкулезной инфекции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024; 23(1):168-9. DOI: 10.20538/1682-0363-2024-1-166-175.
- Каюкова С.И., Васильева И.А., Миронов Н.С., Гугуева Е.А., Шаркова Т.И., Синицын М.В. Состояние микробиоты дыхательных путей у больных туберкулезом органов дыхания: обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2025;10(3):191-200. DOI: 10.29413/ABS.2025-10.3.20.
- Варнавская О.А., Мавзютов А.Р., Миронов А.Ю. Микробиом кишечника при туберкулезе. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30(1): 6-10. DOI: 10.51620/3034-1981-2025-30-1-6-12.
- Варнавская О.А., Мавзютов А.Р., Миронов А.Ю., Шарипова Р.А. Ось «кишечник-лёгкие» у больных с диагнозом «туберкулез лёгких». *Вопросы питания*. 2024; 93(3): 85-9. DOI: 10.33029/0042-8833-2024-93-3-85-94.



## REFERENCES

- Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Adami A.J., Cervantes J.L. The microbiome at the pulmonary alveolar niche and its role in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Tuberculosis*. 2015; 95(6): 651-8. DOI: 10.1016/j.tube.2015.07.004.
- Hong B.-Y., Maulén N.P., Adami A.J., Granados H., Balcells M.E., Cervantes J. Microbiome changes during tuberculosis and antituberculous therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29(4): 915-26. DOI: 10.1128/CMR.00096-15.



4. Dumas A., Bernard L., Poquet Y., Lugo-Villarino G., Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell. Microbiol.* 2018; 20(12): e12966. DOI: 10.1111/cmi.12966.
5. Khan N., Vidyarthi A., Nadeem S., Negi S., Nair G., Agrewala J.N. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis. *Front. Immunol.* 2016; 7: 529. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00529.
6. Negi S., Pahari S., Bashir H., Agrewala J.N. Gut microbiota regulates macle mediated activation of lung dendritic cells to protect against *Mycobacterium tuberculosis*. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1142. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01142.
7. Naidoo C.C., Nyawo G.R., Wu B.G., Walzl G., Warren R.M., Segal L.N., Theron G. The microbiome and tuberculosis: state of the art, potential applications, and defining the clinical research agenda. *Lancet Resp. Med.* 2019; 7(10): 892-906. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30501-0.
8. Pai M., Behr M.A., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C.C. et al. Tuberculosis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2016; 2:16076. DOI: 10.1038/nrdp.2016.76.
9. Volkova V.V., Kharseeva G.G., Alieva A.A., Shovkun L.A. On the informativeness of identifying antibiotic resistance genes in various biotopes of the human body. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2025; 70(4): 260-2. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-4-260-264. (in Russian)
10. Orlova E.A., Ogarkov O.B., Kolesnikova L.I. Features of the lung microbiota in tuberculosis infection. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2024; 23(1):168-9. DOI: 10.20538/1682-0363-2024-1-166-175. (in Russian)
11. Kayukova S.I., Vasilyeva I.A., Mironov N.S., Gueveva E.A., Sharikova T.I., Sinitsyn M.V. The state of the microbiota of the respiratory tract in patients with tuberculosis of the respiratory system: literature review. *Acta biomedica scientifica.* 2025; 10(3):191-200. DOI: 10.29413/ABS.2025-10.3.20. (in Russian)
12. Vázquez-Pérez J.A., Carrillo C.O., Iñiguez-García M.A., Romero-Espinoza I., Márquez-García J.E., Falcón L.I. et al. Alveolar microbiota profile in patients with human pulmonary tuberculosis and interstitial pneumonia. *Microb. Path.* 2020; 139: 103851. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103851.
13. Hu Y., Kang Y., Liu X., Cheng M., Dong J., Sun L., Li S., Wang D., Li Y., Li H. et al. Distinct lung microbial community states in patients with pulmonary tuberculosis. *Science China Life Sciences.* 2020; 63(10):1522-33. DOI: 10.1007/s11427-019-1614-0.
14. Scriba T.J., Carpenter C., Pro S.C., Sidney J., Musvosvi M., Rozot V. et al. Differential recognition of *Mycobacterium tuberculosis*-specific epitopes as a function of Tuberculosis disease history. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2017; 196(6):772-81. DOI: 10.1164/rccm.201706-1164OC.
15. Varnavskaya O.A., Mavzyutov A.R., Mironov A.Yu. Intestinal microbiome in tuberculosis. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2025; 30(1):6-10. DOI: 10.51620/3034-1981-2025-30-1-6-12. (in Russian)
16. Varnavskaya O.A., Mavzyutov A.R., Mironov A.Y. Sharipova R.A. The "intestine-lungs" axis in patients diagnosed with pulmonary tuberculosis. *Voprosy pitaniya.* 2024; 93(3):85-9. DOI: 10.33029/0042-8833-2024-93-3-85-94. (in Russian)
17. Krishna P., Jain A., Bisen P.S. Microbiome diversity in the sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016; 35(7):1205-10. DOI: 10.1007/s10096-016-2654-4.
18. Segal L.N., Clemente J.C., Li Y., Ruan C., Cao J., Danckers M. et al. Anaerobic bacterial fermentation products increase tuberculosis risk in antiretroviral-drug-treated HIV patients. *Cell Host & Microbe.* 2017; 21(5):530-7.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2017.03.003.
19. Dumas A., Bernard L., Poquet Y., Lugo-Villarino G., Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell. Microbiol.* 2018; 20(12):e12966. DOI: 10.1111/cmi.12966.
20. Yitbarek K., Abraham G., Girma T., Tilahun T., Woldie M. The effect of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination in preventing severe infectious respiratory diseases other than TB: Implications for the COVID-19 pandemic. *Vaccine.* 2021; 39(40): 5701-2. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.08.078.
21. Li B., Wang L., Ge H., Zhang X., Ren P., Guo Y., Chen W., Li J., Zhu W., Chen W. et al. Identification of potential binding sites of sialic acids on the RBD domain of SARS-CoV-2 spike protein. *Frontiers in Chemistry.* 2021; 9: 659764. DOI: 10.3389/fchem.2021.659764.

## Лакталиф ЭКОлаб

Источник лактазы с первых дней жизни

- ✓ Способствует улучшению процессов пищеварения
- ✓ Сохраняет грудное вскармливание
- ✓ Устраняет первопричину колик у детей
- ✓ Не требует длительного перемешивания



**0+**

WILDBERRIES OZON Я.М. Маркет apteka.ru СБЕР ЕАПТЕКА

**Без сахара, ароматизаторов, консервантов и красителей**  
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

## ОМЕГА-3 ЭКОлаб

ДОКАЗАНА ВАЖНАЯ РОЛЬ ОМЕГИ-3 В ПРОЦЕССЕ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА.



Натуральный состав



Идеальное соотношение полиненасыщенных жирных кислот



Детям с 1 года и взрослым



покупайте на маркетплейсах

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

## МИКРОБИОЛОГИЯ



https://elibrary.ru/pmhvkm

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Буркин М.А.<sup>1</sup>, Суrowой Ю.А.<sup>2</sup>, Алимов А.И.<sup>1,3</sup>, Царенко С.В.<sup>3</sup>, Гальвидис И.А.<sup>1</sup>

### МОНИТОРИНГ УРОВНЯ АМФОТЕРИЦИНА В У ПАЦИЕНТОВ НА ЭКМО ПРИ ТЕРАПИИ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ И ДЕЗОКСИХОЛАТНОЙ ФОРМАМИ ПРЕПАРАТА

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Больница Университетского колледжа Лондона, Лондон NW1 2BU, Великобритания;

<sup>3</sup> Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова. 119234, Москва, Россия

Амфотерицин В (АТВ), представитель полиеновых макролидов, несмотря на более чем 60-летнюю историю использования, остается золотым стандартом для лечения тяжелых микозов. Терапия липосомальной (Л-АТВ) и дезоксихолатной (Д-АТВ) лекарственными формами АТВ характеризуется разным дозированием, токсическими проявлениями, сочетаемостью с экстракорпоральными методами лечения, требующими выяснения особенностей их фармакокинетики (ФК) и мониторинга уровня в крови пациентов.

**Материал и методы.** На основе ранее полученных антител разработан иммуноферментный анализ (ИФА) для определения АТВ в сыворотке крови. Чувствительность ИФА ( $IC_{50}$ ) и предел обнаружения АТВ составили 6,3 и 0,1 нг/мл, соответственно. Широкий диапазон анализа 1,0–49,2 нг/мл позволил измерять терапевтические концентрации препарата в пределах 0,2–80,0 мг/л с точностью 81,9–105,8 %. Для определения общего уровня антимикотика в сыворотке крови в качестве пробоподготовки предложена простая процедура деструкции липосом и депротеинизации образцов.

**Результаты.** С помощью разработанного метода проведено фармакокинетическое исследование у пациентов в критическом состоянии с инвазивным микозом, у которых терапия Л-АТВ/Д-АТВ сопровождалась экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО).

**Заключение.** Предложенный ИФА пригоден в качестве средства за контролем уровня АТВ при назначении как дезоксихолатной, так и липосомальной форм препарата.

**Ключевые слова:** терапевтический лекарственный мониторинг; иммуноанализ; амфотерицин В; инвазивный микоз; ЭКМО

**Для цитирования:** Буркин М.А., Суrowой Ю.А., Алимов А.И., Царенко С.В., Гальвидис И.А. Мониторинг уровня амфотерицина в у пациентов на ЭКМО при терапии липосомальной и дезоксихолатной формами препарата. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70(12): 886-891

DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-886-891

EDN: PMHVKM

**Для корреспонденции:** Буркин Максим Алексеевич, д-р биол. наук, гл. науч. сотрудник, зав. лаб., e-mail: burma68@yandex.ru

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

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

Поступила 23.07.2025

Принята к печати 07.11.2025

Опубликовано 01.12.2025

Burkin M.A.<sup>1</sup>, Surovoy Yu.A.<sup>2</sup>, Alimov A.I.<sup>1,3</sup>, Tsarenko S.V.<sup>3</sup>, Galvidis I.A.<sup>1</sup>

### MONITORING AMPHOTERICIN B LEVELS IN ECMO PATIENTS TREATED WITH LIPOSOMAL AND DEOXYCHOLATE DRUG FORMULATIONS

<sup>1</sup> I. Mechnikov research institute of vaccines and sera, 115088, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> University College of London Hospital, London NW1 2BU, UK;

<sup>3</sup> Faculty of Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia

Amphotericin B (ATB), a representative of polyene macrolides, despite more than 60 years of use, remains the gold standard for the treatment of severe fungal infections. Therapy with liposomal (L-ATB) and deoxycholate (D-ATB) ATB formulations is characterized by different dosages, toxic manifestations and compatibility with extracorporeal methods of treatment, requiring clarification of their pharmacokinetics (PK) and monitoring of the level in the blood of patients.

**Materials and methods.** Based on previously obtained antibodies, an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was developed to quantify ATB in blood serum. The sensitivity of ELISA ( $IC_{50}$ ) and the detection limit of ATB were 6.3 and 0.1 ng/ml, respectively. A wide dynamic range of the assay of 1.0–49.2 ng/ml made it possible to measure therapeutic concentrations of the drug in the range of 0.2–80.0 mg/l with an accuracy of 81.9–105.8 %. To determine the total level of antifungal in blood serum, a simple procedure of liposome destruction and sample deproteinization is proposed as a sample preparation.

**Results.** Using the developed method, a pharmacokinetic study was conducted in critically ill patients with invasive mycosis, in whom L-ATB/D-ATB therapy was accompanied by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

**Conclusion.** The proposed ELISA is suitable as a means for monitoring the ATB level when prescribing both deoxycholate and liposomal forms of the drug.

**Key words:** therapeutic drug monitoring; immunoassay; amphotericin B; invasive mycosis; ECMO

**For citation:** Burkin M.A., Surovoy Yu.A., Alimov A.I., Tsarenko S.V., Galvidis I.A. Monitoring amphotericin b levels in ECMO patients treated with liposomal and deoxycholate drug formulations. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(12): 886-891 (in Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-886-891>  
EDN: PMHVKM

**For correspondence:** Burkin M.A., Dr. Sci. Biol., principal researcher, head of the laboratory; e-mail: burma68@yandex.ru

Information about authors:

Burkin M.A., <https://orcid.org/0000-0003-1946-430X>;

Surovoy Yu.A., <https://orcid.org/0000-0002-2300-048X>;

Alimov A.I., <https://orcid.org/0000-0002-0123-3899>;

Tsarenko S.V., <https://orcid.org/0000-0002-7065-5331>;

Galvidis I.A., <https://orcid.org/0000-0001-6442-7343>.

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

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

Received 23.07.2025

Accepted 07.11.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Амфотерицин В (АТВ), представитель полиеновых макролидов является золотым стандартом для лечения тяжелых инвазивных микозов, в том числе системных. Несмотря на эффективность триазолов и эхинокандинов для терапии микозов, в настоящее время АТВ обладает самым широким спектром действия и низким потенциалом формирования резистентности [1]. Препарат активен не только в отношении дрожжевых грибов *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Malassezia* spp., микромицетов *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., диморфных грибов *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis* и др., но и простейших рода *Leishmania* [2]. Хотя *Candida* и *Aspergillus* spp. доминируют среди возбудителей микозов, в последнее время стали встречаться и более редкие виды (из порядка *Mucorales-Rhizopus* spp.) чувствительные к АТВ [3].

Риску инвазивных микозов подвержены лица с выраженной иммуносупрессией, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями. Острые вирусные инфекции (грипп А/В, SARS-CoV-2), протекающие с тяжелым респираторным синдромом, являются факторами риска развития микозов [4]. Особую группу риска представляют пациенты реанимации, подверженные длительной терапии антибиотиками широкого спектра действия. Экстракорпоральные методы лечения, часто дополняющие терапию таких пациентов, могут способствовать нарушению барьерных функций тканей и возникновению микотической инвазии [5].

Ограниченное применение АТВ за его более чем 60-летнюю историю связано с его плохой растворимостью, но включение в состав препарата дезоксихолата натрия (Д-АТВ) обеспечило растворимость в водной среде и позволило создать инъекционную лекарственную форму. Осталась существенная нефро-, гепато- и гематотоксичность препарата, обусловленная взаимодействием АТВ с холестерином мембран клеток человека и нарушением целостности клеточных

мембран. Несмотря на то, что связывающая способность АТВ с эргостеролом в мембранах грибов примерно в 10 раз выше, чем с холестерином клеток человека, дозирование Д-АТВ ограничено 1 мг/кг. При этом терапия не исключает осложнений в виде остановки сердца и поражения почек [2].

Улучшить терапевтическую эффективность и одновременно снизить токсичность удалось в результате разработки липосомального АТВ (Л-АТВ). АТВ интегрирован в бислойную мембрану липосомы (рис. 1), присутствие холестерина в ее составе удерживает АТВ, ограничивая его взаимодействие с холестерином клеток человека, тем самым минимизируя его цитотоксичность.

Создание Л-АТВ решило проблему плохой растворимости АТВ, снизило токсичность по сравнению с Д-АТВ и позволило достигать более высоких концентраций препарата как в плазме, так и в тканях [2, 6]. В отчете о нежелательных лекарственных эффектах FDA за 2004-2024 годы отмечается, что при минимизации воздействия на почки, применение липосомальной формы АТВ увеличивает вероятность поражения печени, участвующую в липидном обмене, может приводить к доброкачественным, злокачественным новообразованиям и опухолям неизвестной природы [7].

Фунгицидная активность АТВ имеет концентрационно-зависимый характер с нелинейной фармакокинетикой (ФК). Считается, что уровни максимальной концентрации (C<sub>max</sub>) и площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC), достигаемые у пациентов, в основном соответствуют параметрам, полученным от здоровых добровольцев при дозах Л-АТВ 3-5 мг/кг/день, поэтому применение Л-АТВ не требует рутинного клинического мониторинга. У детей, лиц с повышенной массой тела, в критическом состоянии, при терапии экстракорпоральными методами, данные о ФК препарата недостаточны и противоречивы [8]. Редкие случаи инвазивного мукормикоза, сопровождающиеся высокой летальностью, не способ-

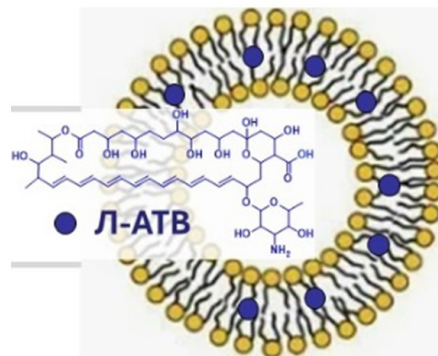


Рис.1. Схема строения Л-АТВ. Препарат равномерно распределен в двойном фосфолипидном слое липосомы



ствуют накоплению информации об особенностях ФК АТВ [9]. Описание индивидуальной ФК дезоксихолатной и липосомальной форм АТВ у пациентов реанимации при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), ограничивается единичными случаями, свидетельствующими о неоптимальных концентрациях АТВ в организме при стандартном дозировании препарата [5].

Для дальнейших исследований в этом направлении необходим простой и доступный в клинической лабораторной практике анализ для определения концентрации Л-АТВ у пациентов. Использование хроматографических методов для мониторинга Л-АТВ ограничивается сложностью, высокой стоимостью анализа и доступностью оборудования. При проведении твердофазной экстракции липосомальная форма препарата нарушает функционирование картриджа и приводит к искажению результатов [10] вплоть до невозможности определения уровня препарата [11].

Иммунохимические методы анализа обладают высокой чувствительностью, просты и более доступны для количественного определения АТВ в условиях клинических лабораторий [12–14]. Имеются сообщения о создании иммуоферментного анализа (ИФА) для определения АТВ, но возможность мониторинга АТВ в сыворотке крови пациентов при назначении липосомальной формы препарата с помощью иммуноанализа ранее не исследована.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** - применение ИФА для проведения лекарственного мониторинга и контроля терапии дезоксихолатной и липосомальной формами АТВ у пациентов с инвазивными микозом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве стандарта использована субстанция АТВ (ФГБНУ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Гаузе, Москва), лекарственные формы представлены дезоксихолатом АТВ (ООО «Синтез» Курган, Россия) и липосомальным АТВ (Jodas Exproim, Pvt. Ltd., Индия). Для ИФА использованы козы антитела к IgG кролика, конъюгированные с пероксидазой хрена (АК-ПХ) «Имтек» (Москва, Россия), двухкомпонентный раствор субстрата тетраметилбензидина (ТМБ) «Биосервис» (Москва, Россия), метанол (MeOH) (Fisher Chemical, Великобритания) в качестве экстрагента. Используемые буферы – для адсорбции на планшетах 0,05 М карбонатно-бикарбонатный буфер (КББ, pH 9,5), для отмывки планшетов и разбавления проб – фосфатно-солевой раствор (ФСБ, pH 7.2), содержащий 0,05% твина 20 (ФСБ-Т).

Сыворотки крови здоровых доноров и пациентов реанимации получены в Национальном медицинском исследовательском центре «Лечебно-реабилитационном центре» Минздрава РФ и в клинике МЕДСИ (Москва). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрено независимыми этическими комитетами клиник (протокол № 061 от 22.01.2025 г. и протокол № 29 от 15.04.2021 г.). Форма информированного согласия подписана законными представителями пациентов. Пациенту № 1 (70 лет, 70 кг) с инвазивным легочным микозом, вызванным *Aspergillus* spp., *Rhizopus* spp., Л-АТВ вводился в дозе

400 мг в день (5,7 мг/кг/день). Пациенту № 2 (19 лет, 120 кг) с COVID-19 и вторичной инфекцией легких, спровоцированной *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Rhizopus microspores*, Д-АТВ вводился в дозе 2 мг/кг/день. У обоих пациентов терапия антимикотиками сочеталась с процедурой ЭКМО. Взятие образцов крови выполнено в стадии устойчивого равновесия (steady state) в течение 24-часового интервала, до инфузии (0 ч) и в 9 временных точках между введениями АТВ.

Эффективность извлечения Л-АТВ при пробоподготовке исследована на панели сывороток здоровых добровольцев, обогащенных препаратом в широком диапазоне концентраций (2,0–80 мг/л) и анализируемых в ИФА. Подготовка образцов сыворотки крови перед анализом заключалась в разрушении мицеллярных структур с высвобождением АТВ и преципитации белков сыворотки/плазмы для устранения возможных помех. Для этого обогащенные сыворотки выдерживались 1 ч в термостате при 37 °С, имитируя условия *in vivo*, затем к 100 мкл сыворотки добавляли 150 мкл MeOH, интенсивно встряхивали на вортексе в течение 10 мин, центрифугировали в течение 5 мин при 10 тыс. об/мин (6900 g) в центрифуге CM-50M (ELMI Ltd., Латвия). Отделенный супернатант разводили в 1000 раз ФСБ-Т и анализировали в ИФА.

Непрямой конкурентный ИФА выполняли в полистироловых 96-луночных планшетах («Costar», США). Для адсорбции антигенного материала ячейки планшетов заполняли раствором в КББ и инкубировали 16 ч при 4 °С. Планшеты отмывали 3–5 раз ФСБ-Т, в лунки вместе с растворами стандартов АТВ (1000–0,1 и 0 нг/мл) и/или образцов в ФСБ-Т вносили рабочие растворы антител в 1% БСА-ФСБ-Т. Планшеты помещали в термошейкер и инкубировали 1 ч при 25 °С. После отмывки лунки планшетов заполняли раствором АК-ПХ и инкубировали 1 ч при 37 °С. Для детекции ферментативной активности образованных иммунных комплексов, в ячейки вносили ТМБ/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-содержащий субстратный раствор. Через 30 минут ферментативную реакцию останавливали добавлением 100 мкл 5% серной кислоты и проводили фотометрию при 450 нм с помощью планшетного ридера. Уровень связывания антител в лунках с нулевой концентрацией (V<sub>0</sub>) принимали за 100%. Процент связывания антител для каждой концентрации вещества определяли по формуле:

$$\% \text{ связывания антител} = V/V_0 \times 100.$$

За чувствительность анализа принимали показатель, соответствующий концентрации половинного ингибирования связывания антител (IC<sub>50</sub>). Пределом определения (ПО) анализа служила концентрация, отличающаяся от 100 % связывания антител (V<sub>0</sub>) на трехкратную величину ошибки измерения:

$$ПО = V_0 - 3 \times SD.$$

Диапазоном измерения анализа считали концентрации аналита, обеспечивающие уровень связывания в пределах IC<sub>20</sub>–IC<sub>80</sub>.

Правильность измерения оценивали в тесте на извлечение с обогащенными образцами. Степень извлечения (C<sub>и</sub>) вычисляли по формуле:

$$C_{и} = 100\% \times (C_{изм} - C_0) / C_{внес},$$

где: C<sub>изм</sub> – концентрация, измеренная в анализе, C<sub>внес</sub> – известная концентрация АТВ, введенного в образец.

Программное обеспечение GraphPad Prism 9 использовано для построения калибровочных кривых, статистического анализа, вычисления концентрации в образцах. Количественные показатели оценены вычислением среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Фармакокинетический анализ осуществляли, используя программное обеспечение MonolixSuite 2024 R1 (Lixoft SAS, Франция).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

ИФА реализован в виде непрямого конкурентного формата на основе кроличьих поликлональных антител к АТВ, конъюгированному со столбнячным анатоксином в реакции циклоприсоединения, и иммобилизованного на полистироле 96-луночных планшетов конъюгата натамицина с желатиной (ЖЕЛ(пи)-НАТ) [13]. Анализ адаптирован для определения концентрации общего АТВ в сыворотке крови пациента после назначения дезоксихолатной или липосомальной формы препарата, Л-АТВ (см. рис. 1). Рабочий диапазон анализа составил 1,0–49,2 нг/мл. Чувствительность ИФА ( $IC_{50}$ ) и предел обнаружения АТВ составили 6,3 и 0,1 нг/мл, соответственно (рис. 2).

В экспериментах с внесением лекарственных форм АТВ в сыворотку здоровых добровольцев и определением его концентрации в ИФА оценена точность производимых измерений. Разрушение мицелл и одновременная депротеинизация образцов при помощи MeOH с последующим разведением образцов буфером ФСБ-Т в 40/400 раз обеспечивало эффективность извлечения Л-АТВ 81,9–98,5 % с коэффициентом вариации (КВ), не превышающим 10%, вполне сравнимую с извлечением дезоксихолатной формы АТВ – 95,2–105,8 % при КВ < 10,4 % (табл. 1).

С помощью разработанного метода проведено ФК исследование у пациентов в критическом состоянии с инвазивным микозом, у которых терапия Л-АТВ и Д-АТВ сопровождалась процедурой ЭКМО. Сравнительные ФК профили Л-АТВ и Д-АТВ у пациентов на ЭКМО представлены на рис. 3, А, Б. Пиковая концентрация Л-АТВ достигла 21,5 мкг/мл, минимальная сывороточная концентрация снижалась до 4,9 мкг/мл. Значение площади под ФК кривой за 24 часа  $AUC_{24}$  составило 220 мг·ч/л. При назначении Д-АТВ экспозиция препарата оказалась втрое меньшей ( $AUC_{24}=70,3$  мг·ч/л), максимальная концентрация достигала уровня 4,3 мкг/мл.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Недостаток новых эффективных антимикотиков в клинике обуславливает необходимость оптимизации использования имеющихся в настоящее время препаратов. До недавнего времени Л-АТВ фактически использовался в качестве замены Д-АТВ с сохранением тех же схем внутривенного введения [9]. Для более полного понимания особенностей его применения при различных клинических ситуациях, необходимы доступные методы определения концентрации АТВ в биожидкостях пациентов. Разработанный ИФА для коли-

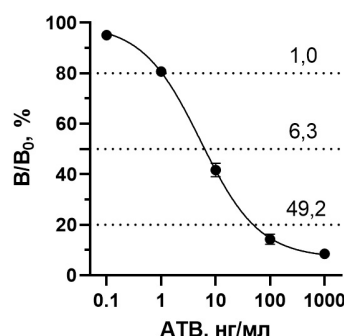


Рис. 2. Калибровочная кривая ИФА количественного определения АТВ.

Таблица 1

Эффективность извлечения (степень обнаружения) Л-АТВ в обогащенных образцах сыворотки здоровых добровольцев

Лекарственная форма	Фактор разведения	Концентрация Л-АТВ (n = 4)	
		Введено, нг/мл	C <sub>из</sub> , % ± КВ, %
Л-АТВ	1000	80000	81,9 ± 3,7
		50000	84,9 ± 9,5
		20000	85,6 ± 10,0
		10000	98,5 ± 5,8
		2000	82,9 ± 3,6
Д-АТВ*	100	5000	99,2 ± 5,0
		2000	105,8 ± 8,2
		200	95,2 ± 10,4

Примечание. \* - По результатам исследования, представленного ранее [13]. C<sub>из</sub> – степень извлечения, КВ – коэффициент вариации.

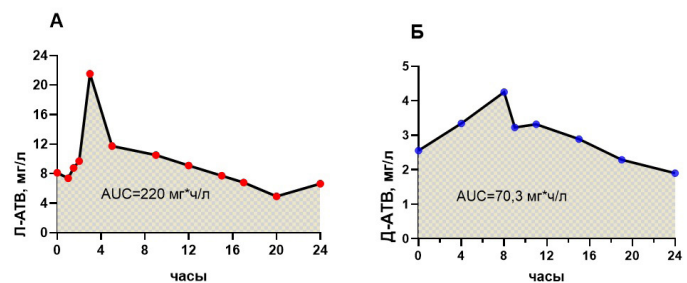


Рис. 3. Фармакокинетические кривые у пациентов с микозом на ЭКМО терапии. А – пациент № 1 получал Л-АТВ, Б – пациент № 2 получал Д-АТВ.

чественного определения АТВ испытан на сыворотке крови пациента после терапии Л-АТВ. Этот же метод использован для определения концентрации Д-АТВ. АТВ в высокой степени (> 95 %) связывается с липопротеинами плазмы, сывороточным альбумином и  $\alpha$ 1-кислым гликопротеином. АТВ, связанный с белками плазмы или инкорпорированный в липосомы, является временной транспортной формой лекарства до его связывания с мишенью или элиминации из организма [10, 13]. Общее количество АТВ в сыворотке крови возможно определить только после деструкции липосом и диссоциации белковых комплексов. Решение обеих задач достигнуто в результате воздействия органического растворителя, MeOH. В качестве пробоподготовки этот прием использовался для анализа Л-АТВ в ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с фотодиодным матричным детектированием [15]. Подобная пробоподготовка показала хорошие результаты для депротеинизации образцов с Д-АТВ [13]. Эффективность предложенного подхода оценена в модельных экспериментах по извлечению аналита из сывороток добровольцев, обогащенных обеими лекарственными формами - Л-АТВ или Д-АТВ. Высокая чувствительность анализа позволяла минимизировать объем исследуемых образцов до нескольких микролитров и определять аналит в требуемых терапевтических концентрациях после разведения в 100 раз для Д-АТВ и в 1000 раз для Л-АТВ. Независимо от вида ле-

карственной формы, метод позволял количественно определять концентрацию общего АТВ.

Для апробации разработанного анализа на реальных объектах проведен мониторинг концентраций Л-АТВ и Д-АТВ у пациентов с инвазивным микозом на процедуре ЭКМО. Показано, что при рекомендуемом в инструкции режиме дозирования Л-АТВ, средние целевые ФК показатели (Смах  $\geq 83$  мкг/мл, АUC = 555 мкг·ч/мл, полученные на здоровых добровольцах [16]), у пациентов в критическом состоянии не достигаются (табл. 2). Как показало предыдущее наблюдение, приемлемое значение Смах = 92,5 мг/л достигнуто лишь при увеличении дозы Л-АТВ в два раза [17].

Ранее у пациента с COVID-19 и вторичной инфекцией легких *Rhizopus microspores*, терапия Д-АТВ (2 мг/кг/сутки) сочеталась с процедурой ЭКМО и привела к значительному увеличению экспозиции препарата по сравнению со стандартной дозировкой (70,3 мг·ч/л vs. 29 мг·ч/л), что обусловлено, по-видимому, малым объемом распределения препарата [13]. При этом максимальная концентрация сопоставима с Смах у аналогичного пациента [20] при стандартной дозировке (4,3 и 4,2 мкг/мл). К сожалению, отсутствие полноценного ФК исследования в данной работе не позволяет объяснить этот феномен.

Рекомендуемые в инструкциях к лекарственным препаратам терапевтические уровни концентраций, в результате применения Д-АТВ и Л-АТВ достигаются с использованием стандартного режима дозирования 1 мг/кг/день и 3-5 мг/кг в день, соответственно [21]. Исследования по влиянию ЭКМО на ФК АТВ (PubMed за период 1988-2024 гг.) ограничиваются лишь несколькими отчетами с противоречивыми наблюдениями (см. табл. 2). Описано пять клинических случаев применения Л-АТВ во время ЭКМО, из которых лишь два охарактеризованы по ФК. Кроме представленных, есть сообщения об окклюзии и повреждении фильтра ЭКМО в результате прохождения липосомальной формы АТВ с критическим снижением концентрации препарата у пациента, что вызывало необходимость увеличения дозы или смены препарата на Д-АТВ с достижением минимальной концентрации 3,8 мкг/мл [11]. На основе этой информации в рекомендациях 2024 года предлагается увеличивать дозы Л-АТВ (до 5-8 мг/кг/день и выше) при проведении ЭКМО с тщательным мониторингом клинического ответа [22].

Разработанный тест в качестве простого и доступного аналитического инструмента может оказаться полезен для пополнения скудных сведений об особенностях ФК АТВ при экстракорпоральных методах лечения и для оптимизации терапии АТВ в зависимости от вида назначаемой лекарственной формы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный метод пригоден для терапевтического мониторинга АТВ после назначения как дезоксихолатной, так и липосомальной форм препарата, и в дальнейшем может использоваться для оптимизации антимикотической терапии у разных групп тяжелобольных

Таблица 2

Фармакокинетические параметры Л-АТВ и Д-АТВ у пациентов на ЭКМО по данным литературы и инструкций к препаратам

ФК параметры	Лекарственная форма						
	Л-АТВ				Д-АТВ		
	[16]	*	[18]	[17]	[19]	[20]	[13]
Доза (мг/кг/день)	5	5,7	4	10	1	1	2
Смах (мкг/мл)	83 $\pm$ 35,2	21,5	8,7	92,5	1,7–2,8	4,2	4,3
AUC <sub>24</sub> (мкг·ч/мл)	555 $\pm$ 311	220,3	133	-	14–29	-	70,3
Vd (л/кг)	0,10 $\pm$ 0,07	0,3	0,4	0,14	0,5–20	-	0,34
T <sub>1/2</sub> (ч)	6,8 $\pm$ 2,1	7,6	18,3	11,6	15–27	-	16,1
CL (мл/ч/кг)	11 $\pm$ 6	27,4	16,2	8	10–30	-	14,6

Примечание. \* - Результаты настоящего исследования.

пациентов. Полученные данные, в сравнении с данными из аналогичных отчетов, отражают индивидуальную вариабельность фармакокинетики как Д-АТВ, так и Л-АТВ. Необходимость использования терапевтического лекарственного мониторинга для персонализированного подбора и коррекции дозировок актуальна у пациентов реанимации, особенно при проведении терапии ЭКМО.



### ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-13, 15-22 см. REFERENCES)

14. Гальвидис И.А., Суровой Ю.А., Алимов А.И., Царенко С.В., Соболев П.Д., Шарипов В.Р., Буркин М.А. Иммуноферментный анализ для изучения фармакокинетики нагрузочной дозы тигециклина у пациентов с сепсисом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (8): 551-7. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-8-551-557.



### REFERENCES

1. Cavassin F.B., Baú-Carneiro J.L., Vilas-Boas R.R., Queiroz-Telles F. Sixty years of amphotericin B: an overview of the main antifungal agent used to treat invasive fungal infections. *Infectious diseases and therapy*. 2021; 10(1):115-47. DOI: 10.1007/s40121-020-00382-7.
2. Brüggemann R., Jensen G., Lass-Flörl C. Liposomal amphotericin B—the past. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022; 77(Suppl. 2):ii3-ii10. DOI: 10.1093/jac/dkac351.
3. Chen L., Su Y., Xiong X.-Z. *Rhizopus microsporus* lung infection in an immunocompetent patient successfully treated with amphotericin B: A case report. *World journal of clinical cases*. 2021; 9(35):11108. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i35.11108.
4. Maertens J., Pagano L., Azoulay E., Warris A. Liposomal amphotericin B—the present. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022; 77(Suppl.2):ii11-ii20. DOI: 10.1093/jac/dkac352.
5. Bussini L., Bartoletti M., Bassetti M., Cortegiani A., De Pascale G., De Rosa F.G. et al. Role of liposomal amphotericin B in intensive care unit: an expert opinion paper. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*. 2025; 5(1):23. DOI: 10.1186/s44158-025-00236-z.
6. Lee J.S.F., Cohen R.M., Khan R.A., Burry J., Casas E.C., Chung H.Y. et al. Paving the way for affordable and equitable liposomal amphotericin B access worldwide. *The Lancet Global Health*. 2024; 12(9):e1552-e9. DOI: 10.1016/S2214-109X(24)00225-0.
7. Tong B., Wang J., Zhang Y., Liu Y., Wang J., Duan L. et al. A real-world study based on the FAERS database evaluating adverse drug reactions in three amphotericin B lipid formulations. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2025; 18(1):2514155. DOI: 10.1080/20523211.2025.2514155.
8. Lai T., Yeo C.-Y., Rockliff B., Stokes M., Kim H.Y., Marais B.J. et al. Therapeutic drug monitoring of liposomal amphotericin B in children. Are we there yet? A systematic review. *Journal of Antimicrobial*



- Chemotherapy*. 2024; 79(4):703-11. DOI: 10.1093/jac/dkae003.
9. Stone N.R., Bicanic T., Salim R., Hope W. Liposomal amphotericin B (AmBisome®): a review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical experience and future directions. *Drugs*. 2016; 76:485-500. DOI: 10.1007/s40265-016-0538-7.
  10. Jin Y., Wu B., Gong Y., Wei H., Ma R., Wang Y. et al. A convenient and rapid LC-MS/MS method for determination of free and liposomal amphotericin B in human plasma by simultaneous separation using SPE. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2025;262:116884. DOI: 10.1016/j.jpba.2025.116884.
  11. Branick K., Taylor M.J., Trump M.W., Wall G.C. Apparent interference with extracorporeal membrane oxygenation by liposomal amphotericin B in a patient with disseminated blastomycosis receiving continuous renal replacement therapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2019;76(11):810-3. DOI: 10.1093/ajhp/zxz054.
  12. Marena G.D., Ramos MAdS, Bauab T.M., Chorilli M. A critical review of analytical methods for quantification of amphotericin B in biological samples and pharmaceutical formulations. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2022;52(3):555-76. DOI: 10.1080/10408347.2020.1811947.
  13. Burkin M.A., Surovoy Y.A., Arzumanyan V.G., Galvidis I.A. Development and application of amphotericin B immunoassay for pharmacokinetic studies and therapeutic drug monitoring in critically ill patients. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2022;114875. DOI: 10.1016/j.jpba.2022.114875.
  14. Galvidis I.A., Surovoy Yu.A., Alimov A.I., Tsarenko S.V., Sharipov V.R., Sobolev P.D., Burkin M.A. Enzyme-linked immunosorbent assay used to study the pharmacokinetics of tigecycline loading dose in patients with sepsis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(8):551-7. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-8-551-557. (in Russian)
  15. Van Daele R., de Beer Y., Croes S., Aarnoutse R., Wauters J., Maertens J. et al. Ultra-performance liquid chromatography for quantification of amphotericin B plasma concentrations after use of liposomal amphotericin B. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;76(4):961-6. DOI: 10.1093/jac/dkaa515.
  16. Food and Drug Administration. AmBisome®(amphotericin B) liposome for injection.
  17. Zhao Y., Seelhammer T.G., Barreto E.F., Wilson J.W. Altered pharmacokinetics and dosing of liposomal amphotericin B and isavuconazole during extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2020; 40(1):89-95. DOI: 10.1002/phar.2348.
  18. Foulquier J., Berneau P., Frérou A., Verdier M., Saint-Marcoux F., Petitcollin A. et al. Liposomal amphotericin B pharmacokinetics in a patient treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2019;49(1):69-71. DOI: 10.1016/j.medmal.2018.10.011.
  19. Bellmann R., Smuszkievicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection*. 2017; 45:737-79. DOI: 10.1007/s15010-017-1042-z.
  20. Hertzog J.H., Brackett E., Sale M., Hauser G.J., Dalton H.J. Amphotericin B pharmacokinetics during extracorporeal/membrane oxygenation: A case report. *The Journal of ExtraCorporeal Technology*. 1996; 28(2):94-8. DOI: 10.1051/ject/199628294.
  21. Jendoubi A., Pressiat C., De Roux Q., Hulin A., Ghaleh B., Tissier R. et al. The impact of extracorporeal membrane oxygenation on antifungal pharmacokinetics: a systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2024; 63(2):107078. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107078.
  22. Kim M., Mahmood M., Estes L.L., Wilson J.W., Martin N.J., Marcus J.E. et al. A narrative review on antimicrobial dosing in adult critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care*. 2024; 28(1):326. DOI: 10.1186/s13054-024-05101-z.

# Эпимед 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 5035025076 ОГРН 1035007106958

ЭКОЛАБ  
красота и здоровье

РЕКЛАМА

ЭКОЛАБ  
красота и здоровье

## 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



250 мл

ЭКОЛАБ  
красота и здоровье

покупайте  
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И.

## АНАЛИЗ ПАТОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

<https://elibrary.ru/qrclqm>

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»  
Минздрава РФ, 620028, Екатеринбург, Россия



Полногеномное секвенирование обеспечивает высокую точность и полноту информации о геноме бактериального штамма, включая структуру резистомы и вирулума. Это делает его незаменимым в эпидемиологическом надзоре и при изучении механизмов патогенеза заболеваний и распространения инфекционных агентов на популяционном уровне.

**Цель исследования** - проведение сравнительного анализа генетических профилей факторов патогенности и устойчивости к антибиотикам у штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из отделяемого цервикального канала женщин, с использованием полногеномного секвенирования.

**Материал и методы.** Выделены два штамма *K. pneumoniae* 993 и 242 из отделяемого цервикального канала беременной и небеременной женщин в апреле и мае 2024 года. Полногеномные нуклеотидные последовательности депонированы в международной базе генетической информации GenBank под номерами: JBLIY1000000000 и JBOEIZ0000000000, загружены на отечественную платформу «VGARus», под номерами nio000009 и nio000004.

**Результаты.** Штаммы 993 и 242 различались по нескольким параметрам. Они принадлежали к сиквенс-типам ST4060 и ST8131 и капсульному локусу KL30 и KL39. У штамма 993 обнаружены гены *aadA2*, *strA/strB*, *bla<sub>CTX-M-15</sub>*, *bla<sub>SHV-11</sub>*, *qnrS1*, *dfrA12*, *sul1/sul2*. У штамма 242 определены *bla<sub>OXA-48</sub>*, *bla<sub>NDM-1</sub>*, *bla<sub>CTX-M-15</sub>*, *aac(6)-Ib-cr*, *mph(A)*, *catB3*, *OqxAB*. Гены патогенности у обоих изолятов включали *mrkA-J* (кодируют фимбрии типа 3), у штамма 242 дополнительно выявлены *rmpA2*, *ybtA-U*, *fyuA*, *iucABCD*, что обеспечило более высокий индекс вирулентности (4 из 5 против 0).

**Заключение.** Полученные данные подчеркивают важность молекулярного мониторинга *K. pneumoniae* в перинатальных центрах. Наличие штаммов с высокой вирулентностью и множественной лекарственной устойчивостью в цервикальном канале женщин репродуктивного возраста может представлять риск развития инфекционной патологии как для нее самой, так и внутриутробного инфицирования плода, и новорожденного.

**Ключевые слова:** *K. pneumoniae*; вирулентность; антибиотикорезистентность; полногеномное секвенирование

**Для цитирования:** Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Анализ патогенного потенциала *Klebsiella pneumoniae* с использованием полногеномного секвенирования. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12): 892-897

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-892-897>

EDN: QRCLQM

**Для корреспонденции:** Устюжанин Александр Владимирович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, и.о. зав. лабораторией иммунологии и клинической микробиологии, e-mail: [ust103@yandex.ru](mailto:ust103@yandex.ru)

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

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

Поступила 12.08.2025

Принята к печати 13.11.2025

Опубликовано 01.12.2025

Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I.

## ANALYSIS OF THE PATHOGENIC POTENTIAL OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* USING WHOLE GENOME SEQUENCING

Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Occupational Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Whole genome sequencing provides highly accurate and complete information about the genome of a bacterial strain, including the structure of the resistome and virulome. This makes it indispensable in epidemiological surveillance and in studying the mechanisms of disease pathogenesis and the spread of infectious agents at the population level.

**The aim** of the study was to conduct a comparative analysis of the genetic profiles of pathogenicity factors and antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from the cervical canal discharge of women using whole genome sequencing.

**Material and methods.** Two strains of *K. pneumoniae* 993 and 242 were isolated from the cervical canal discharge of pregnant and non-pregnant women in April and May 2024. The whole-genome nucleotide sequences were deposited in the international database of genetic information GenBank under the numbers: JBLIY1000000000 and JBOEIZ0000000000, and also uploaded to the domestic platform «VGARus» under the numbers nio000009 and nio000004.

**Results.** Strains 993 and 242 differed in several parameters. They belonged to the ST4060 and ST8131 sequence types and the KL30 and KL39 capsular locus. Strain 993 contained the following genes: *aadA2*, *strA/strB*, *bla<sub>CTX-M-15</sub>*, *bla<sub>SHV-11</sub>*, *qnrS1*, *dfrA12*, *sul1/sul2*. Strain 242 contained *bla<sub>OXA-48</sub>*, *bla<sub>NDM-1</sub>*, *bla<sub>CTX-M-15</sub>*, *aac(6)-Ib-cr*, *mph(A)*, *catB3*, *OqxAB*. Virulence genes in both isolates included *mrkA-J* (encode type 3 fimbriae), however, strain 242 additionally contained *rmpA2*, *ybtA-U*, *fyuA*, and *iucABCD*, which provided a higher virulence index (4 out of 5 versus 0).

**Conclusion.** The obtained data emphasize the importance of molecular monitoring of *K. pneumoniae* in perinatal centers. The presence of strains with high virulence and multiple resistance in the cervical canal of women of reproductive age may pose a risk of developing infectious pathology both for herself and for intrauterine infection of the fetus and newborn.

**Key words:** *K. pneumoniae*; virulence; antibiotic resistance; whole genome sequencing

**For citation:** Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Analysis of the pathogenic potential of *Klebsiella pneumoniae* us-

ing whole genome sequencing. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(12): 892-897 (in Russ.)  
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-892-897>  
EDN: QRCLQM

**For correspondence:** Ustyuzhanin Aleksandr Vladimirovich, MD, PhD, leading researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, acting head of the laboratory of immunology and clinical microbiology; e-mail: [ust103@yandex.ru](mailto:ust103@yandex.ru)

**Information about authors:**

Ustyuzhanin A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>;

Chistyakova G.N., <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>;

Remizova I.I., <https://orcid.org/0000-0002-4238-4642>.

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

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

Received 12.08.2025

Accepted 13.11.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

*Klebsiella pneumoniae* – факультативно-патогенный микроорганизм семейства *Enterobacteriaceae*, способный вызывать широкий спектр инфекций, включая заболевания мочеполовой системы, гнойно-воспалительные процессы органов дыхания, сепсис, инфекции репродуктивного тракта у женщин [1–4]. *K. pneumoniae* нередко выявляется в составе микробиоценоза влагалища и цервикального канала как у здоровых женщин, так и у пациенток с воспалительными заболеваниями нижнего отдела репродуктивного тракта, и может ассоциироваться с преждевременным разрывом плодных оболочек [5–7]. В Румынии при выявлении этиологических агентов цервицита у беременных женщин *K. pneumoniae* выявлена в 11,9 % случаев, *Escherichia coli* – в 30,16 % и *Streptococcus agalactiae* – в 42,46 % случаев [8]. *K. pneumoniae* входит в число ключевых нозокомиальных патогенов с высоким уровнем приобретённой антибиотикорезистентности [9–11]. Штаммы, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), карбапенемазы, например, КРС, ОХА-48, NDM, демонстрируют устойчивость к антимикробным препаратам (АМП) нескольких классов, что ограничивает возможности эмпирической и таргетной терапии [12–14]. Источниками штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в учреждениях родовспоможения являются женщины, репродуктивный тракт которых колонизирован резистентными штаммами [15].

С учётом высокой пластичности генома *K. pneumoniae*, особую значимость приобретает использование полногеномного секвенирования как инструмента для детекции и идентификации генов факторов патогенности и устойчивости к АМП, определения клональной принадлежности (sequence types, ST), включая высокорисковые клоны, такие как ST<sub>11</sub>, ST<sub>15</sub>, ST<sub>147</sub>, ассоциированные с госпитальными вспышками и неблагоприятными исходами [16].

Метод полногеномного секвенирования обеспечивает высокую точность и полноту информации о геноме клинического изолята, включая мобильные генетические элементы, SNP-профили, структуру резистомов [17]. Это делает его незаменимым в эпидемиологическом надзоре и при изучении механизмов патогенеза заболеваний и распространения инфекционных агентов на популяционном уровне.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

– проведение сравнительного анализа генетических профилей факторов патогенности и устойчивости к АМП у штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из отделяемого цервикального канала женщин, с использованием полногеномного секвенирования.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России (Протокол № 15 от 06.12.2022 г.).

Выделены два штамма *K. pneumoniae* 993 и 242 из отделяемого цервикального канала беременной и небеременной женщин в апреле и мае 2024 года. Полногеномные нуклеотидные последовательности задепонированы в международной базе генетической информации GenBank под номерами: JBLIY1000000000 и JBOEIZ000000000, и согласно Постановлению Правительства РФ от 02.12.2021 № 2178 (ред. от 27.09.2023) «Об утверждении Положения о федеральной государственной информационной системе сведений санитарно-эпидемиологического характера» на отечественную платформу агрегирования результатов расшифровок генома возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний «VGARus», разработанную сотрудниками ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора под номерами (VGARus id) niio000009 и niio000004.

Сбор образцов клинического материала осуществлён в одноразовые стерильные пробирки с транспортной средой AMIES с углем, доставленные в бактериологическую лабораторию в соответствии с СанПиН 3.3686-21<sup>1</sup>.

Посев аналита проведен на питательные среды: Эндо, дифференциально-диагностическую лактозосодержащую питательную среду (ФБУН ГНЦ ПМБ, п. Оболенск, Россия), кровяно-сыровоточный агар (основа – Conda, Испания), питательную среду для выделения стафилококков (Стафилококкагар), *Lactobacillus* spp. (Лактоагар, производства ФБУН ГНЦ ПМБ, п. Оболенск, Россия). Для выделения грибов рода *Candida* использована среда Сабура (Condalab, Испания).

Видовую идентификацию бактерий проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе VITEK 2 compact (bioMérieux, Франция), входящего в

<sup>1</sup> СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».



перечень оборудования ЦКП «Инновационный научно-лабораторный центр перинатальной и репродуктивной медицины» ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России согласно инструкции производителя с использованием карт VITEK 2 GN, GP.

Определение значений минимальных пороговых концентраций (МПК) проведено с помощью тест-систем Autobio Diagnostics Co (Китай) с интерпретацией пороговых значений МПК в соответствии с CLSI M27A, 2022.

Для оценки биопленкообразующей способности бактерий использовали ранее описанную методику [18].

Тотальная ДНК выделена из 24-часовой культуры с применением наборов D-Cells-10, согласно инструкции производителя (ООО «Биолабмикс», Россия). Секвенирование штаммов выполнено на платформе SURFSeq 5000 (GeneMind). Качество прочтений оценивали с помощью FastQC [19]. Сборку геномов проводили с помощью midsystem (*de novo*) [20]. Мультилокусное сиквенс типирование (MLST) осуществлено по методике, предложенной сотрудниками Института Пастера (Франция, Париж) [21].

Поиск генетических детерминант антибиотикорезистентности и патогенности проводили с использованием онлайн сервисов: VirulenceFinder (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/VirulenceFinder>); ResFinder (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder>). Типирование капсульных локусов (К-локусы) осуществлено с помощью сайта Kaptive (<https://kaptive-web.erc.monash.edu/>) [22]. Гиперпродукцию слизи определяли с помощью методики [23].

Для определения степени вирулентности и резистентности (virulence score, antimicrobial resistance score) использовали критерии, разработанные «Kleborate v. 2.2.0» [24].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Гиперпродукция слизи не выявлена ни у одного штамма. *K. pneumoniae* 993 и 242 при изучении биопленкообразующей способности продемонстрировали ОП, равную 0,08 и 0,11, соответственно. Чувствительность к АМП представлена в табл. 1.

Сравнительная характеристика геномов штаммов, выделенных из отделяемого цервикального канала, приведена в табл. 2.

Сравнительная характеристика геномов штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из отделяемого цервикального канала, представленная в табл. 2, показала, что штаммы 993 и 242 различались по нескольким параметрам. Принадлежность к сиквенс-типам ST<sub>4060</sub> и ST<sub>8131</sub>, к капсульному локусу KL30 и KL39 свидетельствует о дальнем генетическом родстве. *K. pneumoniae* ST<sub>4060</sub> относятся к филогруппе Kp1, сублинии SL10214, клональной группе CG10560. 352 контига штамма 242 могут подтверждать более фрагментированную сборку его генома. Выраженные отличия геномов заключаются и в различном спектре генов антибиотикорезистентности. У штамма 993 обнаружены гены *aadA2*, *aph3-Ia*, *strA/strB*, обеспечивающие устойчивость к аминогликозидам [25, 26], *bla<sub>CTX-M-15</sub>* – к цефалоспорином, *bla<sub>SHV-11</sub>* – аминопенициллинам, *qnrS1*-хинолонам, *dfrA12* - триметоприму, *sul1/sul2* – к сульфаниламидам [25]. У штамма 242 определены гены *bla<sub>OXA-48</sub>*, *bla<sub>NDM-1</sub>*, *bla<sub>CTX-M-15</sub>*, *aac(6')-Ib-cr*, *aph*, *mph(A)*, *catB3*, *OqxAB* и другие, определяющие более

Таблица 1

Минимальная подавляющая концентрация АМП

Наименование АМП	993		242	
	МПК	Категория	МПК	Категория
Ампициллин	>32	R	>32	R
Цефазолин	>32	R	>32	R
Цефтазидим	128	R	>128	R
Цефепим	>16	R	>16	R
Цефоперазон-сульбактам	≤16/8	-	>64/32	R
Ампициллин-сульбактам	16/8	R	>32/16	R
Меропенем	≤0,06	S	>16	R
Эртапенем	0,06	S	>2	R
Левифлоксацин	0,5	S	>8	R
Амикацин	≤16	-	32	R
Нитрофурантоин	>64	R	>64	R
Цефуроксим	>16	R	>16	R
Цефотаксим	64	R	>64	R
Цефтазидим - авибактам	<0,5/4	S	>16/4	R
Пиперацillin-тазобактам	≤16/4	-	>128/4	R
Амоксициллин-клавуланат	≤8/4	S	>32/16	R
Имепенем	≤0,25	S	>16	R
Моксифлоксацин	1	R	>2	R
Тигециклин	0,5	-	1	-
Гентамицин	≤1	S	≤1	S
Азтреонам	>16	R	>16	R
Триметоприм-сульфаметоксазол	>4/76	R	>4/76	R

**Примечание.** R – устойчив, S – чувствительный, прочерк - не интерпретированы.

Таблица 2

Генетическая характеристика штаммов, выделенных из отделяемого цервикального канала

Номер штамма	993	242
Размер генома, п.н.	5452322 п.н.	5888763 п.н.
GC состав	57,3 %	56,7 %
ST	4060	8131
KL-тип	KL30	KL39
O-локус	O1/O2v1	O1/O2V1
O-тип	O1ab	O1ab
Количество генов	5446	5940
Количество контигов	125	352
Гены антибиотикорезистентности	<i>aadA2</i> , <i>aph3-Ia</i> , <i>strA (homolog)</i> , <i>strB (homolog)</i> , <i>CTX-M-15</i> , <i>qnrS1</i> , <i>SHV-11</i> , <i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>dfrA12</i>	<i>aph(3')-Ia</i> <i>aph(6)-Id</i> <i>aac(6')-Ib-cr</i> <i>blaSHV</i> <i>blaOXA-48</i> <i>blaCTX-M-15</i> <i>blaNDM-1</i> <i>blaOXA-1</i> <i>blaTEM-234</i> <i>fosA</i> <i>mph(A)</i> <i>catB3</i> <i>catA1</i> <i>OqxB,A</i> <i>qnrS1</i> <i>sul1</i> <i>tet(A)</i> <i>dfrA1,A5</i>
Гены патогенности	<i>mrkA,B,C,D,F,H,I,J</i>	<i>fyuA</i> , <i>irp1</i> , 2, <i>iucA,B,C,D,A</i> <i>mrkA,B,C,D,F,H,I,J</i> , <i>rmpA2</i> <i>ybtA,E,P,Q,S,T,U,X</i>
Оценка вирулентности	0	4
Оценка устойчивости к АМП	1	2
Группы несовместимости (Inc) плазмид	IncFIB(K) (pCAV1099-114)	Col(CriePir75), Col440II, ColRNAI, IncQ1

высокий индекс устойчивости (оценка - 2 из 3 против 1 у первого штамма) за счет наличия генов, обеспечивающих синтез карбапенемаз. Генетический профиль антибиотикорезистентности соответствует фенотипу, однако наличие генов, обеспечивающих устойчивость к аминогликозидам у обоих штаммов сопровождается чувствительностью к гентамицину (МПК $\leq$ 1). Гены патогенности у обоих клинических изолятов включали *mrkA-J* (кодируют фимбрии тип 3), однако у штамма 242 дополнительно выявлены гены *rmrA2*, *ybtA-U*, *fyuA*, *iucABCD*, что обеспечило более высокий индекс вирулентности (4 из 5 против 0).

Группы несовместимости плазмид различались: у штамма 993 определен плазмидный репликон IncFIB(K), у второго клинического изолята установлены Col(CriePir75), Col440II, ColRNAI, IncQ1.

## ОБСУЖДЕНИЕ

ST<sub>4060</sub> – редко описанный в литературе сиквенс тип. В базе нуклеотидных последовательностей института Пастера ([https://bigsd.b.pasteur.fr/cgi-bin/bigsd/bigsd.pl?page=info&db=pubmlst\\_klebsiella\\_isolates&id=8845](https://bigsd.b.pasteur.fr/cgi-bin/bigsd/bigsd.pl?page=info&db=pubmlst_klebsiella_isolates&id=8845), дата обращения 14.07.2025) депонировано 2 штамма. Один из них (идентификатор 35618), выделен в Ливане в 2018 году, индекс резистентности которого – 1, а вирулентности – 0, при этом устойчивость к АМП обусловлена, как у охарактеризованного в данной статье штамма, *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, второй (идентификатор 8845) – из мокроты человека в Москве в 2023 году (индекс резистентности – 0, вирулентности – 0).

Из представителей ST<sub>8131</sub> в базе Института Пастера ([https://bigsd.b.pasteur.fr/cgi-bin/bigsd/bigsd.pl?db=pubmlst\\_klebsiella\\_isolates&l=1&page=query&interface=5](https://bigsd.b.pasteur.fr/cgi-bin/bigsd/bigsd.pl?db=pubmlst_klebsiella_isolates&l=1&page=query&interface=5), дата обращения 15.07.2025) депонировано 2 штамма (идентификатор 75363 и 75365). Оба выделены от человека в 2023 году в Нидерландах.

УПМ зачастую колонизируют нестерильные локусы репродуктивного тракта женщин без клинических проявлений. Установление этиологических агентов инфекционных процессов мочеполового тракта, способствует ускоренной диагностике возбудителей инфекционных процессов у новорожденных детей и реализации профилактических мероприятий [27]. Результаты проведенного исследования подчеркивают необходимость совершенствования микробиологического мониторинга для динамического наблюдения за устойчивостью госпитальных штаммов, что согласуется с опубликованными данными, подтверждающими необходимость дальнейшего изучения закономерностей распространения эпидемически значимых вариантов и проведения многоцентровых исследований [15, 28-30].

Штамм 242 ST<sub>8131</sub> демонстрирует сочетание МЛУ с высоким патогенным потенциалом, что еще раз подтверждает существование активной передачи мобильных генетических элементов и распространение конвергентных штаммов [31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У штамма ST<sub>8131</sub> выявлен более широкий спектр генов (*bla*<sub>NDM-1</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub>, *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>OXA-1</sub>, *bla*<sub>TEM-234</sub>), кодирующих синтез ферментов, инактивирующих действие бета-лактамов АМП, гены, кодирующие устойчивость к фторхино-

лонам (*qnrS1*), аминогликозидам и тетрациклинам, что подтверждает более высокий индекс устойчивости (4 против 1). У штамма ST<sub>8131</sub> присутствуют *ybt*-, *iuc*- и *rmrA2*-ассоциированные гены, что типично для гипер-вирулентных клонов. Это усиливает его патогенный потенциал и может быть ассоциировано с более тяжелым течением инфекций, включая возникающие при распространении бактерий по организму человека восходящим путем. У штамма с МЛУ выявлено большее количество групп несовместимости плазмид, что повышает риск передачи генов резистентности другим представителям микробиоценоза репродуктивного тракта, что способствует формированию и распространению штаммов с МЛУ. Полученные данные подчеркивают важность молекулярного мониторинга *K. pneumoniae* в перинатальных центрах. Наличие штаммов с высокой вирулентностью и МЛУ в цервикальном канале женщин репродуктивного возраста может представлять риск развития инфекционной патологии как для нее самой, так и внутриутробного инфицирования плода и новорожденного.



## ЛИТЕРАТУРА (пп. 8, 15-16, 19-26 см. REFERENCES)

1. Колотова О.Н. Катаева Л.В., Степанова Т.Ф. Гены резистентности к бета-лактамам антибиотикам бактерий *Klebsiella pneumoniae*. *Бактериология*. 2025; 10 (1): 44-9. DOI: 10.20953/2500-1027-2025-1-44-49.
2. Гизатуллина Л.Г., Бакиров А.Б., Масыгутова Л.М., Кудакаева Р.Х., Музафарова А.Р. Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у пациентов многопрофильного стационара. *Гигиена и санитария*. 2023; 102 (9): 909-13. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-9-909-913.
3. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н., Аксенова Е.И., Садеева З.З., Новикова И.Е. и др. Геномные особенности резистентных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из кровяного русла и ликвора пациентов детского стационара. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023; 100(6): 399-409. DOI: 10.36233/0372-9311-430.
4. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 22(1): 4-19. DOI: 10.36488/emas.2020.1.4-19.
5. Чистякова О.М., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Гребенщикова Л.Ю., Радков О.В. Микробиологические особенности и перинатальные исходы у пациенток с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек и маловодием. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2022; 71 (4): 75-84. DOI: 10.17816/JOWD105169.
6. Смирнова С.С., Егоров И.А., Голубкова А.А. Гнойно-септические инфекции у родильниц. Часть 2. Клинико-патогенетическая характеристика нозологических форм, этиология и антибиотикорезистентность (обзор литературы). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022; 99 (2): 244-59. DOI: 10.36233/0372-9311-227.
7. Годовалов А.П., Карпунина Т.И. Состав микробиоты репродуктивного тракта женщин при бесплодии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(1): 26-31. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-1-26-31.
8. Воропаева Н.М., Немченко У.М., Григорова Е.В., Белькова Н.Л., Чемезова Н.Н., Савилов Е.Д. Этиологическая структура инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекций. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023; 22(1): 68-73. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-68-73.
9. Полибин Р.В., Брусина Е.Б., Ковалишена О.В., Глушков Е.В., Гридина А.А., Асланов Б.И. и др. Эпидемиологическое межреги-

- ональное 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.
11. Степанова Т.Ф., Катаева Л.В., Посоюзных О.В., Богун А.Г., Кисличкина А.А., Тран Т.Н. Структура ESKAPE-патогенов, изолированных от пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых Национального госпиталя педиатрии, г. Ханой, Социалистическая Республика Вьетнам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2023; 100(2): 168-77. DOI: 10.36233/0372-9311-329.
  12. Ивушкина Л.В., Миронов А.Ю. Микробиологический мониторинг *Klebsiella pneumoniae* и механизмы их резистентности к антимикробным препаратам у больных туберкулёзом г. Москвы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(4): 131-41. DOI 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141.
  13. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф., Гординская Н.А. Молекулярно-генетическая характеристика карбапенем-устойчивого штамма *Klebsiella pneumoniae* KP2 как представителя эволюционной ветки высоковирулентных штаммов. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(3): 506-16. DOI: 10.15789/2220-7619-MGC1480.
  14. Новикова И.Е., Садеева З.З., Алябьева Н.М., Самойлова Е.А., Карасева О.В., Янюшкина О.Г. и др. Антибиотикорезистентность и вирулентность карбапенем-устойчивых штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в реанимационных и хирургических отделениях. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2023; 100(4): 321-32. DOI: 10.36233/0372-9311-373.
  17. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф., Гординская Н.А. Молекулярно-генетическая характеристика резистента и вирулента карбапенем-устойчивых клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (3): 186-92. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-3-186-192.
  18. Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Изучение влияния ферментного препарата Вобэнзим на процесс формирования биоплёнок штаммов бактерий. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2024; 69(1-2): 10-4. DOI: 10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-10-14.
  27. Богачева Н.В., Старикова Д.В. Микробиологический спектр акушерской раны по результатам молекулярно-генетического анализа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(1): 30-6. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-1-30-36.
  28. Боронина Л.Г., Кочнева Н.А., Саматова Е.В., Асновская А.Г., Устюгова С.С., Панова С.А. и др. Микробиота нижних дыхательных путей и антибиотикорезистентность к антимикробным препаратам основных бактериальных патогенов у детей с муковисцидозом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(5): 344-351. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-5-344-351.
  29. Миронов А.Ю., Миронова А.В. Резистентность госпитальных штаммов *Escherichia coli*, выделенных из крови пациентов, с ранжированием антимикробных препаратов по классификации awac. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(1): 44-51. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-1-44-51.
  30. Наумкина Е.В., Куклина Л.В., Кравченко Е.Н. Микробиологическая диагностика внутриутробных инфекций. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(10): 626-631. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-10-626-631.
  31. Агеев В.А., Агеев И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. *Инфекция и иммунитет*. 2022; 12(3): 450-60. DOI: 10.15789/2220-7619-COM-1825.
  - hospital. *Gigiena i sanitariya*. 2023; 102(9): 909-13. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-9-909-913. (in Russian)
  3. Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N., Aksanova E.I., Sadeeva Z.Z., Novikova I.E.
  4. et al. Genomic features of resistant *Klebsiella pneumoniae*, isolated from the bloodstream and cerebrospinal fluid of pediatric hospital patients. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2023; 100 (6): 399-409. DOI: 10.36233/0372-9311-430. (in Russian)
  5. Chebotar' I.V., Bocharova Yu.A., Podoprigrora I.V., Shagin D.A. The reasons why *Klebsiella pneumoniae* becomes a leading opportunistic pathogen. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2020; 22(1): 4-19. DOI: 10.36488/cmac.2020.1.4-19. (in Russian)
  6. Chistyakova O.M., Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Grebenshchikova L.Yu., Radkov O.V. Microbiological features and perinatal outcomes in patients with preterm premature rupture of membranes and oligohydramnios. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2022; 71 (4): 75-84. DOI: 10.17816/JOWD105169. (in Russian)
  7. Smirnova S.S., Egorov I.A., Golubkova A.A. Purulent-septic infections in puerperas. Part 2. Clinical and pathogenetic characteristics of nosological forms, etiology and antibiotic resistance (literature review). *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022; 99(2): 244-59. DOI: 10.36233/0372-9311-227. (in Russian)
  8. Godovalov A.P., Karpunina T.I. The microbiota continuum along the reproductive tract in women with infertility. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2020; 97(1): 26-31. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-1-26-31. (in Russian)
  9. Vlad T., Eftenoiu A.E., Voinescu A., Musuroi S.I., Musuroi C., Moatar A.E. et al. Antimicrobial resistance in maternal infections during pregnancy. *Biomedicines*. 2025; 13(4): 777. DOI: 10.3390/biomedicines13040777.
  10. 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. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2023; 22(1): 68-73. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-68-73. (in Russian)
  11. Polibin R.V., Brusina E.B., Kovalishena O.V., Glushkova E.V., Gridina A.A., Aslanov B.I. et al. Epidemiological interregional multicenter study of healthcare-associated infections in the intensive care units. First results. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2025; 24(1): 4-9. DOI: 10.31631/2073-3046-2025-24-1-4-9. (in Russian)
  12. Stepanova T.F., Kataeva L.V., Posoyuznykh O.V., Bogun A.G., Kislichkina A.A., Tran T.N. The structure of ESKAPE pathogens isolated from patients of the neonatal intensive care unit at the National Hospital of Pediatrics in Hanoi, the Socialist Republic of Vietnam. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2023; 100(2): 168-77. DOI: 10.36233/0372-9311-329. (in Russian)
  13. Ivushkina L.V., Mironov A.Yu. Microbiological monitoring of *Klebsiella pneumoniae* and mechanisms of their resistance to antimicrobial drugs in patients with tuberculosis in Moscow. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69(4): 131-41. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141. (in Russian)
  14. Alekseeva A.E., Brusnigina N.F., Gordinskaya N.A. Molecular genetic characteristics of the carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* KP254 strain as a representative of the highly virulent strain evolutionary branch. *Infektsiya i immunitet*. 2021; 11(3): 506-16. DOI: 10.15789/2220-7619-MGC1480. (in Russian)
  15. Novikova I.E., Sadeeva Z.Z., Alyabyeva N.M., Samoylova E.A., Karaseva O.V., Yanyushkina O.G. et al. Antimicrobial resistance and virulence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from children in intensive care and surgical units. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2023; 100(4): 321-32. DOI: 10.36233/0372-9311-373. (in Russian)
  16. Pinto G., Bartilotti Matos F., Gorgulho A., Teixeira T., Oliveira R., Gomes V. et al. Temporal trends in the management and mortality associated with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacterales: a cohort study. *Cureus*. 2025; 17(4): e81902. DOI: 10.7759/cureus.81902.
  17. Gu Y., Wang X., Zhang W., Weng R., Shi Q., Hou X. et al. Dissemination of *bla*NDM-harboring plasmids in carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol. Spectr.* 2025M; 13(3): e0196824. DOI: 10.1128/spectrum.01968-24.
  18. Alekseeva A.E., Brusnigina N.F., Gordinskaja N.A. Molecular



## REFERENCES






1. Kolotova O.N. Kataeva L.V., Stepanova T.F. Genes of resistance to beta-lactam antibiotics of *Klebsiella pneumoniae* bacteria. *Bakteriologiya*. 2025; 10 (1): 44-9. DOI: 10.20953/2500-1027-2025-1-44-49. (in Russian)
2. Gizatullina L.G., Bakirov A.B., Masyagutova L.M., Kudakaeva R.H., Muzafarova A.R. Antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients of a multidisciplinary



- genetic characteristics of the resistome and virulome of carbapenem-resistant clinical strains of *Klebsiella pneumoniae*. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(3): 186-92. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-3-186-192. (in Russian)
19. Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Study of the effect of the enzyme preparation Wobenzym on the process of formation of biofilms of bacterial strains. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2024; 69(1-2):10-4. DOI: 10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-10-14. (in Russian)
  20. Leggett R.M., Ramirez-Gonzalez R.H., Clavijo B.J., Waite D., Davey R.P. Sequencing quality assessment tools to enable data-driven informatics for high throughput genomics. *Front. Genet.* 2013; 4: 288. DOI: 10.3389/fgene.2013.00288.
  21. Lee C.Y., Lee Y.F., Lai L.C., Tsai M.H., Lu T.P., Chuang E.Y. MiD-System: A comprehensive online system for de novo assembly and analysis of microbial genomes. *N Biotechnol.* 2021; 65: 42-52. DOI: 10.1016/j.nbt.2021.08.002.
  22. Diancourt L., Passet V., Verhoef J., Grimont P.A., Brisse S. Multi-locus sequence typing of *Klebsiella pneumoniae* nosocomial isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2005; 43(8): 4178-82. DOI: 10.1128/JCM.43.8.4178-4182.2005.
  23. Lam M.M.C., Wick R.R., Judd L.M., Holt K.E., Wyres K.L. Kaptive 2.0: updated capsule and lipopolysaccharide locus typing for the *Klebsiella pneumoniae* species complex. *Microb. Genom.* 2022; 8(3): 000800. DOI: 10.1099/mgen.0.000800.
  24. Kumabe A., Kenzaka T. String test of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *QJM*. 2014; 107(12): 1053. DOI: 10.1093/qjmed/hcu124.
  25. Lam M.M.C., Wick R.R., Watts S.C., Cerdeira L.T., Wyres K.L., Holt K.E. A genomic surveillance framework and genotyping tool for *Klebsiella pneumoniae* and its related species complex. *Nat. Commun.* 2021; 12(1): 4188. DOI: 10.1038/s41467-021-24448-3.
  26. Guo M.Q., Wang Y.T., Wang S.S., Chen L.K., Xu Y.H., Li G. Genomic epidemiology of hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* at Jinshan local hospital, Shanghai, during 2014-2018. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2024; 57(1):128-37. DOI: 10.1016/j.jmii.2023.10.012.
  27. Sheng J., Cave R., Ter-Stepanyan M.M., Kotsinyan N., Chen J., Zhang L. et al. Whole-Genome sequencing and comparative genomics analysis of a newly emerged multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolate of ST967. *Microbiol. Spectr.* 2023; 11(3): e0401122. DOI: 10.1128/spectrum.04011-22.
  28. Bogacheva N.V., Starikova D.V. Microbiological spectrum of obstetric wound based on molecular genetic analysis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69(1): 30-6. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-1-30-36. (in Russian)
  29. Boronina L.G., Kochneva N.A., Samatova E.V., Asnovskaja A.G., Ustyugova S.S., Panova S.A. et al. Lower respiratory tract microbiota and antibiotic resistance of major bacterial pathogens in children with cystic fibrosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2025; 70(5): 344-351. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-5-344-351. (in Russian)
  30. Mironov A.Yu., Mironova A.V. Resistance of hospital strains of *Escherichia coli* isolated from patients' blood, with ranking of antimicrobial drugs according to the aware classification. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2025; 70(1): 44-51. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-1-44-51. (in Russian)
  31. Naumkina E.V., Kuklina L.V., Kravchenko E.N. Microbiological diagnostics of intrauterine infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 65(10): 626-631. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-10-626-631. (in Russian)
  32. Ageevets V.A., Ageevets I.V., Sidorenko S.V. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Infektsiya i immunitet*. 2022; 12(3): 450-60. DOI: 10.15789/2220-7619-COM-1825. (in Russian)



# ЭКОМУЦИЛ ЭКОЛАБ

-  Способствует мягкому и комфортному освобождению кишечника
-  Содействует регулярному стулу
-  Поддерживает в норме микрофлору кишечника
-  Помогает организму избавляться от токсинов и канцерогенов
-  Не вызывает побочных эффектов и привыкания



Покупайте  
на маркетплейсах



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Миронов А.Ю.<sup>1,3</sup>, Миронова А.В.<sup>1,2</sup>

## ИНФЕКЦИИ КРОВотоКА, ВЫЗВАННЫЕ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, С АНАЛИЗОМ АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРЕПАРАТАМ ГРУПП ACCESS, WATCH И RESERVE



<https://elibrary.ru/rurrttd>

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

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

<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Москва, Россия

*P. aeruginosa* включена ВОЗ в группу микроорганизмов с критическим уровнем приоритетности для разработки новых антимикробных препаратов (АМП). В 2017 г. ВОЗ выпустила новые рекомендации по применению АМП – AwaRe (Access, Watch, Reserved). Цель пересмотра – в формировании подходов к использованию АМП, способных обеспечить сдерживание антимикробной резистентности. Лечение бактериемий, вызванных *P. aeruginosa*, часто требует применения АМП из группы Watch или Reserved.

**Цель исследования** – выявить тенденции антибиотикорезистентности в фокусе классификации АМП по AwaRe у *P. aeruginosa*, выделенных из крови пациентов ОРИТ и отделения онкогематологии.

**Материал и методы.** Проведено исследование антимикробной резистентности 35 клинических изолятов *P. aeruginosa* из крови взрослых пациентов, находящихся на стационарном лечении.

**Результаты.** Количество MDR штаммов *P. aeruginosa* снизилось с 80 % в 2021 году до 0 % в 2024 году; доля XDR *P. aeruginosa* увеличилась за 4 года с 6,7 % в 2021 году до 80 % в 2024 году; доля *P. aeruginosa* PDR выросла с 0 % в 2021 году до 20 % в 2024 году. Отмечены тенденции роста резистентности к амикацину (Access) с отсутствия устойчивых штаммов в 2021 году до 60% нечувствительных *P. aeruginosa* в 2024 году; к цефалоспорином III и IV поколений (группа Watch) на 42,9 % для цефтазидима и на 53,3 % для цефепима; к фторхинолонам (группа Watch) от 66,7 % в 2021 году до 80-90 % в 2023–2024 годах. Доля устойчивых к меропенему штаммов *P. aeruginosa* составила от 13,3 % до 60 %. Показан рост антимикробной резистентности *P. aeruginosa* к пиперациллин/тазобактаму на 53,9 % за 4 года. Цефтазидим/авибактам (группа Reserve) показал хороший уровень чувствительности у штаммов *P. aeruginosa* – 25 % резистентных штаммов в 2021 г., в 2022–2023 гг. устойчивых штаммов из крови не выделено, в 2024 году – нечувствительность *P. aeruginosa* к цефтазидим/авибактаму составила 30 %.

**Обсуждение.** *P. aeruginosa* обладают естественной и приобретенной устойчивостью ко многим классам АМП, включая те, что входят в группу Access и многим из группы Watch. Наибольшую проблему представляют карбапенем-резистентные штаммы *P. aeruginosa* и практически не поддаются терапии большинством стандартных АМП.

**Заключение.** Применение карбапенемов и цефалоспоринов III–IV поколений (цефтазидим, цефепим), является критически важным. Пиперациллин/тазобактам среди некарбапенемных β-лактамов считается альтернативой карбапенемам при лечении инфекций кровотока, вызванной *P. aeruginosa*, в случаях необходимости проведения дескалации при терапии карбапенемами. Цефтазидим-авибактам – эффективный АМП для лечения инфекций кровотока, вызванных *P. aeruginosa*.

**Ключевые слова:** *P. aeruginosa*; лекарственная устойчивость; бактериемия; классификация AwaRe

**Для цитирования:** Миронов А.Ю., Миронова А.В. Инфекции кровотока, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, с анализом антимикробной резистентности к препаратам групп Access, Watch и Reserve. Клиническая лабораторная диагностика 2025; 70(12): 898-903

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-898-903>

EDN: RURRTD

**Для корреспонденции:** Миронов Андрей Юрьевич, руководитель отдела микробиологии ФБУН МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, e-mail: andrey\_m.65@mail.ru

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

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

Поступила 06.09.2025

Принята к печати 11.11.2025

Опубликовано 01.12.2025

Mironov A.Yu.<sup>1,3</sup>, Mironova A.V.<sup>1,2</sup>

## INFECTIONS OF THE BLOODSTREAM CAUSED BY *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, WITH ANALYSIS OF ANTIBACTERIAL RESISTANCE TO DRUGS OF THE ACCESS, MONITORING AND RESERVATION GROUP

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

<sup>2</sup> N. I. Pirogov National Medical & Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 105203, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> State Budgetary Institution Federal Scientific & Clinical Center FMBA, 115682, Moscow, Russia

*P. aeruginosa* is included by WHO in the group of microorganisms with a critical priority level for the development of new antibiotics. In 2017 WHO has issued new recommendations on the use of antimicrobial drugs (AMD) – AwaRe (Access, Watch, Reserved). The purpose of the review is to develop approaches to the use of AMD that can ensure the containment of antimicrobial resistance. Treatment of bacteremia caused by *P. aeruginosa* often requires the use of AMD from the Watch or Reserved group.

**The aim of the study** is to identify trends of antibiotic resistance in the focus of AMD classification by AwaRe in *P. aeruginosa* isolated from the blood.

**Material and methods.** The study of antimicrobial resistance of 35 clinical strains of *P. aeruginosa* isolated from the blood of adult

patients in hospital treatment was carried out.

**Results.** The number of MDR strains of *P. aeruginosa* decreased from 80% in 2021 to 0 % in 2024; the proportion of XDR *P. aeruginosa* increased from 6.7 % in 2021 to 80 % in 2024; and the proportion of *P. aeruginosa* PDR increased from 0 % in 2021 to 20 % in 2024. There are trends in the growth of resistance to amikacin (Access) from the absence of resistant strains in 2021 to 60 % insensitive *P. aeruginosa* in 2024; to cephalosporins of the III and IV generations (Watch group) by 42.9 % for ceftazidime and 53.3% for cefepime; to florhinolons (Watch group) from 66.7 % in 2021 up to 80-90 % in 2023–2024, the proportion of *P. aeruginosa* strains resistant to meropenem ranged from 13.3 % to 60 %. The growth of antimicrobial resistance of *P. aeruginosa* to piperacillin/tazobactam by 53.9% in 4 years is shown. Ceftazidime/avibactam (Reserve group) showed a good level of sensitivity in *P. aeruginosa* strains – 25 % of resistant strains in 2021, no resistant strains were isolated from blood in 2022–2023, and *P. aeruginosa* was 30 % insensitive to ceftazidime/avibactam in 2024.

**Discussion.** *P. aeruginosa* have natural and acquired resistance to many classes of AMDs, including those in the Access group and many of the Watch group. The greatest problem is carbapenem-resistant strains of *P. aeruginosa*, which are almost impossible to treat with most standard AMDs.

**Conclusion.** The use of carbapenems and third- and fourth-generation cephalosporins (ceftazidime, cefepime) is critical. Piperacillin/tazobactam is considered an alternative to carbapenems among non-carbapenem  $\beta$ -lactams for the treatment of bloodstream infections caused by *P. aeruginosa*, when carbapenem therapy needs to be de-escalated. Ceftazidime-avibactam is an effective antimicrobial agent for the treatment of bloodstream infections caused by *P. aeruginosa*.

**Key words:** *P. aeruginosa*; drug resistance; bacteremia; AWaRe classification

**For citation:** Mironov A. Yu., Mironova A. V. Infections of the bloodstream caused by *Pseudomonas aeruginosa*, with analysis of antibacterial resistance to drugs of the access, monitoring and reservation group. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2025; 70(12): 898-903 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620.0869-2084-2025-70-12-898-903>

EDN: RURRTD

**For correspondence:** Mironov A. Yu., MD, PhD, professor, Head of the microbiology department, Gabrichevsky Moscow research institute for epidemiology & microbiology Rospotrebnadzor, e-mail: andrey\_m.65@mail.ru

#### Information about authors:

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

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

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

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

Received 06.19.2025

Accepted 11.11.2025

Published 00.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекции кровотока, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, представляют серьезную проблему для здравоохранения из-за их высокой антимикробной резистентности и неблагоприятного прогноза [1–5]. *P. aeruginosa* является одним из проблемных оппортунистических патогенов, частота её выделения из крови при сепсисе составляет около 20 %. В этиологической структуре внутрибольничных инфекций доля *P. aeruginosa* достигает 20–30 % [11].

*P. aeruginosa* включена ВОЗ в группу микроорганизмов с критическим (наивысшим) уровнем приоритетности для разработки новых антибиотиков. ВОЗ включает антибиотикорезистентность в число 10 глобальных угроз здоровью человека. В 2017 году ВОЗ выпущен обновленный Примерный перечень основных лекарственных средств (WHO Model List of Essential Medicines). Важное место в нём уделено новым рекомендациям по применению антимикробных препаратов (АМП) - AwaRe (Access, Watch, Reserved)<sup>1</sup>. Цель пересмотра заключается в формировании подходов к использованию АМП, способных обеспечить сдерживание антимикробной резистентности. Список АМП составлен на основе анализа схем лечения 21 наиболее распространенного инфекционного заболевания.

В первую группу (Access – доступность) входят АМП, рекомендуемые в приоритетном порядке для лечения широкого перечня инфекционных заболеваний,

как перорального, так и парентерального введения. Это АМП первой линии, широкого доступа, рекомендуемые для большинства распространенных инфекций. *P. aeruginosa* в большинстве случаев устойчива к АМП группы Access, что делает их непригодными для эмпирической терапии бактериемий, вызванных этим патогеном. *P. aeruginosa* резистентна к большинству пенициллинов и цефалоспоринов I и II поколений.

Во вторую группу (Watch – бдительность, наблюдение) включены АМП, рекомендуемые в качестве препаратов выбора для терапии ограниченного перечня инфекций<sup>2</sup>. Это АМП с более высоким потенциалом резистентности, рекомендуемые только для конкретных, ограниченных показаний. К ним относятся цефтазидим, цефепим, пиперацillin/тазобактам, карбапенемы (имипенем, меропенем), ципрофлоксацин. Эффективность АМП этой группы в отношении *P. aeruginosa* варьирует. Многие штаммы, особенно в условиях стационара, приобрели устойчивость к карбапенемам и фторхинолонам, что требует обязательного определения чувствительности конкретного клинического штамма.

АМП «последней надежды», используемые только в самых тяжелых случаях, когда все другие варианты лечения исчерпаны (например, при полирезистентных инфекциях) - группа Reserve (Резерв). К группе Reserve относятся новые цефалоспорины с ингибиторами бета-лактамаз (цефтазидим/авибактам, цефидерокол).

<sup>1</sup> WHO policy guidance on integrated antimicrobial stewardship activities. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/341432>, accessed 30 August 2022).

<sup>2</sup> Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329404>, accessed 30 August 2022).



Эти АМП обычно сохраняют активность против большинства штаммов, включая карбапенем-резистентные [9]. К некоторым из них уже начала формироваться резистентность, что вызывает серьезную озабоченность мирового медицинского сообщества.

Лечение бактериемий, вызванных *P. aeruginosa*, часто требует применения АМП из группы Watch или Reserve и должно основываться на данных локального микробиологического мониторинга, включая результаты тестирования на чувствительность конкретного клинического штамма.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – выявить тенденции антибиотикорезистентности в фокусе классификации АМП по AWaRe у *P. aeruginosa*, выделенных из крови пациентов ОРИТ и отделения онкогематологии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное микробиологическое исследование антимикробной резистентности клинических изолятов *P. aeruginosa* из крови взрослых пациентов, находящихся на стационарном лечении в ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ («НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ). Всего исследовано 35 клинических штаммов *P. aeruginosa* с оценкой их антимикробной резистентности. Микроорганизмы одного и того же вида, повторно выделенные от одного и того же пациента, из исследования исключены.

Образцы крови пациентов инокулировали в коммерческие флаконы для гемокультивирования, инкубировали в анализаторе гемокультур BACT/ALERT (bioMérieux, Франция) и с мая 2022 года - в анализаторе гемокультур «ЮНОНА Labstar» (SCENKER Biological Technology Co., Ltd., Китай) до момента регистрации роста микроорганизмов. Из полученной гемокультуры готовили мазки, проводили микроскопическое исследование, делали высевы на плотные питательные среды для выделения чистой культуры возбудителя.

Для биохимической идентификации использовали тест-системы к анализатору VITEK 2 Compact (bioMérieux, Франция). Подтверждение их видовой принадлежности проведено методом время-пролётной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-ToF).

Определение чувствительности бактерий к АМП проведено диско- диффузионным методом с дальнейшей интерпретацией полученных зон задержки роста на бактериологическом анализаторе ADAGIO и автоматизированным методом с помощью бактериологических анализаторов VitekCompact2 (bioMérieux, Франция) и Phoenix M50 (Becton Dickinson, США). Результаты интерпретировали по критериям EUCAST<sup>3</sup> (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Определение продукции БЛРС проведено методом «двойных дисков» с применением дисков с амоксициллином/клавулономатом

<sup>3</sup> EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Ver 2.0. 2023. Available at: [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Resistance\\_mechanisms/EUCAST\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms\\_170711.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf).

(20/10 мкг), цефотаксимом (30 мкг) и цефтазидимом (30 мкг). Продукция БЛРС определялась при увеличении зоны подавления роста вокруг диска с цефалоспорином III поколения напротив диска с амоксициллином/клавулономатом.

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Лекарственная устойчивость *P. aeruginosa* проанализирована за 4 года и показана на рис. 1. Количество MDR (Multiple Drug Resistance) штаммов *P. aeruginosa*, то есть штаммов со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), при которой бактерии устойчивы как минимум к одному АМП из трех или более классов снизилось с 80% в 2021 году до 0% в 2024 году среди штаммов, выделенных из крови пациентов ОРИТ и отделения онкогематологии. В то время как доля *P. aeruginosa* XDR (Extensive Drug Resistance), штаммов с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), при которой бактерии устойчивы ко всем, кроме одного или двух классов АМП, имеет тенденцию к росту за 4 года с 6,7 % в 2021 году до 80 % в 2024 году. Доля штаммов *P. aeruginosa* PDR (Pandrug Resistance), при которой бактерии устойчивы ко всем АМП из всех доступных категорий, выросла с 0 % в 2021 году до 20 % в 2024 году. Количество панрезистентных и экстремально резистентных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из крови, за 4 года демонстрирует тенденцию к росту.

Перечень антисинегнойных АМП, чувствительность к которым можно оценить при помощи лабораторных методов, невелик. Список Европейского комитета по определению чувствительности к АМП (EUCAST) включает пенициллины: пиперациллин, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин, тикарциллин/клавулолат; цефалоспорины: цефепим, цефтазидим, цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам; карбапенемы: имипенем, меропенем, дорипенем; монобактамы: азтреонам; фторхинолоны: левофлоксацин, ципрофлоксацин; аминогликозиды: гентамицин, амикацин, нетилмицин,

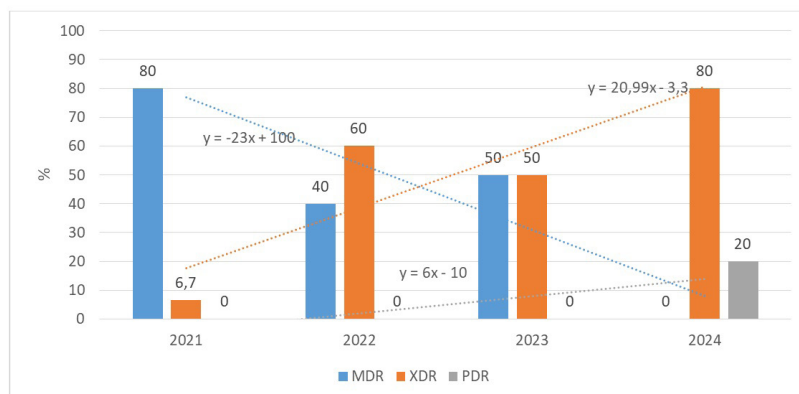


Рис. 1. Уровни лекарственной устойчивости *P. aeruginosa*, выделенной из крови пациентов ОРИТ и отделения онкогематологии за 4 года.

тобрамицин; полимиксины: колистин. Рекомендации Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI)<sup>4</sup> дополняют этот список отдельными критериями для норфлоксацина, ломефлоксацина, офлоксацина, гатифлоксацина и полимиксина В [10]. В клинических условиях *P. aeruginosa* может формировать резистентность к каждому из перечисленных АМП.

Оценена чувствительность *P. aeruginosa* к АМП групп Access, Watch, Reserve (табл. 1).

Оценена чувствительность *P. aeruginosa* к амикацину как представителю группы Access (рис. 2). Отмечена тенденция роста резистентности к амикацину за четыре года с отсутствия устойчивых к амикацину штаммов в 2021 году до 60 % нечувствительных *P. aeruginosa* в 2024 году среди штаммов, выделенных из крови пациентов ОРИТ и отделения онкогематологии.

Аминогликозиды являются токсичными соединениями и имеют узкий терапевтический диапазон, их следует назначать при тяжелых заболеваниях и только в тех случаях, когда менее токсичные АМП оказываются неэффективными или противопоказаны по каким-либо причинам. Основными нежелательными реакциями при применении аминогликозидов являются клинические проявления ототоксичности (кохлеарной и вестибулярной) и нефротоксичности. Реже встречаются развитие нервно-мышечной блокады, связанной с нейротоксичностью препаратов, и реакции гиперчувствительности [6]. Аминогликозиды часто используются в комбинации с другими АМП, особенно при тяжелых состояниях.

Тенденции роста резистентности *P. aeruginosa*, выделенной из крови, к цефалоспорином III и IV поколений (группа Watch) на 42,9 % для цефтазидима и на 53,3 % для цефепима за 4 года показаны на рис. 2. Резистентность к β-лактамам у *P. aeruginosa* может быть обусловлена тремя механизмами: 1) выработка адаптивных β-лактамаз; 2) снижение проницаемости мембраны; 3) эффлюкс-зависимое удаление АМП из периплазматического пространства. У многих госпитальных штаммов (> 40 %) эти механизмы сочетаются друг с другом [13]. Адаптивные β-лактамазы *P. aeruginosa* представляют неоднородную группу ферментов, гены которых локализованы на хромосоме или плазмиде и часто входят в состав интегронов или мобильных генетических элементов. Присутствие β-лактамаз у грамотрицательных бактерий регистрируется в цитоплазме и периплазматическом пространстве, значительное их количество ассоциировано с наружной мембраной бактериальной клетки [12].

Приобретенная резистентность к АМП группы фторхинолонов (группа Watch) у *P. aeruginosa* демонстрирует общую тенденцию к росту и составляет от 66,7 % в 2021 году до 80–90 % в 2023–2024 годах (рис. 2), и может быть связана с тремя механизмами: 1) модификация мишени

Таблица 1

Антисинегнойные АМП групп «Access», «Watch», «Reserve» классификации «AWaRe»

Группа AWaRe	АМП	Класс АМП
Access	Амикацин	Аминогликозиды
Watch	Цефтазидим	Цефалоспорины III поколения
	Цефепим	Цефалоспорины IV поколения
	Ципрофлоксацин	Фторхинолоны
	Меропенем	Карбапенемы
Reserve	Пиперацillin/тазобактам	β-лактамный, с ингибитором
	Цефтазидим-авибактам	Ингибиторзащищенные цефалоспорины

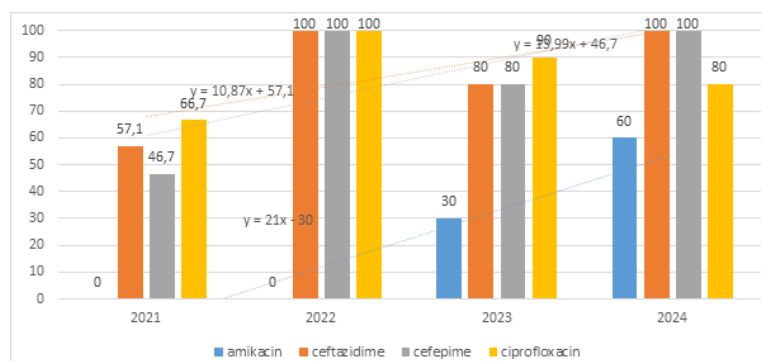


Рис. 2. Динамика антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* к АМП групп Access (амикацин) и Watch (цефтазидим, цефепим, ципрофлоксацин).

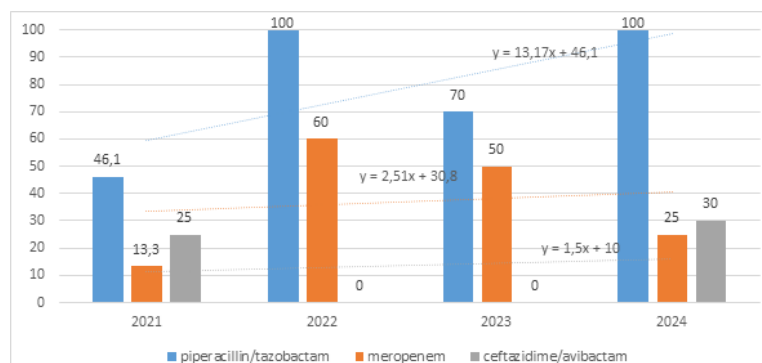


Рис. 3. Динамика антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* к АМП групп Watch (пиперацillin/тазобактам, меропенем) и Reserve (цефтазидим-авибактам).

действия АМП; 2) функционирование систем эффлюкса; 3) ферментативная инактивация АМП. Мишенью действия фторхинолонов являются ферменты топоизомеразы (топоизомераза II (гираза) и топоизомераза IV), играющие важную роль в репликации, транскрипции, рекомбинации и репарации ДНК.

Карбапенемы (группа Watch) являются эффективными АМП для лечения инфекций кровотока, вызванных *P. aeruginosa*, резистентных к АМП других групп. Карбапенемы нарушают синтез клеточной стенки бактерии. Для лечения синегнойной инфекции карбапенемы часто применяют в комбинации с другими АМП, такими как аминогликозиды или фторхинолоны, для повышения эффективности лечения [7]. Доля устойчивых к меропенему штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из крови пациентов ОРИТ и онкогематологии, за четыре года составила от 13,3 % до 60 % (рис. 3).

<sup>4</sup><https://clsi.org/shop/standards/?page=1&sortBy=Date:%20Newest%20First>.

Карбапенемы и пиперациллин/тазобактам (группа Watch) в качестве антимикробной терапии инфекций кровотока сравнимы как по эффективности в отношении выживаемости пациентов, так и по профилю безопасности, и рискам селекции резистентных штаммов микроорганизмов вне зависимости от локуса инфекции [13, 14]. Отмечена тенденция роста антимикробной резистентности *P. aeruginosa* к пиперациллин/тазобактаму за четыре года – количество устойчивых штаммов увеличилось на 53,9 % (см. рис. 3).

Цефтазидим/авибактам (группа Reserve) показал хороший уровень чувствительности у штаммов *P. aeruginosa* – 25 % резистентных штаммов в 2021 г., в 2022-2023 годах устойчивых штаммов из крови не выделено, в 2024 году – нечувствительность *P. aeruginosa* к цефтазидим/авибактаму составила 30 %. Цефтазидим-авибактам представляет собой комбинацию хорошо известного парентерального цефалоспорины III поколения и нового ингибитора  $\beta$ -лактамаз – авибактама, обеспечивающего расширение спектра антимикробной активности цефтазидима в отношении штаммов *Enterobacterales* и *P. aeruginosa*, продуцирующих определенные типы  $\beta$ -лактамаз [15].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ антимикробной резистентности *P. aeruginosa* к АМП групп Access, Watch, Reserve (классификация ВОЗ AWaRe) показывает, что *P. aeruginosa* обладают естественной и приобретенной устойчивостью ко многим классам АМП, включая те, что входят в группу Access и многие из группы Watch. Наибольшую проблему представляют карбапенем-резистентные штаммы *P. aeruginosa*, практически не поддаются терапии большинством стандартных АМП [8].

*P. aeruginosa* обладает природной устойчивостью к ряду АМП, включая ампициллин, амоксициллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины I и II поколения, цефотаксим, цефтриаксон, цефамидины (цефокситин, цефотетан), клиндамицин, даптомицин, гликопептиды (ванкомицин, тейкоплантин), фузидиевую кислоту, линезолид, макролиды, рифампицин, эртапенем, хлорамфеникол (левомицетин), канамицин, неомизин, триметоприм, триметоприм/сульфаметоксазол, тетрациклины.

Природная резистентность *P. aeruginosa* не является абсолютной. Даже в дикой популяции бактерий присутствует от 1 до 3 % штаммов, которые из-за наличия мутаций и/или снижения экспрессии систем, инактивирующих АМП, могут проявлять высокую чувствительность к перечисленным препаратам [15]. Основы природной резистентности *P. aeruginosa* связаны с отсутствием мишеней для некоторых групп АМП, наличием естественно продуцируемых  $\beta$ -лактамаз и других ферментов, инактивирующих АМП, особенностями пориновой проницаемости, активностью систем эффлюкса.

Проявления природной резистентности чаще базируются на комплексных механизмах. Яркий пример этого – устойчивость к пенициллинам и цефалоспорином, опосредованная через низкую проницаемость клеточной стенки для АМП, гидролиз присущими *P. aeruginosa* «природными» ферментами ( $\beta$ -лактамаза RoxB,  $\beta$ -лактамаза расширенного спектра (цефалоспориноаза) AmpC) [13], ускоренное выведение из клетки

за счёт систем эффлюкса. В случае с эртапеномом наблюдается аналогичная картина.

В отношении некоторых АМП может действовать преимущественно один механизм. Например, из-за больших размеров ванкомицина не способен быстро проникать через наружную мембрану клеточной стенки грамотрицательных бактерий и создавать опасные для бактерии концентрации в периплазматическом пространстве [14]. Для даптомицина у *P. aeruginosa*, как и у других грамотрицательных бактерий, отсутствует специфичная мишень. Знание особенностей природной резистентности *P. aeruginosa* определяет перечень АМП, которые должны быть исключены из списка АМП для лечения синегнойной инфекции.

Карбапенемы являются препаратами выбора и важным классом АМП для лечения синегнойной инфекции кровотока.

Пиперациллин/тазобактам среди некарбапенемных  $\beta$ -лактамов считается альтернативой карбапенемам при лечении инфекций кровотока, вызванной *P. aeruginosa*, в том числе вызванных микроорганизмами-продуцентами  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра действия, в случаях необходимости проведения деэскалации при терапии карбапенемами [15]. Пролонгированные инфузии пиперациллина/тазобактама у пациентов в критическом состоянии статистически достоверно увеличивают частоту клинического излечения, снижают показатели смертности, увеличивают вероятность микробиологического излечения и ведут к сокращению сроков госпитализации. Применение пиперациллина/тазобактама в случаях тяжёлых инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, является не только клинически, но и экономически оправданной стратегией.

Цефтазидим-авибактам – эффективный АМП для лечения инфекций кровотока, вызванных *P. aeruginosa*, особенно если она резистентна к другим АМП. Комбинация цефтазидима с ингибитором  $\beta$ -лактамаз авибактамом позволяет преодолевать устойчивость бактерий, включая те, которые вырабатывают ферменты, разрушающие  $\beta$ -лактамы АМП [16]. Цефтазидим-авибактам особенно важен для лечения тяжёлых инфекций, вызванных MDR и XDR штаммами *P. aeruginosa*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение бактериемии, вызванной *P. aeruginosa*, должно основываться на АМП группы Watch и Reserve, поскольку этот патоген часто устойчив к другим АМП. Применение карбапенемов и цефалоспоринов III-IV поколений (цефтазидим, цефепим), является критически важным. АМП группы Watch, такие как фторхинолоны, могут использоваться в комбинации для усиления эффекта, но их использование должно быть осторожным из-за потенциальной устойчивости *P. aeruginosa*.

Локальный микробиологический мониторинг приоритетных патогенов инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, позволяет получить достоверные данные о колонизации ими пациентов стационара, росте устойчивости к АМП, что способствует их своевременному учету в комплексе профилактических и противоэпидемических мероприятий, проводимых в медицинской организации, и поддержанию эффективности применяемых в нем АМП.





## ЛИТЕРАТУРА (пп. 5-8, 10-11 см. REFERENCES)

1. Жилина С.В., Миронов А.Ю., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. *Pseudomonas aeruginosa* при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей. *Человек и его здоровье*. 2008; 2: 48-51.
2. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В. Стратегия лечения инфекций, вызванных высокорезистентными (XDR) штаммами синегнойной палочки, у онкологических больных. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; 1(4): 34-8.
3. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Маянский Н.А. Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19(4): 308-19.
4. Скурихина Ю.Е., Туркутюков В.Б. Микробиологические и молекулярно-генетические аспекты антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18(6): 34-8.
9. Гоманова Л.И., Бражников А.Ю. Сепсис в XXI веке: этиология, факторы риска, эпидемиологические особенности, осложнения, профилактика. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021; 10(5): 25-31.
12. Каргальцева Н.М., Борисова О.Ю., Миронов А.Ю., Кочеровец В.И., Пименова А. С., Гадуа Н.Т. Инфекция кровотока у госпитальных терапевтических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(6): 355-61. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-355-361.
13. Миронов А.Ю., Крапивина И.В., Мудрак Д.Е., Иванов Д.В. Молекулярные механизмы резистентности к  $\beta$ -лактатам патогенов внутрибольничных инфекций. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 1: 39-43.
14. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011; 13(4): 322-34.
15. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. С.В. Яковлев, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко, ред. М.: Перо; 2018.
16. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). Смоленск: Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии; 2009.
8. Djordjevic Z., Folc M.M., Zivic Z., Markovic V., Jankovic S.M. Nosocomial urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species: Sensitivity to antibiotics and risk factors. *Am. J. Infect. Control*. 2013; 41(12): 1182-7.
9. Gomanova L.I., Brazhnikov A.Yu. Sepsis in the XXI century: etiology, risk factors, epidemiological features, complications, prevention. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2021; 10(5): 25-31. (in Russian)
10. Yonga P., Pulcini C., Skov R., Paño-Pardo J.R., Schouten J. The case for the access, watch, and reserve (AWaRe) universal guidelines for antibiotic use. *Clin. Microbiol. Infect.* 2024; 30(7): 848-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2024.04.003.
11. Klein E.Y., Milkowska-Shibata M., Tseng K.K., Sharland M., Gandra S., Pulcini C., Laxminarayan R. Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000-15: an analysis of pharmaceutical sales data. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21(1):107-15. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30332-7.
12. Kargal'tseva N.M., Borisova O.Yu., Mironov A.Yu., Kocherovets V.I., Pimenova A.S., Gadua N.T. Infection of the bloodstream in hospital therapeutic patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(6): 355-61. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-355-361. (in Russian)
13. Mironov A.Yu., Krapivina I.V., Mudrak D.E., Ivanov D.V. Molecular mechanisms of resistance to  $\beta$ -lactate pathogens of nosocomial infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2012; 1: 39-43. (in Russian)
14. Kozlov R.S., Golub A.V. The strategy of using antimicrobials as an attempt at an antibiotic Renaissance. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011; 13(4): 322-34. (in Russian)
15. The SCAT Program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care Russian clinical guidelines S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko, eds. Moscow: Pero; 2018. (in Russian)
16. Scientific report on the results of the study of antibiotic resistance of bacterial pathogens of nosocomial infections in departments with intensive use of antibiotics in hospitals in Russia (Revenge). Smolensk: Nauchno-issledovatel'skiy institut antimikrobnoy khimioterapii; 2009. (in Russian)



## REFERENCES

1. Zhilina S.V., Mironov A.Yu., Polikarpova S.V., Pivkina N.V. *Pseudomonas aeruginosa* in purulent-inflammatory diseases of the skin and soft tissues. *Chelovek i ego zdorov'e*. 2008; 2: 48-51. (in Russian)
2. Grigor'evskaya Z.V., Petukhova I.N., D'yakova S.A., Dmitrieva N.V. Treatment strategy for infections caused by highly resistant (XDR) strains of *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2015; 1(4): 34-8. (in Russian)
3. Chebotar' I.V., Bocharova Yu.A., Mayanskiy N.A. Mechanisms of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics and their regulation. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2017; 19(4): 308-19. (in Russian)
4. Skurikhina Yu.E., Turkutyukov V.B. Microbiological and molecular genetic aspects of antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2019; 18(6): 34-8. (in Russian)
5. Mayr F.B., Yende S., Angus D.C. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1): 4-11.
6. Doring G., Conway S.P., Heijerman H.G. et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur. Respir. J.* 2000; 16(4): 749-67.
7. Hidron A.I., Edwards J.R., Patel J., National Healthcare Safety Network Team. The National Healthcare Safety Network Team and



# Мультивитаминный комплекс для детей

Иммунитет на отлично! 5

100% NATURAL

Натуральный состав

Полный комплекс витаминов для детей с 3 лет

Поддержка иммунной системы

Полноценное развитие детского организма

www.ekolab.ru

доступно на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.



## Мультивитаминный комплекс для детей

с 3 лет  
ЭКОлаб



100 мл

© ПУЗЫРЕВА Л. В., НАУМКИНА Е. В., 2025

Пузырева Л.В.<sup>1</sup>, Наумкина Е.В.<sup>1,2</sup>

## АНАЛИЗ И СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ И ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ



https://elibrary.ru/srlbgr

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; 644099, Омск, Россия;

<sup>2</sup> БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр», 644007, Омск, Россия

*Бессимптомная бактериурия у беременных требует пристального внимания. Раннее выявление и адекватная терапия существенно снижают риски развития осложнений, как матери, так и ребенка.*

**Цель исследования:** анализ микробного пейзажа и оценка взаимосвязи между составом микробиоты вагинального биотопа и спектром возбудителей при бессимптомной бактериурии у беременных.

**Материал и методы.** Представлен результат работы с 2021 по 2023 год ( $n = 5864$ ). Сравнены микробиологические результаты мочи и вагинального биотопа у беременных с учетом наличия или отсутствия в анамнезе инфекций мочевыводящих путей (ИМП).

**Результаты.** У женщин в основной группе бессимптомная бактериурия регистрировалась не чаще, чем у беременных, у которых не было ранее ИМП. Наиболее частой причиной бактериального роста в моче у женщин без анамнестических данных об урологической инфекции являлись первичные уропатогены (*E. coli*, *E. faecalis*), в основной группе – сомнительные уропатогены (*S. agalactiae* и *Acinetobacter* spp.). При сравнении микробиологического исследования влагалищного биотопа выявлена частая регистрация аэробного вагинита (45,0 %) у беременных с клинически значимой бактериурией в основной группе. У женщин с выявленной бактериурией регистрация бактериального вагиноза (26,7 %) и аэробного вагинита (33,5 %) существенны. У 38,3% беременных без бактериурии чаще выявлялся нормоценоз влагалища. Почти у половины беременных получено сходство микрофлоры из мочи и влагалищного секрета. При проведении корреляционного анализа выявлено влияние регистрируемой бактериурии на развитие бактериального вагиноза и аэробного вагинита. Отсутствие клинически значимой бактериурии у женщины при постановке на учет приводило к формированию нормобиоценоза влагалища. **Заключение.** Изучение микрофлоры, ассоциированной с бессимптомной бактериурией, предоставляет дополнительные возможности для разработки эффективных методов диагностики и лечения, что в целом позволяет повысить уровень здоровья беременных женщин и снизить риски для матери и ребенка.

**Ключевые слова:** бессимптомная бактериурия; беременные; вагинальный биотоп; первичные уропатогены; сомнительные уропатогены; бактериальный вагиноз; аэробный вагинит

**Для цитирования:** Пузырева Л.В., Наумкина Е.В. Анализ и сопоставление результатов микробного пейзажа мочевыделительной и половой системы у беременных. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12): 904-909

DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-904-909

EDN: SRLBGR

**Для корреспонденции:** Пузырёва Лариса Владимировна, д-р мед. наук, зав. кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: puzirevalv@mail.ru

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской помощи.

Поступила 15.07.2025

Принята к печати 10.11.2025

Опубликовано 01.12.2025

Puzyreva L.V.<sup>1</sup>, Naumkina E.V.<sup>1,2</sup>

## ANALYSIS AND COMPARISON OF RESULTS OF MICROBIAL LANDSCAPE OF URINARY AND SEXUAL SYSTEMS IN PREGNANT WOMEN

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 644099 Omsk, Russia;

<sup>2</sup>Urban Clinical Perinatal Center; 644007 Omsk, Russia

*Asymptomatic bacteriuria in pregnant women requires close attention. Early detection and adequate therapy significantly reduce the risks of developing complications, both mother and child.*

**The aim** of the study was to analyze the microbial landscape and assess the relationship between the composition of the vaginal biotope microbiota and the spectrum of pathogens in asymptomatic bacteriuria in pregnant women.

**Material and methods.** Results from 2021 to 2023 are presented ( $n = 5864$ ). Microbiological results of urine and vaginal biotope in pregnant women were compared, taking into account the presence or absence of a history of urinary system infection.

**Results.** In women in the main group, asymptomatic bacteriuria was recorded no more often than pregnant women who had no previous urinary system infection. The most common cause of bacterial growth in urine in women without anamnestic data on urological infection were primary uropathogens (*E. coli* and *E. faecalis*), and in the main group - dubious uropathogens (*S. agalactiae* and *Acinetobacter* spp.). A comparison of the microbiological examination of the vaginal biotope revealed frequent registration of aerobic vaginitis (45.0 %) in pregnant women with clinically significant bacteriuria in the main group. In women with identified bacteriuria, registration of bacterial vaginosis (26.7%) and aerobic vaginitis (33.5 %) were significant. 38.3 % of pregnant women without bacteriuria were more likely to have vaginal normocenosis. In almost half of pregnant women, the similarity of microflora from urine and vaginal secretions was obtained. Correlation analysis revealed the effect of recorded bacteriuria on the development of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. The absence of clinically significant bacteriuria in a woman during registration led to the formation of normobiocenosis of the vagina.

**Conclusion.** The study of microflora associated with asymptomatic bacteriuria provides additional opportunities for the development of effective diagnostic and treatment methods, which in general allows to increase the level of health of pregnant women and reduce risks for mother and child.

**Key words:** asymptomatic bacteriuria; pregnant women; vaginal biotope; primary uropathogens; questionable uropathogens; bacterial vaginosis; aerobic vaginitis

**For citation:** Puzyreva L.V., Naumkina E.V. Analysis and comparison of results of microbial landscape of urinary and sexual systems in pregnant women. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 904-909 (in Russ).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-904-909>

EDN: SRLBGR

**For correspondence:** Puzyreva L.V., MD, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases; e-mail: [puzirevalv@mail.ru](mailto:puzirevalv@mail.ru)

**Information about authors:**

Puzyreva L.V., <https://orcid.org/0000-0003-0495-3645>;

Naumkina E.V., <https://orcid.org/0000-0002-5806-7158>.

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

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

Received 15.07.2025

Accepted 10.11.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

В период беременности, родов и в послеродовом периоде здоровье матери и младенца может подвергаться риску из-за развития различных инфекционных заболеваний. Одной из важнейших мер для предотвращения осложнений в данном контексте является микробиологическое исследование. Оно позволяет выявить патогенные микроорганизмы, которые могут стать причиной инфекций и других серьезных проблем как у матери, так и у новорожденного.

Микробиологическое исследование предоставляет информацию о наличии и типе микробного пейзажа, что крайне важно для выявления скрытых инфекций, протекающих бессимптомно. К таким широко распространенным нозологиям относится бессимптомная бактериурия.

Бессимптомная бактериурия встречается у 24,0 % беременных женщин в мире [1] и тесно связана с перенесенной ранее инфекцией мочевыводящих путей (ИМП), сахарным диабетом, многоплодной беременностью и низким социально-экономическим статусом [2–4]. В странах с низким и средним уровнем дохода распространенность бессимптомной бактериурии во время беременности составляет от 9% до 86,6%, что связано с ограниченными возможностями проведения антибактериальной терапии [5, 6].

Бессимптомная бактериурия часто регистрируется среди общей популяции населения, однако более распространена среди беременных из-за различных физиологических и гормональных изменений, ослабленного иммунитета и физического воздействия беременной матки на мочевой пузырь и мочеточники [2, 7].

Микробиом влагалища играет не последнюю роль в течении и исходе беременности. Во влагалище беременной микрофлора менее богата и разнообразна по сравнению с микрофлорой небеременной женщины с преобладанием видов *Lactobacillus* [8, 9, 10]. Наиболее постоянным является вагинальный микробиом на ранних сроках беременности, а по мере увеличения срока беременности становится вариabельным [11]. У некоторых женщин изменения вагинальной микрофлоры могут происходить на фоне физиологических изменений в организме (увеличение эстрогена, снижении pH влагалища, снижение реактивности организма и т. д.).

Нередко контаминация условно-патогенной микрофлоры (УПМ) во влагалище происходит контактным путем из уретры, периуретральной и перианальных складок. Микробиологическое исследование является ключевым компонентом в системе ранней диагностики инфекционных осложнений на фоне беременности и в родах.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** проанализировать микробный пейзаж и выявить взаимосвязь между составом микробиоты вагинального биотопа и спектром возбудителей при бессимптомной бактериурии у беременных.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе лаборатории БУ-ЗОО «ГКПЦ» в период с 2021 по 2023 год.

Согласно действующим клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» [12] для исключения бессимптомной бактериурии всем беременным однократно при постановке на учет в женскую консультацию проведено бактериологическое исследование средней порции мочи. Исследование проведено в соответствии с нормативными документами [13]. Идентификация выделенных микроорганизмов проведена с использованием масс-спектрометрии (Vitek MS), оценка антибиотикограмм – с использованием анализатора антибиотикограмм «Adagio» (фирма Bio Rad, США). Микробиологическое исследование отделяемого половых путей включало микроскопический анализ вагинальных мазков и культуральное изучение отделяемого заднего свода влагалища. На основании полученных результатов проведена оценка биоценоза половых путей.

Исследование выборочное, описательное, сравнительное, поисковое.

**Критерии включения:** беременные женщины, вставшие на учет по беременности. **Критерии исключения:** прием антимикробных препаратов (АМП) в течение последних 72 часов до момента взятия материала, наличие острой ИМП ( $n = 718$ ). Группы сравнения: основная – беременные с анамнестическими данными инфекции ИМП, группа контроля – беременные без признаков ИМП ранее ( $n = 5146$ ).

Выполненная работа не ущемляла прав, не подвергала опасности обследованных пациентов. Всеми



женщинами подписаны информированные согласия на обработку персональных данных и возможность использования обезличенных сведений из медицинской документации для выполнения научных работ и публикации данных по полученным результатам. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ОмГМУ» МЗ РФ протокол № 42/2021 г.

Выделенные из мочи патогены классифицированы на первичные, вторичные и сомнительные. К первичным относятся: *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, лептоспиры, сальмонеллы, микобактерии. К вторичным патогенам, вызывающим ИМП, относятся *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter* spp., *Morganella* spp., *Serratia* spp., *C. urealyticum*, *Haemophilus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, которые появляются на фоне снижения общей резистентности организма после проведения инвазивных диагностических и лечебных мероприятий. Сомнительными возбудителями ИМП считаются коагулазонегативные стафилококки (КОС) (за исключением *Staphylococcus saprophyticus*), *S. agalactiae*, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. и др. [14].

Выделение уропатогена в диагностически значимом титре при бессимптомной бактериурии считалось  $\geq 10^3$  для первичных патогенов,  $\geq 10^4$  для вторичных патогенов при монокультуре и  $\geq 10^5$  при смешанной культуре, в том числе и с сомнительными патогенами. При регистрации сомнительных микроорганизмов, и при смешанной культуре (не более 2 видов) значимым титром считались  $\geq 10^5$  КОЕ/мл. [14].

Использовано программное лицензированное обеспечение версии Statistica 13. При сравнении в группах использован критерий  $\chi^2$ . Для нахождения связи между двумя или несколькими изучаемыми признаками применён корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сила корреляционной связи оценена по критерию  $r$ , где значения от 0 и до 0,25 – слабая сила, от 0,26 до 0,5 – умеренная, от 0,51 до 0,75 – средняя, от 0,76 до 1,0 – сильная. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе анамнеза у беременных ( $n = 5864$ ) при постановке на учет выявлено, что наличие ранее ИМП отметили 12,2 % (718) пациенток, из которых принимали антибактериальную терапию в течение последних 6 мес. 30,1 % ( $n = 216$ ) женщин. У остальных женщин (5146) данных об ИМП в анамнезе не было.

При микробиологическом исследовании мочи у беременных ( $n = 5864$ ) доля высеваемости составила – 24,3 % (1381), при этом клинически значимая бактериурия выявлена в 19,9 % (1166) случаев. Среди женщин в основной группе ( $n = 718$ ) бактериурия регистрировалась у 18,2 % (131), в группе сравнения ( $n = 5146$ ) – у 20,1 % (1035) ( $\chi^2 = 1,38$ ;  $p = 0,241$ ). В целом ( $n = 1166$ ), первичные уропатогены выделялись в 49,1 % (572) случаев, вторичные – в 39,9 % (465), со-

мнительные – в 11,1 % (129) случаев (табл. 1). Среди первичных патогенов в моче у беременных превалировала *E. coli* (47,4 % – 553), реже регистрировался *S. saprophyticus* (1,6 % – 19). В группе вторичных патогенов выявлялись *K. pneumoniae* (6,5 % – 76), *P. vulgaris* (2,7 % – 31), *S. aureus* (3,3 % – 39). КОС, как представители сомнительных уропатогенов, обнаружены у 8,2 % (96) беременных. Реже регистрировались *S. agalactiae* и *Acinetobacter* spp.

Наибольшее внимание нацелено на группу женщин, имеющих в анамнезе ИМП, проходивших лечение как амбулаторно, так и в условиях стационара. В этой (основной) группе доля роста первичных патогенов в моче составила 58,8 % (77), в группе женщин, без указания в анамнезе урологической патологии – в 78,6 % (814) случаев ( $\chi^2 = 25,471$ ;  $p < 0,001$ ). В обеих группах беременных наиболее часто отмечен рост *E. coli* и *E. faecalis*, при этом у женщин в группе сравнения регистрация *E. coli* составляла 50,4 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Причиной бактериурии в основной группе явились вторичные патогены в 8,3 % (11) случаев, в группе сравнения – в 13,0 % (135) ( $\chi^2 = 2,292$ ;  $p = 0,131$ ). Регистрация в моче *K. pneumoniae* наиболее чаще отмечалась в группе контроля ( $p = 0,015$ ).

КОС, *S. agalactiae* и *Acinetobacter* spp. являются представителями нормальной микрофлоры человека, однако при определенных условиях могут быть причиной воспалительных заболеваний, особенно на фоне беременности. Эти сомнительные уропатогены чаще регистрировались в основной группе беременных у 32,8 % (43) женщин, в группе сравнений только в 8,3 % случаев ( $\chi^2 = 71,026$ ;  $p < 0,001$ ). Бактериурия выявлена как в группе риска, так и в условно здоровой группе женщин. Наиболее частой причиной бактериального роста в моче у женщин без анамнестических данных об ИМП являлись первичные уропатогены (*E. coli* и *E. faecalis*), в основной группе – сомнительные уропатогены (*S. agalactiae* и *Acinetobacter* spp.).

С целью изучения микробиоценоза половых путей женщин, обследованных на этапе ведения беременности в I триместре ( $n = 5864$ ) выявлено следующее. Нормоценоз вагинальной микрофлоры регистрировался лишь у 30,5 % (1788) женщин. В остальных случаях выявлялись различные варианты дисбиозов.

У женщин с бактериурией ( $n = 1166$ ) нормоценоз отмечался у 23,0 % (269) беременных. Регистрация урогенитального кандидоза составила 16,5 % (192), бактериального вагиноза – 25,6 % (299), аэробного вагинита

Таблица 1

Микробиологическое исследование мочи у беременных в группах сравнения

Микроорганизмы	Основная группа с бактериурией ( $n = 131$ ), абс.(%)	Группа контроля с бактериурией ( $n = 1035$ ), абс.(%)	$\chi^2$	$p$
<i>E. coli</i>	34 (26,0 %)	519 (50,4 %)	27,291	<0,001
<i>S. saprophyticus</i>	4 (3,1 %)	15 (1,4 %)	1,867	0,172
<i>E. faecalis</i>	39 (29,8 %)	280 (27,1 %)	0,432	0,511
<i>K. pneumoniae</i>	2 (1,5 %)	74 (7,1 %)	6,034	0,015
<i>P. vulgaris</i>	4 (3,1 %)	27 (2,6 %)	0,089	0,766
<i>S. aureus</i>	5 (3,8 %)	34 (3,3 %)	0,102	0,75
КОС	18 (29,8 %)	78 (7,5 %)	5,924	0,015
<i>S. agalactiae</i>	9 (6,9 %)	4 (0,4 %)	44,34	<0,001
<i>Acinetobacter</i> spp.	16 (12,2 %)	4 (0,4 %)	96,489	<0,001

– 34,8 % (406) у пациенток с клинически значимой бактериурией. У беременных без признаков бактериурии ( $n = 4698$ ) микробиоценоз половых путей следующий. Доля нормоценоза составила 36,7 % (1726) ( $\chi^2 = 77,753$ ;  $p < 0,001$ ), урогенитального кандидоза – 16,9 % (794) ( $\chi^2 = 0,126$ ;  $p = 0,723$ ), бактериального вагиноза – 24,0 % (1128) ( $\chi^2 = 1,353$ ;  $p = 0,45$ ), наличие аэробного вагинита в исследуемом биотопе выявлено у 22,3 % (1050) ( $\chi^2 = 77,827$ ;  $p < 0,001$ ) беременных. Чаще нормобиоценоз регистрировался среди беременных без бактериурии, в группе женщин с бактериурией чаще встречался аэробный вагинит.

Сравним результаты микробиологического исследования в группах. У беременных с наличием в анамнезе урологической инфекции с подтвержденной бактериурией чаще регистрировался аэробный вагинит (45,0 %;  $\chi^2 = 11,581$ ;  $p < 0,001$ ), у беременных без признаков бактериурии – бактериальный вагиноз (33,2 %;  $\chi^2 = 12,426$ ;  $p < 0,001$ ). В группе заведомо «здоровых» беременных у женщин с выявленной бактериурией отмечена частая регистрация не только бактериального вагиноза (26,7 %;  $\chi^2 = 7,255$ ;  $p = 0,008$ ), но и аэробный вагинит (33,5 %;  $\chi^2 = 68,125$ ;  $p < 0,001$ ). У женщин без бактериурии чаще объяснимо выявлялся нормоценоз влагалища (38,3 %;  $\chi^2 = 81,514$ ;  $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Аэробный вагинит ( $n = 1456$ ) вызван *Streptococcus* spp. (40,7 % – 592), *Staphylococcus aureus* (15,7 % – 228), КОС (14,6 % – 212), *E. coli* (20,9 % – 304) или ассоциаций микроорганизмов (8,2 % – 120).

Сходство микрофлоры мочи и влагалищного секрета выявлено в 49,4 % (у 576 из 1166) случаев.

При проведении корреляционного анализа выявлено следующее. У беременных при постановке на учет наличие в анамнезе ИМП не влияло на регистрацию выявленных случаев бессимптомной бактериурии ( $p = 0,871$ ), но оказывало слабое влияние на возможность регистрации сомнительных уропатогенов в моче в I триместре беременности ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,04$ ). Бактериурия влияла на развитие бактериального вагиноза и аэробного вагинита ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,006$ ), на возникновение аэробного вагинита у беременных оказывала влияние подтвержденная клинически значимая бактериурия ( $r = 0,588$ ;  $p < 0,000$ ) и в меньшей степени ИМП в анамнезе ( $r = 0,348$ ;  $p < 0,001$ ). Отсутствие клинически значимой бактериурии у женщин при постановке на учет приводило к формированию нормобиоценоза влагалища ( $r = 0,614$ ;  $p < 0,000$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Бессимптомная бактериурия у беременных женщин представляет собой наличие бактерий в моче при отсутствии признаков мочевой инфекции, что является распространенной проблемой в акушерской практике. Примерно у 2–10 % беременных женщин может быть диагностирована данная форма инфекции, и ее важность обуславливается высоким риском таких осложнений, как пиелонефрит, преждевременные роды, низкий вес при рождении и др. [4, 10, 15–17]. В нашем исследо-

вании данный симптом регистрировался у 19,9 % беременных.

Клинически бессимптомная бактериурия ни на что не указывает, и женщина не испытывает никаких симптомов. Несмотря на отсутствие жалоб, необходимо проводить регулярное скрининговое обследование на наличие ИМП в течение всей беременности, особенно на ранних сроках и в третьем триместре.

Присутствие хотя бы незначительного количества бактерий значительно повышает риск возникновения ИМП у беременных. При наличии генетических изменений, повышающих резистентность к АМП, риск ИМП увеличивается. Среди уропатогенов нередко регистрируются штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [6, 10, 18].

Интересным оказалась частота выявления бактериурии в группах сравнения. У женщин, не имеющих в анамнезе сведений о возникновении воспалительных урологических заболеваний, доля бессимптомной бактериурии составила 20,1 %. Это подтверждает необходимость обследования всех беременных женщин независимо от анамнестических данных. Физиологические изменения в этот критический период (повышенный уровень глюкозы в моче, снижение иммунитета во время беременности, анатомическое расположение ануса рядом с уретрой) являются благоприятными условиями для размножения бактерий в мочевыделительных путях [1, 5, 16, 19].

Относительный риск возникновения бессимптомной бактериурии у беременных без указания на уроинфекцию в анамнезе выше, чем в основной группе. Эти данные оказались схожи с исследованием у беременных в Кении [20].

Приоритетными уропатогенами являлись *E. coli*, *K. pneumoniae*, бактерии рода *Enterococcus*, КОС, *S. agalactiae* и *Acinetobacter* spp., что согласуется с результатами других научных работ [15].

Считается, что на возникновение бессимптомной бактериурии могут оказывать эндогенные и экзогенные факторы. Мы не оценивали социальный статус, возраст, анемию, наличие вредных привычек, род занятий, сопутствующих заболеваний, данные акушерского анамнеза (многоплодная беременность и т. д.). Единственным критерием была информация о наличии ИМП в анамнезе.

С одной стороны, наличие ИМП является фактором риска по развитию воспалительных заболеваний жен-

Таблица 2  
Микробиологическое исследование микробиоценоза половых путей у беременных в группах сравнения

Показатели	Основная группа ( $n = 718$ )		Группа контроля ( $n = 5146$ )	
	с бактериурией ( $n = 131$ )	без бактериурии ( $n = 587$ )	с бактериурией ( $n = 1035$ )	без бактериурии ( $n = 4111$ )
Нормоценоз	28 (21,4%)	152 (25,9 %)	241 (23,3 %)	1574 (38,3 %)**
Урогенитальный кандидоз	21 (16,0%)	66 (11,2 %)	171 (16,5 %)	728 (17,7 %)
Бактериальный вагиноз	23 (17,6%)	195 (33,2 %)**	276 (26,7 %)**	933 (22,7 %)
Аэробный вагинит	59 (45,0%)**	174 (29,6 %)	347 (33,5 %)**	876 (21,3 %)
Примечание. * – $p < 0,05$ ; ** – $p < 0,01$ ; *** – $p < 0,001$ .				

ской половой сферы. С другой стороны, эти женщины часто обращаются за медицинской помощью, что приводит к излечению или стойкой ремиссии. Женщины без клиники урологической инфекции не обращаются за медицинской помощью, в связи с чем риск инфекции у них гораздо выше.

По мнению исследователей, доля бессимптомной бактериурии минимальна в I триместре [21, 22]. На поздних сроках беременности повышается вероятность возникновения ИМП в основном из-за расширения и снижения тонуса уретры. Это объясняет появление бессимптомной бактериурии с 6-й нед. беременности и достижением пика между 22-й и 24-й нед., особенно у женщин, страдающих ИМП [23].

Микробные сообщества представляют собой часть первой линии защиты организма человека, вытесняя вторгшиеся микроорганизмы, что наблюдается на всех слизистых оболочках, в том числе и во влагалище [23]. В здоровой вагинальной микробиоте преобладают лактобактерии, в то время как дисбаланс этого сообщества может привести к бактериальному вагинозу, кандидозу или аэробному вагиниту. При бактериальном вагинозе количество лактобактерий снижается, а количество некоторых микроорганизмов увеличивается, включая *S. agalactiae*, *E. faecalis*, *E. coli*, КОС, *S. aureus* [24]. Описываются результаты секвенирования, выявившие увеличение доли *актинобактерий*, *бактероидов* [25], высокое содержание *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia* в дополнение к *S. agalactiae* [26] у женщин с бактериальным вагинозом. Важен не только видовой состав, но и концентрация микроорганизмов, на что влияет иммунологическая перестройка беременной.

В нашем исследовании развитие аэробного вагинита связано с бессимптомной бактериурией у беременных, а нормобиоценоз влагалища коррелировал с отсутствием бактериурии, как в анамнезе, так и при постановке на учет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бессимптомная бактериурия выявлена у 19,9 % беременных. Связь бессимптомной бактериурии с анамнестическими данными ИМП у женщин не выявлена, но при этом и отсутствие ИМП ранее не свидетельствует, что не будут выявлены уропатогены в моче при постановке на учет по беременности.

Причиной бессимптомной бактериурии у заведомо здоровых женщин являются преимущественно первичные уропатогены – *E. coli* и *E. faecalis*, в группе беременных с ранее выявленной урологической инфекцией – сомнительные уропатогены (*S. agalactiae* и *Acinetobacter* spp.).

У беременных без клинически значимой бактериурии и отсутствием в анамнезе ИМП, нормобиоценоз влагалища регистрировался чаще и встречался у каждой третьей женщины. Среди беременных с регистрируемой клинически значимой бактериурией значительно чаще встречались бактериальный вагиноз и аэробный вагинит, причиной которого являлись *E. coli*, *E. faecalis*, КОС, как изолированно, так и в составе ассоциаций. У каждой второй беременной выявлено сходство микрофлоры в моче и влагалищном секрете, что необходимо учитывать при оценке лабораторных результатов.

Выделяемые потенциальные возбудители уроинфекции из мочи коррелируют с микробным пейзажем половых путей женщин в 49,4 % случаев, при этом соотношение потенциальных и сомнительных уропатогенов составляет примерно 3:1. При отсутствии клинически значимой бактериурии соотношение выделенных потенциальных и сомнительных уропатогенов при исследовании содержимого половых путей составляет 1:1. При полном отсутствии бактериурии соотношение потенциальных и сомнительных патогенов меняется на 1:5.

Микробиологическое исследование мочевого выделения и половой системы позволяет своевременно выявить и вылечить инфекции, снижая риски как для матери, так и для ребенка. Современные методы диагностики открывают новые возможности для улучшения исходов беременности и родов, подчеркивая важность интеграции микробиологических тестов в повседневную акушерскую практику.



## ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-2, 5-8, 11, 14-15, 18-26 см. REFERENCES)

3. Карахалис Л.Ю., Филипович А.В., Халафян А.А. Оптимизация методов коррекции нарушений нормоценоза влагалища при первичном обращении пациенток. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021; 20(2): 50–7. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-50-57
4. Енькова Е.В., Хоперская О.В., Гайская О.В. и др. Влияние нарушений вагинального биоценоза на популяцию тучных клеток децидуальной ткани в первом триместре беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18(2): 76–82. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-2-76-82
9. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Бактериальный вагиноз. Возможные пути решения проблемы. *РМЖ*. 2020; 28(11): 75–8.
10. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе. *Гинекология*. 2021; 23(1): 37–42. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200680
12. Нормальная беременность. Клинические рекомендации. М.; 2024
13. Бактериологический анализ мочи. Клинические рекомендации. М.; 2014.
16. Спиридонова Н.В., Каганова М.А., Девятова О.О., и др. Бактериальный вагиноз и вульвовагинит у беременных при истмико-цервикальной недостаточности. Дифференцированный подход к медикаментозной терапии. *Доктор.Ру*. 2022; 21(5): 81–86. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-81-86
17. Штах А.Ф., Соколова В.С., Трошин Д.А. и др. Нарушение микробиоценоза влагалища как кофактор развития ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки. *Врач*. 2025; 36(1): 68–72. DOI: 10.29296/25877305-2025-01-14.



## REFERENCES

1. Mayomba C., Matovelo D., Kiritta R., Kashinje Z., Seni J. Asymptomatic bacteriuria and its associated fetomaternal outcomes among pregnant women delivering at Bugando Medical Centre in Mwanza, Tanzania. *PLoS One*. 2024; 19(10): e0303772. DOI: 10.1371/journal.pone.0303772.
2. Salari N., Khoshbakht Y., Hemmati M., Khodayari Y., Khaleghi A., Jafari F. et al. Global prevalence of urinary tract infection in pregnant mothers: a systematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2023; 224: 58–65. DOI:10.1016/j.puhe.2023.08.016.
3. Karakhalis L.Yu., Filipovich A.V., Khalafyan A.A. Optimization of methods for correcting disorders of vaginal normocenosis in the primary treatment of patients. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology [Vopr. ginek. akus. Perinata]*. 2021; 20(2): 50–7. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-50-57 (In Russian).
4. En'kova E.V., Hoperskaja O.V., Gajskaja O.V. i dr. Effect of vaginal biocenosis disorders on the mast cell population of decidual tissue in the first trimester of pregnancy. *Issues of gynecology, obstetrics and perina-*



- ology [Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii]. 2019; 18(2): 76-82. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-2-76-82 (In Russian).
5. Seni J., Tito J., Makoye S., Mbena H., Alfred H., van der Meer F. et al. Multicentre evaluation of significant bacteriuria among pregnant women in the cascade of referral healthcare system in North-Western Tanzania: bacterial pathogens, antimicrobial resistance profiles and predictors. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2019; 17: 173-9. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.12.024.
6. Masoud S.S., Majigo M., Silago V., Kunambi P., Nyawale H., Moremi N. et al. Utility of dipstick urinalysis in the diagnosis of urinary tract infections among outpatients in Mwanza and Dar es Salaam regions in Tanzania. *Bulletin of the National Research Centre*. 2024; 48(1): 6. DOI: 10.1186/s42269-023-01159-x.
7. Allen S.R. Urinary tract infections in pregnancy. *Clinical Maternal-Fetal Medicine Online*, 2021. CRC Press.: 77.1-77.7. DOI: 10.1201/9781003222590-67.
8. Gupta P., Singh M.P., Goyal K. Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity. *Front Public Health*. 2020; 8: 326. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00326.
9. Il'ina I.Yu. Dobrokhotova Yu.E. Bacterial vaginosis. Possible solutions to the problem. *Russian Medical Journal [Rossiiskii meditsinskii zhurnal]*. 2020; 28(11): 75-8. (In Russian).
10. Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Current beliefs about bacterial vaginosis. *Gynecology [Ginekologiya]*. 2021; 23(1): 37-42. DOI 10.26442/20795696.2021.1.200680. (In Russian).
11. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L., Fadrosch D.W., Nikita L. et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014; 2(1): 4. DOI: 10.1186/2049-2618-2-4.
12. Normal pregnancy. Clinical guidelines. [Normal'naya beremennost'. Klinicheskie rekomendatsii.]. Moscow; 2024. (in Russian)
13. Bacteriological urinalysis. Clinical guidelines. [Bakteriologicheskii analiz mochi. Klinicheskie rekomendatsii.]. Moscow; 2014. (in Russian)
14. EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022: 78. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> (accessed 18 June 2025).
15. Totadhri M., Lakshmanan A., Saraswathy M.P., Ma Mane M.S. Asymptomatic bacteriuria of pregnant women in a tertiary care centre. *J. Educ. Health Promot*. 2022; 11: 249. DOI: 10.4103/jehp.jehp\_1752\_21
16. Spiridonova N.V., Kaganova M.A., Devyatova O.O., i dr. Bacterial vaginosis and vulvovaginitis in pregnant women with isthmico-cervical insufficiency. Differentiated approach to drug therapy. *Dr.Ru. [Doktor.Ru.]*. 2022; 21(5): 81-6. DOI 10.31550/1727-2378-2022-21-5-81-86. (in Russian)
17. Shtakh A.F., Sokolova V.S., Troshin D.A. i dr. Impaired vaginal microbiocenosis as a co-factor in the development of HPV-associated cervical pathology. *Doctor [Vrach]*. 2025; 36(1): 68-72. DOI 10.29296/25877305-2025-01-14. (in Russian)
18. Bizuwork K., Alemayehu H., Medhin G., Amogne W., Eguale T. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women in Addis Ababa, Ethiopia: Prevalence, Causal Agents, and their antimicrobial susceptibility. *Int. J. Microbiol*. 2021; 2021: 8418043. DOI: 10.1155/2021/8418043.
19. Sivalingarajah R., Balasingham B., Camilas J.C. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Sri Lanka J. Obstet. & Gynaecol*. 2023; 45(1): 21-6. DOI: 10.4038/sljog.v45i1.8091.
20. Odindo D.A., Ochieng B., Onduru F., Ouma C., Onguru D., Awandu S.S. Etiology of asymptomatic bacteriuria, antimicrobial susceptibility patterns and associated risk factors among pregnant women attending antenatal clinic in western Kenya. *PLOS Glob Public Health*. 2020; 5(3): e0004347. DOI: 10.1371/journal.pgph.0004347.
21. Ayoyi A.O., Kikuvu G., Bii C., Kariuki S. Prevalence, aetiology and antibiotic sensitivity profile of asymptomatic bacteriuria isolates from pregnant women in selected antenatal clinic from Nairobi, Kenya. *Pan. Afr. Med. J*. 2017; 26: 41. DOI: 10.11604/pamj.2017.26.41.10975.
22. Patel P., Patel M., Desai K. Prevalence of asymptomatic bacteriuria among pregnant women attending a tertiary care hospital in Western India. *Natl. J. Community Med*. 2022; 13(10): 728-32. DOI: 10.55489/njcm.131020222444.
23. Sonkar N., Banerjee M., Gupta S., Ahmad A. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women attending tertiary care hospital in Lucknow, India. *Dubai Med. J*. 2021; 4(1): 8. DOI: 10.1159/000513626.
24. Kaambo E., Africa C., Chambuso R., Passmore J.A.S. Vaginal microbiomes associated with aerobic vaginitis and bacterial vaginosis. *Front Public Health*. 2018; 6:78. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00078.
25. Wang C., Fan A., Li H., Yan Y., Qi W., Wang Y. et al. Vaginal bacterial profiles of aerobic vaginitis: a case-control study. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 2020; 96(4): 114981. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114981.
26. Oerlemans E.F., Wuyts S., Bellen G., Wittouck S., De Boeck I., Ruban K. et al. The dwindling microbiota of aerobic vaginitis, an inflammatory state enriched in pathobionts with limited TLR stimulation. *Diagnostics*. 2020; 10(11): 879. DOI: 10.3390/diagnostics10110879.

КОЛАБ  
красота и здоровье

## ЭКОМУЦИЛ ЭКОЛАБ

- Способствует мягкому и комфортному освобождению кишечника
- Содействует регулярному стулу
- Поддерживает в норме микрофлору кишечника
- Помогает организму избавляться от токсинов и канцерогенов
- Не вызывает побочных эффектов и привыкания



Покупайте  
на маркетплейсах

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>



<https://elibrary.ru/urhgsk>

## ЭМЕРДЖЕНТНЫЙ ПАТОГЕН ВЫСОКОЛЕТАЛЬНОГО ВНУТРИБОЛЬНИЧНОГО МИКОЗА *CANDIDOZYMA AURIS*: БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 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

*Candidozyma auris* - эмерджентный патоген, до 2024 года известный как *Candida auris*, вызывает тяжелые формы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) с высокой летальностью. Он обладает способностью к колонизации любых поверхностей в стационарах, множественной и экстремальной устойчивостью к основным группам антимикотиков, устойчив к факторам внешней среды, сложно идентифицируемый общепринятыми методами клинической лабораторной диагностики. Его быстрое широкое распространение в мире диктует необходимость разработки новых и усовершенствование существующих подходов в лечении и диагностике микозов, вызванных *C. auris*. *C. auris* имеет уникальный набор факторов патогенности (адгезины, факторы образования биопленок, протеиназы, фосфолипазы, гемолизины, транспортёры олигопептидов и др.), устойчивость к осмотическому и высокотемпературному стрессу, отсутствие активации факторов врожденного иммунитета хозяина, которые обуславливают высокий потенциал к генерализации инфекции и развитию инвазивных форм. Способность к быстрому образованию биопленки на любых поверхностях, устойчивость к факторам внешней среды, дезинфектантам создает возможность циркуляции *C. auris* в стационарах и развития ИСМП. Большое количество штаммов, резистентных к двум основным группам антимикотиков – полиенам и азолам, и пока еще сравнительно малое – к эхинокандинам, создает трудности в лечении инвазивных форм микоза, особенно при ошибочной идентификации *C. auris* в качестве некоторых видов *Candida* при использовании общепринятых фенотипических методов.

**Ключевые слова:** инвазивные микозы; *Candidozyma auris*; *Candida auris*; резистентность кандид к антимикотикам

**Для цитирования:** Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г., Миронов А.Ю. Эмерджентный патоген высоколетального внутрибольничного микоза *Candidozyma auris*: биологические свойства и особенности клинической лабораторной диагностики (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(12):910-919

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-910-919>

EDN: URHGSK

**Для корреспонденции:** Харсеева Галина Георгиевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии № 2, e-mail: galinagh@bk.ru

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

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

Поступила 28.08.2025

Принята к печати 11.11.2025

Опубликовано 01.12.2025

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

## EMERGENT PATHOGEN OF HIGH-LETAL INTRAHOSPITAL MYCOSIS, *CANDIDOZYMA AURIS*: BIOLOGICAL PROPERTIES AND FEATURES OF CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS (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, Russia;

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

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

*Candidozyma auris* is a new pathogen, known as *Candida auris* until 2024, which causes severe forms of medical care-related infections (ISMS) with a high mortality rate. It has the ability to colonize any surfaces in hospitals, multiple and extreme resistance to the main groups of antimicrobials, and is difficult to identify by traditional laboratory diagnostic methods. Its rapid widespread worldwide distribution dictates the need to develop new and improve existing approaches in the treatment and diagnosis of mycoses caused by *C. auris*. It has been established that *C. auris* has a unique set of pathogenicity factors (adhesives, biofilm formation factors, proteinases, phospholipases, hemolysins, oligopeptide transporters, etc.), resistance to osmotic and high-temperature stress, the absence of activation of factors of innate host immunity, which cause a high potential for generalization of infection and the development of invasive forms of infection. The ability to rapidly form biofilms on any surface, resistance to environmental factors, disinfectants makes it possible for *C. auris* to circulate in hospitals and cause ISMP. A large percentage of strains resistant to the two main groups of antimicrobials – polyenes and azoles – and still relatively soapy – to echinocandins creates difficulties in the treatment of invasive forms, especially when *C. auris* is mistakenly identified as other *Candida* species using traditional phenotypic methods.

**Key words:** invasive mycoses; *Candidozyma auris*; *Candida auris*; candida resistance to antibiotics

**For citation:** Tyukavkina S.Yu., Kharseeva G.G., Mironov A.Yu. Emergent pathogen of high-letal intrahospital mycosis, *Candidozyma auris*: biological properties and features of clinical laboratory diagnostics (review of literature). *Klinicheskaya Labora-*

*tornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(12): 910-919 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-910-919>

EDN: URHGSK

**For correspondence:** Kharseeva Galina G., Dr. Sci. (medical), 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; e-mail: galinagh@bk.ru

**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 sponsor support.

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

Received 28.08.2025

Accepted 11.11.2025

Published 00.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время среди научного медицинского сообщества все чаще встречается информация о появлении нового опасного патогена из рода *Candidozyma*, не относящегося к хорошо известным видам кандид, имеющим клиническое значение, таким, как *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Выделенный патоген – *Candidozyma auris* – вызывает тяжелые ИСМП с высокой летальностью (до 70%) и отличается необычными для дрожжевых грибов свойствами: способностью к молниеносной генерализации в организме пациента с последующим поражением внутренних органов, развитием сепсиса и полиорганной недостаточности, множественной и экстремальной лекарственной резистентностью к основным группам антимикотиков, устойчивостью в окружающей среде и колонизацией любых биотопов в стационарах, выраженной биопленочной активностью. Эти свойства позволили отнести новый дрожжевой грибок к группе суперпатогенов и внести его в список грибов, представляющих наибольшую опасность для человека, опубликованный ВОЗ в октябре 2022 года [1–3].

Впервые вид *C. auris* выделен в 2009 году в Японии в Токийской столичной гериатрической больнице из слухового прохода 70-летней пациентки (происхождение названия гриба от *англ.* auris – ухо). Позже аналогичные штаммы изолированы еще у 23 японских пациентов. До 2015 года *C. auris* считался редким возбудителем и был наиболее распространен в Индии и Северной Америке. Сейчас возбудитель активно распространяется по всему миру и уже зарегистрирован в 47 странах 5 континентов, в том числе и России; не обнаружен он лишь в Антарктиде. Зафиксированы многочисленные вспышки, наиболее частые – в Дели (Индия). В Европе первая вспышка, вызванная *C. auris*, произошла в 2015 г. в лондонском кардиоторакальном центре Бромптон. Она длилась более года, в течение которого выявлено 50 случаев. Потом началась вспышка в Валенсии (Испания), в Университетской больнице Ла Фе. На коже 372 пациентов этого госпиталя обнаружен микробиот *C. auris*, у 85 из них развился кандидозный сепсис, 41 % заболевших умерли в течение 30 дней. Зафиксированы и другие вспышки. За последние годы в ряде стран число случаев заражения увеличилось на 95 %, что подтверждает выраженный эпидемический потенциал возбудителя [4, 5].

Реальная распространенность нового дрожжевого гриба, скорее всего, гораздо шире. Это обусловлено, в первую очередь, фенотипическим сходством *C. auris* с некоторыми видами *Candida*, его ошибочной идентификацией из-за ограниченной точности доступных общепринятых диагностических тестов, основанных на учете биохимической активности, включая широко используемые в микробиологических лабораториях автоматические анализаторы. Корректно установить видовую принадлежность гриба возможно только с помощью молекулярно-биологических методов. Ретроспективный обзор коллекций штаммов *Candida* с использованием высокоточного метода полногеномного секвенирования (WGS) показал, что на самом деле первый известный штамм, идентифицированный в этом исследовании как *C. auris*, выделен в Южной Корее еще в 1996 году из крови пациента с кандидемией. Неверно идентифицированные штаммы *C. auris* обнаружены в Японии (1997 г.) и Пакистане (2008 г.). Выявлено 16 «ретроспективных» штаммов, датированных ранее 2009 годом [6,7].

Полный геном *C. auris* исследован в 2015 году, при этом выявлено близкое родство *C. auris* с редкими видами *Candida* – *C. haemulonii*, *C. lusitanae*, *C. duobushaemulonii*, *C. pseudohaemulonii*. На основе результатов WGS описаны четыре различные клады (группы организмов, имеющих общего предка) *C. auris*, в которых изоляты группируются в зависимости от предполагаемого региона происхождения: Восточная Азия (Япония, Южная Корея), Южная Азия (Индия, Пакистан), Южная Африка (ЮАР, Великобритания), Южная Америка (Колумбия, Венесуэла, США). Позже обнаружена пятая клада, в 2023 г. ученые из Сингапура (Австралия) и Бангладеш описали новую, шестую, кладу в Индомалайской зоне, обладающую близким родством с представителями четвертой. Зарегистрированы десятки тысяч однонуклеотидных полиморфизмов среди клад. Их общее число достигло шести. Тропность к тканям наружного слухового прохода считают характерной чертой восточноазиатской популяции. В России распространены *C. auris* южно-азиатской клады, которая, по всей видимости, занесена мигрантами из Средней Азии, а в Среднюю Азию – из Индии. Клады *C. auris* обладают очень низкой генетической вариативностью внутри группы и рядом характерных различий между группами [8, 9].



### Биологические свойства *Candidozyma auris*.

Вид *Candidozyma auris* принадлежит к семейству *Metschnikowiaceae* и филогенетически схож с *C. haemulonii* и *C. pseudohaemulonii*. В целом это типичные грибы данного рода, размером 2,5–5,0 мкм, имеющие овальную или эллиптическую форму и располагающиеся одиночно или парами. Их культивируют на специальных искусственных питательных средах, оптимальная температура роста – 37 °С, причем способность к размножению сохраняется и при 42 °С. На агаре Сабуро *C. auris* формируют гладкие колонии белого или кремового цвета, на среде CandiSelect 4 – розовые, на хромогенном агаре (CHROMagar) – бежевые. Изменение цвета колоний появляется через 48 час культивирования и остается неизменным при дальнейшем росте. Считается, что цветовая гамма колоний отражает накопление сульфата меди – побочного продукта восстановления сульфата меди (II). Для культивирования возможно использование жидких сред – бульона Сабуро или дрожжевого азотисто-щелочного раствора с дульцитом или маннитом в качестве источника углерода. Источниками углерода могут быть глюкоза, сахароза, D-трегалоза, D-мелизитоза, D-рафиназа, растворимый крахмал, цитрат, сорбит. Источниками азота являются сульфат аммония, кадаверин, L-лизин. По источникам получения углерода и азота *C. auris* отличается от многих представителей рода *Candida*, как и способностью ферментировать сахарозу, глюкозу, трегалозу, но не мальтозу, галактозу, лактозу [2, 10].

При росте в оптимальных условиях микромицеты вида *C. auris* не образуют зародышевые трубки и хламидоспоры, как остальные представители рода, поскольку у них отсутствуют два гена (кандидализин (ECE<sub>1</sub>) и белок клеточной стенки гилов (HWP<sub>1</sub>)), детерминирующие образование гилов. Сейчас все больше данных указывает на то, что штаммы *C. auris* могут формировать настоящие гиловы и псевдогиловы при определенных обстоятельствах: при термическом (42 °С) и осмотическом стрессе (содержание NaCl в среде до 10 %), обработке клеток ингибитором белка теплового шока 90 (Hsp90) или в сообществе биопленок. Псевдогифоподобные формы характеризуются рудиментарным ростом, удлинённой формой, неполным клеточным делением. Рост нитевидных (гифальных или псевдогифальных) клеток имеет решающее значение для инвазии гриба в ткани хозяина. Клетки *C. auris* могут приобретать способность к филаментации при заражении лабораторных животных (мышей) в случае развития у них генерализованной инфекции, причем после выделения микромицет из организма мыши они сохраняют способность к филаментации и образованию нитевидных форм и на питательных средах. Некоторые штаммы, называемые «агрегированными», растут большими скоплениями. По сравнению с неагрегированными разновидностями они отличаются формированием непрочных биопленок и низкой вирулентностью. Предполагает-

ся, что агрегированная форма является способом уклонения гриба от иммунитета и обладает способностью персистенции в тканях [11, 12].

**Факторы патогенности *C. auris*.** *C. auris* располагает большим набором факторов патогенности. Ведущими являются адгезины и факторы образования биопленок, обуславливающие стремительную колонизацию биотопов организма человека и объектов внешней среды (табл. 1). Адгезин - «фактор колонизации поверхности 1» (Surface Colonization Factor 1), в отличие от представителей рода *Candida*, обеспечивает прикрепление *C. auris* даже к гидрофильным абиотическим поверхностям. За счет него в стационарах *C. auris* может прилипать на пластиковые поверхности медицинских устройств, сухие и влажные поверхности помещений (подстилки, полы, раковины, кровати и т. п.) и длительно (до 3-х недель) сохраняться там. Его прилипание к медицинским устройствам может играть роль в развитии катетерной фунгемии, госпитальных пневмоний. *C. auris* интенсивно колонизирует биотопы пациентов – преимущественно кожу, особенно паховой области и подмышечных впадин, уши, носовые полости пациентов, очень редко – прямую кишку (по всей видимости, в связи с наличием анаэробной атмосферы), пищевод, полость рта (в связи с наличием антимикробного пептида слюны гистатина-5). Это отличает его от *C. albicans*, колонизирующей в основном желудочно-кишечный тракт и мочеполовую систему большинства здоровых лиц. Для колонизации *C. auris* необходимы четырехчасовой контакт поверхности с источником возбудителя. После адгезии на абиотических и биотических поверхностях возбудитель формирует биопленку – форму роста, приводящую к образованию структурированных микробных сообществ, где клетки контактируют между собой с помощью коммуникативных сигналов (QS) и вырабатывают межклеточное вещество – полисахаридный матрикс, разделенный каналами и покрытый дополнительными оболочками. У *C. auris* биопленки образуются в течение 2-х суток, состоят преимущественно из почкующихся дрожжей, иногда псевдогифов. Они являются средой для размножения грибов, и защитой *in vivo* от повреждающего действия факторов иммунитета (фагоцитоза, бактерицидных белков), основных классов антимикотиков (азолов, полиенов, эхинокандинов), во внешней среде – от высыхания, ультрафиолетового излучения,

Таблица 1

Факторы патогенности *Candidozyma auris*

Фактор патогенности	биологическое действие
адгезины («фактор колонизации поверхности 1»)	колонизация биотопов человека (кожа, уши, носовые полости, очень редко – прямая кишка, пищевод, полость рта); колонизация объектов внешней среды, в т. ч. пластиковых поверхностей медицинских устройств, сухих и влажных поверхностей помещений стационаров
факторы образования биопленок	колонизация биотопов человека и внешней среды; резистентность к АМП, дезинфицирующим растворам
протеиназы, липазы, фосфолипазы, гидролазы, транспортеры олигопептидов, маннозилтрансфераз	адгезия и инвазия, проникновение в кровеносное русло
гемолизины	разрушение эритроцитов
метаболиты с антиглобулиновой активностью	разрушение молекул IgG

действия больничных дезинфицирующих средств и антисептиков (солей четвертичного аммония, катионных поверхностно-активных веществ, озонной дезинфекции). Способность к формированию биопленок у *C. auris* примерно в 10 раз выше, чем у *C. albicans* [13–15].

Высокая инвазивность *C. auris* и способность быстро проникать из барьерных тканей в кровеносное русло связана с наличием набора уникальных базовых факторов патогенности: протеиназ (обнаружены у 100 % штаммов), липаз, фосфолипаз, гемолизин, гидролаз, транспортеров олигопептидов, маннозилтрансфераз. *C. auris* сохраняет способность к синтезу факторов патогенности (например, аспартилпротеиназы) и при 42 °C, что свидетельствует о его хорошей адаптации к температурному стрессу, в том числе по проявлению патогенных свойств [13].

За счет наличия большого количества литических ферментов развитие инвазивного кандидоза может происходить практически молниеносно, уже через 48 часов после поступления больного в стационар. Генерализации процесса способствует отсутствие активации данным видом микромицета факторов врожденного иммунитета, в том числе выброса нейтрофильных внеклеточных ловушек-сеток (NETs). NETs представляют собой сети из внеклеточных волокон, состоящих из модифицированного хроматина, окруженного бактерицидными белками гранул, ядра и цитоплазмы нейтрофилов, которые связывают патогены. Почти полное отсутствие нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе или высвобождающих сетки после взаимодействия с *C. auris*, подтверждено с помощью сканирующей электронной микроскопии [16, 17].

В экспериментальных условиях возможностью изучения вирулентности *C. auris* стало использование модели заражения личинок восковой моли *Galleria mellonella* – альтернативного мини-хозяина, заменившего традиционных лабораторных животных из-за экономических и особенно этических аспектов. На этой модели показана наибольшая вирулентность неагрегированной формы возбудителя. При препарировании инфицированных личинок *G. mellonella* внутри фагоцитов обнаружено большое количество отдельных почкующихся дрожжевых клеток неагрегирующегося штамма *C. auris* [11, 18].

***Candidozyma auris* – возбудитель ИСМП.** В клинической практике распространение *C. auris* как возбудителя ИСМП с тяжелым течением и высокой летальностью обусловлено:

- хорошей выживаемостью в больничной среде на любых биотопах;
- высокой резистентностью к антимикотикам;
- трудностью идентификации возбудителя при клинической лабораторной диагностике.

За счет особого набора факторов патогенности *C. auris* может постоянно колонизировать среду медицинских учреждений, персистенция в составе биопленок делает эти грибы практически неуязвимыми, несмотря на проводимую дезинфекцию. Поскольку *C. auris* может быстро образовывать плотную биопленку на неровных складках кожи, на слизистых оболочках, контактирующих с внешней средой, не проникая в подлежащие ткани, происходит непрерывная передача патогена как между пациентами, так и между пациен-

тами и окружающей средой, что приводит к его постоянной циркуляции в больничной среде, быстрому распространению и длительным вспышкам инфекции [19–21].

В естественных условиях основным путем передачи *C. auris* является контактный, в том числе контактно-бытовой, редко – воздушно-капельный, однако в ЛПУ в распространении возбудителя большое значение имеет искусственный механизм – искусственный механизм передачи возбудителей инфекционных болезней, реализуемый при оказании медицинской помощи. Он связан с парентеральной и контактной передачей, при которой основными факторами передачи служат инфицированные медицинские изделия (инструменты, приборы, перевязочный, шовный материалы и др., используемые при инвазивных манипуляциях, в том числе обработке раневой и ожоговой поверхностей), руки и выделения персонала или пациентов. Среди них наиболее важны руки персонала. Такое заключение сделано на основании выделения *C. auris* с поверхностей, с которыми пациенты практически не контактируют или контактируют нечасто, но с которыми часто контактируют медицинские работники (медицинское оборудование). Загрязнение окружающей среды *C. auris* распространяется далеко за пределы постели пациента, что приводит к повторным случаям новых колонизаций [22, 23].

Инфекции, вызванные *C. auris*, почти всегда поражают пациентов на фоне коморбидного состояния самого пациента (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, первичные иммунодефициты, пневмония при COVID-19, ранее проведенная спленэктомия и др.) и/или при наличии «медицинских» факторов риска:

- медикаментозное лечение, ведущее к развитию вторичных иммунодефицитов (длительные курсы терапии АМП широкого спектра действия и противогрибковых средств, преднизалона, химиотерапия и лучевая терапия злокачественных опухолей и т. д.);
- медицинские процедуры, связанные с проникновением во внутреннюю среду организма (абдоминальная и сосудистая хирургия, трансплантация органов, переливания крови, гемодиализ, полное парентеральное питание);

- процедуры, связанные с медицинскими устройствами: прибор искусственной вентиляции легких (ИВЛ), экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), катетеризация мочевого пузыря и сосудов, особенно наличие центральных венозных катетеров, установка послеоперационного дренажа и др.

Важным фактором является продолжительность пребывания в стационаре, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), у пациентов в критическом состоянии [24–26].

Частыми клиническими формами неинвазивного кандидоза, вызванного *C. auris*, являются хронический отит и гнойно-воспалительные поражения кожи, в том числе инфицирование ожоговых поверхностей, операционных ран, кожные абсцессы. Возможно развитие орофарингеальной формы, при которой налеты в ротоглотке, на миндалинах требуют дифференциации с дифтерийными [27–29]. Важной особенностью данного микромицета, отличающей его от представителей рода *Candida*, является высокая контагиозность и способность после попадания на кожу или в желудочно-кишечный тракт человека вызывать инвазивные ин-

фекции. Гистологические исследования при развитии инвазивного кандидоза выявили наибольшую тропность гриба к тканям почек (мозговой слой, корковый слой, канальцы), миокарда и печени, в пораженных участках которых наблюдаются многочисленные скопления почкующихся дрожжевых клеток сферической формы, диаметром 2–5 мкм, и вытянутых клеток длиной до 8 мкм. При генерализованных процессах патологические изменения выходят за пределы органов, распространяясь по сосудам, затем по межклеточным пространствам, вызывая нейтрофильную инфильтрацию, некроз и лизис тканей. Реже патологические очаги формируются в головном мозге, легких, селезенке и других органах. В 30 % случаев, помимо грибов, в тканях присутствуют бактерии, преимущественно кокки. Инвазивный кандидоз, вызванный *C. auris* связан с проведением медицинских манипуляций и процедур. Его основными формами являются:

- глубоко локализованный кандидоз (поражение любых внутренних органов, особенно часто мочеполювого тракта);

- внутрибрюшинный кандидоз;

- генерализованные процессы - кандидемия и диссеминированный кандидоз с формированием вторичных очагов (миокардиты, менингиты, инфекции костей, пневмонии и др.); наиболее часто они возникают при катетеризации сосудов, мочевого пузыря (например, катетер-ассоциированный сепсис, катетер-ассоциированные поражения мочеполовой системы) [14, 30–32].

*C. auris* может проникать в кровеносное русло молниеносно. Такая высокая инвазионная активность *C. auris* связана с устойчивостью штаммов к биологически активным белкам организма, и способностью продуцировать ряд литических ферментов и формировать биопленку. Клиническая картина неспецифична и определяется поражением того или иного органа; течение болезни тяжелое. Гнойные поражения внутренних органов сопровождаются сильной интоксикацией, нарушением сознания, полиорганной недостаточностью. Летальность от инвазивных кандидозов достигает 30–70 %, в зависимости от основного состояния пациента, возраста, клинического ведения инфекции, резистентности *C. auris* к АМП [33, 34].

**Механизмы резистентности *Candidozyma auris* к АМП.** Нарастающая множественная и экстремальная резистентность *C. auris* к основным группам антимикотиков является серьезной проблемой в терапии данного вида кандидоза и представляет значительную опасность для жизни пациента и общественного здравоохранения [35].

Несмотря на наличие у *C. albicans*/*C. glabrata* и *C. auris* общих молекулярных механизмов, детерминирующих устойчивость к АМП, набор генов, белки которых участвуют в формировании резистентности, у этих видов различен.

Приобретение лекарственной устойчивости обуславливает значительная часть генома *C. auris* (в том числе major facilitator – факторы транскрипции), в результате чего патоген быстро адаптируется к азолам и другим АМП, повышая свою минимальную ингибирующую концентрацию против этих препаратов. Почти все изоляты *C. auris* (до 90 %) устойчивы к флуконазолу (за исключением восточно-азиатской клады, в значительной

степени сохраняющей чувствительность), половина изолятов (53 %) – к вориконазолу, 4,2–35 % – к амфотерицину В. Только эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) способны ингибировать большинство изолятов *C. auris*. В целом более 40 % штаммов проявляют множественную устойчивость (к двум классам антимикотиков), 10 % панрезистентны. С этим сопряжен высокий риск неэффективности лечения, что влечет за собой повышение летальности [30, 36, 37].

Устойчивость *C. auris* к антимикотикам может быть обусловлена различными механизмами (табл. 2) [10, 15, 20, 38, 39]:

1. Мутации в генах, кодирующих лекарственную мишень, т. е. вещество, на которое воздействуют различные классы антимикотиков (например, для азолов – ланостерол-14 $\alpha$ -деметилаза (ERG11) и дельта(7)-стерол 5(6)-десатураза (ERG3), для эхинокандинов –  $\beta$ 1,3-глюкан-синтетаза (FKS1)), что соответственно приводит к изменению мишени и неэффективности воздействия АМП.

2. Повышающая регуляция (сверхэкспрессия) генов, ответственных за синтез лекарственной мишени. Следствием этого является увеличение концентрации целевого вещества в клетке и неспособность АМП в используемой дозе инактивировать все синтезированные молекулы.

3. Активация работы эффлюксных помп, регулирующих процесс проникновения и выведения АМП в клетку и обратно. Белки эффлюкса (транспортёры), отвечающие за транспорт веществ, кодируются генами CDR1, CDR2 (Cerebellar degeneration-related-1,2 – гены суперсемейства АТФ-связывающих кассетных транспортёров) и геном MDR1 (Multiple Drug Resistance 1 – ген суперсемейства мембранных транспортёров). У *C. auris* наблюдается диверсификация (расширение набора) транспортёров по сравнению с другими видами кандид за счет появления уникальных альтернативных белков. Гиперэкспрессия указанных генов приводит к интенсивному выведению антимикотиков из клетки микромицетов.

4. Формирование биопленок:

- наличие в составе биопленок внеклеточного вещества – полисахаридного матрикса, содержащего глюкан (мощный барьер, задерживающий молекулы АМП);

- восстановление состава биопленки после окончания действия антимикотиков за счет присутствия метаболически неактивных клеток-персистеров грибов;

- выраженная гиперэкспрессия CDR1, CDR2, MDR1.

1. Азолы – наиболее представительная группа антимикотиков, используемая для терапии поверхностных и инвазивных микозов, вызванных микромицетами рода *Candida*. Устойчивость *C. auris* к азолам, преимущественно к флуконазолу, связана с рядом причин [40, 41]:

2. Мутации в гене *ERG11* (ERGosterol biosynthesis 11). *ERG11* кодирует синтез фермента семейства цитохромов – ланостерол-14 $\alpha$ -деметилазы, необходимого для синтеза эргостерола клеточной мембраны кандид; замена аминокислот *ERG11* в результате трех мутаций в «горячих точках» (Y132F, K143R, F126T) ведёт к появлению изоформы фермента-мишени CYP1A2 и нарушению аффинитета фермента



к азолам. Мутации в гене *ERG3*, ведут к изменению путей биосинтеза эргостерола (создание «обходных путей» метаболизма).

3. Повышающая регуляция *ERG11* (мутации типа GOF в Upe2 в факторах транскрипции), приводящая к усилению биосинтеза эргостерола.
4. Повышающая регуляция *CDR1*, *CDR2*, *MDR1* - гиперэкспрессия генов, кодирующих транспортные белки (АТФ-связывающая кассета ABC, основные суперсемейства фасилитаторов MFS) и насосы обратного оттока АМП (эффлюксная помпа).
5. Элиминация экспрессии гена *FUR1* – репрессора гена, кодирующего мембранный белок-транспортёр ионов металлов.

Эхинокандины – новейший класс антимикотиков. Механизмы резистентности *C. auris* к эхинокандину менее изучены, их связывают преимущественно с мутациями гена *FKS1/2*, кодирующего каталитическую субъединицу фермента 1,3-бета-глюкансинтазы – целевую мишень для этой группы АМП. Мутации в HS участках этих генов приводят к аминокислотным модификациям β-1,3-D-глюкансинтазы и соответственно снижению активности эхинокандинов в несколько десятков или даже тысяч раз. Второй выявленный механизм связан с гиперэкспрессией генов, кодирующих насосы оттока АМП в клеточной стенке гриба (*CDR2p*) [42].

Резистентность к полиенам, в том числе к амфотерицину В, встречается редко, и механизмы ее возникновения изучены недостаточно. По-видимому, она обусловлена мутациями в генах, участвующих в биосинтезе эргостерола, и соответственно повышением содержания аналогов эргостерола в устойчивых штаммах (изменение «мишени»). Существуют альтернативные механизмы, связанные с миссенс-мутациями в генах, гомологичных гену фактора транскрипции *Flo8* *C. albicans*, в частности, 4 новые несинонимичные мутации (миссенс-мутации), приводящие к активации транскрипции генов, связанных с образованием биопленок. Выявлена экспрессия генов мембранных транспортеров с усилением регуляции *CDR1* и *CDR2*.

Механизмы устойчивости к флуцитозину связаны с мутациями *FCY1*, *FUR1*, *ADE17*, и отсутствием *FUR11* [43,44].

Приобретенная резистентность *C. auris* может быть обусловлена не только длительным контактом гриба с АМП в организме хозяина, но и с воздействием антимикотиков на природные штаммы во внешней среде, например, при содержании АМП в сточных водах ЛПУ. Этот феномен может привести к быстрому распространению штаммов с лекарственной устойчивостью [40].

Клинические изоляты *C. auris*, принадлежащие к разным кладам, обладают различной степенью вирулентности и резистентности к антимикотикам. Изоляты японской линии маловирулентны и чувствительны к антифунгальной терапии,

инфицирование изолятами индопакистанской клады, характеризующейся тотальной резистентностью к флуконазолу, в 30–60 % случаев приводит к летальному исходу [40, 45, 46].

**Принципы клинической лабораторной диагностики инфекций, вызванных *C. auris*.** Важной проблемой в рутинной работе микробиологических лабораторий является отсутствие возможности использования адекватных способов идентификации возбудителя, позволяющих отличить *C. auris* от представителей рода *Candida*. Для этого рекомендованы следующие молекулярно-биологические методы:

Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР Real-time) с использованием платформы быстрой ПЦР Biosystems 7500, в которой в качестве положительного контроля используют геномную ДНК. ДНК получают из чистой культуры *C. auris* B11220 каждые 6 месяцев и хранят при температуре -20° С. Для количественного определения используют флюоресцентные красители, интеркалирующие в двуцепочечные молекулы ДНК, и модифицированные олигонуклеотиды (ДНК-зонды), флюоресцирующие после гибридизации с комплементарными участками ДНК (*FAM* и *Sy3* соответственно).

Таргетное секвенирование по Сэнгеру региона ITS (рибосомальных внутренних транскрибируемых спейсеров - internal transcribed spacer) и/или домена D<sub>1</sub>-D<sub>2</sub> большой субъединицы LSU рибосомальной ДНК 28s. Исследование характеризуется специфичностью до

Таблица 2

Механизмы лекарственной устойчивости *Candidozyma auris*

Группы антимикотиков	Механизм действия антимикотика на микромицеты	Механизмы развития резистентности	% резистентных штаммов
Азолы: производные имидазола (I поколение); триазола (II поколение)	Ингибирование цитохром P450-зависимых ферментов, ведущее к блокаде синтеза эргостерола и нарушению целостности мембраны клетки гриба	Мутация в генах <i>ERG11</i> (ланостерол-14-альфа-деметилаза) с аминокислотными заменами F105L и K143R. Эффлюкс-механизм. Клеточная агрегация. Формирование биопленок.	53-90% (за исключением восточно-азиатской клады)
Полиены	Связывание с эргостеролом клеточной мембраны грибов, нарушение ее целостности, образование в мембране пор, через которые происходит потеря цитоплазматического содержимого - клеточных макромолекул и ионов, лизис клетки.	Миссенс-мутации в генах, гомологичных гену фактора транскрипции ( <i>Flo8</i> ) <i>C. albicans</i> . Мутации в генах <i>FCY1</i> , <i>FUR1</i> , <i>ADE17</i> . Элиминация экспрессии гена <i>FUR1</i> . Формирование биопленок.	4,2-35%
Эхинокандины (системные)	Блокада синтеза бета-(1,3)-D-глюкана, приводящая к нарушению образования клеточной стенки.	Мутация в гене <i>FKS1</i> (кодирует 1,3-бета-глюкансинтазу) и <i>FKS2</i> . Формирование биопленок.	До 5%
Фторированные пиримидины (флуцитозин) (системные)	Внедрение в ядро клетки гриба в качестве пиримидинового аналога с помощью цитозинпермеазы, трансформация флуцитозина во фторурацил под действием цитозинпермеазы, нарушение фторурацилом синтеза нуклеиновых кислот и белков клетки микромицет.	Мутации в генах <i>FCY1</i> , <i>FUR1</i> , <i>ADE17</i> . Элиминация экспрессии гена <i>FUR1</i> .	До 47%

100% и считается «золотым стандартом» диагностики инфекции *C. auris*.

Физико-химический метод масс-спектрометрии (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (MALDI-ToF)). Не во все справочные базы данных прибора MALDI-ToF включена информация об основных филогенетических кладах (клады I-IV). Точная идентификация *C. auris* возможна с помощью:

- Bruker Biotyper торговой марки MALDI-ToF с использованием обновленной системной библиотеки MALDI Biotyper CA (версия П. 4) или библиотек «только для исследовательского использования» (версии 2014 и более поздние);

- bioMérieux VITEK (MALDI-ToF) MS с использованием IVD v3.2 или их библиотек «только для исследовательских целей» (с базой данных Saramis версии 4.14 и обновлением *Saccharomycetaceae*).

Существует бесплатная онлайн-база данных MALDI по редким и необычным патогенам – MicrobeNet [47–49].

Материально-техническое оснащение многих лабораторий пока не позволяет внедрить эти достаточно дорогостоящие методы, а информированность врачей-микробиологов о *C. auris* невысока. В рутинной практике лабораторий широко используются общепринятые фенотипические методы идентификации дрожжей, имеющие недостаточную чувствительность и специфичность – автоматические микробиологические анализаторы (с картами идентификации Vitek 2 YST, BD Phoenix, МикроСкан и др.), микротест-системы API (20C, ID 32C) для биохимической идентификации, культуральный метод [2, 6, 50].

Среди общепринятых методов более высокой степенью точности отличается культуральное исследование. Оно основано на выделении чистой культуры грибов на дифференциально-селективных, хромогенных и комбинированных (CHROMagar + Pal's agar) средах, где формируются полиморфные колонии, различающиеся по цвету (белые, розовые, красные или фиолетовые). Отличительной особенностью *C. auris* от близких видов, особенно *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, является отсутствие образования гифов или псевдогифов на неселективных средах (агар из кукурузной муки), способные расти при температуре 40–42° С, образовывать агрегаты (скопления клеток) [9, 13, 51].

При любых фенотипических исследованиях регистрируется высокий процент ошибочной идентификации *C. auris* в качестве близких видов – комплекса *C. haemulonii*, включающего *C. haemulonii sensu Stricto* (группа 1), *C. haemulonii var. vulnera*, *C. duobushaemulonii* (группа 2), *C. vulturna*, и вида *C. pseudohaemulonii*. В связи с этим культуральное исследование не должно использоваться в качестве единственного метода лабораторной диагностики. Целесообразным представляется при выделении и идентификации кандид в качестве *C. sake*, *C. famata*, *C. catenulate*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* и вышеперечисленных близких по биохимическим свойствам видов, по возможности, направлять такие штаммы для подтверждения принадлежности к определенному виду на исследование в ПЦР или MALDI-ToF [2, 52].

С целью проведения рациональной антибиотикотерапии выделенные штаммы *C. auris* обязательно тести-

руют на чувствительность к антимикотикам. Для этого возможно использовать:

- метод разведений: CLSI (M27-A4) / EUCAST (E.DEF 7.3.1., 01.2017);

- методики на основе диффузии препарата в агар: диско-диффузионный метод (CLSI M44-A2); определение минимальных ингибирующих концентраций градиентным методом (Е-тесты, bioMérieux, France);

- готовые тест-системы на основе колориметрии: Sensititre™ YeastOne™ (Великобритания);

- автоматизированную систему VITEK 2.

Разработаны способы не только фенотипического определения чувствительности *C. auris* к АМП. Существуют методы молекулярно-генетической регистрации характерных мутаций в генах *SNP*, *Fks*, обуславливающих резистентность грибов, с помощью ПЦР. 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) [53–56].

#### **Профилактика микозов, вызванных *C. auris*.**

Борьба с потенциальной передачей *C. auris* является сложной задачей. В отличие от других опасных внутрибольничных патогенов, *C. auris* мало или совсем не известен медицинскому персоналу. Персонал медицинских учреждений должен быть проинформирован о *C. auris*, в частности, о его опасности, возможности передачи через прямой и непрямой контакт, важности использования средств индивидуальной защиты, гигиены рук, дезинфекции поверхностей и оптимального обращения с медицинскими приборами вблизи пациента, о риске множественной резистентности возбудителя. Должен быть обучен не только медицинский персонал отделения, в котором выявлен больной, но и персонал смежных отделений по уходу за пациентами (радиологические отделения, врачи-консультанты, врачи общей практики, физиотерапевты и др.).

Основными направлениями по предотвращению риска развития инвазивных микозов, вызванных *C. auris*, являются:

- ограничение распространения возбудителя в условиях стационара путем изоляции пораженного пациента и соблюдения мер предосторожности при контакте и очистке оборудования и среды, контактирующей с ним, проведение скрининга всех пациентов в отделении, где произошла потенциальная передача инфекции;

- уменьшение факторов риска развития резистентности при соблюдении принципов рациональной фармакотерапии (в том числе, использование противогрибковой терапии только в том случае, если *C. auris* связан с клинически значимой инфекцией, использование АМП после определения чувствительности возбудителя к ним лабораторными методами) и разработка новых противогрибковых препаратов, особенно с антибиопленочной активностью;

- уменьшение частоты инвазивных вмешательств, сокращение времени пребывания в стационаре;

- идентификация изолятов *Candida spp.* из биосубстратов пациентов и объектов окружающей среды на-

дежными методами:

– проведение эпидемиологического надзора за *C. auris* для выявления источников и путей передачи инфекции, особенностей распространения отдельных клад.

Экологический скрининг и тестирование медперсонала на наличие *C. auris* не показал существенных результатов в предотвращении распространения данного микоза.

У пациентов с микозами, вызванными *C. auris*, имеющими неблагоприятный преморбидный фон, создаются условия для возникновения рекуррентных инфекций. Своевременная вакцинация лиц с коморбидными состояниями представляется одним из важных направлений профилактики ИСМП [7, 31, 55–58].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление эмерджентного патогена – *Candidozyma auris*, вызывающего тяжелые формы ИСМП с летальностью, достигающей 70 %, вызывает опасение среди клиницистов всего мира. Этот патоген, впервые выделенный в 2008 г. в Токио из слухового прохода 70-летней пациентки, до 2015 г. считался редким возбудителем и был наиболее распространен в Индии и Северной Америке. Сейчас он активно распространяется по всему миру и уже зарегистрирован в 47 странах 5 континентов. Вид *C. auris* имеет ряд необычных для грибов рода *Candida* особенностей. Во-первых, это набор уникальных факторов патогенности, устойчивость к осмотическому и высокотемпературному стрессу, отсутствие активации факторов врожденного иммунитета хозяина, которые обуславливают высокий потенциал к генерализации инфекции – молниеносному распространению в организме пациента с развитием сепсиса, поражения внутренних органов и полиорганной недостаточности. Во-вторых, множественная и экстремальная лекарственная устойчивость патогена к основным группам антимикотиков, создающая чрезвычайные трудности лечения. В-третьих, высокая устойчивость к факторам окружающей среды, дезинфектантам и способность быстро формировать биопленки, создающие условия для колонизации любых поверхностей в стационарах (включая медицинские изделия) и биотопов человека, и для постоянной циркуляции в больничной среде. Такие свойства *C. auris* обуславливают высокую госпитальную летальность от вызываемых данным грибом инвазивных микозов. В подавляющем большинстве случаев они поражают пациентов при наличии факторов риска: на фоне коморбидного состояния самого пациента (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, первичные иммунодефициты, пневмония при COVID-19, ранее проведенная спленэктомия и др.), применения инвазивных медицинских процедур и устройств, медикаментозного лечения, приводящего к развитию вторичных иммунодефицитов. Серьезную проблему представляет трудность идентификации возбудителя с помощью общепринятых фенотипических методов, не позволяющих дифференцировать *C. auris* от многих видов *Candida*. Рекомендуемые методы, позволяющие корректно установить видовую принадлежность гриба – MALDI-ToF масс-спектрометрия, ПЦР-PB, таргетное секвенирование по Сэнгеру, домена D<sub>1</sub>-D<sub>2</sub> U рибосомальной ДНК, – не всегда доступны для лабораторий,

что приводит к ошибочной идентификации патогена. Учитывая имеющийся комплекс проблем, актуальными направлениями борьбы с микозами, вызванными *C. auris*, являются соблюдение принципов рациональной фармакотерапии, разработка новых антимикотиков, особенно с антибиопленочной активностью, усовершенствование лабораторной базы для полноценной идентификации патогена.



## ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3-12, 15-21, 23, 25-27, 30-39, 42-47, 49-56, 58, 59 см. REFERENCES)

- Иванов А.А., Куличенко Т.В. *Candida auris*: проблемы диагностики и лечения. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19(1): 20-5. DOI: 10.15690/vsp.v19i1.2081.
- Игнатова Н.И., Заславская М.И., Александрова Н.А., Лапшина А.А., Махрова Т.В., Лукова О.А. Сравнительная оценка ферментативной и биоцидной активности *Candida auris* и *Candida albicans*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023; 100(3): 203-09. DOI: 10.36233/0372-9311-301.
- Босак И.А., Выборнова И.В., Н.С., Чилина Г.А., Оганесян Э.Г., Венчакова В.В., Паршикова Е.Г. и др. Вирулентность и особенности патогенеза диссеминированного кандидоза, обусловленного штаммами *Candida auris* с различной фосфолипазной активностью, в экспериментальной модели. *Проблемы медицинской микологии*. 2023; 25(4): 52-8. DOI: 10.24412/1999-6780-2023-4-52-58.
- Черненко Т.В. *Candida auris* - новый возбудитель внутрибольничных инфекций. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2024; 13(2): 258-63. DOI: 10.23934/2223-9022-2024-13-2-258-263.
- Оганесян Э.Г., Выборнова И.В., Ковыркин С.В., Тараскина А.Е., Мошквич И.Р., Богомолова Т.С. и др. Изоляты *Candida auris* от пациентов с COVID-19: идентификация, резистентность к противогрибковым препаратам. *Проблемы медицинской микологии*. 2021; 23(3): 72-7. DOI: 10.24412/1999-6780-2021-3-72-77.
- Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю., Миронов А.Ю. Дифтерия: характеристика возбудителя и лабораторная диагностика (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(11): 699-706. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-699-706
- Харсеева Г.Г., Воронина Н.А., Тюкавкина С.Ю. Влияние *Corynebacterium non diphtheriae* на функциональную активность и апоптоз макрофагов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; 6: 96-100.
- Васильева Н.В., Тараскина А.Е. Формирование резистентности к азолам клинического изолята *Candida auris* - возбудителя кандидемии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020; 9(2): 70-6. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-70-76.
- Пчелин И.М., Рябинин И.А., Сташук А.А., Выборнова И.В., Чилина Г.А., Добродеева В.С. и др. Генетический полиморфизм ERG11 клинических изолятов *Candida albicans*: теоретические и практические аспекты. *Проблемы медицинской микологии*. 2020; 22(3): 36-42. DOI: 10.24412/1999-6780-2020-3-36-42.
- Анисимова А.С., Полевая М.В., Аронова Н.В., Цимбалистова М.В., Павлович Н.В. Особенности идентификации грибов рода *Candida* с помощью масс-спектрометрического анализа (MALDI-ToF MS). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(4): 244-9. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-4-244-249.
- Костинов М.П., ред. Вакцинопрофилактика COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями: Руководство для врачей. М.: Группа МДВ; 2022.
- Баранцевич Н.Е., Леванова В.В., Баранцевич Е.П. Региональные особенности распространения *Candida auris*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2021; 23(2): 117-25. DOI: 10.36488/cmasc.2021.2.117-125.



## REFERENCES

- Silva I., Miranda I.M., Costa-de-Oliveira S. Potential environmental reservoirs of *Candida auris*: A Systematic review. *J. Fungi (Basel)*.



- 2024; 10(5): 336. DOI: 10.3390/jof10050336.
2. Ivanov A.A., Kulichenko T.V. *Candida auris*: problems in diagnostics and management. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2020; 19(1): 20-5. DOI: 10.15690/vsp.v19i1.2081. (in Russian)
3. Liu F., Hu Z.D., Zhao X.M., Zhao W.N., Feng Z.X., Yurkov A. et al. Phylogenomic analysis of the *Candida auris*-*Candida haemuli* clade and related taxa in the Metschnikowiaceae, and proposal of thirteen new genera, fifty-five new combinations and nine new species. *Persoonia*. 2024; 52: 22-43. DOI: 10.3767/persoonia.2024.52.02.
4. Lyman M., Forsberg K., Sexton D.J. et al. Worsening Spread of *Candida auris* in the United States, 2019 to 2021. *Ann. Intern. Med.* 2023; 176(4): 489-95. DOI: 10.7326/M22-3469.
5. Chow N.A., Muñoz J.F., Gade L., Berkow E.L., Li X., Welsh R.M. et al. Tracing the evolutionary history and global expansion of *Candida auris* using population genomic analyses. *mBio*. 2020; 11(2): e03364-19. DOI: 10.1128/mBio.03364-19.
6. Kohlenberg A., Struelens M.J., Monnet D.L. et al. The *Candida Auris* Survey Collaborative Group. *Candida auris*: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in European Union and European Economic Area countries, 2013 to 2017. *Euro. Surveill.* 2018; 23(13):18-00136. DOI: 10.2807/1560-7917.
7. Ahmad S., Alfouzan W. *Candida auris*: epidemiology, diagnosis, pathogenesis, antifungal susceptibility, and infection control measures to combat the spread of infections in healthcare facilities. *Microorganisms*. 2021; 9(4): 807. DOI: 10.3390/microorganisms9040807.
8. Mathur K., Singh B., Puria R., Nain V. In silico genome wide identification of long non-coding RNAs differentially expressed during *Candida auris* host pathogenesis. *Arch. Microbiol.* 2024; 206(6): 253. DOI: 10.1007/s00203-024-03969-7.
9. Suphavitai C., Ko K.K.K., Lim K.M., Tan M.G., Boonsimma P., Chu J.J.K. et al. Detection and characterisation of a sixth *Candida auris* clade in Singapore: a genomic and phenotypic study. *Lancet Microbe*. 2024; 5(9): 100878. DOI: 10.1016/S2666-5247(24)00101-0.
10. Muñoz J.F., Gade L., Chow N.A., Loparev V.N., Juieng P., Berkow E.L., Farrer R.A., Litvintseva A.P., Cuomo C.A. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 5346. DOI: 10.1038/s41467-018-07779-6.
11. Borman A.M., Szekely A., Johnson E.M. Comparative pathogenicity of United Kingdom isolates of the emerging pathogen *Candida auris* and other key pathogenic *Candida* species. *mSphere*. 2016; 1(4): e00189-16. DOI: 10.1128/mSphere.00189-16.
12. Sherry L., Ramage G., Kean R., Borman A., Johnson E.M., Richardson M.D., Rautemaa-Richardson R. Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(2): 328-31. DOI: 10.3201/eid2302.161320.
13. Ignatova N.I., Zaslavskaya M.I., Aleksandrova N.A., Lapshina A.A., Makhrova T.V., Lukova O.A. Comparative evaluation of enzyme and biocidal activity *Candida auris* and *Candida albicans*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2023; 100(3): 203-9. DOI: 10.36233/0372-9311-301 (in Russian)
14. Bosak I.A., Vybornova I.V., Chilina G.A., Oganessian E.G., Venchakova V.V., Parshikova E.G. et al. Virulence and pathogenesis features of disseminated candidiasis caused by *Candida auris* strains with different phospholipase activities in an experimental model. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2023; 25(4): 52-8. DOI: 10.24412/1999-6780-2023-4-52-58. (in Russian)
15. Kean R., Ramage G. Combined antifungal resistance and biofilm tolerance: the global threat of *Candida auris*. *mSphere*. 2019; 4(4): e00458-19. DOI: 10.1128/mSphere.00458-19.
16. Johnson C.J., Davis J.M., Huttenlocher A., Kernien J.F., Nett J.E. Emerging fungal pathogen *Candida auris* evades neutrophil attack. *mBio*. 2018; 9(4): e01403-18. DOI: 10.1128/mBio.01403-18.
17. de Cássia Orlandi Sardi J., Silva D.R., Soares Mendes-Giannini M.J., Rosalen P.L. *Candida auris*: Epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options. *Microb. Pathog.* 2018; 125: 116-21. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.09.014.
18. García-Bustos V., Ruiz-Saurí A., Ruiz-Gaitán A., Sigona-Giangreco I.A., Cabañero-Navalon M.D., Sabalza-Baztán O. et al. Characterization of the differential pathogenicity of *Candida auris* in a *Galleria mellonella* infection model. *Microbiol. Spectr.* 2021; 9(1):e0001321. DOI: 10.1128/Spectrum.00013-21.
19. Eix E.F., Nett J.E. *Candida auris*: epidemiology and antifungal strategy. *Annu. Rev. Med.* 2025; 76: 57-67. DOI: 10.1146/annurev-med-061523-021233.
20. Chowdhary A., Jain K., Chauhan N. *Candida auris* genetics and emergence. *Annu. Rev. Microbiol.* 2023; 77(1): 583-602. DOI: 10.1146/annurev-micro-032521-015858.
21. Horton M.V., Johnson C.J., Kernien J.F., Patel T.D., Lam B.C., Cheong J.Z.A. et al. *Candida auris* forms high-burden biofilms in skin niche conditions and on porcine skin. *mSphere*. 2020; 5(1): e00910-19. DOI: 10.1128/mSphere.00910-19.
22. Chernen'kaya T.V. *Candida auris* - a new pathogen of nosocomial infections. *Zhurnal imeni N.V. Sklifosovskiy «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'»*. 2024; 13(2): 258-63. DOI: 10.23934/2223-9022-2024-13-2-258-263. (in Russian)
23. Khari A., Biswas B., Gangwar G., Thakur A., Puria R. *Candida auris* biofilm: a review on model to mechanism conservation. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2023; 21(3):295-308. DOI: 10.1080/14787210.2023.2179036.
24. Oganessian E.G., Vybornova I.V., Kovyrshin S.V., Taraskina A.E., Moshkevich I.R., Bogomolova T.S. et al. *Candida auris* isolates from patients with COVID-19: identification, resistance to antifungal drugs. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2021; 23(3):72-7. DOI: 10.24412/1999-6780-2021-3-72-77. (in Russian)
25. Asadzadeh M., Mokaddas E., Ahmad S., Abdullah A.A., de Groot T., Meis J.F., Shetty S.A. Molecular characterisation of *Candida auris* isolates from immunocompromised patients in a tertiary-care hospital in Kuwait reveals a novel mutation in FKS1 conferring reduced susceptibility to echinocandins. *Mycoses*. 2022; 65(3): 331-43. DOI: 10.1111/myc.13419.
26. Rodriguez J.Y., Le Pape P., Lopez O., Esquea K., Labiosa A.L., Alvarez-Moreno C. *Candida auris*: A latent threat to critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73(9): e2836-e2837. DOI: 10.1093/cid/ciaa1595.
27. Narbayev Z., Narbayev K. Fungal diseases of upper respiratory tract. *International Bulletin of Applied Science and Technology Articles*. 2025; 5 (2): 141-7. DOI: 10.5281/zenodo.14850015.
28. Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu., Mironov A.Yu. Diphtheria: characteristics of the pathogen and laboratory diagnostics (lecture). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2020; 65(11): 699-706. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-699-706. (in Russian)
29. Kharseeva G.G., Voronina N.A., Tyukavkina S.Yu. Effect of *Corynebacterium non diphtheriae* on functional activity and apoptosis of macrophages. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i Immunobiologii*. 2014; 6: 96-100. (in Russian)
30. Bing J., Du H., Guo P., Hu T., Xiao M., Lu S. et al. *Candida auris*-associated hospitalizations and outbreaks, China, 2018-2023. *Emerg. Microbes Infect.* 2024; 13(1): 2302843. DOI: 10.1080/22221751.2024.2302843.
31. Al Ajmi J.A., Malik A., Nafady-Hego H., Hanana F., Abraham J., Garcell H. et al. Spectrum of infection and outcomes in individuals with *Candida auris* infection in Qatar. *PLoS One*. 2024; 19(5): e0302629. DOI: 10.1371/journal.pone.0302629.
32. Cortegiani A., Misseri G., Fasciana T., Giammanco A., Giarratano A., Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. *J. Intensive Care*. 2018; 6: 69. DOI: 10.1186/s40560-018-0342-4.
33. Briano F., Magnasco L., Sepulcri C., Dettori S., Dentone C., Mikulska M. et al. *Candida auris* candidemia in critically ill, colonized patients: cumulative incidence and risk factors. *Infect. Dis. Ther.* 2022; 11(3): 1149-60. DOI: 10.1007/s40121-022-00625-9.
34. Truiz-Gaitán A., Martínez H., Moret A.M., Calabuig E., Tasiás M., Alastruay-Izquierdo A. et al. Detection and treatment of *Candida auris* in an outbreak situation: risk factors for developing colonization and candidemia by this new species in critically ill patients. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2019; 17(4): 295-305. DOI: 10.1080/14787210.2019.1592675.
35. Frías-De-León M.G., Hernández-Castro R., Vite-Garín T., Arenas R., Bonifaz A., Castañón-Olivares L. et al. Antifungal Resistance in *Candida auris*: Molecular Determinants. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9(9): 568. DOI: 10.3390/antibiotics9090568.
36. Osei Sekyere J. *Candida auris*: a systematic review and metaanalysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *Microbiologyopen*. 2018; 7(4): e00578. DOI: 10.1002/mbo3.578.
37. Muñoz J.F., Gade L., Chow N.A., Loparev V.N., Juieng P., Berkow E.L. et al. Genomic insights into multidrug-resistance, mating

- and virulence in *Candida auris* and related emerging species. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 5346. DOI: 10.1038/s41467-018-07779-6.
38. Kean R., Delaney C., Sherry L., Borman A., Johnson E.M., Richardson M.D. et al. Transcriptome assembly and profiling of *Candida auris* reveals novel insights into biofilm-mediated resistance. *mSphere*. 2018; 3(4): e00334-18. DOI: 10.1128/mSphere.00334-18.
  39. Rabaan A.A., Eljaaly K., Alfouzan W.A., Mutair A.A., Alhumaid S., Alfaraj A.H. et al. Psychogenetic, genetic and epigenetic mechanisms in *Candida auris*: Role in drug resistance. *J. Infect. Public. Health*. 2023; 16(2): 257-63. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.12.012.
  40. Vasilyeva N.V., Taraskina A.E. The development of resistance to azoles of the clinical isolate *Candida auris* - the causative agent of candidaemia. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020; 9(2): 70-6. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-70-76. (in Russian)
  41. Pchelin I.M., Ryabinin I.A., Stashuk A.A., Vybornova I.V., Chilina G.A., Dobrodeeva V.S. et al. Genetic polymorphism of ERG11 clinical isolates of *Candida albicans*: theoretical and practical aspects. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2020; 22(3): 36-42. DOI: 10.24412/1999-6780-2020-3-36-42. (in Russian)
  42. Spruijtenburg B., Ahmad S., Asadzadeh M., Alfouzan W., Al-Obaid I., Mokaddas E., Meijer E.F.J., Meis J.F., de Groot T. Whole genome sequencing analysis demonstrates therapy-induced echinocandin resistance in *Candida auris* isolates. *Mycoses*. 2023; 66(12): 1079-86. DOI: 10.1111/myc.13655.
  43. Farid Chaabane I., Artan Graf I., Léonard Jequier I. and Alix T. Coste 2. Review of the mechanisms of antifungal drug resistance in the new pathogen *Candida auris*. *Front. Microbiol.* 2019; 29(10): 2788. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02788.
  44. Castanheira M., Deshpande L.M., Rhomberg P.R., Carvalhaes C.G. Antimicrob Recent increase in *Candida auris* frequency in the SENTRY surveillance program: antifungal activity and genotypic characterization. *Agents Chemother.* 2024; 68(10): e0057024. DOI: 10.1128/aac.00570-24.
  45. Escandon P., Chow N.A., Caceres D.H., Gade L., Berkow E.L., Armstrong P. et al. Molecular epidemiology of *Candida auris* in Colombia reveals a highly related, countrywide colonization with regional patterns in amphotericin B resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(1): 15-21. DOI: 10.1093/cid/ciy411.
  46. Spruijtenburg B., Nobrega de Almeida Júnior J., Ribeiro F.C., Kemmerich K.K., Baeta K., Meijer E.F.J., de Groot T., Meis J.F., Colombo A.L. Multicenter *Candida auris* outbreak caused by azole-susceptible clade IV in Pernambuco, Brazil. *Mycoses*. 2024; 67(6): e13752. DOI: 10.1111/myc.13752.
  47. Vatanshenassan M., Boekhout T., Meis J.F., Berman J., Chowdhary A., Ben-Ami R., Sparbier K., Kostrzewa M. *Candida auris* identification and rapid antifungal susceptibility testing against echinocandins by MALDI-ToF MS. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019; 9: 20. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00020Fu.
  48. Anisimova A.S., Poleeva M.V., Aronova N.V., Tsimbalistova M.V., Pavlovich N.V. Peculiarities of *Candida* yeast identification by mass spectrometric analysis (MALDI-ToF MS). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67(4): 244-9. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-4-244-249. (in Russian)
  49. Kwon Y.J., Shin J.H., Byun S.A. et al. *Candida auris* clinical isolates from south Korea: identification, antifungal susceptibility, and genotyping. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57(4): e01624-18. DOI: 10.1128/JCM.01624-18.
  50. Ambaraghassi G., Dufresne P.J., Dufresne S.F., Vallières É., Muñoz J.F., Cuomo C.A. et al. Identification of *Candida auris* by use of the updated Vitek 2 yeast identification system, version 8.01: a multilaboratory evaluation study. *Clin. Microbiol.* 2019; 57(11): e00884-19. DOI: 10.1128/JCM.00884-19.
  51. Fu L., Le T., Wang L., Guo H., Liu Z., Yang J., Chen Q., Hu J. Study on growth characteristics of *Candida auris* under different conditions in vitro and its *in vivo* toxicity. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020; 40(7): 1049-55. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.07.21.
  52. Wang Q., Cheng S., Wang Y., Li F., Chen J., Du W. Global characteristics and trends in research on *Candida auris*. *Front. Microbiol.* 2023; 14: 1287003. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1287003.
  53. Ozmerdiven G.E., Irvem A., Cizmeci Z. Antifungal susceptibility testing and cluster analysis of *Candida auris* strains. *Clin. Lab.* 2024; 70(10). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2024.240317.
  54. Maphanga T.G., Mpenbe R.S., Naicker S.D., Govender N.P. *In vitro* antifungal activity of manogepix and other antifungal agents against South African *Candida auris* isolates from bloodstream infections. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10(1): e0171721. DOI: 10.1128/spectrum.01717-21.
  55. Siopi M., Skliros D., Paranos P., Koumasi N., Flemetakis E., Pournaras S. Meletiadis pharmacokinetics and pharmacodynamics of bacteriophage therapy: a review with a focus on multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *J. Clin. Microbiol. Rev.* 2024; 37(3): e0004424. DOI: 10.1128/cmr.00044-24.
  56. 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.
  57. Kostinov M.P., ed. COVID-19 Vaccination in patients with comorbidities: A Guide for doctors. Moscow: Gruppa MDV; 2022. (in Russian)
  58. Aldejohann A.M., Wiese-Posselt M., Gastmeier P., Kurzai O. Expert recommendations for prevention and management of *Candida auris* transmission. *Mycoses*. 2022; 65(6): 590-8. DOI: 10.1111/myc.13445.
  59. Jones C.R., Neill C., Borman A.M., Budd E.L., Cummins M., Fry C. et al. The laboratory investigation, management, and infection prevention and control of *Candida auris*: a narrative review to inform the 2024 national guidance update in England. *J. Med. Microbiol.* 2024; 73(5): 001820. DOI: 10.1099/jmm.0.001820.
  60. Barantsevich N.E., Levanova V.V., Barantsevich E.P. Regional spread of *Candida auris*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2021; 23(2): 117-25. DOI: 10.36488/cmacc.2021.2.117-25. (in Russian)



ЭКОлаб

производитель диагностических наборов и лекарственных препаратов

ПЦР

ЭКО-преп

Набор реагентов «ЭКО-преп» предназначен для экстракции РНК/ДНК из биологического материала: сыворотка, плазма крови, цельная кровь и др. на основе метода precipitation с последующими отмывками для дальнейшего исследования методами амплификации нуклеиновых кислот (МАНК)



Выделение ДНК/РНК клеточных и микроорганизмов



Наличие одной отмывки значительно сокращает время анализа



Эффективность выделения ДНК/РНК не менее 95%

Каталожный номер

100.21.1/1

Количество реакций

100

Срок годности

12 месяцев



г. Электрогорск  
ул. Буденного, д.1



ekolab.ru



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

© ШИПИЦЫНА И.В., ОСИПОВА Е.В., 2025

Шипицына И.В., Осипова Е.В.

## ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ РАН ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ



<https://elibrary.ru/uzvbpn>

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 640014, Курган, Россия

**Цель:** изучить частоту распространения карбапенем-резистентных штаммов бактерий у пациентов с хроническим остеомиелитом.

**Материалы и методы.** Проанализированы профили резистентности 668 клинических изолятов грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa* ( $n=268$ ), *Acinetobacter baumannii* ( $n=101$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $n=207$ ), *Enterobacter cloacae* ( $n=92$ )), выделенных из ран 548 пациентов с хроническим остеомиелитом за период с 2021 по 2023 гг.

**Результаты.** Лидерами по частоте выделения из ран среди грамотрицательных бактерий являлись *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Чаще всего их выделяли в ассоциации со стафилококками. Наибольшее число устойчивых к карбапенемам штаммов отмечено среди *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, наименьшее - среди изолятов *E. cloacae*. Число резистентных штаммов *A. baumannii* в 2023 г составляло 78,7 %. Количество устойчивых изолятов свыше 50% отмечено и для штаммов *K. pneumoniae*. К карбапенемам чувствительны все изоляты *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС. В отношении штаммов *E. cloacae* эффективность меропенема выше имипенема. По отношению к другим бактериям меропенем и имипенем проявляли примерно одинаковую активность. Выявлены изоляты *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, резистентные к имипенему и чувствительные к меропенему, штаммы *E. cloacae*, чувствительные к имипенему и резистентные к меропенему, *A. baumannii*, резистентные к обоим препаратам.

**Заключение.** Рост числа резистентных к карбапенемам клинических изолятов *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом, постепенное увеличение среди них доли штаммов с редкими фенотипами свидетельствует о неблагоприятном прогнозе в терапии заболевания с использованием антимикробных препаратов, и требует постоянного мониторинга, чтобы предупредить селекцию и распространение устойчивых бактерий.

**Ключевые слова:** хронический остеомиелит; карбапенемы; грамотрицательные бактерии; антибиотикорезистентность

**Для цитирования:** Шипицына И.В., Осипова Е.В. Частота встречаемости карбапенем-резистентных штаммов бактерий, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70(12): 920-925  
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-920-925>  
EDN: UZVBPM

**Для корреспонденции:** Шипицына Ирина Владимировна, к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела доклинических и лабораторных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 640014, Курган, ул. Марии Ульяновой, 6, e-mail: [ivschimik@mail.ru](mailto:ivschimik@mail.ru)

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

**Финансирование:** Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований в рамках программы НИИ государственного задания 2024–2027 гг. ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Поступила 03.08.2025  
Принята к печати 06.11.2025  
Опубликовано 01.12.2025

Shipitsyna I. V., Osipova E. V.

## FREQUENCY OF CARBAPENEM-RESISTANT BACTERIAL STRAINS ISOLATED FROM PURULENT WOUNDS

Federal State Budgetary Institution Russian Ilizarov Scientific Centre «Restorative Traumatology and Orthopaedics» of the RF Ministry of Health, Kurgan, Russian Federation, 640014

**Objective:** to study the prevalence of carbapenem-resistant bacterial strains in patients with chronic osteomyelitis.

**Materials and Methods.** The resistance profiles of 668 clinical isolates of Gram-negative bacteria (*Pseudomonas aeruginosa* ( $n=268$ ), *Acinetobacter baumannii* ( $n=101$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $n=207$ ), and *Enterobacter cloacae* ( $n=92$ )) isolated from wounds of 548 patients with chronic osteomyelitis between 2021 and 2023 were analyzed.

**Results.** *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae* were the most frequently isolated Gram-negative bacteria from wounds. They were most often isolated from microbial associations with staphylococci. The highest number of carbapenem-resistant strains was observed among *A. baumannii* and *K. pneumoniae* bacteria, while the lowest number was observed among *E. cloacae* isolates. The proportion of resistant *A. baumannii* strains in 2023 was 78.7 %. The proportion of resistant isolates exceeding 50 % was also observed for *K. pneumoniae* strains. At the same time, carbapenems were sensitive against all ESBL-producing *K. pneumoniae* isolates. Meropenem was more effective than imipenem against *E. cloacae* strains. Meropenem and imipenem showed approximately equal activity against other bacteria. Isolates of *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae* were resistant to imipenem and susceptible to meropenem, *E. cloacae* strains susceptible to imipenem and resistant to meropenem, and *A. baumannii* bacteria resistant to both drugs were identified.

**Conclusion.** An increase in the number of carbapenem-resistant clinical isolates of *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, and *E. cloacae* isolated from wounds of patients with chronic osteomyelitis, a gradual increase in the proportion of strains with rare phenotypes among them indicates an unfavorable prognosis for antibacterial therapy and requires ongoing monitoring to prevent the selection and spread of resistant bacteria.



**Key words:** chronic osteomyelitis; carbapenems; gram-negative bacteria; antibiotic resistance

**For citation:** Shipitsyna I. V., Osipova E. V. Frequency of carbapenem-resistant bacterial strains isolated from purulent wounds. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(12): 920-925 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-920-925>  
EDN: UZVBPM

**For Correspondence:** Irina V. Shipitsyna, Ph.D., researcher of the department of preclinical and laboratory studies of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after academician G.A. Ilizarov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 640014, Kurgan, st. Maria Ulyanova, 6; E-mail: IVSchimik@mail.ru

**Information about authors:**

Shipitsyna I. V., <https://orcid.org/0000-0003-2012-3115>;

Osipova E. V., <https://orcid.org/0000-0003-2408-4352>.

**Funding.** The work was carried out in accordance with the scientific research plan within the framework of the research and development program of the state assignment for 2024–2027 of the Federal State Budgetary Institution "Ilizarov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

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

Received 03.08.2025

Accepted 06.11.2025

Published 00.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

В этиологии хронического остеомиелита, согласно данным литературы, значительно увеличилась доля грамотрицательных микроорганизмов, среди которых ведущие позиции занимают неферментирующие бактерии и представители семейства *Enterobacteriaceae* [1–4]. Этому способствовало, в том числе, увеличение хирургических вмешательств с использованием протезов, катетеров, имплантов и других искусственных материалов. Грамотрицательные бактерии (ГОб), несмотря на принадлежность к условно-патогенным микроорганизмам (УПМ), являются основной причиной внутрибольничных инфекций и характеризуются высокой частотой формирования устойчивости к антимикробным препаратам (АМП) [1, 4, 5]. Низкая проницаемость клеточной стенки защищает ГОб от многих АМП и детергентов. ГОб способны совмещать несколько механизмов резистентности и передавать эту способность по средствам переноса генов последующим поколениям, обеспечивая выживаемость [6–8]. В связи с ростом антибиотикорезистентности, количество АМП эффективных в отношении ГОб снижается. Продукция бактериями  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (ESBL) приводит к формированию устойчивости к пенициллинам, цефалоспорином и часто является причиной их клинической неэффективности [6]. На сегодняшний день карбапенемы считаются единственным классом АМП, сохраняющим активность в отношении микроорганизмов, вырабатывающих плазмидные ESBL, (*E. coli*, *K. pneumoniae* и др.) и способных к гиперпродукции хромосомных  $\beta$ -лактамаз класса AmpC (*Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., и др.) [9].

Карбапенемы –  $\beta$ -лактамы АМП, проявляющие активность в отношении как аэробных, так и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий [9, 10]. Карбапенемы принято делить на активные (имипенем и меропенем) и неактивные (эртапенем) препараты в отношении *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Активность имипенема более выражена в отношении грамположительных бактерий, а меропенем – в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих ГОб [11].

В последние годы наблюдается рост числа карбапе-

немрезистентных штаммов. Среди механизмов резистентности, в первую очередь, следует выделить продукцию бактериальных ферментов карбапенемаз групп KPC, VIM, IMP, NDM, OXA-48 [12]. Устойчивость бактерий к меропенему может быть обусловлена активацией бактериальных насосов, активно выводящих АМП из клетки микроорганизма [13, 14]. Резистентность *P. aeruginosa* к карбапенемам связана с селекцией мутантов, характеризующихся утратой протеина OprD, что ведет к нарушению проникновения АМП в клетку [15, 16]. Механизмы устойчивости к карбапенемам у *K. pneumoniae* и других штаммов *Enterobacteriaceae* зависят от продукции  $\beta$ -лактамаз, таких как ESBL, которые кодируются в плазмидах или в результате гиперпродукции хромосомно-кодируемых цефалоспориноаз AmpC (AmpC) вместе с наличием изменений поринов в клеточной стенке, задерживающих диффузию АМП в бактериальную клетку [9, 17]. Продукция металло- $\beta$ -лактамаз Ambler класса B (MBL) и оксациллиназ Ambler класса D являются основными факторами, способствующими устойчивости к карбапенемам у *A. baumannii* [18]. Карбапенемрезистентные бактерии могут быть источником для переноса карбапенемаз другим видам ГОб, что существенно осложняет выбор оптимального АМП и снижает эффективность терапии [6, 7].

Резистентность грамотрицательных бактерий к карбапенемам является мировой проблемой. *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* относятся к критической категории в списке приоритетных патогенов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2017 году, что свидетельствует о необходимости постоянного мониторинга их резистентности [19]. Распространение устойчивых штаммов связано с лечением больных, основанным на эмпирическом назначении АМП, различиях в пороговых значениях чувствительности, недостаточном уровне контроля и низкой доступности методов быстрой диагностики [19, 20].

Сдерживать распространение резистентности в стационаре позволяет своевременное выявление карбапенемрезистентных штаммов и изменение тактики лечения.

**ЦЕЛЬ:** изучить частоту распространения карбапенем-резистентных штаммов бактерий у пациентов с хроническим остеомиелитом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ антибиотикограмм 668 клинических изолятов ГОБ (*Pseudomonas aeruginosa* (n = 268), *Acinetobacter baumannii* (n = 101), *Klebsiella pneumoniae* (n = 207), *Enterobacter cloacae* (n = 92), выделенных из ран 548 пациентов с хроническим остеомиелитом, проходивших лечение в клинике гнойной остеологии за период с 2021 по 2023 гг.

Чистые культуры идентифицировали до вида на бактериологическом анализаторе «BactoScreen», ООО НПФ «Литех». Чувствительность бактерий к меропенему и имипенему, фенотипическое выявление продукции β-лактамаз у ГОБ определяли с помощью бактериологического анализатора WalkAway-40 Plus, «Siemens». Интерпретацию результатов антибиотикорезистентности проводили в соответствии с критериями EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Version 12.0, valid from 01.01.2022) (табл. 1).

В качестве контроля использованы референтные штаммы из коллекции типовых культур (ATCC): *P. aeruginosa* 27853, *A. baumannii* 19606, *K. pneumoniae* BAA - 2814, *E. cloacae* 13047.

Качественные переменные представлены в числах и процентах. Данные обработаны с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2007.

Исследование выполнено в ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова Минздрава России» на базе лаборатории микробиологии и отдела доклинических и лабораторных исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 2021 г доля ГОБ в структуре хронического остеомиелита составляла 11,5 %, в 2023 г – 13,8 %.

В спектре ведущих возбудителей остеомие-

Таблица 1

Пограничные МПК для интерпретации результатов определения чувствительности микроорганизмов к имипенему и меропенему и распределение их по степени чувствительности

Микроорганизм	EUCAST v12.0, мкг/мл			
	Имипенем		Меропенем	
	Ч	Р	Ч	Р
<i>P. aeruginosa</i>	≤0,001	>4	≤2	>8
<i>A. baumannii</i>	≤2	>4	≤2	>8
<i>K. pneumoniae</i>	≤2	>4	≤2	>8
<i>E. cloacae</i>	≤2	>4	≤2	>8

Таблица 2

Доля грамотрицательных бактерий в составе микробных ассоциаций, выделенных из ран пациентов гнойной остеологии в период с 2021 по 2023 гг., %

Бактерии	2021	2022	2023
<i>A. baumannii</i>	66,6	79,9	61,7
<i>P. aeruginosa</i>	55,3	52,7	55,5
<i>K. pneumoniae</i>	50,0	47,8	58,3
<i>E. cloacae</i>	44,8	72,7	66,7

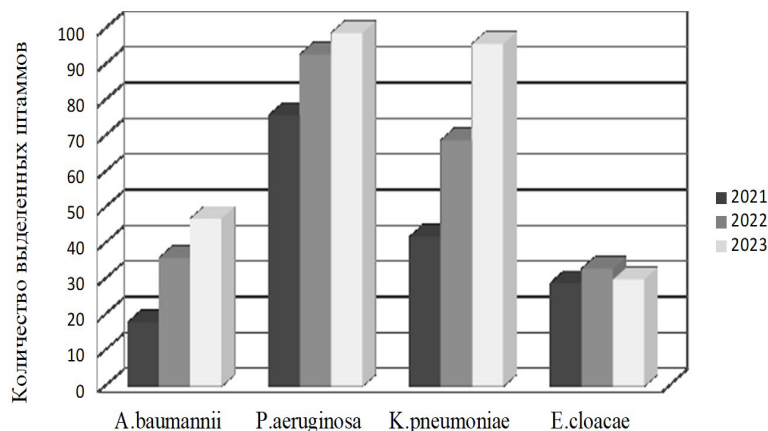


Рис. 1. Распределение ведущих ГОБ, выделенных из ран пациентов гнойной остеологии в период с 2021 по 2023 гг.

Таблица 3

Двух- и трехкомпонентных ассоциаций бактерий, выделенных из ран пациентов гнойной остеологии (2021 г / 2022 г / 2023 г), %

Микроорганизмы	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>
<b>Двухкомпонентные ассоциации:</b>				
<i>S. aureus</i>	5/9/3	17/15/10	3/7/6	3/8/5
CoNS	1/-/1	2/3/1	-/2/6	-/4/2
<i>Enterococcus</i> sp.	-/-/2	2/-/1	1/-/1	1/-/-
<i>Streptococcus</i> sp.	-	-/1/-	1/-/1	-
<i>Corynebacterium</i> sp.	-/4/4	4/1/4	-/3/2	1/-/1
<i>Candida</i> sp.	-/-/1	-	-	-
<i>Enterobacterales</i>	1/1/4	8/10/15	5/2/6	1/1/4
НГОБ	-/-/1	1/-/1	5/3/10	1/1/3
<b>Итого: 63/75/95</b>	<b>7/14/16</b>	<b>34/30/32</b>	<b>15/17/32</b>	<b>7/14/15</b>
<b>Трехкомпонентные ассоциации:</b>				
НГОБ+ <i>Staphylococcus</i> sp.	-/1/1	-/2/1	1/1/5	1/-/1
НГОБ+ <i>Enterococcus</i> sp.	-	-	1/2/3	-
НГОБ+ <i>Streptococcus</i> sp.	-	-/1/-	-	-
НГОБ + НГОБ	-	-	-/-/1	-
<i>Enterobacterales</i> + <i>Enterococcus</i> sp.	2/1/2	1/1/2	-/-/1	-
<i>Enterobacterales</i> + <i>Streptococcus</i> sp.	-	-/1/1	-	-
<i>Enterobacterales</i> + <i>Staphylococcus</i> sp.	1/-/1	2/4/6	1/7/7	1/4/2
НГОБ+ <i>Enterobacterales</i>	-/1/1	-/1/2	-/2/3	-/1/1
<i>Enterobacterales</i> + <i>Enterobacterales</i>	-/1/1	-/1/2	-	-
<i>Enterobacterales</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.	-/1/-	-/-/1	-	-
<i>S. aureus</i> +CoNS	1/1/-	-	-	1/1/-
Грамположительные бактерии+ <i>Corynebacterium</i> sp.	-/2/-	1/-/3	1/1/1	-/1/-
<i>Staphylococcus</i> sp.+ <i>E. faecalis</i>	-/1/2	-/2/1	-/-/1	-
<i>Staphylococcus</i> sp.+ <i>Streptococcus</i> sp.	1/1/-	-/1/1	-	-/1/1
<i>Enterococcus</i> sp.+ <i>Streptococcus</i> sp.	-	-/1/-	-	-
<i>Citrobacter</i> sp.+ <i>C. albicans</i>	-/-/1			
<b>Итого: 16/46/56</b>	<b>5/10/9</b>	<b>4/15/20</b>	<b>4/13/22</b>	<b>3/8/5</b>

Примечание: НГОБ - неферментирующие грамотрицательные бактерии; CoNS - коагулазонегативные стафилококки

лита среди ГОБ на первом месте *P. aeruginosa*, далее следуют изоляты *K. Pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. cloacae* и др., в сравнении с 2021 г., в 2023 г. частота их выделения увеличилась в 1,3–2,6 раза. В 2023 г. *K. pneumoniae* вышли на лидирующие позиции (рис. 1).

Бактерии высевали как в монокультурах, так и в составе микробных ассоциаций (табл. 2).

В числе лидеров двухкомпонентные ассоциации со стафилококками, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ) с энтеробактериями. В 2023 г. в сравнении с 2021 г. доля двухкомпонентных ассоциаций увеличилась в 1,5 раза, трёхкомпонентных – в 3,5 раза (табл. 3).

Доля четырех- и пятикомпонентных ассоциаций была незначительной. В составе ассоциаций были представители как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий (табл. 4).

Наибольшее число устойчивых к имипенему штаммов отмечено среди *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, наименьшее – среди изолятов *E. cloacae*. В период с 2021 по 2023 гг. в 1,7 раза увеличилось число резистентных к имипенему штаммов *E. cloacae*. Процент устойчивых к имипенему штаммов *P. aeruginosa* на протяжении трех лет остается в пределах 43,4 % – 44,4 % (табл. 5).

Меропенем эффективен в отношении штаммов *E. cloacae* и *P. aeruginosa*, число устойчивых изолятов не превышало 16,7 % и 40,4 % соответственно. В период с 2021 по 2023 гг. наблюдается тенденция в сторону увеличения числа устойчивых изолятов (табл. 5).

Все штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие БЛРС, чувствительны к имипенему и меропенему.

Количество штаммов, резистентных к имипенему и чувствительных к меропенему среди изолятов *P. aeruginosa* составляло 5,3 % в 2021 г., в 2022 г. – 9,8 %, в 2023 г. – 10,6 %, среди изолятов *K. pneumoniae* – в пределах 7,1–7,3 % в течение трехлетнего периода.

Если в 2021 г. штаммов, одновременно чувствительных к имипенему и резистентных к меропенему среди изолятов *E. cloacae* не было, то в 2022 г. их число увеличилось до 9,1 %, в 2023 г. – до 13,3 %.

В исследуемый период штаммы *A. baumannii* одновременно чувствительны к меропенему и имипенему, или резистентны к обоим АМП.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Можно отметить, что лидерами по частоте выделения из ран у пациентов из отделений гнойной остеологии по результатам 2023 г. среди ГОБ были *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Чаще всего их выделяли в ассоциации со стафилококками. Наибольшее число устойчивых к карбапенемам штаммов отмечено среди *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, наименьшее – среди изолятов *E. cloacae*. Если в 2002-2004 гг. количество имипенемрезистентных штаммов *A. baumannii* не превышало 5–6 %, то в 2012 г. их доля увеличилась до 96 % [21, 22]. Число резистентных штаммов *A. baumannii* в нашем исследовании к концу 2023 г. составляло 78,7%. Количество устойчивых изолятов свыше 50 % отмечено и для штаммов *K. pneumoniae*. К карбапенемам чувствительны все изоляты *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС,

что соответствует данными российских и зарубежных исследователей [23]. В отношении штаммов *E. cloacae* эффективность меропенема несколько выше имипенема. По отношению к другим бактериям меропенем и имипенем проявляли примерно одинаковую активность.

Устойчивость к карбапенемам обусловлена множеством механизмов и зависит от географического положения, о чём свидетельствуют разноречивые данные о чувствительности к АМП [9, 20]. Обнаружено, что 90,9 % изолятов

Таблица 4

Состав четырех- и пятикомпонентных ассоциаций бактерий, выделенных из ран пациентов гнойной остеологии (2021 г / 2022 г / 2023 г), %

Микроорганизмы	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>
<b>Четырехкомпонентные ассоциации:</b>				
<i>Enterobacterales</i> + <i>Enterobacterales</i> + <i>Staphylococcus</i> sp.	-	1/1/1	-	-
<i>Enterobacterales</i> + <i>S. aureus</i> + CoNS	-	-/-/1	-	-
<i>Enterobacterales</i> + <i>Staphylococcus</i> sp. + <i>Enterococcus</i> sp.	-/2/1	3/1/-	1/-/-	1/-/-
<i>Enterobacterales</i> + <i>Staphylococcus</i> sp. + <i>Corynebacterium</i> sp.	-/-/1	-	-/2/-	-
<i>Enterobacterales</i> + <i>Enterococcus</i> sp. + <i>Corynebacterium</i> sp.	-/2/-	-	-	-
<i>Staphylococcus</i> sp. + <i>Enterococcus</i> sp. + <i>Corynebacterium</i> sp.	-	-/-/1	-	1/-/-
<i>S. aureus</i> + CoNS + <i>Corynebacterium</i> sp.	-/-/1	-	-	-/1/-
НГОБ + <i>Staphylococcus</i> sp. + <i>Streptococcus</i> sp.	-/1/-	-/1/-	-	-
НГОБ + <i>Enterobacterales</i> + <i>Staphylococcus</i> sp.			-/-/1	1/1/-
НГОБ + <i>Staphylococcus</i> sp. + <i>Corynebacterium</i> sp.	-/1/-	-/1/-	-	-
<b>Итого:</b> 8/14/7	<b>0/6/3</b>	<b>4/4/3</b>	<b>1/2/1</b>	<b>3/2/0</b>
<b>Пятикомпонентные ассоциации:</b>				
<i>Enterobacterales</i> + <i>Enterobacterales</i> + <i>S. aureus</i> + <i>Enterococcus</i> sp.	-	-	-/-/1	-
<b>Итого:</b> 0/0/1	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

Примечание: НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии; CoNS – коагулазонегативные стафилококки.

Таблица 5

Количество устойчивых грамотрицательных бактерий, выделенных из ран пациентов гнойной остеологии, в период с 2021 по 2023 гг., к карбапенемам *in vitro* (n = 668), %

Микроорганизм	Имипенем (%)			Меропенем (%)		
	2021	2022	2023	2021	2022	2023
<i>A. baumannii</i> (n=101)	83,3	61,1	78,7	83,3	58,3	78,7
<i>P. aeruginosa</i> (n=268)	43,4	44,1	44,4	38,2	35,4	40,4
<i>K. pneumoniae</i> (n=207)	54,8	56,5	57,3	50,0	56,5	57,3
<i>E. cloacae</i> (n=92)	13,8	12,1	23,3	13,8	12,1	16,7



*P. aeruginosa* и 50 % изолятов *A. baumannii* устойчивы к имипенему; другими исследователями установлена резистентность к имипенему только у 6 % изолятов *P. aeruginosa* и 18,2 % изолятов видов *Acinetobacter spp.* [5]. Наиболее распространенными бактериями, устойчивыми к карбапенемам, являются *A. baumannii* (93,3 %), *K. pneumoniae* (59,2 %) и *P. aeruginosa* (41,9 %) [24]. В многоцентровом ретроспективном исследовании, проведенном в Саудовской Аравии в период с 2016 по 2020 год, количество устойчивых к имипенему и меропенему грамотрицательных бактерий составило 38 % и 46 % соответственно [25].

В нашем исследовании выявлены изоляты *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, резистентные к имипенему и чувствительные к меропенему, штаммы *E. cloacae*, чувствительные к имипенему и резистентные к меропенему, *A. baumannii*, резистентные к обоим АМП, что свидетельствует о наличии редких фенотипов, появляющихся в результате экспрессии клиническими изолятами различных механизмов резистентности [26]. Фенотипы *P. aeruginosa*, устойчивые к имипенему, но чувствительные к меропенему обусловлены мутациями в различных областях петель гена *OprD*, фенотипы, устойчивые к меропенему, но чувствительные к имипенему – избыточной экспрессией откачивающих насосов *texAB*; такие фенотипы обусловлены внутренними хромосомно-опосредованными механизмами, а их появлению способствуют некорректные дозировки АМП и длительное их применение [26].

АМП последнего резерва для лечения карбапенем-устойчивых штаммов энтеробактерий и НГОВ считаются полимиксины, несмотря на их высокую токсичность. На сегодняшний день уже выявлены случаи колистин-резистентных штаммов, против которых эффективные АМП отсутствуют [27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с ростом числа карбапенем-резистентных клинических изолятов *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, выделенных из гнойных ран у пациентов с хроническим остеомиелитом, и увеличения среди них доли штаммов с редкими фенотипами, необходимо проводить регулярный мониторинг антибиотикорезистентности, что позволит предупредить селекцию и распространение устойчивых изолятов.



## ЛИТЕРАТУРА (пп. 3, 5, 9-10, 12-20, 24-27 см. REFERENCES)

1. Сакевич Н.В., Андреев А.А., Микulich Е.В., Остроушко А.П., Звягин В.Г. Современные аспекты этиологии, диагностики и лечения остеомиелита. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018; 11(1):70-9. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-1-70-79.
2. Шипицына И.В., Осипова Е.В., Асташова О.А., Леончук Д.С. Мониторинг ведущих возбудителей остеомиелита и их антибиотикорезистентности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(9):562-66. DOI: 10.18019/1028-4427-2020-26-4-544-547.
4. Шипицына И.В., Осипова Е.В., Леончук Д.С., Судницын А.С. Мониторинг ведущей грамотрицательной микрофлоры и антибиотикорезистентности при остеомиелите. *Гений ортопедии*. 2020; 26(4):544-47. DOI:10.18019/1028-4427-2020-26-4-544-547.
6. Бисекенова А.Л., Рамазанова Б.А., Адамбеков Д.А., Бекболатова

К.А. Молекулярные механизмы резистентности грамотрицательных микроорганизмов – возбудителей инфекций к бета-лактамным антибиотикам. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2015; 3:223-27.

7. Землянко О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам. *Экологическая генетика*. 2018; 16(3): 4-17. DOI: 10.17816/ecogen1634-17.
8. Полищук А.Г., Якубович Е.И., Полушина О.В., Осовских В. В., Евтушенко В. И. Карбапенемаз-продуцирующие грамотрицательные бактерии в специализированном стационаре Санкт-Петербурга. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7(2):181-92. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-2-181-192.
11. Белоусов Ю. Б., Зырянов С. К., Штейнберг Л. Л. Фармакоэкономические аспекты применения различных карбапенемов (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии. *Земский врач*. 2013;1(18):15-20.
21. Быков А.О., Суворова М.П., Проценко Д.Н., Яковлев С.В., Игнатенко О.В., Бурмистрова Е.Н., Сычев И.Н., Кротенко Н.П. Анализ структуры бактериальной и чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в скорпомощном стационаре в период с 2003 по 2021 г.: ретроспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2023; (2):55-65. DOI:10.21320/1818-474X-2023-2-55-65.
22. Шипицына И. В., Розова Л. В., Осипова Е. В. Клиническая значимость бактерий *Acinetobacter spp.*, выделенных у больных хроническим остеомиелитом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(11): 793-96. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-793-796.
23. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре. *Инфекция и иммунитет*. 2018; 8(1):79-84. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84.



## REFERENCES

1. Sakovich N.V., Andreev A.A., Mikulich E.V., Ostroushko A.P., Zvyagin V.G. Modern aspects of etiology, diagnostics and treatment of osteomyelitis. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2018; 11(1):70-9. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-1-70-79. (In Russian.)
2. Shipitsyna I.V., Osipova E.V., Astashova O.A., Leonchuk D.S. Monitoring of the leading causative agents of osteomyelitis and their antibiotic resistance. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2020; 65(9):562-66. DOI: 10.18019/1028-4427-2020-26-4-544-547. (In Russian.)
3. Fantoni M., Taccari F., Giovannenze F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(2 Suppl):258-270. DOI: 10.26355/eurrev\_201904\_17500.
4. Shipitsyna I.V., Osipova E.V., Leonchuk D.S., Sudnitsyn A.S. Monitoring of the leading gradual microflora and antibiotic resistance in osteomyelitis. *Geniy ortopedii*. 2020; 26(4):544-7. doi:10.18019/1028-4427-2020-26-4-544-547. (In Russian.)
5. Mohamed A., Daef E., Nafie A., Shaban L., Ibrahim M. Characteristics of carbapenem-resistant gram-negative bacilli in patients with ventilator-associated pneumonia. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10(11):1325. DOI: 10.3390/antibiotics10111325.
6. Bisekenova A.L., Ramazanov B.A., Adambekov D.A., Bekbolatova K.A. Molecular mechanisms of resistance of gram-negative microorganisms - pathogens of infections to beta-lactam antibiotics. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universitetaty*. 2015; 3:223-27. (In Russian.)
7. Zemlyanko O.M., Rogoz T.M., Zhuravleva G.A. Mechanisms of multiple bacterial resistance to antibiotics. *Ekologicheskaya genetika*. 2018; 16(3): 4-17. DOI: 10.17816/ecogen1634-17. (In Russian.)
8. Polischouk A.G., Jakubovich E.I., Poluhina O.V., Osovskich V.V., Evtushenko V.I. Carbapenemase-producing gram-negative bacteria in a specialized hospital of St. Petersburg. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2017; 7(2):181-92. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-2-181-192. (In Russian.)
9. Logan L.K., Weinstein R.A.. The epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis*. 2017; 215:S28-S36. DOI: 10.1093/infdis/jiw282.

10. Armstrong T., Fenn S.J., Hardie K.R. JMM Profile: Carbapenems: a broad-spectrum antibiotic. *J Med Microbiol.* 2021; 70(12):001462. DOI: 10.1099/jmm.0.001462.
11. Belousov Yu. B., Zyryanov S. K., Steinberg L. L. Pharmacoeconomic aspects of the use of various carbapenems (imipenem/cilastatin, meropenem, doripenem) in the treatment of nosocomial pneumonia. *Zemskiy vrach.* 2013; 1(18):15-20. (In Russian.)
12. Nordmann P., Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria. *Clinical Infectious Diseases.* 2019; 69; 7(1):S521–S528, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz824>.
13. Pang Z., Raudonis R., Glick B.R., Lin T.J., Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* Jan-Feb; 37(1):177-92. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013.
14. Botelho J., Grosso F., Peixe L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug Resist Updat.* 2019; 44:100640. DOI:10.1016/j.drug.2019.07.002
15. Souza G.H.A., Rossato L., Brito G.T., Bet G.M.D.S., Simionatto S. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains: a worrying health problem in intensive care units. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2021; 63:e71. DOI: 10.1590/S1678-9946202163071.
16. Campana E.H., Xavier D.E., Petrolini F.V., Cordeiro-Moura J.R., Araujo M.R., Gales A.C. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: microbiology key points for clinical practice. *Int J Gen Med.* 2019; 12:437-46. DOI: 10.2147/IJGM.S214305.
17. Reyes J., Aguilar A.C., Caicedo A. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Microbiology key points for clinical practice. *Int J Gen Med.* 2019; 12:437-46. DOI: 10.2147/IJGM.S214305.
18. Vahhabi A., Hasani A., Rezaee M.A., Baradaran B., Hasani A., Kafil H.S., Soltani E. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from northwest Iran: high prevalence of OXA genes in sync. *Iran J Microbiol.* 2021; 13(3):282-93. DOI: 10.18502/ijm.v13i3.6388.
19. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017. Available at: [http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb\\_ET\\_NM\\_WHO.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb_ET_NM_WHO.pdf). Accessed 1 February 2019.
20. Yan W.J., Jing N., Wang S.M., Xu J.H., Yuan Y.H., Zhang Q., et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and emergence of tigecycline non-susceptible strains in the Henan province in China: A multicenter study. *J. Med. Microbiol.* 2021; 70(3):001325. DOI:10.1099/jmm.0.001325.
21. Bykov A.O., Suvorova M.P., Protsenko D.N., Yakovlev S.V., Ignatenko O.V., Burmistrova E.N., et al. Analysis of the structure of bacteremia and sensitivity to antibiotics of microorganisms isolated in intensive care units in an emergency hospital during the period from 2003 to 2021: a retrospective observational study. *Vestnik intensivnoy terapii imeni A. I. Saltanova.* 2023; 2:55-65. (In Russian.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-2-55-65>.
22. Shipitsyna I.V., Rozova L.V., Osipova E.V. Clinical significance of *Acinetobacter* spp. bacteria isolated from patients with chronic osteomyelitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2016; 61(11): 793-96. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-793-796. (In Russian.)
23. Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Susceptibility to antibiotics in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a multidisciplinary medical centre. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet.* 2018; 8(1):79–84. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84. (In Russian.)
24. Hammour K.A., Abu-Farha R., Itani R., Karout S., Allan A., Manaseer Q., Hammour W.A. The prevalence of carbapenem resistance gram negative pathogens in a tertiary teaching hospital in Jordan. *BMC Infect Dis.* 2023; 23:634. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08610-4>.
25. Aloraihi R.I., Alharthi A.F., Almekhleh A.A., Alamri A.H., Alobud A.S., Bawazeer R.A., et al. Prevalence of carbapenem non-susceptible gram-negative bacteria at tertiary care hospitals in Saudi Arabia. *Cureus.* 2023; 15(1):e33767. DOI: 10.7759/cureus.33767.
26. Pragasam A.K., Raghavivedha M., Anandan S., Veeraraghavan B. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* with discrepant carbapenem susceptibility profile. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016; 15:12. DOI: 10.1186/s12941-016-0127-3.
27. Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R., Yi L.X., Zhang R., Spencer J., et al.

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(2): 161-68. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.

РЕКЛАМА



# КАШЕЛОТИК

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

**СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ  
МОКРОТЫ**

**ОБЛАДАЕТ  
ОБВОЛАКИВАЮЩИМ  
ЭФФЕКТОМ**

**СПОСОБСТВУЕТ  
УМЕНЬШЕНИЮ  
РАЗДРАЖЕНИЯ КАШЛЕВЫХ  
РЕЦЕПТОРОВ**

**Покупайте  
на маркетплейсах**



Распространяется на территории РФ

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

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Юдина В.А.<sup>1,2,3</sup>, Зенина М.Н.<sup>1,3</sup>, Смирнова О.А.<sup>1</sup>, Крысюк О.Б.<sup>1,4</sup>

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУЛЬФАТА МАГНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ АНТИКОАГУЛЯНТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПСЕВДОТРОМБОЦИТОПЕНИИ

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 191024, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава РФ, 197341, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, 191015, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Россия

*Специфическое воздействие ЭДТА в ряде случаев может приводить к лабораторному феномену – ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении (ПТП), при которой происходит образование in vitro агрегатов тромбоцитов. Гематологический анализатор определяет при автоматическом подсчете ложное снижение тромбоцитов, что может быть интерпретировано как истинная тромбоцитопения и приводить к принятию ошибочных клинических решений. Использование сульфата магния (MgSO<sub>4</sub>) в качестве добавки к ЭДТА исключает появление этого in vitro феномена.*

**Цель работы:** провести сравнение информативности диагностики ПТП в зависимости от метода взятия пробы (вакуумный или аспирационный)

**Материал и методы.** Обследованы 50 пациентов с тромбоцитопенией неясного генеза, обратившихся за консультацией гематолога. Проведено параллельное исследование цельной венозной крови в пробах с ЭДТА и ЭДТА+ MgSO<sub>4</sub> двух вакуумных систем (2- и 3-компонентных), полученных вакуумным и аспирационным методом. Количество тромбоцитов (PLT) определяли на автоматическом анализаторе Sysmex XN1000 флуоресцентно-оптическим методом. Морфологическая оценка тромбоцитов и наличия их агрегатов проводилась в препаратах, окрашенных по методу Паппенгейма (фиксация по Май-Грюнвальду, окраска по Романовскому-Гимзе).

**Результаты.** У 41 из 50 пациентов (82 %) наблюдалось истинное снижение содержания тромбоцитов. У остальных 9 пациентов (18 %) наблюдался феномен ЭДТА-ПТП. Использование MgSO<sub>4</sub> позволило скорректировать уровень тромбоцитов до референсного диапазона в обеих группах. Определялось статистически значимое ( $p > 0,05$ ) увеличение MPV под воздействием ЭДТА, однако все значения находились внутри референсного интервала. По количеству лейкоцитов статистически достоверных различий между группами не обнаружено. Полученные результаты продемонстрировали высокую информативность применения обеих систем для выявления ЭДТА-ПТП.

**Заключение.** Добавление сульфата магния к ЭДТА при проведении гематологических исследований является перспективным направлением в диагностике ЭДТА-ПТП, позволяя выявить этот феномен вне зависимости от варианта взятия венозной крови на этапе первичного обследования пациента.

**Ключевые слова:** псевдотромбоцитопения (ПТП); сульфат магния; ЭДТА-ПТП; тромбоцитопения

**Для цитирования:** Юдина В.А., Зенина М.Н., Смирнова О.А., Крысюк О.Б. Использование сульфата магния в диагностике антикоагулянт-ассоциированной псевдотромбоцитопении. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12): 926-933  
DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-926-933  
EDN: VYYENJ

**Для корреспонденции:** Юдина Виктория Алексеевна, канд. мед. наук, помощник директора по клинической лабораторной диагностике; e-mail: yudina@niigt.ru

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

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

**Благодарность.** Авторы выражают свою благодарность компании Корвэй за предоставленные образцы пробирок.

Поступила 22.06.2025  
Принята к печати 20.10.2025  
Опубликовано 01.12.2025

Yudina V.A.<sup>1,2,3</sup>, Zenina M.N.<sup>1,3</sup>, Smirnova O.A.<sup>1</sup>, Krysiuk O.V.<sup>1,4</sup>

## THE USE OF MAGNESIUM SULFATE IN THE DIAGNOSIS OF ANTICOAGULANT-DEPENDENT PSEUDOTHROMBOCYTOPENIA

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution «Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology Federal Medical and Biological Agency», 191024, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197341, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», 191015, St. Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», 199034, St. Petersburg, Russia



*EDTA's specific effects can lead to a laboratory phenomenon – EDTA dependent platelet pseudothrombocytopenia (EDTA-dependent PTCP) – characterized by the in vitro formation of platelet aggregates. Hematological analyzers, during automated counting, falsely register a decrease in platelet count, potentially misinterpreted as true thrombocytopenia, leading to erroneous clinical decisions. The addition of magnesium sulfate ( $MgSO_4$ ) to EDTA eliminates this in vitro phenomenon*

**The aim -** to compare the informative value of the diagnosis of PTP depending on the method of sampling (vacuum or aspiration).

**Material and methods.** 50 patients with thrombocytopenia of unclear origin, referred to a hematologist, were studied. Parallel analysis of whole venous blood was performed using samples with EDTA and EDTA+ $MgSO_4$  from two vacuum systems (2- and 3-component), obtained via vacuum and aspiration methods. Platelet counts (PLT) were determined using a Sysmex XN1000 automated analyzer employing a fluorescence-optical method. Morphological platelet assessment and aggregate detection were performed on smears stained using the Pappenheim method (May-Grünwald fixation, Romanowsky-Giemsa staining).

**Results.** True thrombocytopenia was observed in 41 of 50 patients (82 %). In the remaining 9 patients (18 %), EDTA-dependent PTCP was observed.  $MgSO_4$  addition corrected platelet levels to the reference range in both groups. A statistically significant ( $p > 0.05$ ) increase in MPV was observed under the influence of EDTA, although all values remained within the reference interval. No statistically significant differences in leukocyte counts were found between groups. The results demonstrated the high diagnostic value of both systems in detecting EDTA-dependent PTCP.

**Conclusion.** Adding magnesium sulfate to EDTA during hematological studies is a promising approach in diagnosing EDTA-dependent PTCP, allowing detection of this phenomenon regardless of the venous blood collection method during initial patient examination.

**Key words:** thrombocytopenia; ptcp; platelets; magnesium sulfate

**For citation:** Yudina V.A., Zenina M.N., Smirnova O.A., Krysiuk O.V. The use of magnesium sulfate in the diagnosis of anticoagulant-dependent pseudothrombocytopenia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 926-933 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-926-933>

EDN: VYYENJ

**For correspondence:** Yudina V.A., MD, cand. sci. (med.); Assistant Director of Clinical Laboratory Diagnostics; e-mail: [yudina@niigt.ru](mailto:yudina@niigt.ru)

#### Information about authors:

Yudina V.A., <https://orcid.org/0000-0002-0603-1137>;

Zenina M.N., <https://orcid.org/0000-0002-2919-1459>;

Smirnova O.A., <https://orcid.org/0000-0001-5060-5102>;

Krysiuk O.B., <https://orcid.org/0000-0002-5083-915X>.

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

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

**Acknowledgment.** We thank the Corway Company for the provided test tube samples for the study.

Received 22.06.2025

Accepted 20.10.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Определение количества тромбоцитов является важным диагностическим инструментом при различных заболеваниях, входит в стандарты терапии пациентов при использовании лекарственных препаратов, потенциально вызывающих тромбоцитопению: гепарин, противоопухолевые химиотерапевтические средства и др. Врачи нередко сталкиваются с неотложными ситуациями, когда у пациента впервые выявляется тяжелая тромбоцитопения, а патогенез, течение или терапия его заболевания не исключает развития подобных осложнений. Наиболее сложным в таких случаях является оперативный поиск причины в условиях угрозы развития кровотечения и назначение эффективного лечения.

Кроме того, цитопении могут быть ранними проявлениями воздействия на организм не только химических, но и физических факторов, в частности, низкоинтенсивного ионизирующего излучения. Предположение о радиационно-индуцированной тромбоцитопении может повлечь за собой целый комплекс дорогостоящих лабораторных исследований, в том числе генетических, и также неоправданных инструментальных исследований (стерильная пункция, трепанобиопсия и пр.).

В ряде случаев наблюдается псевдотромбоцитопения (ПТП) – ложное определение сниженного уровня тромбоцитов при проведении лабораторного исследования. Если своевременно не распознать ПТП, могут быть

приняты ошибочные клинические действия: отмена необходимого препарата, задержка проведения операции, выполнение ненужных инвазивных манипуляций, переливание компонентов крови и т.д., что может привести к угрожающим последствиям для пациента [1, 2].

На сегодняшний день отсутствуют алгоритмы выявления ПТП на этапе проведения лабораторного обследования, а данные по возможностям применения для этих целей систем взятия крови с иным стабилизатором, кроме ЭДТА, в отечественной литературе представлены единичными публикациями с описанием клинических наблюдений. В качестве альтернативного антикоагулянта использовался цитрат натрия, основным недостатком которого является введение коэффициента разбавления, поскольку антикоагулянт доступен только в жидкой форме. Зарубежные исследователи [3] предлагают применять поправочный коэффициент 1,1, однако, S. Vedy и соавторы [4] показали, что в этом случае происходит занижение количества тромбоцитов по сравнению с ЭДТА. Кроме того, известно, что до 20% случаев развития ПТП сохраняется и в пробах с цитратом натрия [5, 6].

Наиболее эффективным служит добавление сульфата магния, стабилизирующего клеточную стенку тромбоцитов путем снижения притока кальция. На отечественном рынке представлены системы для взятия крови, содержащие в качестве добавки к ЭДТА сульфа-

та магния – Thromboexact™ (Monovette, Sarstedt). Однако, их применение ограничено применением двухкомпонентной техники S-Monovette® и не может быть реализовано для трехкомпонентных вакуумных систем.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** определение информативности применения сульфата магния для выявления ЭДТА-ассоциированной ПТП, а также апробация пробной партии универсальных пробирок для трехкомпонентных систем российского производства.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Дизайн обсервационного одномоментного исследования предполагал последовательное включение 50 пациентов, обратившихся за консультацией к гематологу консультативно-диагностического отделения ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА» по поводу тромбоцитопении неясного генеза и не предусматривал определенного запланированного временного отрезка в связи с нерегулярным поступлением образцов, соответствующих критериям включения.

**Критерии включения:** наличие в анамнезе информации о снижении числа тромбоцитов (менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ ) в клиническом анализе крови (причина обращения к гематологу)

**Критерии исключения:** запланированы не были. Исключение из исследования планировалось в случае определения уровня тромбоцитов в пробе с ЭДТА выше  $150 \times 10^9/\text{л}$ .

**Этическая экспертиза.** Дизайн исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (протокол № 39 от 17.03.2025 г.). Все участники подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Дизайн исследования.** С целью уменьшения вариабельности преаналитического этапа одной медицинской сестрой, в одном процедурном кабинете пациенту выполняли одну пункцию кубитальной вены иглой с последующим взятием проб крови аспирационным способом двухкомпонентной системой Monovette в две пробирки: стандартную с КЗЭДТА, и в Thromboexact™, содержащую в качестве добавки сульфат магния, и вакуумным, через переходное устройство, в пробирку ЭДТА+сульфат магния трехкомпонентной системы отечественного производства.

Исследование клинического анализа крови во всех трёх образцах проводили в течение 30-60 минут после взятия согласно утвержденным стандартным операционным процедурам на гематологическом анализаторе Sysmex XN1000 (Sysmex Corporation, Япония). Исследовали следующие параметры: количество тромбоцитов (PLT), средний объем тромбоцита (MPV), общее количество лейкоцитов (WBC). Подсчет тромбоцитов осуществлялся оптическим и флуоресцентным методами.

Из каждой пробы были приготовлены препараты

Таблица 1  
Содержание тромбоцитов (PLT) в образцах крови, взятых в пробирки с ЭДТА и сульфатом магния

Номер пробы	PLT1, $\times 10^9/\text{л}$	PLT2, $\times 10^9/\text{л}$	PLT3, $\times 10^9/\text{л}$
1156	49	309	304
1181	55	152	150
1169	8	188	185
1081	57	236	232
1067	10	375	372
1219	57	171	168
3768	35	191	187
3915	53	183	181
1124	78	176	168

**Примечание.** PLT1 – содержание тромбоцитов в пробе с ЭДТА, PLT2 – содержание тромбоцитов в пробе с  $\text{MgSO}_4$  Thromboexact™, PLT3 – содержание тромбоцитов в пробе с  $\text{MgSO}_4$  (Россия).

для микроскопии, окрашенные по методу Паппенгейма (фиксация с использованием красителя-фиксатора по Май-Грюнвальду, окраска по Романовскому-Гимзе). Морфологическая оценка (в том числе, с целью выявления возможной погрешности преаналитического этапа) проводилась с использованием масляной иммерсии, объектив  $\times 100$  (микроскоп Olympus CX 41, Olympus Corporation, Япония).

В исследование были включены 50 пациентов (19 мужчин, 31 женщина) в возрасте от 24 до 72 лет с уровнем тромбоцитов в пробе с ЭДТА ниже  $150 \times 10^9/\text{л}$ , обратившихся в консультативно-диагностическое отделение ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России с целью диагностики или исключения заболеваний крови и кроветворных органов, подписавших добровольное согласие на участие в исследовании. Распределение пациентов по нозологическим состояниям и степени тяжести клинических проявлений не проводилось.

Подтверждением выявления феномена ЭДТА-ПТП служило изменение количества тромбоцитов в пробе с  $\text{MgSO}_4$  по сравнению с ЭДТА в сторону увеличения и отсутствие пометок анализатора о возможных скоплениях тромбоцитов, подтвержденное микроскопической оценкой препарата.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Несимметричное распределение полученных данных подтвердили с помощью критерия Шапиро–Уилка, в связи с чем полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного [25–75 %] интервала. Сравнение групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят  $p=0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

У 41 из 50 пациентов (82 %, 16 мужчин, 25 женщин) наблюдалась истинная тромбоцитопения, подтвержденная при морфологическом исследовании препаратов. У остальных 9 пациентов (18 %, 3 мужчины, 6 женщин) наблюдался феномен ЭДТА-зависимой ПТП (табл.1)

Медиана, 25-й и 75-й процентиля для всех групп составили 53 (35–57), 188 (176–236) и 185 (168–232)  $\times 10^9/\text{л}$ , соответственно. При сравнении содержания тромбоцитов в образце с ЭДТА с обоими образцами, стабилизированными сульфатом магния, обнаружилось статистически значимое различие ( $p = 0,0003$ ), в то время как при сравнении определяемого уровня тромбоцитов при подсчете в образцах крови, стабилизированных сульфатом магния обеих систем: и Thromboexact™, и пробирок отечественного производства, значимых различий не выявлено ( $p = 0,9$ ).

При исследовании среднего клеточного объема тромбоцитов определялось статистически значимое его увеличение под воздействием ЭДТА по сравнению с пробами, содержащими стабилизатор  $\text{MgSO}_4$ ; медиана

на и межквартильный размах составили 11,7 (11,2–12,8) fL для пробирки с ЭДТА и 10 (9,8–10,4), 10,1 (9,9–10,3) fL для пробирок с сульфатом магния,  $p=0,001$  (табл. 2). Эти данные подтверждают наблюдения R. McShine и соавторов [7], однако информативность их незначительна, т.к. все полученные значения находились внутри референсного диапазона (9,3–12,7 fL).

Поскольку в ряде публикаций [8, 9] было отмечено, что при ЭДТА-ПТП может обнаруживаться ложное завышение уровня лейкоцитов, мы проанализировали этот показатель в нашем исследовании. Медиана, 25-й и 75-й процентиля составили 5,6 (5,21–6,6), 5,63 (4,92–6,6) и 5,47 (4,92–6,6)  $\times 10^9/\text{л}$ , соответственно. Статистически достоверных различий между группами обнаружено не было ( $p = 0,94$  для первой и второй группы,  $p = 0,93$  для первой и третьей группы). Во всех случаях уровень лейкоцитов также находился внутри референсного диапазона (4,0–0,0  $\times 10^9/\text{л}$ ) (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Распространенность и патогенез.

ЭДТА-зависимая, или ЭДТА-ассоциированная псевдотромбоцитопения – лабораторный феномен, при котором возникают диагностические ошибки, связанные с обнаружением значительного снижения уровня тромбоцитов в крови [1, 2, 4, 9]. В зарубежной научной литературе [1–3, 5–10, 20, 26, 33, 38] чаще используется термин ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении (EDTA-dependent pseudothrombocytopenia). Это исключительно *in vitro* феномен, возникающий в присутствии химических (антикоагулянтов), иммунных (аутоантител к тромбоцитам) и физических (время, температура) факторов. В результате их действия происходит активация тромбоцитов и формирование агрегатов, что приводит к некорректному подсчету при автоматическом определении на гематологическом анализаторе.

По данным литературных источников, это доброкачественное явление встречается у 0,03–0,27 % населения в целом и у 15,3 % пациентов с тромбоцитопенией, и не связано с каким-либо специфическим заболеванием или терапией [1, 8]. Распространенность среди госпитализированных пациентов оказалась выше, чем среди амбулаторных [1].

Ретроспективное китайское исследование, в котором приняли участие 190 940 человек, регулярно проходивших медицинское обследование, показало, что это состояние чаще встречается у мужчин в возрасте 50 лет и старше [10]. По полученным в исследовании данным, частота ПТП среди амбулаторных пациентов, обращающихся за консультацией по поводу тромбоцитопении (снижение уровня тромбоцитов ниже  $150 \times 10^9/\text{л}$ )

Таблица 2  
Средний клеточный объем тромбоцитов (MPV) в образцах крови, взятых в пробирки с ЭДТА и сульфатом магния

Номер пробы	MPV1, fL	MPV2, fL	MPV3, fL
1156	13,1	9,1	9,2
1181	11,7	10,5	10,6
1169	10,4	9,9	10,0
1081	10,9	9,8	9,9
1067	11,2	9,4	9,5
1219	11,7	10,4	10,3
3768	12,6	10,0	10,1
3915	12,8	12,2	12,2
1124	13,1	10,0	10,2

Примечание. MPV1 – средний клеточный объем тромбоцитов в пробе с ЭДТА, MPV2 – средний клеточный объем тромбоцитов в пробе с  $\text{MgSO}_4$  Thromboexact™, MPV3 – средний клеточный объем тромбоцитов в пробе с  $\text{MgSO}_4$  (Россия).

Таблица 3  
Содержание лейкоцитов в образцах крови, взятых в пробирки с ЭДТА и сульфатом магния

Номер пробы	Leu1, $\times 10^9/\text{л}$	Leu2, $\times 10^9/\text{л}$	Leu3, $\times 10^9/\text{л}$
1156	9,29	9,41	9,4
1181	5,52	4,92	4,92
1169	6,62	6,6	6,6
1081	5,6	5,63	5,62
1067	4,12	3,97	3,96
1219	7,22	7,43	7,44
3768	4,9	4,75	4,76
3915	5,21	5,22	5,22
1124	5,9	6	5,47

Примечание. Leu1 – содержание лейкоцитов в пробе с ЭДТА, Leu2 – содержание лейкоцитов в пробе с  $\text{MgSO}_4$  Thromboexact™, Leu3 – содержание лейкоцитов в пробе с  $\text{MgSO}_4$  (Россия).

нарушается в присутствии ЭДТА [16].

Возможной причиной ПТП могут быть изменения в структуре рецептора  $\text{GrpIIbIIIa}$ . В исследовании, проведенном С.В. Бондарчук и соавт. [21], более чем у половины группы пациентов с ПТП был выявлен полиморфизм A1/A2(1565T > C) в гене интегрина, кодирующего комплекс поверхностного рецептора тромбоцитов  $\text{GrpIIbIIIa}$ . Эта мутация рассматривается как предиктор повышенной способности тромбоцитов к агрегации и свидетельствует о повышенном риске развития ранней ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, пониженной чувствительности к лечению антиагрегантными препаратами.

Дальнейшие исследования доказали различное происхождение антитромбоцитарных аутоантител, как приобретенных, так и врожденных, принадлежащих к различным классам иммуноглобулинов [17–20].

На сегодняшний день считается, что при развитии ПТП основным механизмом агрегации тромбоцитов *in vitro* является взаимодействие аутоантител со скры-

составляет 18 % и коррелирует с данными С.В. Бондарчук и соавт. [11], полученными в 2016 году.

Применение в качестве стандартного антикоагулянта калиевых солей этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) для подсчета форменных элементов крови было рекомендовано гематологами в начале 1950-х годов [12]. ЭДТА необратимо связывает двухвалентные катионы, включая кальций, стабилизируя образец от процессов активации свертывания, тем самым сохраняя его для последующего гематологического анализа, совместима со стандартными протоколами окрашивания мазков крови [13]. На сегодняшний день все стандарты выполнения клинического анализа крови базируются на использовании проб периферической крови, стабилизированных калиевыми солями ЭДТА (К2ЭДТА и К3ЭДТА).

Одним из недостатков солей ЭДТА является зависящий от времени осмотический эффект, приводящий к увеличению среднего клеточного объема (MCV) эритроцитов. Если образцы с антикоагуляцией ЭДТА не анализируются в течение 24 часов, это может привести к неправильной интерпретации, например, ложно высоким значениям гематокрита [7, 14].

Впервые феномен ЭДТА-ПТП был отмечен в 1969 году [15], в 1973 году был описан новый тип агглютинина тромбоцитов, эффект которого постепенно увеличивался в течение 2 часов после контакта с ЭДТА. Предполагалось, что он может быть частью встречающихся в природе аутоантител, направленных против отрицательно заряженных фосфолипидов и/или мембранных рецепторов  $\text{GrpIIbIIIa}$ , конформация которых



тым в физиологических условиях эпитопом рецептора тромбоцитов к фибриногену комплекса гликопротеина IIb/IIIa (GP IIb/ IIIa), кодируемого геном ITGB3-b интегрин. ЭДТА связывает кальций, формируется его недостаток, что вызывает необратимые конформационные изменения мембраны тромбоцитов (см. рисунок): происходит обнажение эпитопов рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa, являющихся “неоантигенами”. С ними связываются непатогенные аутоантитела, что и приводит к образованию агрегатов *in vitro* [6].

Также было высказано предположение, что анти-тромбоцитарные аутоантитела могут иметь целью не только скрытые эпитопы комплекса GPIIbIIIa, но и кальций-зависимые гетеродимеры и/или отрицательно заряженные фосфолипиды [6, 8].

Принято считать, что большинство аутоантител, участвующих в ПТП, оптимально реагируют при температурах ниже 20 °С. Однако, аутоантитела класса IgM могут иметь оптимальную агрегацию при температуре 37 °С. Таким образом, рекомендации по повторному определению количества тромбоцитов в подогретых образцах не гарантирует правильного их подсчета [22].

Изменение конформации рецептора специфично не только для действия ЭДТА: описаны клинические случаи развития этого *in vitro* феномена с цитратом натрия и гепарином: при гастроэнтерите [23], ангине [24], при тяжелом течении инфекции COVID-19 у пациента непосредственно перед смертью от инфаркта миокарда. Предполагают, что ПТП на фоне критического состояния пациента может представлять собой маркер тяжелой коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 [25]. Подобные наблюдения «мультикоагулянтных» проявлений привело к появлению термина «антикоагулянт-индуцированной ПТП».

Этот феномен может иметь преходящий характер, что затрудняет его выявление [2]: описаны случаи развития транзиторной ПТП в послеоперационном периоде по поводу грыжесечения, осложненного сепсисом [26], при клиническом антифосфолипидном синдроме [27], тяжелой форме коронавирусной пневмонии [28, 29].

В 2024 году впервые был описан случай ПТП, связанный с фагоцитозом тромбоцитов нейтрофильными гранулоцитами у пациентки с тяжелым течением псевдомембранозного колита, осложненного полиорганной недостаточностью. По мере улучшения ее общего состояния на фоне лечения, микроскопическая картина ПТП становилась менее выраженной. Авторы предполагают, что причиной является связывание аутоантител с эпитопами молекулы гликопротеина IIb/IIIa и нейтрофильного Fcγ-рецептора. Образуется адгезия нейтрофилов к тромбоцитам, что и приводит к фагоцитозу тромбоцитов [30].

#### Использование сульфата магния в качестве стабилизатора при изучении тромбоцитов

Следует отметить, что швейцарский врач А. Fonio [31] в оригинальной методике подсчета количества тромбоцитов относительно эритроцитов в капиллярной крови, еще в 1909 году в качестве стабилизатора использовал именно сульфат магния.

Магний называют «природным антагонистом кальция» из-за его способности блокировать агрегацию тромбоцитов путем снижения притока кальция, стимулированный тромбином. В 1992 году было показано,

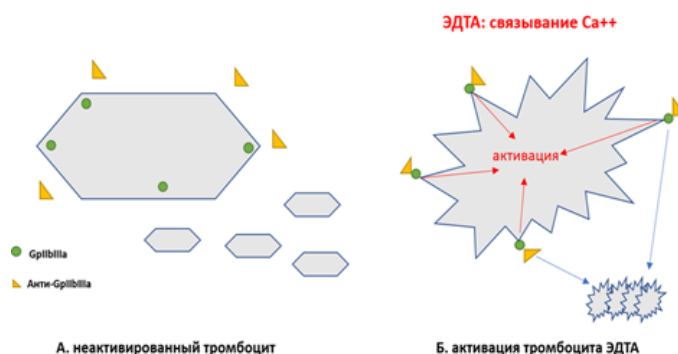


Схема агрегации тромбоцитов *in vitro*, индуцированной ЭДТА.

Структура поверхности тромбоцита до реакции с ЭДТА (А) и изменение конформации участка белка под действием ЭДТА: обнажение ранее скрытого эпитопа рецептора к фибриногену GPIIbIIIa («неоантигена»), с которым связываются специфические антитела (Б). Эти эпитопы являются «неоантигенами», которые связывают непатогенные аутоантитела, приводя к образованию агрегатов.

ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота; Ca<sup>2+</sup> - ионы кальция; GPIIbIIIa - рецептор тромбоцита; анти-GPIIbIIIa - антитела к рецептору GPIIbIIIa.

что с увеличением концентрации магния снижается высвобождение β-тромбоглобулина и тромбосана из тромбоцитов [32], он ингибирует агрегацию тромбоцитов, стимулированную как сильными (коллаген, тромбин), так и слабыми (АДФ, арахидоновая кислота) агонистами и препятствует связыванию фибриногена с комплексом GPIIb/IIIa активированных тромбоцитов [40], изменяя конформацию рецептора вследствие конкуренции ионов Mg<sup>2+</sup> с ионами Ca<sup>2+</sup> за сайты связывания в субъединице рецептора GPIIb [41].

В 2013 году результаты проведенного многоцентрового исследования ПТП показали: сульфат магния эффективно предотвращает агрегацию тромбоцитов *in vitro* у лиц с ЭДТА-ассоциированной ПТП [33]. К завершению этого протокола была создана первая коммерчески доступная система для диагностики ПТП - Thromboexact™ (Monovette, Sarstedt), которая в нашем исследовании использовалась в качестве эталонной. Однако исследователями отмечалось низкое качество окраски препаратов крови, окрашенных по Лейшману, что затрудняло изучение морфологии клеток: эритроциты имели тускло-розовый оттенок и удлинненную форму, а у лейкоцитов наблюдались дефекты окрашивания цитоплазмы и расширения ядер [34]. Протокол окрашивания по методу Паппенгейма (фиксация по Май-Грюнвальду, окраска по Романовскому-Гимзе), по нашему мнению, лишен этих дефектов.

#### Диагностика ПТП на лабораторном этапе

Известно, что количество тромбоцитов в пробе зависит, в том числе, и от качества преаналитического этапа лабораторного исследования: процесса взятия крови в пробирку, интенсивности ее перемешивания, условий хранения и транспортировки образца в лабораторию. Система анализа изображения, возможности цифровой микроскопии и анализа галереи изображений позволяют более подробно изучить «подозрительные» артефакты, отмечая наличие скоплений тромбоцитов и нитей фибрина [35], что позволяет визуализировать качество образца. Перед валидацией результата необходимо исключить артефакты (микросгустки, разбав-

ление пробы). Важно отметить, что наличие сигналов о возможных патологических находках, связанных с агрегацией тромбоцитов, зависит от возможностей и настроек используемого анализатора, а также методики и протокола исследования.

В настоящее время реализовано несколько технологий детекции тромбоцитов: импедансная (PLT-I), оптическая (PLT-O) и флуоресцентная (PLT-F).

Разделение клеток при PLT-I происходит по размеру: регистрируется изменение силы электрического импульса при прохождении клетки в потоке. Это затрудняет отделение тромбоцитов от других форменных элементов крови с аналогичным диапазоном размеров [8, 9]. Несмотря на внедрение компьютерных алгоритмов, метод демонстрирует высокую неточность в ряде клинических ситуаций, и остается уязвимым для образования скоплений тромбоцитов. Агрегаты могут подсчитываться как единичные крупные тромбоциты или как мелкие лимфоциты, что может приводить к ложному завышению уровня лейкоцитов [8]. Интересно, что просмотр гистограмм PLT-I является информативным в отношении подозрения на ПТП, независимо от определяемого содержания тромбоцитов или наличия сигнальных сообщений (flag). Атипичная гистограмма тромбоцитов, демонстрирующая пилообразные очертания и зубчато-изогнутый хвост без приближения к исходному уровню (20 fL), а также отсутствие границы между тромбоцитами и фрагментами эритроцитов.

Анализ светорассеяния лазерного луча при прохождении его через клетку: прямого (оценивается размер клетки) и бокового светорассеяния (изучение структуры клетки) используется при PLT-O и PLT-F. При PLT-F происходит предварительная обработка тромбоцитов и эритроцитов флуоресцентным красителем оксазином, окрашивающим нуклеиновые кислоты тромбоцитов. Это позволяет распознавать крупные тромбоциты и исключать влияние фрагментов эритроцитов, лейкоцитов, микроэритроцитов и т.д. По сравнению с PLT-O, PLT-F позволяет более четко отличать тромбоциты от других клеток крови [8]. Ограничениями этого метода являются: более длительное время обработки, повышенные затраты на реагенты из-за флуоресцентного красителя и необходимость в большем объеме пробы для исследования [36].

Эталонным методом для подсчета тромбоцитов рекомендована проточная цитометрия [37]. Однако этот подход является дорогостоящим, требует определенных навыков, и, чаще всего, недоступен в обычных клинико-диагностических лабораториях.

В 2020 году были приведены данные о возможности применения оптического флуоресцентного подсчета тромбоцитов в образцах ЭДТА-ПТП, используя методологию работы ретикулоцитарного канала для диссоциации агрегатов тромбоцитов. Перед подсчетом образцы крови и реагент предварительно нагревали до 42 °С, их смешивание и дальнейший процесс измерения происходили с высокой интенсивностью, что, вероятнее всего, способствовало диссоциации скоплений тромбоцитов [3]. Агрегаты тромбоцитов эффективно распадались с помощью этой технологии, и тромбоциты более корректно подсчитывались без дополнительных этапов предварительного анализа [9]. Интеграция автоматизированного гематологического анализатора с цифровым

анализатором изображений, сравнение данных PLT-I и PLT-O, оценка кривых распределения тромбоцитов и мазки периферической крови у пациентов с низким уровнем тромбоцитов позволяет повысить вероятность выявления ПТП, индуцированной ЭДТА [38].

Для исключения некорректного подсчета тромбоцитов предлагались различные способы обработки ЭДТА-образца крови: перемешивание образца [39], добавление специальных составов антикоагулянтов. Однако все эти манипуляции не стандартизированы, поэтому наиболее практичным подходом для большинства клинических лабораторий на сегодняшний день представляется выдерживание образца при 37 °С до завершения подсчета тромбоцитов и повторное взятие пробы крови в вакуумную пробирку с доступным альтернативным антикоагулянтом [6]. Диагностическая значимость заключается в определении значительно более высокого количества тромбоцитов по сравнению с пробой ЭДТА, поскольку развитие ПТП *in vitro* зависит от времени, достигая значимой (ниже  $150 \times 10^9$  /л) примерно через 2 часа после взятия [33]. Информативным может стать повторное исследование этой же пробы через некоторое время, поскольку ложная тромбоцитопения, в отличие от истинной, характеризуется заметными колебаниями уровня клеток.

Морфологическое изучение окрашенного препарата крови является наиболее информативным исследованием в диагностике ПТП. В соответствии с рекомендациями Международного общества лабораторной гематологии (ISLH), мазок периферической крови следует обязательно изучать в случаях, если: а) при первичном обращении пациента определение количества тромбоцитов с помощью автоматического гематологического анализатора ниже  $100 \times 10^9$ /л, и б) если дельта (разница) по количеству тромбоцитов по сравнению с данными его прежнего исследования превышает критерий в 40% [40].

Помимо этих количественных критериев, рекомендована микроскопическая оценка мазка периферической крови независимо от количества тромбоцитов, если в ходе автоматизированного анализа общего анализа крови выявляются указания (flag) на аномалии распределения тромбоцитов и/или их размера, наличие скоплений тромбоцитов, гигантских тромбоцитов [8, 40].

Самым простым, но не самым надежным подходом идентификации ПТП служит наличие соответствующих флагов анализатора при измерении образцов крови: «PLT clumps», «Plt Abn Distribution», «Giant Platelets», «PLT Inter: Debris», «RBC-PLT Overlap» и маркеров, ассоциированных с тромбоцитами и/или лейкоцитами, в сочетании с измененной гистограммой тромбоцитов [1, 2, 6, 8]. Если доступны флуоресцентные или оптические измерения, их следует рассматривать как на основе гистограмм, так и в совокупности с оценкой морфологической картины препарата.

Основным методом подтверждения ПТП является изучение морфологии клеток в окрашенном препарате. Обнаружение скоплений тромбоцитов требует, в первую очередь, исключения видимых признаков нарушения преаналитического этапа (микросгустков, фибриновых нитей). Изменение значений PLT при использовании PLT-F и PLT-O каналов измерения, повторного тестирования ЭДТА пробы через 30–60 минут будет свидетельствовать о процессах *in vitro* активации тром-

боцитов и подтверждать ПТП.

**Профилактика ПТП** состоит в использовании в подозрительных случаях исследования пробы с альтернативными антикоагулянтами: предпочтительнее –  $MgSO_4$ , при его недоступности – цитрат натрия, гепарин или иные антикоагулянты (с осторожностью).

Внимательное отношение к каждому образцу крови, доставленному в лабораторию для проведения клинического анализа, настройка предупреждающих сигналов в гематологических анализаторах (подтверждение количества тромбоцитов тестированием в флуоресцентном канале) и лабораторных информационных системах (комментарий о необходимости исключения ПТП), а также внимание со стороны персонала лаборатории позволит не допустить принятия врачом-клиницистом неправильных решений о тактике ведения пациента.

**Ограничения исследования.** В нашем исследовании феномен ЭДТА-ПТП не изучался у лиц, чей уровень тромбоцитов при автоматическом подсчете находился в пределах референсного диапазона ( $150-400 \times 10^9/l$ ) или выше его верхнего значения. Тромбоцитоз в ряде случаев ассоциирован с мутациями, характерными для миелопролиферативных заболеваний: истинной полицитемии, идиопатического миелофиброза, эссенциальной полицитемии. Воздействие ЭДТА может приводить к получению ложно заниженных результатов, что исключает возможность своевременной диагностики начальных фаз лимфопротеративных заболеваний, протекающих, как правило, бессимптомно, при профилактических и диспансерных осмотрах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование сульфата магния в качестве антикоагулянта для стабилизации крови при проведении гематологических исследований является перспективным направлением в решении проблемы диагностики ЭДТА-ассоциированной тромбоцитопении. Вакуумные системы отечественного производства полностью сопоставимы с существующими на рынке и могут быть адекватной альтернативой импортируемой продукции.



## ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1-10, 12-20, 22-40 СМ. REFERENCES)

11. Бондарчук С.В., Михалева М.А., Тиренко В.В., Юркин А.К. Вариативные показатели гемограммы у курсантов и слушателей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. *Вестник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова*. 2016; 2(54): 76-80.
12. Бондарчук С.В., Поляков А.С., Гончарова Е.В. Полиморфизм гена ITGB3 B1565 T>C: встречаемость при ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении. *Вестник гематологии*. 2017; 13 (2): 43-4.



## REFERENCES

1. Lardinois B., Favresse J., Chatelain B., Lippi G., Mullier F. Pseudothrombocytopenia - A review on causes, occurrence and clinical implications. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 594. DOI: 10.3390/jcm10040594.
2. Schuff-Werner P., Mansour J., Gropp A. Pseudo-thrombocytopenia (PTCP). A challenge in the daily laboratory routine? *J. Lab. Med.* 2020; 44: 295-304. DOI: 10.1515/labmed-2020-0099.
3. Bao Y., Wang J., Wang A., Bian J., Jin Y. Correction of spurious low platelet counts by optical fluorescence platelet counting of BC-6800 hematology analyzer in EDTA-dependent pseudo thrombocytopenia patients. *Transl. Cancer Res.* 2020; 9(1):166-72. DOI: 10.21037/ter.2019.12.58
4. Vedy S., Boom B., Perez P., Schillinger S., Ragot C., Bakkouch S. et al. Automatic platelets numbering with citrate as anticoagulant: Is the result valid? *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2011; 69(4): 453-8. DOI: 10.1684/abc.2011.0596
5. Bizzaro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: A clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am. J. Hematol.* 1995; 50 (2): 103-9. DOI: 10.1002/ajh.2830500206.
6. Lippi G., Plebani M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: Further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012; 50(8): 1281-5. DOI: 10.1515/cclm.2012-0081.
7. McShine R.L., Sibinga S., Brozovic B. Differences between the effects of EDTA and citrate anticoagulants on platelet count and mean platelet volume. *Clinical and Laboratory Haematology*. 1990; 12 (3): 277-85. DOI: 10.1111/j.1365-2257.1990.tb00038.x.
8. Baccini V., Genevieve F., Jacqmin H., Chatelain B., Girard S., Wuilleme S. et al. Platelet counting: ugly traps and good advice. Proposals from the French-Speaking Cellular Hematology Group (GFHC). *J. Clin. Med.* 2020; 9 (3): 808-35. DOI: 10.3390/jcm9030808.
9. Deng J., Chen Y., Zhang S., Li L., Shi Q., Liu M. et al. MindraySF-Cubetechnology: An effective way for correcting platelet count in individuals with EDTA dependent pseudo thrombocytopenia. *Clin. Chim. Acta*. 2020; 502: 99-101. DOI: 10.1016/j.cca.2019.12.012.
10. Xiao Y., Yu S., Xu Y. The prevalence and biochemical profiles of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a generally healthy population. *Acta Haematol.* 2015; 134 (3): 177-80. DOI: 10.1159/000373915.
11. Bondarchuk S.V., Mikhaleva M.A., Tyrenko V.V., Yurkin A.K. Variable hemogram parameters in cadets and students of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. *Vestnik voenno-meditsinskoy akademii imeni S.M. Kirova*. 2016; 2(54): 76-80. (in Russian)
12. International Council for Standardization in Haematology. Recommendations of the International Council for Standardization in Haematology for ethylenediamine tetraacetic acid anticoagulation of blood cell counting and sizing: expert panel on cytometry. *Am. J. Clin. Pathol.* 1993; 100(4): 371-2. DOI: 10.1093/ajcp/100.4.371.
13. Banfi G., Salvagno G.L., Lippi G. The role of ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) as *in vitro* anticoagulant for diagnostic purposes. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007; 45(5): 565-76. DOI:10.1515/CCLM.2007.110.
14. Robinson N., Mangin P., Saugy M. Time and temperature dependent changes in red blood cell analytes used for testing erythropoietin abuse in sports. *Clin. Lab.* 2004; 50(5-6): 317-23.
15. Gowland E., Kay H.E., Spillman J.C., Williamson J.R. Agglutination of platelets by a serum factor in the presence of EDTA. *J. Clin. Pathol.* 1969; 22(4): 460-4. DOI: 10.1136/jcp.22.4.460.
16. Shreiner D.P., Bell W.R. Pseudothrombocytopenia: manifestation of a new type of platelet agglutinin. *Blood*. 1973; 42(4): 541-9. DOI: 10.1182/blood-2016-08-736009.
17. Manthorpe R., Kofod B., Wiik A., Saxtrup O., Svehaug S.E. Pseudothrombocytopenia. *In vitro* studies on the underlying mechanism. *Scand. J. Haematol.* 1981; 26(5): 385-92. PMID: 7336152.
18. Pegels J.G., Bruynes E.C., Engelfriet C.P. von dem Borne A.E. Pseudothrombocytopenia: An immunologic study on platelet antibodies dependent on ethylene diamine tetra-acetate. *Blood*. 1982; 59(1): 157-61. PMID: 6797491.
19. van Vliet H.H., Kappers-Klunne M.C., Abels J. Pseudothrombocytopenia: A cold autoantibody against platelet glycoprotein GP IIb. *Br. J. Haematol.* 1986; 62(3): 501-11. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1986.tb02962.x.
20. Casonato A., Bertomoro A., Pontara E., Dannhauser D., Lazzaro A.R., Girolami A. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet gpIIb-IIIa. *J. Clin. Pathol.* 1994; 47(7): 625-30. DOI: 10.1136/jcp.47.7.625.
21. Bondarchuk S.V., Polyakov A.S., Goncharova E.V. Polymorphism of the ITGB3 B1565 T>C gene: occurrence in EDTA-associated pseudothrombocytopenia. *Vestnik gematologii*. 2017; 13(2): 43-4. (in Russian)
22. van der Meer W., Allebes W., Simon A., van Berkel Y., de Keijzer M.H. Pseudothrombocytopenia: a report of a new method to count platelets in a patient with EDTA- and temperature-independent anti-



- bodies of the IgM type. *Eur. J. Haematol.* 2002; 69(4): 243-7. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2002.02680.x.
23. Zhong L., Chadha J., Ameri A. A curious case of pseudothrombocytopenia due to *in vitro* agglutination. *Case Rep. Hematol.* 2020; 1-3. DOI: 10.1155/2020/6236350.
  24. Dönmez E., Kaya Z. Interpretation of pseudothrombocytopenia using platelet histograms and flags in a hematology autoanalyzer in a healthy child: a case report. *Turk. J. Pediatr.* 2024; 66(5): 666-71. DOI: 10.24953/turkjpediatr.2024.5090.
  25. Kuhlman P., Patrick J., Goodman M. Pan-pseudothrombocytopenia in COVID-19: A harbinger for lethal arterial thrombosis? *Fed. Pract.* 2020; 37(8): 354-68. DOI: 10.12788/fp.0032.
  26. Shi X., Lin Z., He L., Li W., Mo L., Li Y. et al. Transient appearance of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a postoperative patient with sepsis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(11): e6330. DOI: 10.1097/MD.00000000000006330.
  27. Bai M., Feng J., Liang G. Transient EDTA-dependent pseudothrombocytopenia phenomenon in a patient with antiphospholipid syndrome. *Clin. Lab.* 2018; 64(9): 1581-3. DOI: 10.7754/Clin. Lab.2018.180337.
  28. Li H., Wang B., Ning L., Luo Y., Xiang S. Transient appearance of EDTA dependent pseudothrombocytopenia in a patient with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Platelets*. 2020; 31(6): 825-6. DOI: 10.1080/09537104.2020.1760231.
  29. Van Dijck R., Lauw M.N., Swinkels M., Russcher H., Jansen A.J.G. COVID-19-associated pseudothrombocytopenia. *EJHaem*. 2021; 2(3): 475-7. DOI: 10.1002/jha2.239.
  30. Stamatou I., Bezirgiannidou Z., Charitaki E., Kotsianidis I., Liapis K. Pseudothrombocytopenia due to phagocytosis of platelets by polymorphonuclear leukocytes. *Am. J. Hematol.* 2024; 100(6): 1076-7. DOI: 10.1002/ajh.27562.
  31. Fonio A. Über ein neues Verfahren der Blutplättchenzählung. *Dt. Ztsch. Chir.* 1912; 117: 176-94. DOI: 10.1007/bf02793644.
  32. Hwang D.L., Yen C.F., Nadler J.L. Effect of extracellular magnesium on platelet activation and intracellular calcium mobilization. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5(10): 700-6. DOI: 10.1093/ajh/5.10.700.
  33. Schuff-Werner P., Steiner M., Fenger S., Gross H.-J., Bierlich A., Dreissiger K. et al. Effective estimation of correct platelet counts in pseudothrombocytopenia using an alternative anticoagulant based on magnesium salt. *Br. J. Haematol.* 2013; 162(5): 684-92. DOI: 10.1111/bjh.12443.
  34. Choccalingam C., Radha R.K.N., Snigdha N. Estimation of platelet counts and other hematological parameters in pseudothrombocytopenia using alternative anticoagulant: magnesium sulfate. *Clin. Med. Insights. Blood Disord.* 2017; 10: 1-6 DOI: 10.1177/1179545X17705380.
  35. Zhou Z.Y., Yue Z.Y. A case of pseudothrombocytopenia due to pre-analytical issues revealed by the presence of fibrin in a blood film. *Clin. Lab.* 2024; 70(5). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2023.231129.
  36. Kim H.Y., Bang S.H., Cho D., Kim H.J., Kim S.H. Performance evaluation of platelet counting of Abbott Alinity hq and Sysmex XN-9000 automated hematology analyzer compared with international reference method. *Int. J. Lab. Hematol.* 2021; 43(3): 387-94. DOI: 10.1111/ijlh.13396.
  37. International Society of Laboratory Hematology Task Force on Platelet Counting. Platelet Counting by the RBC/Platelet Ratio Method. A Reference Method. *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 115(3): 460-4. DOI: 10.1309/w612-myp-fa7u-8uya.
  38. So M.K., Huh J., Kim S., Park S. Integration of an MC-80 digital image analyzer with an automated BC-6800Plus hematology analyzer enables accurate platelet counting in samples with EDTA-induced pseudothrombocytopenia. *Ann. Lab. Med.* 2024; 44(6):478-86. DOI: 10.3343/alm.2023.0460.
  39. Tantanate C. Vortex mixing to alleviate pseudothrombocytopenia in a blood specimen with platelet satellitism and platelet clumps. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 59(5): 189-91. DOI: 10.1515/cclm-2020-1432.
  40. Barnes P.W., McFadden S.L., Machin S.J., Simson E. International consensus group for hematology. The international consensus group for hematology review: suggested criteria for action following automated CBC and WBC differential analysis. *Lab. Hematol.* 2005; 11(2):83-90. DOI: 10.1532/LH96.05019.


производитель диагностических наборов и лекарственных препаратов

## ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ



Все расходные материалы в комплекте



Быстрый результат через 10 минут



Срок годности 25 месяцев

ИХА-НВsAg

Качественное выявление поверхностного антигена вируса гепатита В



Исследуемый образец

СЫВОРОТКА · ПЛАЗМА · КРОВЬ


2 капли крови


или 40 мкл сыворотки

Кат. № 97.01

ИХА-антиВГС

Качественное определение суммарных антител к антигенам вируса гепатита С



Исследуемый образец

СЫВОРОТКА · ПЛАЗМА · КРОВЬ


1 капля крови


или 40 мкл сыворотки

Кат. № 94.01


г. Электрогорск  
ул. Буденного, д.1


ekolab.ru


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



## ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА СКРЫТОЙ КРОВИ

ГЕМОГЛОБИН В ОБРАЗЦЕ КАЛА

ПАТОЛОГИИ ЖКТ

ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ  
НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА



РЕЗУЛЬТАТ  
ЧЕРЕЗ 10 МИНУТ



Скрытая кровь



Порог обнаружения — 50 НГ/МЛ


г. Электрогорск  
ул. Буденного, д.1


ekolab.ru


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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Юдина В.А.<sup>1,3,4</sup>, Смирнова О.А.<sup>1</sup>, Михалева М.А.<sup>1</sup>, Жернякова А.А.<sup>1,3</sup>, Крысюк О.Б.<sup>1,2</sup>



<https://elibrary.ru/wivhvv>

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», 191024, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава РФ, 197341, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, 191015, Санкт-Петербург, Россия

Система гемостаза представляет сложный биологический каскад, обеспечивающий баланс между свертывающей, антикоагулянтной и фибринолитической системами. Нарушение этого равновесия может приводить к развитию тромбофилических или геморрагических состояний, а также способствует системному воспалению, которое играет ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых, эндокринных и онкологических заболеваний. Ионизирующее излучение (ИИ) вызывает изменение структуры молекул и развитие эндотелиальной дисфункции.

**Цель работы** – разработка комплексной оценки состояния системы гемостаза у лиц, подверженных хроническому воздействию ионизирующего излучения.

**Материал и методы.** Обследованы 16 относительно здоровых (согласно данным ежегодного ведомственного профилактического осмотра) мужчин от 34 до 69 лет (средний возраст 54,2 года), подверженных регулярному действию малых доз ИИ. Комплексная лабораторная оценка состояния системы гемостаза включала исследование плазменного и клеточного звеньев гемостаза, интегральный метод тромбодинамики, исследование полиморфизмов генов FII (протромбина) и FV (мутация Лейден). Для изучения хромосомной нестабильности был применен цитогенетический метод.

**Результаты.** У 10 участников (63 %) определялся высокий и сверхвысокий риск развития генетической хромосомной нестабильности. У всех обследуемых установлено отсутствие лабораторных признаков склонности к геморрагическим проявлениям, подтвержденное клинически. Тест тромбодинамики демонстрировал увеличение скорости роста ( $V$ ,  $V_i$ ,  $V_{st}$ ) и размера сгустка ( $CS$ ) в 6 случаях, у одного из этих лиц выявлено снижение активности антитромбина и протеина С. Полиморфизм в гене протромбина, не сопровождающийся иными лабораторными маркерами тромбофилии, обнаружен у одного участника.

**Заключение.** Лабораторные данные комплексной оценки состояния системы гемостаза могут быть использованы при разработке мер персонализированной профилактики развития осложнений у профессиональных когорт, подвергающихся ИИ.

**Ключевые слова:** система гемостаза; тромбофилия; ионизирующее излучение; хромосомная нестабильность; тромбодинамика

**Для цитирования:** Юдина В.А., Смирнова О.А., Михалева М.А., Жернякова А.А., Крысюк О.Б. Оценка состояния системы гемостаза при хроническом воздействии ионизирующего излучения. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12): 934-939  
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-934-939>  
EDN: WIVHVV

**Для корреспонденции:** Юдина Виктория Алексеевна, канд. мед. наук, помощник директора по клинической лабораторной диагностике; e-mail: [yudina@niigt.ru](mailto:yudina@niigt.ru)

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

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках НИР «Радиация-24».

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность руководителю Центра клеточной и молекулярной патологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России И.С. Мартынкевич и зам. начальника ФГБУ «Центральная медико-санитарная часть № 38 ФМБА» по медицинской части О.И. Синельниковой.

Поступила 22.06.2025

Принята к печати 10.11.2025

Опубликовано 01.12.2025

Yudina V.A.<sup>1,3,4</sup>, Smirnova O.A.<sup>1</sup>, Mikhaleva M.A.<sup>1</sup>, Zherniakova A.A.<sup>1,2</sup>, Krysiuk O.B.<sup>1,2</sup>

## ASSESSMENT OF THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM UNDER CHRONIC EXPOSURE TO IONIZING RADIATION

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution «Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology Federal Medical and Biological Agency», 191024, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», 199034, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197341, St. Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», 191015, St. Petersburg, Russia

The hemostatic system is a complex biological cascade that maintains a balance between the coagulation, anticoagulation, and fibrinolytic systems. Disruption of this balance can lead to thrombophilic or hemorrhagic conditions and contribute to systemic inflammation, which plays a key role in the pathogenesis of cardiovascular, endocrine, and oncological diseases. Ionizing radiation (IR) induces molecular structural changes and endothelial dysfunction.

**Aim.** To develop a comprehensive assessment of the hemostatic system in individuals exposed to chronic IR.

**Methods.** The study included 16 relatively healthy men (based on annual occupational preventive examinations) aged 34 to 69 (mean age 54.2 years) regularly exposed to low doses of IR. A comprehensive laboratory evaluation of the hemostatic system involved the analysis of plasma and cellular hemostasis, an integral thrombodynamics assay, and genetic polymorphism testing of FII (prothrombin) and FV (Leiden mutation). Chromosomal instability was assessed using a cytogenetic method.

**Results.** High and extremely high risks of genetic chromosomal instability were detected in 10 participants (63 %). No laboratory or clinical signs of hemorrhagic tendency were found in any subject. The thrombodynamics test showed increased clot growth velocity ( $V$ ,  $V_i$ ,  $V_{st}$ ) and clot size (CS) in 6 cases, with one of these individuals exhibiting decreased antithrombin and protein C activity. A prothrombin gene polymorphism without other thrombophilia markers was identified in one participant.

**Conclusion.** The laboratory data from this comprehensive hemostatic assessment can be used to develop personalized preventive measures for occupational cohorts exposed to IR.

**Key words:** hemostasis; thrombophilia; ionizing radiation; chromosomal instability; thrombodynamics

**For citation:** Yudina V.A., Smirnova O.A., Mikhaleva M.A., Zherniakova A.A., Krysiuk O.V. Assessment of the state of the hemostasis system under chronic exposure to ionizing radiation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 934-939 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-934-939>

EDN: WIVHVV

**For correspondence:** Yudina V.A., MD, cand. sci. (med.); Assistant Director of Clinical Laboratory Diagnostics; e-mail: [yudina@niigt.ru](mailto:yudina@niigt.ru)

#### Information about authors:

Yudina V.A., <https://orcid.org/0000-0002-0603-1137>;

Smirnova O.A., <https://orcid.org/0000-0001-5060-5102>;

Mikhaleva M.A., <https://orcid.org/0000-0002-2135-2051>;

Zherniakova A.A., <https://orcid.org/0000-0001-9260-3025>;

Krysiuk O.B., <https://orcid.org/0000-0002-5083-915X>.

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

**Funding.** The study was carried within the research project «Radiation-24».

**Acknowledgment.** We thank the Irina S. Martynkevich, Head of the Center for Cellular and Molecular Pathology Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology Federal Medical and Biological Agency, and Oksana I. Sinelnikova, Deputy Head of the Federal Budget Healthcare Institution «Central Medical and Sanitary Unit No. 38 of the FMBA».

Received 22.06.2025

Accepted 10.11.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Система гемостаза представляет собой сложный биологический каскад, обеспечивающий баланс между свертывающей, антикоагулянтной и фибринолитической системами. нарушение этого равновесия может приводить к развитию тромбофилических или геморрагических состояний, а также способствовать системному воспалению, которое играет ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых, эндокринных и онкологических заболеваний.

Тромбофилия – патологическое состояние, характеризующееся повышенной склонностью к тромбообразованию, которое может быть обусловлено как генетическими факторами, так и внешними воздействиями, включая ИИ.

Ионизирующая радиация оказывает многогранное воздействие на организм. Одним из основных неонкологических последствий считают развитие хронического воспаления и прогрессирование атеросклероза [1], которое может проявляться ишемией. Известно, что при поглощенной дозе менее 100 мГр не происходит клинически значимого повреждения тканей. После воздействия низких доз ИИ неонкологические заболевания обычно не рассматривают как потенциальный риск для здоровья человека. Тем не менее, последние эпидемиологические исследования показывают, что вероятность их развития после воздействия низких доз ИИ выше, чем ранее предполагалось. Наиболее убедительные доказательства уже получены для цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Воздействие радиации на развитие тромбофилии связано с рядом биологических механизмов. Эндотелиальная дисфункция, вызванная повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности и свободными радикалами, является причиной хронического воспаления. Это приводит к изменению функций макрофагов и лимфоцитов, активация которых вызывает высвобождение цитокинов и факторов роста, что в свою очередь приводит к апоптозу клеток, локальному некрозу, изменению кровотока и увеличению повреждений, геномной нестабильности, старению клеток, а также к клональному гемопоэзу.

Генетическая хромосомная нестабильность – состояние, при котором в дочерних поколениях делящихся клеток наблюдаются неклональные изменения кариотипа – потери или приобретения хромосом и их участков. Это состояние может возникать спонтанно или в результате воздействия неблагоприятных факторов (радиация, химические вещества, вирусы). Увеличение количества хромосомных aberrаций может предшествовать развитию вторичного иммунодефицита, неоплазий (в том числе злокачественных заболеваний кроветворной системы), преждевременного старения и соматической патологии.

Состояние, когда в результате приобретенных соматических мутаций одна или несколько гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) вызывают несбалансированную выработку большого количества клеток с непропорциональной по сравнению с другими клонами скоростью, при отсутствии явных гематологических



изменений, называется клональным гемопоэзом/кровотворением (КГ/КК). В настоящее время КК рассматривают в качестве биологического состояния, predisposing к развитию не только злокачественных заболеваний системы крови, солидных опухолей, но и сердечно-сосудистой патологии, аутоиммунных заболеваний и иной патологии [3–5], поскольку при развитии клональной экспансии ГСК отсутствуют анатомические ограничения, и клетки клона в большом количестве могут циркулировать в кровяном русле [6].

Таким образом, комплексная и рациональная оценка нарушений в системе гемостаза у лиц, подвергающихся воздействию ИИ в малых дозах, является актуальной проблемой как для гематологии и клинической лабораторной диагностики, так и для широкой клинической практики в связи с неуклонным ростом социально значимых заболеваний системы кровообращения.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** разработка комплексной оценки состояния системы гемостаза у лиц, подверженных хроническому воздействию малых доз ионизирующего излучения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данный комплекс предложен для оценки системы гемостаза у лиц, подверженных хроническому воздействию малых доз ионизирующего излучения. Критерии включения: возраст от 18 до 75 лет, отсутствие верифицированного онкологического диагноза в анамнезе, острых заболеваний на момент обследования, исключение приема препаратов, влияющих на систему гемостаза, отсутствие противопоказаний к продолжению профессиональной деятельности по результатам ежегодного профилактического осмотра.

С этой целью в пилотный протокол лабораторного обследования были включены 16 работников атомной электростанции, имеющих постоянный контакт с малыми дозами ИИ от 34 до 69 лет (средний возраст 54,2 лет, все - лица мужского пола).

Все участники исследования до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия на исследование в рамках Хельсинкской декларации 2013 г. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА (протокол № 28 от 29.05.2025).

Свертывающую систему оценивали по активности клеточного и плазменного компонентов.

Изучение клеточного компонента включало количественные и функциональные характеристики тромбоцитов (количество, средний размер, функциональная активность с агонистами АДФ и коллагеном).

Определение количества и объема тромбоцитов в цельной крови проводили стандартным образом на гематологическом анализаторе XN 1000 (Sysmex, Япония). В случае получения сигналов, свидетельствующих об агрегации, аномалиях количества или размера клеток дополнительно была выполнена микроскопическая оценка мазка периферической крови, окрашенного по стандартному методу Паппенгейма (фиксация по Май-Грюнвальду, окраска по Романовскому-Гимзе).

Изучение функциональной активности тромбоцитов с АДФ и коллагеном выполняли на полуавто-

матическом анализаторе гемостаза АТ-02 (НПФ «Медицина-Техника», Россия) в богатой тромбоцитами плазме. Стабилизированную кровь центрифугировали при 150g в течение 10 минут для получения богатой тромбоцитами плазмы. В качестве эталона ожидаемого результата (100 % агрегации тромбоцитов) использовали образец бедной тромбоцитами плазмы этого же обследуемого, полученный при повторном центрифугировании (2500g в течение 30 минут). Данный режим пробоподготовки валидирован в учреждении на исследовании 150 образцов здоровых доноров. После добавления агонистов (АДФ или коллагена) по результатам обработки графика реакции производили расчет индуцированной активации тромбоцитов.

Плазменный компонент исследовали как методом традиционной оценки факторов свертывания внешнего, внутреннего и общего путей активации (стандартной скрининговой коагулограммы, активности анти-тромбина, протеинов С и S), так и интегральным методом тромбодинамики.

Определение плазменных факторов проводили на автоматическом анализаторе гемостаза ACL Top (IL Werfen, США) в бедной тромбоцитами плазме клоттинговым методом, основанном на времени регистрации формирования фибринового сгустка (протромбин по Квику, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), фибриноген) и иммунологическими (латексной агглютинации – фактор Виллебранда, хромогенными – антитромбин, протеин С, протеин S) методами.

Удлинение АЧТВ, ТВ и снижение протромбина по Квику относительно референсных интервалов (АЧТВ > 37 сек, ТВ > 20 сек, протромбин по Квику < 86 %) рассматривали как наличие склонности к гипокоагуляции и повышенному риску геморрагий.

Антикоагулянтный потенциал плазмы зависит от активности антитромбина, протеинов С и S. Снижение уровня этих естественных антикоагулянтов (протеин С < 75 %, протеин S < 57 %) свидетельствовало о повышении риска нарушения баланса системы гемостаза в пользу тромбообразования.

Интегральный тест тромбодинамики в свободной от тромбоцитов плазме, полученной путем двукратного последовательного центрифугирования с отбором надосадка (первичная пробирка – 15 мин при ускорении 1600g, затем перенесенный во вторичную микропробирку типа эппендорф надосадок – 5 мин при ускорении 10 000g) был выполнен на системе «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО ГемаКор, Россия) с использованием коммерческих наборов к нему.

С целью выявления наследственной предрасположенности к тромбофилическим состояниям выполняли определение полиморфизма генов протромбина (FII) и FV («мутация Лейден») методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, в основе которого лежит принцип амплификации ДНК. При обнаружении замены гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 регуляторной области гена протромбина (генетический маркер G20210A) и/или замены гуанина (G) на аденин (A) в позиции 1691 гена фактора V (генетический маркер G1691A, или мутация Лейдена) в лабораторном заключении указывали генотип полиморфизма: G/G, A/A или A/G.

Оценку генетической хромосомной нестабильности

определяли цитогенетическим методом путем анализа не менее 100 рутинно окрашенных метафазных пластин на наличие спонтанных aberrаций хроматидного характера (хроматидные разрывы, парные фрагменты, двойные микросегменты). Обнаружение указанных эффектов более 2 % расценивалось как повышенный (2,5 до 5 %), высокий (от 5 до 10%) и сверхвысокий (более 10 %) риск развития генетической хромосомной нестабильности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты обследования пилотной группы из 16 человек в возрасте 34–69 лет обнаружили у 10 участников (63 %) высокий и сверхвысокий риск развития генетической хромосомной нестабильности. Эти данные согласуются с полученными J. Lee [7]: при воздействии низких доз ионизирующего излучения у работников атомных электростанций определялась значительно более высокая частота aberrаций хроматидного типа и хромосомного типа по сравнению с контрольной группой, представленной сотрудниками офиса этих же предприятий.

Изменения в количественных (PLT (количество тромбоцитов), MPV (средний объем тромбоцита)) и функциональных (функциональная активность тромбоцитов с АДФ и коллагеном) характеристиках тромбоцитов, а также в уровне плазменных факторов у обследуемой нами группы не обнаружены: все полученные значения находились в пределах, верифицированных в лаборатории на группе из 150 здоровых доноров (см. таблицу).

Тест тромбодинамики продемонстрировал у 6 обследуемых из 16 (38 %) тенденцию к повышению активности свертывающей системы: увеличение параметров роста сгустка (скорость роста (V), начальная скорость роста сгустка (Vi), стационарная скорость роста сгустка (Vst), размера сгустка через 30 мин (CS)). Показатели задержки роста сгустка (Tlag) и его плотности (D) во всех случаях не выходили за пределы референсного диапазона (см. таблицу). Результаты теста, полученные у лиц с повышенным, высоким и сверхвысоким риском генетической нестабильности (n = 10) не имели статистически значимых отличий от таковых у обследуемых, не имеющих таких хромосомных нарушений (n=6).

При исследовании корреляции уровня плазменных факторов с параметрами теста тромбодинамики в обследуемой группе статистически значимых данных также не обнаружено.

В одном случае у обследуемого (69 лет) было зарегистрировано появление спонтанных сгустков на 16,2 минуте (референсное значение > 30 мин), скорость роста сгустка составила 38,2 мкм/мин. У этого участника исследования также определялось снижение активности антикоагулянтной системы: антитромбина до 68% и протеина С до 65 %. Уровень фибриногена и активности фактора Виллебранда были пределах референсного интервала. Анамнестический эпизод госпитализации в 2020 году по поводу венозной тромбоэмболии может быть расценен как клиническое подтверждение сохраняющегося нарушения баланса системы гемостаза в пользу повышения прокоагулянтной активности.

У другого обследуемого (55 лет) выявлено гетерозиготное носительство полиморфизма гена протромбина. При мутации замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 (генетический маркер G20210A) происходит

## Результаты лабораторного обследования состояния системы гемостаза у группы лиц, подверженной воздействию малых доз ионизирующего излучения

Показатель	Референсный диапазон	Результаты обследования (n=16) Me [25%; 75%]
Тромбоциты PLT, 10 <sup>9</sup> /л	150 - 410	238 [192; 287]
Средний объем тромбоцита MPV, fl	9,3 - 12,7	11,12 [9,5; 11,92]
Активность тромбоцитов с АДФ 1 мкМ:		
Начальная скорость, %/мин	17 - 38	22,5 [18,4; 33,8]
Максимальная амплитуда, %	8 - 25	18,3 [10,1; 22,6]
Активность тромбоцитов с АДФ 5 мкМ:		
Начальная скорость, %/мин	37 - 69	52,4 [40,4; 57,8]
Максимальная амплитуда, %	33 - 65	47,6 [41,2; 56,7]
Активность тромбоцитов с коллагеном:		
Начальная скорость, %/мин	12 - 36	25,3 [19,7; 33,1]
Максимальная амплитуда, %	38 - 73	58,1 [47,4; 65,8]
Протромбин по Квику, %	86 - 114	96,2 [85,4; 108,5]
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), сек	25,7 - 37,0	31,1 [26,9; 35,1]
Тромбиновое время (ТВ, сек)	10 - 20	15,6 [13,2; 18,9]
Антитромбин, %	80 - 120	89,7 [80,2; 97,8]
Фибриноген, г/л	1,8 - 4,0	3,2 [2,3; 3,9]
Активность фактора Виллебранда, %	54 - 153	121,6 [95,8; 143,5]
Активность протеина С, %	75 - 127	81,8 [71,5; 116,6]
Активность свободного протеина S, %	57 - 112	64,3 [57,8; 114,5]
Тест тромбодинамики		
V (скорость роста сгустка), мкм/мин	20 - 29	27,7 [26,7; 32,6]
Tlag (лаг-тайм), мин	0,6 - 1,5	1,2 [1,07; 1,22]
D (плотность сгустка), усл.ед.	15 000 – 32 000	24 084 [21 554; 28 963]
Vi (начальная скорость роста сгустка), мкм/мин	38 - 56	47,3 [44,4; 58,6]
CS (размер сгустка) через 30 мин, мкм	800 - 1200	1069 [972; 1258]

в регуляторном участке, поэтому структура белка не нарушается, в крови может определяться повышенный уровень протромбина, что, в свою очередь, может приводить к повышенному риску образования тромбов. Однако, лабораторных маркеров прокоагулянтного характера (повышения протромбина, снижения уровня естественных антикоагулянтов, изменений в тесте тромбодинамики) в этом случае не отмечалось, при активном расспросе данных о тромботических эпизодах в анамнезе также не получено.

Носителей мутации Лейден в исследуемой группе не обнаружено. Согласно литературным данным, в российской популяции частота встречаемости мутации G20210A в гене протромбина (FII) составляет 1,74 % до 2,7 %, мутация G1691A гена фактора V (Лейден) – 0,7 % до 3,8 [8]. Полученные нами в ходе исследования результаты не могут подтвердить или опровергнуть статистические данные ввиду малочисленности группы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ионизирующая радиация оказывает многогранное

воздействие на организм. Одним из основных неонкологических последствий считают развитие хронического воспаления и прогрессирование атеросклероза [1], которое может проявляться ишемией кардиологического и цереброваскулярного характера. Реализация этих эффектов связана с повреждением эндотелия сосудов, активацией свертывающей системы и нарушением гемопоэза [9].

Гиперкоагуляционные изменения в тесте тромбодинамики, отмеченные более чем у трети обследуемых при отсутствии клинических проявлений, могут свидетельствовать о возможном наличии эндотелиальной дисфункции [10]. С учетом воздействия ИИ в план ежегодного планового осмотра таких работников, по нашему мнению, целесообразно включить углубленное обследование с включением визуализирующих методов диагностики (ультразвукового обследования сосудов), а при выявлении изменений – консультации профильного специалиста (кардиолога, невролога, сосудистого хирурга).

Радиация стимулирует выработку тканевого фактора и снижает активность антикоагулянтных механизмов, что свидетельствует об изменении клеточной тромбогенности под действием ИИ. Кроме того, облучение приводит к потере тромборезистентности за счет усиления фибриногенеза и снижения активности фибринолиза. После облучения низкими дозами наблюдается повышение содержания фактора Виллебранда, подавление экспрессии тромбомодулина (одного из основных антикоагулянтов), и возрастание уровня PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена I типа), выполняющего антифибринолитическую функцию. Устойчивое увеличение экспрессии молекулы PECAM-1 (CD31) на эндотелии после облучения играет ключевую роль в адгезии/агрегации тромбоцитов и сохраняется после воздействия [11]. В результате происходит активация свертывающей системы. Возможно, наличие в анамнезе тромбозмобильного события у одного нашего обследуемого и сохраняющееся в настоящее время снижение активности антикоагулянтных факторов обусловлено вышеописанными патогенетическими механизмами.

При наличии генетической предрасположенности к тромбофилии данные эффекты могут усугубляться. О. Mishcheniuk и соавторы [12] показали, что радиация может усиливать экспрессию генов, связанных с системой гемостаза, а также усугублять последствия уже существующих генетических мутаций: у работников атомных электростанций, имеющих полиморфизмы генов системы гемостаза, описан повышенный риск тромбозмобильных осложнений по сравнению с лицами без таковых мутаций. В связи с малочисленностью пилотной группы, полученные нами результаты пока не позволяют подтвердить эти наблюдения, однако, мы считаем важным учитывать генетические факторы при оценке рисков для здоровья работников, подвергающихся радиационному воздействию.

Прямое повреждающее действие ИИ на гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) изменяет способность элементов стромы костного мозга поддерживать и/или сохранять гемопоэз *in vivo* и *in vitro*. Радиация вызывает дозозависимое снижение количества циркулирующих ГСК не только из-за снижения их производства в костном мозге, но и вследствие перераспределения и апоптоза зрелых элементов крови, а также геномную

нестабильность, которая может привести к увеличению частоты генетических мутаций в дочерних клетках. Обнаружение хромосомных aberrаций и микроядер являются надежными и полезными биологическими маркерами для выявления и оценки повреждений ДНК, вызванных ИИ, и может быть использовано в качестве биодозиметрии [13, 14].

Полученные нами данные о высоком и сверхвысоком риске развития генетической хромосомной нестабильности более чем у половины обследуемых подтверждают возможность «визуализации» влияния ИИ. Вопрос, являются ли эти эффекты предиктором дальнейших нарушений или, наоборот, проявлениями адаптационных механизмов организма, в настоящее время активно обсуждается [15]. Н.А. Чуриков и соавторы [16] предлагают расценивать появление двухцепочечных разрывов ДНК как вариант механизма регуляции транскрипции, и не связывать увеличение их количества с обязательным развитием негативных последствий для клеток человека.

При интерпретации результатов лабораторных тестов следует помнить, что тесты скрининговой оценки факторов свертывания внешнего, внутреннего и общего путей активации (протромбиновый тест по Квику, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время) имеют направленность выявления геморагических состояний, соответственно, не информативны для диагностики тромбофилии. Повышение уровня фибриногена является неспецифическим маркером выраженного воспалительного процесса, поэтому может использоваться лишь в качестве дополнительного уточняющего исследования.

Предварительный анализ данных комплексной оценки системы гемостаза этой группы показал отсутствие у всех 16 человек лабораторных признаков гипокоагуляции, как по параметрам плазменного гемостаза (результатам скрининговой коагулограммы, активности фактора Виллебранда, показателям теста тромбодинамики), так и по количеству, среднему объему и функциональной активности тромбоцитов. Клинические признаки повышенной кровоточивости (петехии, гематомы) отсутствовали.

Комплексная оценка гемостаза у лиц, подвергающихся воздействию малых доз ИИ, позволила выявить индивидуальные нарушения, связанные с риском тромбофилии. Важным аспектом является обнаружение генетических полиморфизмов, которые могут усиливать прокоагулянтный потенциал на фоне хронического воспаления. Использование современного лабораторного оборудования позволяет стандартизировать применение данного обследования.

Поскольку прогрессирование заболеваний системы кровообращения является противопоказанием к осуществлению профессиональной деятельности при воздействии ИИ [17], своевременная диагностика является важным аспектом сохранения здоровья лиц трудоспособного возраста.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетическая и приобретенная предрасположенность к тромбофилии в сочетании с радиационным воздействием создает значительный риск для здоровья лиц, подверженных хроническому воздействию низких



доз ИИ. Для создания схемы углубленного лабораторного обследования необходимы дальнейшие исследования с увеличением группы обследуемых, а также учет индивидуальных данных: стажа работы в условиях профессиональной вредности и личных дозиметрических параметров. Данные комплексной оценки состояния системы гемостаза могут быть использованы при разработке мер персонализированной профилактики развития осложнений у профессиональных когорты, подвергающихся ИИ.



## ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1-5, 7, 11-16 СМ. REFERENCES)

6. Петинати Н.А., Дризе Н.И. Клональное кроветворение и его роль в развитии гематологических заболеваний. *Гематология и трансфузиология*. 2021; 66(4): 580-92. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-4-580-592.
8. Колосков А.В., Филиппова О.И., Лышев А.А., Батурина О.А., Васильева М.Ю., Гуляйкина Д.Е. и др. Частота встречаемости полиморфизмов гена фактора V (A506G), гена протромбина (G20210A) и гена MTHFR (C677T и A1298C) у здоровых доноров крови Санкт-Петербурга. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2015; 16: 682-9.
10. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибeko А.М., Купраш А.Д. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018; 17(4): 114-26. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.
17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.01.2021 № 29н "Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры" Зарегистрирован 29.01.2021 № 62277. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202101290043>.



## REFERENCES

1. Picano E., Vano E., Domenici L., Bottai M., Thierry-Chef I. Cancer and non-cancer brain and eye effects of chronic low-dose ionizing radiation exposure. *BMC Cancer*. 2012; 12: 157. DOI: 10.1186/1471-2407-12-157.
2. Baselet B., Sonveaux P., Baatout S., Aerts A. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction. *Cell. Mol. Life Sci*. 2019; 76(4): 699-728. DOI: 10.1007/s00018-018-2956-z.
3. Cacic A., Schulz F., Gerding U., Gattermann N. Molecular and clinical aspects relevant for counseling individuals with clonal hematopoiesis of indeterminate potential *Front. Oncol*. 2023; 13: 1-18. DOI: 10.3389/fonc.2023.1303785 DOI:
4. Jaiswal S. Clonal hematopoiesis and nonhematologic disorders. *Blood*. 2020; 136(14): 1606-14. DOI: 10.1182/blood.2019000989.
5. Reed S.C., Croessmann S., Park B.H. CHIP happens: clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its relationship to solid tumors. *Clin. Cancer Res*. 2023; 29(8):1403-11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2598.
6. Petinati N.A., Drize N.J. Clonal hematopoiesis and its role in the development of hematological diseases. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2021; 66(4): 580-92. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-4-580-592. (in Russian)
7. Lee J., Lee Y. Association of GSTM1 and GSTT1 copy number variation with chromosomal aberrations in nuclear power plant workers exposed to occupational ionizing radiation. *Toxics*. 2025; 13(73): 1-10. DOI: 10.3390/toxics13020073.

8. Koloskov A.V., Philippova O.I., Lyshchev A.A., Baturina O.A., Vasil'eva M.Yu., Gulyaikina D.E. et al. Frequencies of factor V (A506G), prothrombin (G20210A) and MTHFR (C677T и A1298C) polymorphisms in healthy blood donors in Saint-Petersburg. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal* 2015; 16: 682-9. (in Russian)
9. Kiang J.G., Cannon G., Singh V.K. An overview of radiation countermeasure development in radiation research from 1954 to 2024. *Radiat. Res*. 2024; 202(2): 420-31. DOI: 10.1667/RADE-24-00036.1.
10. Balandina A.N., Kol'tsova E.M., Shibeiko A.M., Kuprash A.D. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2018; 17(4): 114-26. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126. (in Russian)
11. Baselet B., Rombouts C., Benotmane A.M., Baatout S., Aerts A. Cardiovascular diseases related to ionizing radiation: The risk of low-dose exposure (Review). *Int. J. Mol. Med*. 2016; 38(6):1623-41. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2777.
12. Mishcheniuk O.Y., Kostiukevych O.M., Benkovska L.K., Kravchenko O.M., Klymenko S.V. Contribution of the G1691A allele carrying of the coagulation factor V gene to the development of thromboses in radiation-exposed patients with reactive changes in peripheral blood. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol*. 2020; 25:502-15. English, Ukrainian. DOI: 10.33145/2304-8336-2020-25-502-515.
13. Kim Y.J., Lee J.W., Cho Y.H., Choi Y.J., Lee Y., Chung H.W. Chromosome damage in relation to recent radiation exposure and radiation quality in nuclear power plant workers. *Toxics*. 2022; 10(2): 94. DOI: 10.3390/toxics10020094.
14. Surniyantoro H.N.E., Lusiyanti Y., Rahardjo T., Tetriana D., Nurhayati S., Date H. Polymorphism of XRCC1 gene exon 6 (Arg194Trp) in relation to micronucleus frequencies in hospital radiation workers. *Atom Indonesia*. 2018; 44(2): 105-11. DOI: 10.13057/BIODIV/D190512.
15. Sosin D.V., Baranovskii D.S., Nechaev D.N., Sosina M.A., Shaposhnikov A.V., Trusov G.A. et al. Population studies and molecular mechanisms of human radioadaptive capabilities: is it time to rethink radiation safety standards? *Int. J. Mol. Sci*. 2024; 25:13543 DOI: 10.3390/ijms252413543.
16. Tchurikov N.A., Alembekov I.R., Klushevskaya E.S., Kretova A.N., Keremet A.M., Sidorova A.E. et al. Genes possessing the most frequent DNA DSBs are highly associated with development and cancers, and essentially overlap with the rDNA-contacting genes. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23: 7201. DOI: 10.3390/ijms23137201.
17. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 29n dated January 28, 2021 "On Approval of the Procedure for Mandatory Preliminary and Periodic Medical Examinations of Employees Provided for in Part Four of Article 213 of the Labor Code of the Russian Federation, the List of Medical Contraindications to work with Harmful and (or) dangerous Industrial factors, as well as work performed by mandatory preliminary and periodic medical examinations" Registered on January 29, 2021 No. 62277 [Prikaz Ministerstva zdavoookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 28.01.2021 № 29n "Ob utverzhdenii Poryadka provedeniya obyazatel'nykh predvaritel'nykh i periodicheskikh meditsinskikh osmotrov rabotnikov, predusmotrennykh chast'yu chetvertoy stat'i 213 Trudovogo kodeksa Rossiiskoi Federatsii, perechnya meditsinskikh protivopokazanii k osushchestvleniyu rabot s vrednymi i (ili) opasnymi proizvodstvennymi faktorami, a takzhe rabotam, pri vypolnenii kotorykh provodyatsya obyazatel'nye predvaritel'nye i periodicheskie meditsinskie osmotry" Zaregistrirovano 29.01.2021 № 62277]. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202101290043>].

# ХИТОЗАН + ХРОМ

**КОЛАБ**  
красота и здоровье

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

покупайте на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Колсанов А.В., Мякишева Ю.В., Гусякова О.А., Гильмиярова Ф.Н., Балдина О.А.,  
Константинов Д.Ю., Сазонова О.В., Селезнева И.А.

### ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ САМАРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА: ОТ ЛИНЕЙНОЙ ПОДГОТОВКИ К ЯДЕРНО-ТРЕКОВОЙ МОДЕЛИ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

Изменение потребностей современного общества к компетенциям врача и необходимость адекватной реакции со стороны образовательной организации побудило Самарский ГМУ к трансформации учебного процесса: от классической линейной подготовки врача перейти к ядерно-трековой модели. Данная структура позволяет сохранить фундаментальное классическое медицинское образование на уровне «ядра» обучения – это 1–3 курс, актуализируя его социо-гуманитарным блоком. Развивая при этом общекультурные и гуманистические качества будущего врача, а также формируя для студента в естественно-научных модулях междисциплинарное знание, создавая единое коммуникационное поле с медицинским профессиональным сообществом. Начиная с четвертого курса, усиливается освоение общих для направления обучения профессиональных навыков, и добавляется «трековая» специализация. Для студентов Института клинической медицины: «врач первичного звена», «врач с дальнейшей специализацией», «врач исследователь и разработчик». Для студентов Института профилактической медицины одним из трековых направлений является «Лабораторная диагностика», и, начиная с четвертого курса, для них добавляются несколько специализированных дисциплин, способствующих углубленному изучению клинической лабораторной диагностики: «Современные иммунологические исследования», «Лабораторная диагностика заболеваний», «Геномные технологии в медицине», «Менеджмент качества в клинико-диагностической лаборатории», научно-исследовательская практика «Проектная реализация научных исследований в лаборатории». Студентам Института стоматологии предлагаются обучающие курсы: «Саливадиагностика», «Лабораторные показатели системы гемостаза», «Экспресс-диагностика point of care». Для студентов Института педиатрии осуществляется преподавание специализированных тем: «Лабораторная диагностика заболеваний у детей», «Неинвазивная лабораторная диагностика», «Лабораторный скрининг наследственных заболеваний». Большинство ординаторов по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» являются выпускниками Института профилактической медицины, и усиление додипломного профориентирования позволяет повысить заинтересованность и практикоприменимость знаний студентов в данной медицинской области. Трансформация образовательного процесса в СамГМУ является логическим и необходимым требованием сегодняшнего времени, она позволяет динамично реагировать на запросы здравоохранения, мотивировать студентов в ходе обучения, и максимально адаптировать к реалиям предстоящей профессиональной деятельности.

**Ключевые слова:** трансформация; медицинское образование; ядерно-трековая модель

**Для цитирования:** Колсанов А.В., Мякишева Ю.В., Гусякова О.А., Гильмиярова Ф.Н., Балдина О.А., Константинов Д.Ю., Сазонова О.В., Селезнева И.А. Образовательные программы Самарского государственного медицинского университета: от линейной подготовки к ядерно-трековой модели. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (12): 940-945  
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-940-945>  
EDN: XWVCQC

**Для корреспонденции:** Балдина Ольга Анатольевна, канд. мед. наук, доцент каф. фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой; e-mail: o.a.baldina@samsmu.ru

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

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

Поступила	17.09.2025
Принята к печати	01.11.2025
Опубликовано	01.12.2025

Kolsanov A.V., Myakisheva Yu.V., Gussyakova O.A., Gilmiyarova F.N., Baldina O.A., Konstantinov D.Yu.,  
Sazonova O.V., Selezneva I.A.

### SAMARA STATE MEDICAL UNIVERSITY EDUCATIONAL PROGRAMS: FROM LINEAR TRAINING TO CORE-TRACK MODEL

Samara State Medical University, Samara, Russia

The changing needs of modern society regarding the competencies of a doctor and the need for an adequate response from the educational organization prompted SamSMU to transform the educational process: to move from the classical linear training of a doctor to a core-track model. This structure makes it possible to preserve the fundamental classical medical education at the "core" level of training - this is the 1st-3rd year, updating it with a socio-humanitarian block. At the same time, developing the general cultural and humanistic qualities of the future doctor, as well as forming interdisciplinary knowledge for the student in natural science modules, creating a single communication field with the medical professional community. Starting from the fourth year, the development of professional skills common to the field of study is strengthened, and "track" specialization is added. For students of the Institute of Clinical Medicine: "primary care physician", "physician with further specialization", "physician researcher and developer". For students of the Institute of Preventive Medicine, one of the track directions is "Laboratory Diagnostics", and starting

from the fourth year, several specialized disciplines are added for them, contributing to an in-depth study of clinical laboratory diagnostics: "Modern Immunological Research", "Laboratory Diagnostics of Diseases", "Genomic Technologies in Medicine", "Quality Management in a Clinical Diagnostic Laboratory", research practice "Project Implementation of Scientific Research in the Laboratory". Students of the Institute of Dentistry are offered training courses: "Saliva Diagnostics", "Laboratory Indicators of Hemostasis System", "Express - Point of Care Diagnostics". For students of the Institute of Pediatrics, specialized topics are taught: "Laboratory Diagnostics of Diseases in Children", "Non-invasive Laboratory Diagnostics", "Laboratory Screening of Hereditary Diseases". Most residents in the specialty "Clinical Laboratory Diagnostics" are graduates of the Institute of Preventive Medicine, and strengthening undergraduate career guidance allows increasing the interest and practical applicability of students' knowledge in this medical field. The transformation of the educational process at SamSMU is a logical and necessary requirement of today's time, it allows us to dynamically respond to the needs of healthcare, motivate students during training, and adapt as much as possible to the realities of the upcoming professional activity.

**Key words:** transformation; medical education; core-track model

**For citation:** Kolsanov A.V., Myakisheva Yu.V., Gussyakova O.A., Gilmiyarova F.N., Baldina O.A., Konstantinov D.Yu., Sazonova O.V., Selezneva I.A. Samara State Medical University educational programs: From linear training to core-track model. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 940-945 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-940-945>  
EDN: XWVCQC

**For correspondence:** Baldina O.A., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics; e-mail: [o.a.baldina@samsmu.ru](mailto:o.a.baldina@samsmu.ru)

**Information about authors:**

Kolsanov A.V.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-4144-7090">https://orcid.org/0000-0002-4144-7090</a> ;
Myakisheva Yu.V.,	<a href="https://orcid.org/0000-0003-0947-511X">https://orcid.org/0000-0003-0947-511X</a> ;
Gussyakova O.A.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-5619-4583">https://orcid.org/0000-0002-5619-4583</a> ;
Gilmiyarova F.N.,	<a href="https://orcid.org/0000-0001-5992-3609">https://orcid.org/0000-0001-5992-3609</a> ;
Baldina O.A.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-7566-2485">https://orcid.org/0000-0002-7566-2485</a> ;
Konstantinov D.Y.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-6177-8487">https://orcid.org/0000-0002-6177-8487</a> ;
Sazonova O.V.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-4130-492X">https://orcid.org/0000-0002-4130-492X</a> .
Selezneva I.A.,	<a href="https://orcid.org/0000-0001-6647-5330">https://orcid.org/0000-0001-6647-5330</a> .

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

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

Received 17.09.2025

Accepted 01.11.2025

Published 01.12.2025

Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ) – ВУЗ с более чем вековой историей, на всех этапах своего существования стремился соответствовать запросам времени, являясь мощным поставщиком врачебных и научных кадров. На современном этапе ВУЗ решает амбициозную задачу – стать первым медицинским технологическим университетом, лидером в цифровом медицинском образовании и здравоохранении. Участие в программе «Приоритет 2030» помогло университету мобилизовать внутренние и внешние ресурсы для реализации поставленной задачи, что принесло уже положительные результаты. На собственных производственных площадках созданы персонифицированные эндопротезы, биоимпланты, нейротехнологии 3D-управления, методики цифровой нейрореабилитации, AR, VR- и 3D-образовательные модели и др. [1–3]. Несомненно, трансформация коснулась и базового для университета процесса – образования. При этом СамГМУ недостаточно было изменить средства преподавания с аналоговых на цифровые, возникла необходимость преобразовать подход и парадигму обучения медицине. Создание новой системы образования позволило бы получить ответы на целый ряд вопросов:

– на каком этапе студент может определиться с дальнейшей специализацией и начать реализовывать её на практике?

– должна ли образовательная организация способствовать успешной профессиональной деятельности

своих выпускников?

– как достичь индивидуального подхода к обучению и при этом удовлетворять запросы практического здравоохранения?

Инновационное и технологическое развитие медицинского университета, успешная интеграция его в общество, могут быть достигнуты благодаря сочетанию традиционных и современных подходов к преподаванию фундаментального и клинического блоков образовательных программ. На сегодняшний день в мировой практике медицинского образования высока потребность в его актуализации, вызванная большим объемом новых знаний, технологий, но при этом необходимо учитывать неудовлетворенность пациентов доступностью и качеством оказания медицинской помощи. Наряду с этим существуют предложения о сокращении сроков и практикоориентированности обучения, расширения полномочий врача в функции управления и менеджмента для экономической оптимизации затрат, использования цифровых технологий, сохранив при этом гуманистический подход к пациенту [4–8].

Отражая общемировую тенденцию и локальную потребность в модернизации медицины, Самарский ГМУ, который является одним из ключевых ВУЗов Российской Федерации, и берется решать эту проблему, начиная с фундаментальной трансформации образования и ставя профессиональное будущее каждого своего выпускника на первое место. Для реализации данных задач было принято решение преобразовать класси-



ческую подготовку специалистов в ядерно-трековую модель медицинского образования. Суть изменений заключается в базовой профессиональной подготовке с индивидуализацией по трекам, в соответствии с потребностями практического здравоохранения. Программы СамГМУ теперь имеют принципиально новую структуру: они состоят из ядерной части - общей для всех специальностей и треков, специфичных для каждой выбранной специальности. Выделяя «ядро» и усиливая вариативную часть на додипломном уровне, конкретизируя вектор развития студента в медицинском технологическом университете, обучение становится с одной стороны более динамичным, а с другой - более контекстным и фундаментальным. Если сосредоточиться на примере самой массовой врачебной специальности – участкового врача-терапевта, можно продемонстрировать стоящие перед медицинским образовательным сообществом проблемы. В современных реалиях в первичном звене уже давно необходим специалист с широким спектром трудовых навыков, владеющий «цифровыми» технологиями, умеющий адаптироваться к меняющимся моделям диагностики и стандартам терапии, обладающий способностью администрирования системы здравоохранения [9–11].

«Ядро» (Core Curriculum) представляет собой обязательную часть образовательной программы, построенную на основе общих подходов, которая создаёт единую картину мира, коммуникативное взаимодействие и представления об объекте будущей деятельности врача. Именно ядро обеспечивает базовое медицинское образование для всех студентов, на начальном этапе образовательной трансформации – для всех студентов одного института (факультета), в СамГМУ – для всех Институтов ВУЗа. В «ядре» создается единое образовательное пространство для студентов, формируется единое медицинское, фармацевтическое и технологическое языковое коммуникационное поле, в том числе необходимое для интеграции в международную среду при осуществлении профессиональной деятельности.

Кроме того, основной задачей «ядра» СамГМУ является формирование идентичности студента как обучающегося в медицинском технологическом университете, чему способствуют модули, направленные на формирование начальных навыков научно-исследовательской и проектно-разработоческой деятельности. В целом, ядерная программа СамГМУ состоит из двух основных блоков – социо-гуманитарного и естественно-научного, включает модули по научной и инновационной грамотности. В осуществлении социо-гуманитарного блока, в который входят предусмотренные ФГОС и другие дисциплины, предусматриваются занятия на базе музеев и других объектов культуры. Это дает возможность расширить у студентов художественное восприятие мира. При изучении модуля по научной и инновационной грамотности все студенты знакомятся с основами проектной и разработоческой деятельности. Параллельно начинаются профессиональные треки, свои для каждой специальности, где происходит раннее погружение в будущую профессию. Продолжительность обучения в «ядре» составляет три года.

На четвертом курсе продолжается реализация общего профессионального блока, который составляет 75% от всей трудоемкости образовательной программы и одинаков для всех обучающихся. В ходе данного блока студенты осваивают патологию, пропедевтику и другие профессиональные дисциплины специальности. Остальные 25 % образовательной программы составляют треки – вариант индивидуализации за счет дисциплин по выбору для дальнейшей карьерной траектории выпускника. Трек – это обязательный, имеющий направленную специализацию курс. Так, для студентов Института клинической медицины предлагаются следующие варианты: «врач первичного звена», «врач с дальнейшей специализацией», «исследования и разработки». Структурирующей единицей по объему учебной нагрузки в треках являются модули. Пример организации учебной нагрузки по разным трекам приводится в таблице.

Распределение учебной нагрузки студента Института клинической медицины в рамках ядерно-трековой системы

Название трека/ Общая трудоемкость ОП	Блоки/модули образовательной программы, трудоёмкость				Количество обучающихся на треке	Трудоустройство/ дальнейшая траектория образования
	Ядро+ профессиональный блок	Специализированный блок, 90 з.е.				
		Основной	Исследования	Разработки		
Трек 1 –«Врач первичного звена»/360 зачетных единиц(з.е.)	Основные компетенции врача общей практики (контактная работа, практики)/ 270 з.е.	Общеврачебная деятельность, универсализация подготовки врача / 63 з.е.	Дополнительно к имеющимся в профессиональном блоке / 18 з.е.	Дополнительно к имеющимся в профессиональном блоке / 9 з.е.	45%	Первичное звено Ординатура Аспирантура Магистратура
Трек 2- «Врач с дальнейшей специализацией»/ 360 з.е.	Основные компетенции врача- терапевта (контактная работа, практики)/ 270 з.е.	Общеврачебная деятельность+оказание высокотехнологичной помощи; разделение на терапевтический, хирургический, акушерско-гинекологический, диагностический профили/ 72 з.е.	Дополнительно к имеющимся в профессиональном блоке/ 9 з.е.	Дополнительно к имеющимся в профессиональном блоке / 9 з.е.	50%	Ординатура Первичное звено Стационар Аспирантура Магистратура
Трек 3- «Исследования и разработки»/360 з.е.	Основные компетенции врача- терапевта (контактная работа, практики)/ 270 з.е.	Общеврачебная деятельность/ 27 з.е.	Дополнительно к имеющимся в профессиональном блоке/ 45 з.е.	Дополнительно к имеющимся в профессиональном блоке/ 18 з.е.	5%	Аспирантура Магистратура НИИ, НОЦ, НОПЦ, УИЛ, Кафедры Первичное звено Производство

Что касается возможности выбора обучающимся образовательного трека, существует ряд критериев. Во-первых, желание студента – он формирует свое представление о будущей профессии при прохождении учебных и производственных практик, при раннем погружении в специфику профессии, с ведением рефлексивного дневника и оформлением итоговых эссе по завершении практик. Во-вторых, учитывается успеваемость по ключевым дисциплинам/модулям для данного трека и количество баллов на зачете по практике. Приоритет выбора предоставляется студентам, имеющим более высокие показатели. Студент имеет возможность поменять трек при необходимости, один раз после четвертого курса. Такого рода опыт дает возможность лучше и эффективней ориентироваться на постдипломном этапе, когда смена специализации сопровождается затратой времени.

В ходе программы реализуются также сквозные курсы для всех обучающихся по ИТ-технологиям в медицине, управлению качеством медицинской помощи, а также обязательным условием является приобретение навыков работы на медицинском оборудовании и с технологиями, разработанными в ВУЗе и другими производителями [12–17].

В результате формируется компетентностный профиль обучающегося и выпускника, в котором можно выделить следующие группы компетенций:

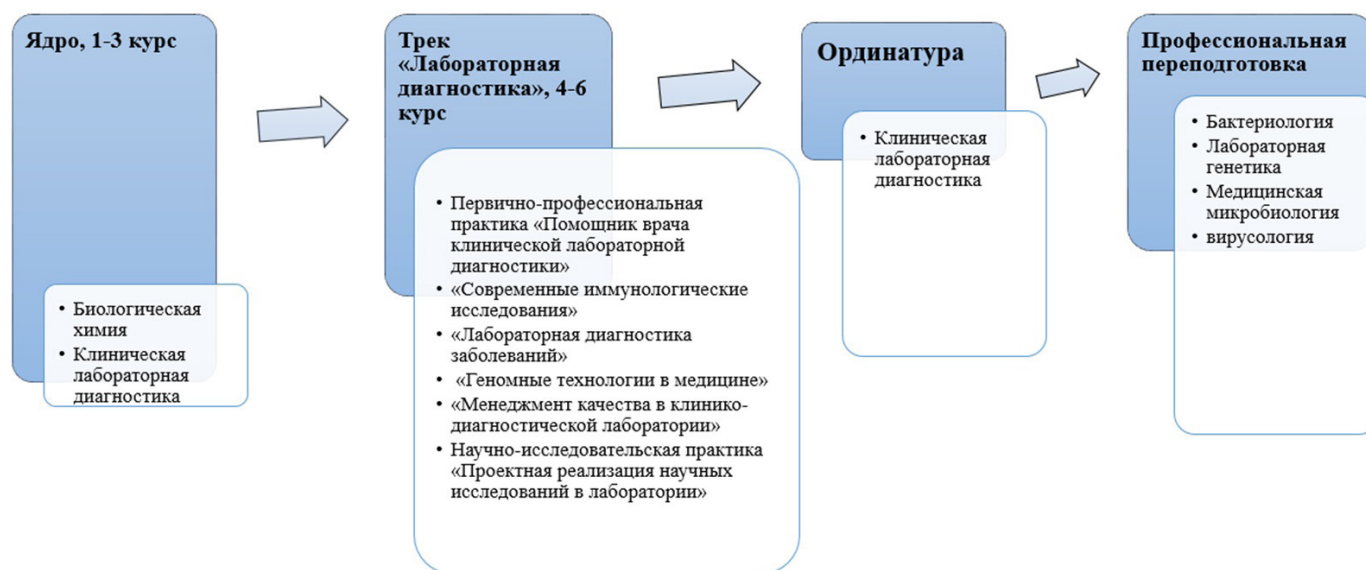
– профессиональные: наряду с компетенциями из ФГОС добавляются компетенции по управлению качеством и порядком оказания медицинской помощи, коммуникации, бережливым технологиям и другим технологиям здоровьесбережения и увеличения продолжительности жизни населения;

– цифровые: компетенции в сфере телемедицины, система поддержки принятия врачебных решений и искусственный интеллект, единая медицинская информационная автоматизированная система;

– личностные: активная личность, способная к саморазвитию, готовая брать ответственность за результат.

Для кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой Самарского ГМУ, безусловно, как и для многих других кафедр университета, обучение разделилось на преподавание студентам в «ядре» и преподавание в системе треков. В «ядре» сохранились полноценные дисциплины биохимии и клинической лабораторной диагностики на 2–3 курсах, в системе треков добавились узкоспециализированные направления лабораторной диагностики на завершающих этапах обучения. На примере студентов Института клинической медицины, в «ядре» остались – «Биохимия» и «лабораторной диагностики», как основные предметы в рамках второго курса. В то же время кафедра предложила возможность реализации дополнительных тем по лабораторной диагностике в углубленном формате на 6 курсе. Для трека «врач первичного звена» предложены следующие разделы: «Преаналитический этап лабораторных исследований» и «Экспресс-диагностика point of care»; для трека «врач с дальнейшей специализацией» – «Преаналитический этап лабораторных исследований», «Синдромальная диагностика»; для трека «исследования и разработки» – «Способы оценки качества лабораторных исследований», «Биологическая и аналитическая вариабельность лабораторных исследований», «Синдромальная диагностика», «Способы оценки качества лабораторных исследований», «Биологическая и аналитическая вариабельность лабораторных исследований», «Тест-системы in vitro диагностики – система поддержки клинического решения». Данные темы реализуются внутри модуля, в зависимости от трека, в едином комплексе со смежными дисциплинами, например, в треке «врач первичного звена» совместно с кафедрой амбулаторно-поликлинической помощи с курсом телемедицины.

Что же касается подготовки студентов Института профилактической медицины, в настоящее время – основного «поставщика» ординаторов по специальности «клиническая лабораторная диагностика», преподавательская деятельность в «ядре» для кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной



Структура ядерно-трековой модели на примере обучения студента Института профилактической медицины по профессиональной траектории «Лабораторная диагностика».

диагностикой сохраняется в прежнем объеме: для биохимии – на 2 курсе и клинической лабораторной диагностики – на 3–4 курсах. На данных курсах также организована первично- профессиональная практика «Помощник врача клинической лабораторной диагностики», которую студенты проходят после завершения шестого семестра на базе клинко-диагностической лаборатории Клиник СамГМУ. В трековой части добавляются более узконаправленные 72-часовые модули лабораторной диагностики: «Современные иммунологические исследования», «Лабораторная диагностика заболеваний», «Геномные технологии в медицине», «Менеджмент качества в клинко-диагностической лаборатории», научно-исследовательская практика в двенадцатом семестре «Проектная реализация научных исследований в лаборатории» в объеме 216 часов (см. рисунок).

Для студентов Института педиатрии планируются специализированные модули: «Лабораторная диагностика заболеваний у детей», «Неинвазивная лабораторная диагностика», «Лабораторный скрининг наследственных заболеваний». Для будущих стоматологов акцент будет сделан на «Саливадиагностике», «Лабораторных показателях системы гемостаза», «Экспресс-диагностике point of care».

Один из ключевых вопросов – как реализовывать предложенную модель в рамках целевого обучения студентов, когда в выпускниках заинтересованы лечебно-профилактические учреждения с конкретными потребностями в специалистах?! Предлагаемая схема не содержит противоречий, так как интересы лечебных учреждений в течение достаточно долгого обучения студента-медика динамично и многократно изменяются, и договор с региональным министерством здравоохранения позволяет гибко подходить к распределению специалистов, учитывая не только кадровые потребности, но и профессиональные наклонности выпускника. При этом треки каждый ВУЗ формирует в зависимости от образовательного, научного и инновационного потенциала и потребностей конкретного заказчика (региона).

Важно отметить, что с применением ядерно-трековой модели образования, обучающийся получит диплом стандартного образца, но будет иметь более адресную подготовку по выбранному направлению специализации и профессионально ориентирован на последующих уровнях образования. Таким образом, ядерно-трековая структура усиливает раннюю профориентацию на уровне специалитета, предоставляет большие возможности для развития потенциала каждого студента и реализации тренда практикоориентированности медицинского образования.



#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 4–8 см. REFERENCES)

1. Колсанов А.В. Внедрение инновационных разработок и ответственное предпринимательство (на примере ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России). *Медицина молодая: Сборник тезисов III Научно-образовательного форума*, Москва, 07 декабря 2023 года. М.: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова; 2023: 12–3. EDN: RQJHCV.
2. Корнилов В.Д., Колсанов А.В., Чемидронов С.Н. Разработка и опыт применения анатомических моделей accurate в образовательной деятельности студентов СамГМУ. *Волжские берега: современные технологии в медицине, биологии и ветеринарии: Сборник материалов I Международного научно-практического форума*, Саратов, 20–22 февраля 2024 г. Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 2024: 45–6. EDN: DQSAGU.
3. Котельников Г.П., Колсанов А.В., Николаенко А.Н., Иванов В.В., Долгушкин Д.А., Панкратов А.С. и др. Эндопротезирование голеностопного сустава при лечении грубой посттравматической деформации дистального отдела большеберцовой кости. Клинический случай. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2024; (1): 110–8. DOI: 10.17116/hirurgia202401110. EDN: LMOIRW.
9. Плащевая Е.В., Иванчук О.В. Медицинское образование: обзор тенденций развития. *Центр инновационных технологий и социальной экспертизы (ЦИТИСЭ)*. 2023; 35 (1): 121–30. DOI: 10.15350/2409-7616.2023.1.10. EDN: ZWMGIE.
10. Янковая Т.Н., Голованова Е.Д., Афанасенкова Т.Е., Аргунова И.А., Ильющенков П.А. Возможности использования инновационных технологий в подготовке врачей общей практики (семейных врачей). *Смоленский медицинский альманах*. 2016; (2): 199–202. EDN: WKRLV.
11. Евдокимова А.И., Морозов А.В., Мудрак Д.А. Исследовательские аспекты цифровой трансформации профессиональной подготовки ординаторов медицинских вузов. *Казанский педагогический журнал*. 2023; 156 (1): 151–7. DOI: 10.51379/KPJ.2023.158.1.016. EDN: GBNRWS.
12. Колсанов А.В., Воронин А.С., Назарян А.К., Миронов А.А., Мякотных М.Н., Бардовский И.А. и др. Трансформация системы высшего медицинского образования на примере Самарского государственного медицинского университета. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; (4): 114. EDN: VOVBLM.
13. Мякишева Ю.В., Федосейкина И.В., Сказкина О.Я., Алешина Ю.А., Богданова Р.А. Традиционные и современные образовательные технологии в процессе преподавания биологии в условиях очного и дистанционного обучения. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки*. 2020; 22 (74): 63–9. DOI: 10.37313/2413-9645-2020-22-74-63-69. EDN: PDZBBS.
14. Колсанов А.В., Иващенко А.В., Жейков Д.С., Авсевич В.В., Ахмадуллин И.Ю., Ельников М.Д. и др. Виртуальный симулятор кровеносной системы человека. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024684148 РФ; 2024.
15. Бородулина Е.А., Грибова В.В., Еременко Е.П., Бородулин Б.Е., Колсанов А.В., Окунь Д.Б. и др. Интеллектуальный сервис управления процессом лечения больных туберкулезом легких. *Врач и информационные технологии*. 2021; (2): 36–45. DOI: 10.25881/18110193\_2021\_2\_36. EDN: PTRVAP.
16. Колсанов А.В., Гаранин А.А. Опыт организации центра телемедицины в университетских клиниках. *Врач и информационные технологии*. 2024; (1): 82–91. DOI: 10.25881/18110193\_2024\_1\_82. EDN: IYEQTH.
17. Ивашков В.Ю., Денисенко А.С., Колсанов А.В., Вербо Е.В., Николаенко А.Н., Легоньких А.Ю. Устранение дефектов верхней челюсти с применением трехэтапного алгоритма и программного комплекса «Автоплан». *Наука и инновации в медицине*. 2025; 10 (1): 75–80. DOI: 10.35693/SIM643139. EDN: FYELXT.



#### REFERENCES

1. Kolsanov A.V. Implementation of innovative developments and responsible entrepreneurship (on the example of Samara State Medical University). *Meditsina molodaya: Sbornik tezisev III Nauchno-obrazovatel'nogo foruma*. Moscow, December 07; 2023. Moscow: Mezhdunarodnyi fond razvitiya biomeditsinskikh tekhnologiy im. V.P. Filatova; 2023: 12–3. EDN: RQJHCV. (in Russian)
2. Kornilov V.D. Development and experience of using accurate anatomical models in the educational activities of SamSMU students. *Volzhskie berega: sovremennye tekhnologii v meditsine, biologii i veterinarii: Sbornik materialov I Mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo foruma*. Saratov, February 20–22; 2024, Saratov: Saratovskiy meditsinskiy universitet im. V.I. Razumovskogo; 2024: 45–6. EDN: DQSAGU. (in Russian)
3. Kotelnikov G.P., Kolsanov A.V., Nikolaenko A.N., Ivanov V.V., Dolgushkin D.A., Pankratov A.S. et al. Total ankle replacement in pa-



- tients with severe posttraumatic deformity of the distal tibia. Clinical case. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2024; (1): 110-8. EDN: LMOIRW. (in Russian)
4. Bai H. Modernizing medical education through leadership development. *Yale J. Biol. Med.* 2020; 93(3): 433-9.
  5. Lum L.H.W., Poh K.K., Tambyah P.A. Winds of change in medical education in Singapore: what does the future hold? *Singapore Med. J.* 2018; 59(12): 614-5.
  6. Ludwig S., Gruber C., Ehlers J.P., Ramspott S. Diversity in medical education. *GMS J. Med. Educ.* 2020; 37(2): Doc27.
  7. Younie L., Adachi C. Nurturing the human dimension in digital and medical spaces through pedagogy of care - a case of creative enquiry. *Perspect. Med. Educ.* 2024; 13(1): 307-12.
  8. Emanuel E.J. The inevitable reimagining of medical education. *JAMA*. 2020; 323(12): 1127-8.
  9. Plashchevaya E.V., Ivanchuk O.V. Medical education: an overview of development trends. *Tsentr innovatsionnykh tekhnologiy i sotsial'noy ekspertizy (CITISE)*. 2023; 1(35): 121-30. EDN: ZWMGIE. (in Russian)
  10. Yankovaya T.N., Golovanova E.D., Afanasenkova T.E., Argunova I.A., Il'yushchenkov P. A. Possibilities of using innovative technologies in training general practitioners (family doctors). *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*. 2016; (2): 199-202. EDN: WKRLIV. (in Russian)
  11. Evdokimova A.I., Morozov A.V., Mudrak D.A. Research aspects of digital transformation of professional training of residents of medical universities. *Kazanskiy pedagogicheskiy zhurnal*. 2023; 156(1): 151-7. EDN: GBNRWS. (in Russian)
  12. Kolsanov A.V., Voronin A.S., Nazaryan A.K., Mironov A.A., Myakotnykh M.N., Bardovskiy I.A. et al. Transformation of the system of higher medical education on the example of the Samara State Medical University. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; (4): 114. EDN: VOVBLM. (in Russian)
  13. Myakisheva Yu.V., Fedoseikina I.V., Skazkina O.Ya., Aleshina Yu.A., Bogdanova R.A. Traditional and modern educational technologies in the process of teaching biology in full-time and distance learning. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. Sotsial'nye, humanitarnye, mediko-biologicheskie nauki*. 2020; 22(74): 63-9. EDN: PDZBBS. (in Russian)
  14. Kolsanov A.V., Ivashchenko A.V., Zheikov D.S., Avsieiev V.V., Akhmadullin I.Yu., El'nikov M.D. et al. Virtual simulator of the human circulatory system [Virtual'nyi simulyator krovenosnoy sistemy cheloveka]. Certificate of state registration of a computer program No. 2024684148 RF; 2024. (in Russian)
  15. Borodulina E.A., Gribova V.V., Eremenko EP, Borodulin B.E., Kolsanov A.V., Okun' D.B. et al. Intellectual service for managing the treatment process for patients with pulmonary tuberculosis. *Vrach i informatsionnye tekhnologii*. 2021; (2): 36-45. EDN: PTRVAP. (in Russian)
  16. Kolsanov A.V. Experience in organizing a telemedicine center in university clinics. *Vrach i informatsionnye tekhnologii*. 2024; (1): 82-91. EDN: IYEQTH. (in Russian)
  17. Ivashkov V.Yu., Denisenko A.S., Kolsanov A.V., Verbo E.V., Nikolaenko A.N., Legon'kikh A.Yu. Elimination of maxillary defects using a three-stage algorithm and the "Autoplan" software package. *Nauka i innovatsii v meditsine*. 2025; 10(1): 75-80. EDN: FYELXT. (in Russian)

## АНГИНА • ФАРИНГИТ • ЛАРИНГИТ



Для детей и взрослых

Быстрый результат  
через 5-10 минут

Инфекции, вызванные  
стрептококком гр. А



ekolab.ru



Работаем  
с 1991 года



Покупайте на маркетплейсах  
ozon.ru и wildberries.ru

ВОЗМОЖНЫ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

РЕКЛАМА

**ЭКОЛАБ**  
красота и здоровье

# 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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Островский О.В., Резниченко М.Ф., Зыкова Е.В., Дьяченко Т.С.

## ОПЫТ АДАПТАЦИИ ПРЕПОДАВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ К УСЛОВИЯМ ВНЕДРЕНИЯ ГЕНЕРАТИВНОГО ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА



<https://elibrary.ru/lxfqoq>

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 400066, Волгоград, Россия

Современное образование стремительно трансформируется под влиянием генеративного искусственного интеллекта (ИИ), открывая новые перспективы автоматизации учебного процесса. Внедрение GPT-чатов в разработку рабочих программ дисциплин позволяет оптимизировать подготовку материалов, особенно в условиях высокой нагрузки преподавателей медицинских вузов. Однако массовое использование ИИ порождает серьезные педагогические и этические вызовы: снижение интеллектуальной активности студентов, риск подмены самостоятельной работы готовыми автоматизированными решениями и трудности объективного оценивания. Особую остроту эти вопросы приобретают в медицинском образовании, где ошибки в интерпретации данных могут иметь критические последствия. В статье анализируются преимущества и риски использования GPT-чатов в преподавании клинической биохимии. Рассматриваются вопросы верификации медицинских данных, сохранения индивидуального подхода к обучению и предотвращения плагиата. Предлагаются пути адаптации преподавания клинической биохимии к новым реалиям с сохранением баланса между инновациями и фундаментальными принципами образования. Авторами предложен практико-ориентированный кейс по внедрению технологий искусственного интеллекта в учебную практику, содержащий детализированный алгоритм применения для преподавателей. Продемонстрирована возможность гармоничного сочетания ИИ-ассистированного обучения с формированием предусмотренных программой профессиональных компетенций. Рациональное применение цифровых технологий позволит повысить эффективность преподавания, не утратив ценности академического знания.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект; рабочая программа; GPT-чат; биохимия; учебный процесс

**Для цитирования:** Островский О.В., Резниченко М.Ф., Зыкова Е.В., Дьяченко Т.С. Опыт адаптации преподавания клинической биохимии к условиям внедрения генеративного искусственного интеллекта. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (12): 946-952

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-946-952>

EDN: LXFQOQ

**Для корреспонденции:** Резниченко Мария Федоровна, канд. мед. наук, доцент; e-mail: [brezgina@gmail.com](mailto:brezgina@gmail.com)

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

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

Поступила 13.07.2025

Принята к печати 30.10.2025

Опубликовано 01.12.2025

*Ostrovskij O.V., Reznichenko M.F., Zyкова E.V., Dyachenko T.S.*

## A PRACTICAL APPROACH TO ADAPTING CLINICAL BIOCHEMISTRY TEACHING TO THE ERA OF GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 400066, Volgograd, Russia

Modern education is undergoing rapid transformation under the influence of generative artificial intelligence (AI), unlocking new possibilities for automating the learning process. The integration of GPT-based chatbots into the development of academic curricula helps optimize material preparation, especially in conditions of high workload of medical school teachers. However, the widespread adoption of AI poses significant pedagogical and ethical challenges, including diminished intellectual engagement among students, the risk of replacing independent work with algorithmic solutions, and difficulties in ensuring objective assessment. These concerns are particularly critical in medical education, where errors in data interpretation may have serious consequences. This article examines the benefits and risks of using GPT chatbots in teaching clinical biochemistry. Key issues discussed include the verification of medical data, maintaining a personalized approach to education, and preventing plagiarism. The study also explores strategies for adapting clinical biochemistry instruction to the new technological landscape while preserving a balance between innovation and the fundamental principles of education. Responsible implementation of AI technologies can enhance teaching efficiency without compromising the value of academic knowledge.

**Key words:** artificial intelligence; work programme; GPT- chat; biochemistry; learning process

**For citation:** Ostrovskij O.V., Reznichenko M.F., Zyкова E.V., Dyachenko T.S. A practical approach to adapting clinical biochemistry teaching to the era of generative artificial intelligence. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 946-952 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-946-952>

EDN: LXFQOQ

**For correspondence:** Reznichenko M.F., PhD Med. Sci.; e-mail: [brezgina@gmail.com](mailto:brezgina@gmail.com)

### Information about authors:

Ostrovskij O.V., <https://orcid.org/0000-0001-9827-9545>;

Reznichenko M. F., <https://orcid.org/0000-0001-8670-791X>;

Zyкова E.V., <https://orcid.org/0000-0002-8344-0903>;

Dyachenko T.S., <https://orcid.org/0000-0003-4570-3693>.

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

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

Received 13.10.2025

Accepted 30.10.2025

Published 00.12.2025

**ЦЕЛЬ:** рассмотреть перспективы использования общедоступных GPT-моделей (чатов, ботов) для автоматизации разработки учебных ресурсов и их адаптации к образовательным задачам.

## ВВЕДЕНИЕ

В современном мире, где границы между технологиями и человеческим опытом становятся всё более размытыми, образование в области медицины переживает эпоху трансформации, вызванную внедрением генеративного искусственного интеллекта (ИИ). Преподавание клинической биохимии, дисциплины, требующей глубокого понимания сложных биологических процессов и их диагностической интерпретации, сталкивается с вызовами и возможностями, которые диктует эта новая реальность. Тотальное использование ИИ открывает горизонты для оптимизации учебного процесса, позволяя адаптировать традиционные подходы к обучению под требования времени, усиливая интерактивность, доступность и практическую направленность знаний. Настоящая статья посвящена исследованию опыта интеграции генеративных технологий в образовательную практику, выявлению их влияния на эффективность усвоения материала и поиску путей гармоничного сочетания инноваций с фундаментальными принципами преподавания.

Технология GPT (Generative Pre-trained Transformer), впервые представленная в 2018 году исследовательской группой OpenAI, ознаменовала новый этап в развитии искусственного интеллекта, ориентированного на обработку естественного языка. Основанная на архитектуре трансформеров, предложенной в 2017 году в работе "Attention is All You Need" [4], эта модель изначально выделялась своей способностью генерировать связные тексты благодаря предварительному обучению на обширных корпусах данных. Разработанная языковая модель стала революционным шагом по сравнению с предшествующими подходами, опиравшимися на более ограниченные алгоритмы.

Список популярных ИИ чат-ботов 2025:

**ChatGPT** – лучший оригинальный ИИ-чат-бот для обучения новому;

**GigaChat** – российский аналог ChatGPT;

**Deepseek** – дает более практико-ориентированный ответ, с акцентом на конкретные рекомендации для создания продукта. Подходит для тех, кто ищет быстрые и проверенные решения.

**Microsoft Copilot (ранее Bing Chat)** – лучший разговорный ИИ для поисковой системы Microsoft Edge.

**Gemini (ранее Google Bard)** – лучший ИИ-чат-бот для Google.

**Jasper Chat** – лучший ИИ-чат-бот для генерации идей и контента.

**Perplexity.ai** – лучший ИИ-чат-бот для расширения знаний из различных источников.

**Intercom** – лучший ИИ-чат-бот для улучшения поддержки клиентов.

**Drift** – лучшая платформа взаимодействия с покупателями на основе ИИ.

**Kustomer** – лучшая платформа CRM для улучшения клиентского опыта.

**Acquire** – лучший ИИ-чат-бот для создания мощных рабочих процессов.

**Conversational Cloud от LivePerson** – лучший разговорный ИИ для достижения лучших бизнес-результатов.

**Aisera** – лучший генеративный ИИ для предприятий.

**Grok3** – продвинутая модель ИИ с возможностями рассуждения, обученная на суперкомпьютере, с контекстным окном в 1 миллион токенов от компании xAI, запущена по инициативе Илона Маска.

Применение искусственного интеллекта для разработки методических пособий и учебников неминусуемо. Вместе с тем, преподаватель должен осознавать границы, за которыми создаваемый контент утрачивает авторскую оригинальность. Использование GPT-чатов в процессе создания рабочих программ дисциплин открывает для преподавателей новые возможности автоматизации и оптимизации учебного проектирования. Однако эффективное взаимодействие с ИИ требует четкого понимания принципов формулирования запросов, позволяющих получать релевантные и структурированные результаты. В табл. 1 рассматриваются ключевые правила составления запросов (промтов), которые направлены на генерацию качественного учебно-методического контента: от формулирования целей обучения до подбора оценочных средств. Приведенные рекомендации могут помочь преподавателям интегрировать GPT-инструменты в процесс разработки программ без потери академической строгости и соответствия ФГОС.

Сегодня мы видим, что образование активно трансформируется под влиянием искусственного интеллекта (ИИ). Появившиеся возможности поиска информации, генерации текстов, изображений действительно открывают огромные возможности персонализированного обучения и автоматизации рутинных задач с одной стороны и доступ к мгновенным ответам, не требующих интеллектуальной деятельности – с другой. Такое активное использование возможностей ИИ порождает этические и педагогические дилеммы: насколько самостоятельной остается работа студента? Кого в действительности оценивает преподаватель – человека или алгоритм? Эти вопросы требуют переосмысления подходов к образованию, чтобы сохранить его ценность в эпоху цифровых технологий. Основные преимущества и недостатки использования GPT-чатов для преподавателей и студентов представлены в табл. 2 и 3.

Стоит отметить, что использование GPT-чатов позволяют ускорить подготовку материалов, особенно в объяснении сложных тем, что особенно важно для режима высокой нагрузки преподавателей медицинских вузов. Однако тотальное использование ИИ в педаго-



гической практике влечет за собой дополнительную нагрузку по проверке медицинской информации, так как ошибки в этой области могут быть критичными. Также есть риск утраты индивидуального подхода к обучению и перегрузки преподавателя задачей верификации данных.

Очевидно, что широкое использование возможностей нейросетей несет риск интеллектуальной пассивности как для преподавателей, так и для обучающихся. Студенты, полагающиеся только на ИИ для решения задач, часто перестают развивать критическое мышление, ограничиваясь поверхностным пониманием темы. Да, использование ИИ заметно облегчает «жизнь студенту», он тратит в несколько раз меньше времени на выполнение заданий, зачем ему учить формулы или правила, когда можно навести камеру телефона или продиктовать задание, и оно будет решено за несколько секунд. Нейросеть может написать за студента эссе, но она не способна сформировать уникальную авторскую позицию, которая и составляет основу академической работы. Это будет позиция ИИ, которая, возможно, не имеет ничего общего с точкой зрения автора, поскольку она основана на генерации информации глобальной сети или тех баз данных, которые разработчики использовали для ее обучения. Более того, использование ИИ для выполнения заданий стирает грань между помощью и плагиатом. Преподаватель, проверяющий работу, оказывается в тупике: оценивает ли он навыки студента или эффективность алгоритма? Это ставит под сомнение объективность оценивания и обесценивает смысл образования. Оценка знаний обучающихся должна осуществляться исключительно в полностью контролируемых условиях, чтобы обеспечить объективность и достоверность результатов. Использование искусственного интеллекта для автоматизации оценивания требует строгого соблюдения стандартов проведения процедур, исключающих возможность внешнего вмешательства или использования несанкционированных ресурсов. Это позволяет гарантировать справедливость оценки и соответствие результатов реальному уровню знаний студентов.

В соответствии с положениями законодательства, направленными на ускоренное развитие искусственного интеллекта в Российской Федерации, стимулирование научных исследований в данной сфере, обеспечение пользователей информацией и вычислительными ресурсами, а также совершенствование системы подготовки квалифицированных кадров необходимо внести коррективы в рабочие программы подготовки специалистов [2, 3]. Внедрение четких правил работы с GPT-чатами становится обязательным условием для того, чтобы использование ИИ-технологий дополняло, а не подменяло процесс обучения, соответствуя ключе-

Таблица 1

Примеры ключевых запросов для GPT при написании рабочих программ по образовательным стандартам

Категория запроса	Примеры ключевых запросов	Комментарии
Анализ ФГОС	Разработай структуру рабочей программы по дисциплине «Биохимия» согласно ФГОС 3++	Фокус на компетенциях и стандарте
	Какие компетенции из ФГОС ВО должны быть включены в программу по «Биохимии»?	
	Напиши краткое описание компетенций, формируемых на занятиях у № курса, согласно ФГОС	Конкретно указаны дисциплина, курс, стандарт и объем
	Составь раздел «Цели и задачи» для рабочей программы по дисциплине для № курса по ФГОС в 100 слов	
Цели и задачи	Сформулируй цели и задачи дисциплины «Биохимия» для направления «Лечебное дело»	Конкретно указаны дисциплина, курс
	Предложи SMART-цели для курса «Микробиология и вирусология»	
Тематическое планирование	Составь тематический план по «Медицинской биохимии» на 180 часов (9 лекций, 171 практика)	Указаны дисциплина, курс, стандарт и объем или дополнительный аспект
	Распредели модули и темы для дисциплины «Биохимия» с учетом клинического компонента	
	Сформулируй 5 пунктов плана занятия по предмету для № курса по ФГОС в 200 слов	Задается структура (таблица) и контекст (ФГОС)
	Разработай таблицу с перечнем тем и количеством часов для курса Название № курса по ФГОС	
Методы обучения	Какие активные и интерактивные методы обучения можно включить в курс «Медицинская биохимия»?	Тема, курс, тип задания и количество четко обозначены
	Предложи кейс-задачи для практических занятий по «Медицинской биохимии»	
	Создай список из 10 контрольных вопросов для проверки знаний по теме Название для № курса по ФГОС	
Оценочные средства	Разработай фонд оценочных средств (тесты, ситуационные задачи) для «Медицинской биохимии»	Специальность, тип задания и количество четко обозначены
	Какие критерии оценивания практических навыков по «Медицинской биохимии» можно использовать?	
Литература и ресурсы	Подбери актуальные учебники и научные статьи для курса «Медицинская биохимия» (2020–2024 гг.)	Специальность, тип литературы и год четко обозначены
	Какие электронные образовательные ресурсы подойдут для дисциплины «Медицинская биохимия»?	
Междисциплинарные связи	Определи связи между «Биоорганической химией» и другими дисциплинами в медицинском ВУЗе	Дисциплина и специальность четко обозначены
	Как интегрировать темы по «Генетике» в курс «Биофизика белка»?	
Адаптация под профиль	Как скорректировать программу «Общей биохимии» для медико-биологического факультета?	
	Напиши введение в рабочую программу «Клинической биохимии» для ординаторов	

вым компетенциям будущих врачей. По нашему мнению, ключевая проблема в данном случае заключается в «подмене субъекта». Например, студент делегирует ИИ анализ данных, написание текстов или даже генерацию идей, тогда его собственные компетенции остаются не сформированными. Преподаватель, по сути, сталкивается с «цифровым посредником», что искажа-

Таблица 2

Преимущества и проблемы использования GPT-чатов для преподавателей медицинского вуза

Аспект	Преимущества	Примеры преимуществ	Проблемы	Примеры проблем
Подготовка учебных материалов	Быстрое создание лекций, кейсов, тестов и других материалов	Преподаватель генерирует 10 клинических сценариев для семинара по кардиологии за час	Риск неточности в медицинских данных, требующих проверки	Чат выдает устаревшие рекомендации по лечению диабета, не соответствующие стандартам
Объяснение сложных тем	Упрощение сложных медицинских концепций для студентов	Чат помогает переформулировать объяснение иммунологии для первокурсников простым языком	Ошибки в интерпретации сложных тем без экспертной проверки	Чат неверно объясняет механизм действия антибиотика, вводя в заблуждение
Экономия времени	Автоматизация рутинных задач, таких как составление экзаменационных вопросов	Преподаватель получает 50 вопросов по анатомии за 10 минут вместо нескольких часов	Зависимость от чата может снизить оригинальность подхода к обучению	Преподаватель перестает разрабатывать уникальные задания, полагаясь на шаблоны чата
Поддержка исследований	Помощь в поиске идей для исследований или обзоре литературы	Чат предлагает гипотезы для исследования по неврологии на основе последних трендов	Ограниченная глубина анализа научных данных	Чат пропускает ключевые исследования, не включенные в его базу
Обучение студентов навыкам ИИ	Возможность интегрировать ИИ в обучение для подготовки студентов к будущему	Преподаватель учит студентов использовать чат для анализа симптомов в симуляциях	Недостаток навыков у преподавателя для корректной работы с ИИ	Преподаватель неправильно интерпретирует ответы чата из-за незнания его ограничений
Многоязычная поддержка	Помощь в переводе материалов или общении с иностранными студентами	Чат переводит лекцию по хирургии на английский для международной группы студентов	Неточности перевода медицинских терминов	Чат неверно переводит термин "инфаркт" как "инсульт", вызывая путаницу
Круглосуточная доступность	Доступ к инструментам в любое время для подготовки или консультаций	Преподаватель уточняет дозировку препарата для лекции в 23:00 перед занятием	Отсутствие человеческого подхода в критических ситуациях	Чат не может заменить коллегу для обсуждения сложного клинического случая
Обратная связь студентам	Генерация примеров комментариев или оценок для студенческих работ	Чат предлагает развернутый отзыв на эссе студента о профилактике заболеваний	Риск обезличенной или некорректной обратной связи	Чат дает слишком общий комментарий, не учитывающий индивидуальность работы студента

Таблица 3

Преимущества и проблемы использования GPT-чатов для студентов медицинского вуза

Аспект	Преимущества	Примеры преимуществ	Проблемы	Примеры проблем
Доступ к информации	Быстрый доступ к объяснениям медицинских терминов, процессов и концепций	Студент за минуту получает описание механизма действия инсулина для подготовки к экзамену	Риск получения неточной или устаревшей медицинской информации	Чат выдает неверную дозировку препарата, что может быть опасно при изучении
Экономия времени	Автоматизация подготовки конспектов, схем или ответов на вопросы	Чат создает таблицу сравнения антибиотиков за 5 минут вместо часа поиска в учебниках	Зависимость от чата снижает навыки самостоятельного анализа	Студент перестает читать первоисточники, полагаясь только на ответы чата
Персонализация обучения	Адаптация объяснений под уровень знаний студента (от базового до продвинутого)	Чат объясняет строение сердца простыми словами для первокурсника или детально для старшекурсника	Неправильная оценка сложности материала чатом	Чат дает слишком сложное объяснение биохимии, сбивая студента с толку
Поддержка в творчестве	Генерация идей для кейсов, эссе или исследовательских проектов	Студент получает 5 идей для презентации о профилактике сердечных заболеваний	Риск плагиата или утраты оригинальности работы	Студент сдает текст чата как свой реферат и получает обвинение в плагиате
Обучение языкам	Практика медицинской терминологии на иностранных языках или исправление текстов	Чат помогает перевести и выучить латинские термины для анатомии или исправляет английский отчет	Ограниченная способность передать нюансы медицинской лексики	Чат неверно переводит термин "гипертония" как "гипотензия", вызывая путаницу
Круглосуточная помощь	Доступ к ответам в любое время, особенно перед экзаменами или практикой	Студент в 1:00 ночи уточняет симптомы инфаркта для подготовки к занятию по кардиологии	Отсутствие человеческой поддержки и мотивации	Чат не может успокоить студента, нервничающего перед экзаменом по хирургии
Навыки работы с технологиями	Развитие умений использовать ИИ для анализа данных или симуляций	Студент учится задавать точные вопросы чату для разбора клинического случая	Неправильное использование ИИ из-за недостатка критического мышления	Студент некритично принимает ответы чата, не проверяя их в медицинских источниках
Подготовка к лекциям	Быстрое получение кратких конспектов и объяснений по темам лекций	Чат составляет схему кровообращения за 5 минут перед лекцией по физиологии	Риск пропустить ключевые детали из-за упрощенных ответов	Чат не упоминает редкие осложнения при объяснении гипертонии, что важно для лекции
Практические занятия	Помощь в разборе клинических случаев и симуляций	Студент получает пошаговый разбор диагностики пневмонии для обсуждения на практике	Неточности в клинических рекомендациях, требующие проверки	Чат предлагает неверный алгоритм лечения астмы, что может сбить на практике
Подготовка к экзаменам	Генерация тестовых вопросов и ответов для самопроверки	Чат создаёт 20 вопросов по фармакологии с ответами для подготовки к зачёту	Зависимость от готовых ответов снижает глубокое понимание	Студент заучивает ответы чата, но не понимает механизмы действия препаратов
Исследовательская работа	Поддержка в формулировке гипотез, структурировании статей и поиске идей	Чат предлагает 5 идей для исследования о влиянии стресса на иммунитет	Риск плагиата или недостаточной оригинальности	Студент использует текст чата в статье, и его обвиняют в копировании
Клиническая практика	Быстрый доступ к информации о симптомах, дозировках и протоколах	Студент уточняет симптомы аппендицита перед обходом в хирургическом отделении	Опасность некритического применения данных в реальных ситуациях	Чат предлагает устаревшую дозировку антибиотика, что может навредить пациенту
Самостоятельное обучение	Возможность изучать темы в удобном темпе и формате	Чат объясняет биохимию углеводного обмена в виде простых шагов для вечернего чтения	Потеря навыков работы с первоисточниками (учебниками, статьями)	Студент игнорирует учебник, полагаясь на краткие ответы чата, и упускает детали
Подготовка презентаций	Помощь в создании структуры и визуализации данных для докладов	Чат генерирует план презентации о профилактике диабета с ключевыми пунктами	Ограниченная способность чата учитывать аудиторию и контекст	Чат предлагает слишком общий текст, который не подходит для научной конференции

ет обратную связь. Так, идеально структурированный реферат, созданный нейросетью, не позволит выявить пробелы в понимании темы. В результате оценка отражает не реальные знания и преподаватель может оценить только одну компетенцию студента - «умение использовать современные цифровые технологии», что явно противоречит целям образовательного процесса.

Студенты должны осознавать, что ИИ-инструменты не заменяют клинического мышления, проверенных медицинских источников и профессионального суждения, а служат лишь вспомогательным средством для систематизации данных, тренировки навыков формулирования диагнозов или подготовки к экзаменам. Кроме того, корректное использование GPT-чатов предполагает обязательную верификацию полученной информации по авторитетным медицинским базам (PubMed, UpToDate, клиническим рекомендациям), что напрямую связано с компетенциями ФГОС в области доказательной медицины и непрерывного профессионального развития. В рамках действующего стандарта образования для специальности «медицинская биохимия» предусмотрено формирование компетенции (ОПК-6), в рамках которой студент должен научиться применять средства информационно-коммуникационных технологий и ресурсы биоинформатики в профессиональной деятельности с соблюдением правил информационной безопасности [3].

Таким образом, требуется четкая регламентация работы с ИИ в медицинском образовании. Наряду с этим, очевидно, что ИИ способствует не только повышению эффективности обучения, но и формированию ответственного подхода к использованию цифровых технологий в будущей клинической практике.

В качестве примера по внедрению ИИ в учебный процесс, можно рассмотреть следующий кейс.

Кейс-задание: Анализ нарушений липидного обмена с использованием GPT-чата

*Название задания:* "Изучение гиперлипидемии с помощью GPT-чата для подготовки клинического разбора".

*Целевая аудитория:* Студенты 5 курса медицинской вуза, изучающие медицинскую биохимию.

*Цели задания:*

- научить студентов формулировать точные и контекстно-ориентированные запросы для GPT-чата;
- развить навыки критической оценки биохимической информации, полученной от ИИ;
- интегрировать данные из чата с проверенными источниками для подготовки клинического разбора.

*Описание кейса:* Вы – студент медицинского вуза, который готовится к практическому занятию по медицинской биохимии. Ваша задача – изучить гиперлипидемию с акцентом на её биохимические механизмы, диагностику и клиническое значение. Используйте GPT-чат как вспомогательный инструмент для сбора информации, но помните, что ИИ может давать неточные или неполные данные, особенно в медицинской практике. Ваша цель – подготовить клинический разбор (600 слов), описывающий биохимию гиперлипидемии, её диагностику и связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с использованием проверенных данных.

**Инструкция для выполнения:**

Формулировка запросов:

Задайте GPT-чату 3 разных вопроса о гиперлипидемии:

Первый – о биохимических механизмах (например, метаболизм липопротеинов).

Второй – о лабораторной диагностике (например, какие показатели анализируются).

Третий – о клиническом значении (например, связь с атеросклерозом).

Формулируйте запросы чётко, с указанием медицинского контекста (например, "Объясни биохимические механизмы гиперлипидемии, включая роль LDL и HDL, для студентов медицинской биохимии").

Запишите запросы и ответы чата.

Проверка информации:

Сравните данные чата с информацией из учебника (например, "Harper's Illustrated Biochemistry" или "Marks' Basic Medical Biochemistry") или научной статьи (укажите источник, например, PubMed).

Выявите как минимум одну неточность или упущение в ответах чата (например, неверные референсные значения липидов или пропущенные факторы риска).

Опишите, как вы исправили ошибку, ссылаясь на источник.

Интеграция данных:

На основе ответов чата и проверенных источников подготовьте клинический разбор (600 слов). Опишите:

Биохимические механизмы гиперлипидемии (роль липопротеинов, ферментов).

Методы диагностики (липидный профиль, биомаркеры).

Связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями (патогенез атеросклероза).

Укажите, какая информация взята из чата, а какая – из других источников.

Включите схему метаболизма липопротеинов (можно описать текстом или нарисовать).

Самоанализ:

Напишите вывод (150 слов) о том, как GPT-чат помог или затруднил выполнение задания.

Оцените, какие запросы были наиболее эффективными и почему, и предложите, как улучшить использование чата в будущем.

Критерии оценки:

Точность и специфичность запросов (20 %).

Качество анализа и исправления ошибок чата (30 %).

Полнота, структура и научность клинического разбора (30 %).

Глубина рефлексии и предложения по улучшению работы с ИИ (20 %).

*Срок выполнения:* 1 неделя.

*Формат сдачи:* Документ (PDF/Word) с запросами, ответами чата, клиническим разбором, схемой и самоанализом.

**Пример выполнения задания (фрагмент)**

*Шаг 1:* Формулировка запросов.

Запрос 1: "Объясни биохимические механизмы гиперлипидемии, включая роль LDL и HDL, для студентов медицинской биохимии".

Ответ чата: "Гиперлипидемия – это повышение уровня липидов в крови, таких как холестерин и триглицериды. LDL (липопротеины низкой плотности) транспортируют холестерин к тканям, а HDL (липопротеины высокой плотности) удаляют его из тканей в печень...".



Запрос 2: "Какие лабораторные показатели используются для диагностики гиперлипидемии?"

Ответ чата: "Диагностика включает анализ липидного профиля: общий холестерин, LDL, HDL, триглицериды. Норма LDL – менее 100 мг/дл (2,5 ммоль/л)".

Запрос 3: "Как гиперлипидемия связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями?"

Ответ чата: "Высокий уровень LDL способствует образованию атеросклеротических бляшек, что повышает риск инфаркта и инсульта..."

**Шаг 2:** Проверка информации.

Источник: "Harper's Illustrated Biochemistry" (31-е издание).

Неточность: В запросе 2 чат указал норму LDL как "менее 100 мг/дл" без уточнения, что это целевой уровень для пациентов с высоким риском, а общая норма – до 130 мг/дл (3,36 ммоль/л). Исправление: Согласно учебнику, LDL < 130 мг/дл – норма для здоровых людей, < 100 мг/дл – для групп риска.

Проверка запроса 1: Ответ корректен, но не упомянута роль липопротеинлипазы в метаболизме триглицеридов. Добавлено из учебника.

Запрос 3: Ответ верен, но не указаны дополнительные факторы, такие как воспаление. Дополнено из статьи на PubMed (DOI: 10.1161/CIR.0000000000000000).

**Шаг 3:** Интеграция (фрагмент клинического разбора): "Гиперлипидемия характеризуется повышенным уровнем липидов в крови, включая холестерин и триглицериды, что связано с нарушением метаболизма липопротеинов. LDL доставляет холестерин к периферическим тканям, а избыток LDL оседает в сосудах, формируя атеросклеротические бляшки. HDL, напротив, транспортирует холестерин обратно в печень. Ключевой фермент, липопротеинлипаза, регулирует расщепление триглицеридов в хиломикронах и VLDL. Диагностика проводится через липидный профиль: общий холестерин (< 200 мг/дл или 5,17 ммоль/л), LDL (< 130 мг/дл для здоровых), HDL (> 40 мг/дл или > 1,0 ммоль/л для мужчин, > 50 мг/дл или > 1,2 ммоль/л для женщин), триглицериды (< 150 мг/дл или < 1,69 ммоль/л)..." (далее — патогенез атеросклероза и клиническое значение).

**Шаг 4:** Рефлексия: "GPT-чат помог быстро собрать базовую информацию о гиперлипидемии, особенно по структуре липидного профиля. Однако без проверки учебником я бы не заметил ошибку в референсных значениях LDL и пропустил бы роль липопротеинлипазы. Наиболее эффективным был первый запрос, так как он был конкретным и дал чёткий обзор. В будущем я буду добавлять в запросы указание на актуальность данных (например, «согласно последним рекомендациям»). Это задание показало, что чат полезен как стартовая точка, но требует сверки с научными источниками".

Мы полагаем, что решение проблемы, связанной с подменой подлинного процесса обучения симуляцией могут заключаться в следующем:

1. Необходимо сместить акцент от формальных заданий (рефераты, тесты, эссе) к контактному видам деятельности: устные защиты проектов, собеседования, дискуссии, требующие от студентов личной интерпретации и рефлексии. Можно предложить вместо стандартных рефератов – публичные выступления с анализом собственных ошибок, выявленных при работе с ИИ

(пример ситуационной задачи представлен выше).

2. Нужно не бояться говорить со студентами о необходимости «идти в ногу с цифровыми возможностями», интегрировать возможности ИИ в учебный процесс. Преподаватель и студент не должны скрывать друг от друга свои навыки в работе с ИИ и делать вид, что никто ничем не пользуется или этим пользоваться зазорно. Нет, преподаватели, наоборот могут обучать студентов этичному использованию технологий: например, разрешать применять ИИ для черновиков, но требовать критической переработки материала. И тогда, такой подход превратит нейросети в инструмент, а не замену мышления.

3. Необходимо разработать системы, детектирующие участие ИИ в работе. Наверняка, такие технологии уже разрабатываются.

4. Еще одним, не менее важным аспектом в решении этой проблемы – это профилактика. Нужно воспитывать в студентах ответственность за использование цифровых технологий, объяснять важность соблюдения этических норм, норм академической честности, авторских прав, последствия плагиата. В идеале – необходимо создать такую образовательную среду, где цифровые технологии будут помогать и студенту и преподавателю, а не подменять процесс обучения. Возможно, именно развитие и возможности этих цифровых технологий в ближайшие годы изменят методическое обеспечение учебного процесса, что позволит его трансформировать, стандартизовать и смягчить влияние на него субъективных факторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование генеративного искусственного интеллекта в преподавании клинической биохимии способно произвести революцию в медицинском образовании. Оптимизируя учебные программы, повышая вовлеченность студентов, персонализируя учебные маршруты и совершенствуя методы оценки, ИИ может помочь преподавателям обеспечить более эффективный и результативный опыт обучения. Однако важно рассмотреть этические соображения и проблемы, связанные с ИИ, чтобы его интеграция в образование была ответственной и полезной.



## ЛИТЕРАТУРА (п. 4 СМ. REFERENCES)

1. Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 13.08.2020 г. № 998 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - специалист по специальности 30.05.01 «Медицинская биохимия» (с изменениями и дополнениями). Редакция с изменениями № 1456 от 26.11.2020 г.
2. Распоряжение Правительства РФ от 21.12.2021 г. № 3759-р «Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации науки и высшего образования».
3. Указ Президента РФ от 10.10.2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями от 15.02.2024 г.).



## REFERENCES

1. Order of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian

## ORGANIZATION OF LABORATORY SERVICE

- Federation from 13.08.2020 N 998 «On approval of the federal state educational standard of higher education - speciality 30.05.01 «Medical Biochemistry» (with amendments and additions). Revision with amendments N 1456 from 26.11.2020.
2. Order of the Government of the Russian Federation No. 3759-r dated 21.12.2021 «On approval of the strategic direction in the field of digital transformation of science and higher education».
3. Decree of the President of the Russian Federation dated 10.10.2019 N 490 «On the development of artificial intelligence in the Russian Federation» (as amended and supplemented on 15.02.2024).
4. Vaswani A., Shazeer N., Parmar N., Uszkoreit J., Jones L., Gomez A.N., Kaiser L., Polosukhin I. Attention is all you need. 31-st Conference on neural information processing systems. 2017; Inc. arXiv:1706.03762. DOI: 10.48550/ARXIV.1706.03762.

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



20-22  
ОКТАБРЯ  
2026



РОССИЙСКИЙ  
КОНГРЕСС  
ЛАБОРАТОРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ

В РАМКАХ



РОССИЙСКИЙ  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ  
САММИТ



ДИАГНОПОЛИС  
МЕЖДУНАРОДНАЯ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ  
ВЫСТАВКА

ОРГАНИЗАТОРЫ



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ



ЦЕНТР ДИАГНОСТИКИ  
И ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ

