

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

# **АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ**

**Научно-практический журнал**

*Издается с 2006 г.*

ТОМ 20

№ 4

АСТРАХАНЬ – 2025

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК  
для публикации основных результатов  
диссертационных исследований***

# **ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL**

**Scientific and practical journal**

*First published 2006*

VOLUME 20

№ 4

ASTRAKHAN – 2025

# АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2025

Том 20

№ 4

## Редакционная коллегия

### Председатель

С. В. ПОРОЙСКИЙ – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)

### Заместитель председателя

М. А. САМОТРУЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

### Главный редактор

А. Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

### Члены редакционной коллегии

- В. А. АЛЕШКИН – доктор биологических наук, профессор (Москва)  
С. С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Д. В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)  
О. А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
В. Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)  
В. В. ВАСИЛЬКОВА – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)  
А. ВЕРЕЦКИЙ – MD, MA, профессор (Венгрия)  
Л. П. ВОРОНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
Е. А. ВОРОПАЕВА – доктор биологических наук (Москва)  
И. Л. ДАВЫДКИН – доктор медицинских наук, профессор (Самара)  
Н. А. ДАЙХЕС – доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
А. А. ДЕМИДОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
А. А. ДЖУМАГАЗИЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
Л. В. ДИКЕРЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
С. К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Донецк)  
Ю. Н. ЕРМОЛАЕВА – доктор медицинских наук (Астрахань)  
Б. В. ЗАВODOВСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)  
С. Н. ЗАНЬКО – доктор медицинских наук, профессор (Беларусь)  
С. А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
В. А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
Б. И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)  
М. Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)  
Н. В. КОСТЕНКО – доктор медицинских наук (Астрахань)  
Б. Н. ЛЕВИТАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
М. Я. ЛЕДЯЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)  
У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)  
К. П. МЮЛЛЕР – MD, MS, профессор (Люксембург)  
В. Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Д. М. НИКУЛИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
Е. Г. ОВСЯННИКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)  
И. Н. ПОЛУНИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
О. С. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
Е. А. ПОПОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
О. В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
М. Х. САЙФУЛИН – доктор медицинских наук (Астрахань)  
С. П. СИНЧИХИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
Л. СТОЯНОВИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)  
Е. Н. СТРЕЛЬЦОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)  
С. В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Д. Л. ТЕПЛАЙ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)  
О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)  
И. Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН (Волгоград)  
Л. А. УДОЧКИНА – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)  
М. А. ЧИЧКОВА – доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

*Материалы представленных статей рецензируются.*

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-60575 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций 20.01.2015  
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» 33281

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2025. Сайт <http://www.astmedj.ru>  
Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид  
либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.  
Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

# ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

2025 Volume 20 № 4

## Editorial Board

### Chairman

S. V. POROYSKIY – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)

### Vice Chairman

M. A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

### Editor-in-Chief

A. R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

### Members of Editorial Board

- V. A. ALESHKIN – Doctor of Biological Sciences, Professor (Moscow)  
S. S. AFANAS'EV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)  
D. V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)  
O. A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
V. SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)  
V. V. VASILKOVA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)  
A. VERECZKEY – MD, MA, Professor (Hungary)  
L. P. VORONINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
E. A. VOROPAEVA – Doctor of Biological Sciences (Moscow)  
I. L. DAVYDKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara)  
N. A. DAYKHES – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)  
A. A. DEMIDOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
A. A. DZHUMAGAZIEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
L. V. DIKAREVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
S. K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Donetsk)  
YU. N. ERMOLAEVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)  
B. V. ZAVODOVSKIY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)  
S. N. ZAN'KO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Belarus)  
S. A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
V. A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
B. I. KANTEMIROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)  
M. YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Malaysia)  
N. V. KOSTENKO – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)  
B. N. LEVITAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
M. YA. LEDYAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)  
U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)  
C. P. MULLER – MD, MS, Professor (Luxembourg)  
V. N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)  
D. M. NIKULINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
E. G. OVSYANNIKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)  
I. N. POLUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
O. S. POLUNINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
E. A. POPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
O. V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
M. KH. SAYFULIN – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)  
S. P. SINCHIKHIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
L. STOJANOVICH – MD, PhD, Professor (Serbia)  
E. N. STREL'TSOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)  
S. V. SUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)  
D. L. TEPLY – Doctor of Biological Sciences, Professor (Astrakhan)  
O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)  
I. N. TYURENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS (Volgograd)  
L. A. UDOCHKINA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)  
M. A. CHICHKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)  
V. JURISIC – MD, PhD, Professor (Serbia)

*The materials of represented articles are reviewed.*

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Media registration certificate PI № FS77-60575 dated 20.01.2015

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

Subscription index in the catalogue "Pressa Rossii" 33281

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2025. Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

The issues of "Astrakhan medical journal" are available on site <http://elibrary.ru>

## СОДЕРЖАНИЕ

### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*Е. Б. Касьмова, О. А. Башкина*

Эволюция диагностики герпесвирусных инфекций: сравнительный анализ традиционных и инновационных подходов.....6

*Г. В. Комаров, В. В. Антонян, А. Р. Умерова, О. П. Островерхов*

Влияние нутритивной поддержки на состояние пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени токсико-алиментарной этиологии.....18

*Т. В. Чивиргина, Е. Н. Чернышева, А. А. Воробьева, М. Р. Магомедова, К. В. Державин*

Эпигенетика в медицине. Современное состояние проблемы.....32

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Э. Б. Белан, Н. В. Тарасова, М. В. Соколова, А. В. Горшенин*

Уровень растворимого рецептора к IL-2 у взрослых с хроническим риносинуситом .....51

*С. И. Глотов, О. М. Уряшев, Э. С. Бельских*

Цифровой тренажёр аускультации с поддержкой нейросетевой языковой модели для учебного процесса: апробация .....58

*И. В. Духанина, М. Ю. Гульнева, Э. В. Малафеева, Д. В. Лендоева*

Микробиота полости носа при рассеянном склерозе.....67

*Т. О. Кондакова, Е. А. Попов, А. В. Коханов, Ю. А. Кривенцев*

Клинико-диагностическое значение эритроцитарных индексов и фетального гемоглобина при внебольничной и нозокомиальной пневмонии.....75

*Д. С. Пантелеев, А. П. Годовалов, М. В. Яковлев*

Изучение антимикробной активности пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* .....84

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

*А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, Ю. В. Червинец, Е. С. Петрухина*

Современное состояние проблемы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.....93

### НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

*Н. А. Ильенкова, Д. Ф. Сергиенко, Н. С. Конуркина, Д. Е. Федорко*

Клинический случай тяжелого течения бронхиальной астмы у подростка.....108

*А. М. Юнусова, А. А. Жидовинов, П. Е. Пермяков, М. К. Мисриханов*

Абдоминальный сепсис с полиорганной дисфункцией у подростка после лапароскопической аппендэктомии на фоне подозрения на первичный иммунодефицит .....116

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ** .....123

## CONTENTS

### SCIENTIFIC REVIEWS

*E. B. Kasymova, O. A. Bashkina*

Evolution of diagnostics of herpesvirus infections: a comparative analysis of traditional and innovative approaches.....6

*G. V. Komarov, V. V. Antonyan, A. R. Umerova, O. P. Ostroverkhov*

The influence of nutritional support in patients with chronic diffuse liver diseases of toxic-alimentary etiology .....18

*T. V. Chivirgina, E. N. Chernysheva, A. A. Vorobyova, M. R. Magomedova, K. V. Derzhavin*

Epigenetics in medicine. The current state of the problem .....32

### ORIGINAL INVESTIGATIONS

*E. B. Belan, N. V. Tarasova, M. V. Sokolova, A. V. Gorshenin*

The level of soluble IL-2 receptor in adults with chronic rhinosinusitis.....51

*S. I. Glotov, O. M. Uryasyev, E. S. Belskikh*

Digital auscultation simulator with neural network language model support for the educational for the educational process: Approbation .....58

*I. V. Dukhanina, M. Yu. Gulneva, E. V. Malafeeva, D. V. Lendoeva*

Nasal microbiota in multiple sclerosis.....67

*T. O. Kondakova, Ye. A. Popov, A. V. Kokhanov, Yu. A. Kriventsev*

Clinical and diagnostic value of erythrocyte indices and fetal hemoglobin in community-acquired and nosocomial pneumonia.....75

*D. S. Pantelev, A. P. Godovalov, M. V. Yakovlev*

Investigation of antimicrobial activity of probiotic strain *Streptococcus salivarius* .....84

### TO HELP THE PRACTICAL PHYSICIAN

*A. M. Morozov, A. N. Sergeev, J. V. Chervinets, E. S. Petrukhina*

Current status of the problem of healthcare-associated infections .....93

### OBSERVATION FROM PRACTICE

*N. A. Ilenkova, D. F. Sergienko, N. S. Konurkina, D. E. Fedorko*

Clinical case of severe bronchial asthma in an adolescent .....108

*A. M. Yunusova, A. A. Zhidovinov, P. E. Permyakov, M. K. Misrikhanov*

Abdominal sepsis with multiple organ dysfunction in a teenager after laparoscopic appendectomy on the background of primary immunodeficiency.....116

**RULES FOR THE AUTHORS** .....128

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья  
УДК 616.988-022.7-08:001.895  
<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-6-17>

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)  
3.1.22. Инфекционные болезни  
(медицинские науки)

**ЭВОЛЮЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ:  
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ  
ТРАДИЦИОННЫХ И ИННОВАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ**

**Екатерина Башировна Касымова, Ольга Александровна Башкина**  
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

*Аннотация.* Современные вызовы диагностики герпесвирусных инфекций требуют переосмысления существующих подходов и внедрения инновационных решений. В представленном исследовании проведен комплексный анализ эволюции диагностических методов – от традиционных серологических тестов до передовых молекулярных технологий. Основное внимание уделено критической оценке эффективности различных диагностических методик на основании систематического обзора научных публикаций за 2013–2023 гг. из баз PubMed, Scopus и eLibrary. Результаты исследования свидетельствуют о значительном прогрессе в области лабораторной диагностики герпесвирусов. Мультиплексные системы полимеразной цепной реакции нового поколения демонстрируют оптимальное сочетание высокой чувствительности (95–98 %) и скорости анализа (до 2 ч), что делает их предпочтительным выбором для рутинной практики. Особый интерес представляют перспективные изотермальные методы амплификации (петлевая изотермическая амплификация и амплификация с рекомбиназой), которые, несмотря на необходимость дополнительной валидации, открывают новые возможности для экспресс-диагностики в условиях ограниченных ресурсов. Отдельно следует отметить революционный потенциал технологий секвенирования нового поколения и систем на основе кластеризованных регулярно разделенных коротких палиндромных повторов, обеспечивающих беспрецедентную точность выявления резистентных штаммов и редких генетических вариантов. Однако их широкое внедрение пока сдерживается экономическими факторами. Обоснована необходимость разработки дифференцированных диагностических алгоритмов, сочетающих доступные скрининговые методы с высокоточными технологиями для сложных случаев, а также достижения международного консенсуса по стандартизации диагностических протоколов.

*Ключевые слова:* герпесвирусные инфекции, лабораторная диагностика, молекулярные методы, полимеразная цепная реакция, секвенирование, CRISPR-системы (кластеризованные регулярно разделенные короткие палиндромные повторы)

*Для цитирования:* Касымова Е. Б., Башкина О. А. Эволюция диагностики герпесвирусных инфекций: сравнительный анализ традиционных и инновационных подходов // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 4. С. 6–17. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-6-17>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

**EVOLUTION OF DIAGNOSTICS OF HERPES VIRUS INFECTIONS:  
COMPARATIVE ANALYSIS OF TRADITIONAL AND INNOVATIVE APPROACHES**

**Ekaterina B. Kasymova, Olga A. Bashkina**  
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

*Abstract.* Current challenges in the diagnosis of herpesvirus infections require a rethinking of existing approaches and the implementation of innovative solutions. This study provides a comprehensive analysis of the evolution of diagnostic methods, from traditional serological tests to advanced molecular technologies. The main focus is on a critical assessment of the effectiveness of various diagnostic methods based on a systematic review of scientific publications from 2013–2023 from the PubMed, Scopus, and eLibrary databases. The results of the study indicate

significant progress in the field of laboratory diagnostics of herpesviruses. Next-generation multiplex polymerase chain reaction systems demonstrate an optimal combination of high sensitivity (95–98 %) and analysis speed (up to 2 hours), making them the preferred choice for routine practice. Of particular interest are promising isothermal amplification methods (loop-mediated isothermal amplification and recombinase polymerase amplification), which, despite the need for additional validation, open up new possibilities for rapid diagnostics in resource-limited settings. The revolutionary potential of next-generation sequencing technologies and clustered regularly interspaced short palindromic repeat-based systems, which provide unprecedented accuracy in identifying resistant strains and rare genetic variants, is particularly noteworthy. However, their widespread adoption is currently constrained by economic factors. This paper substantiates the need to develop differentiated diagnostic algorithms that combine accessible screening methods with high-precision technologies for complex cases, as well as to achieve international consensus on standardizing diagnostic protocols.

**Key words:** herpesvirus infections, laboratory diagnostics, molecular methods, polymerase chain reaction, sequencing, CRISPR-systems (clustered regularly interspaced short palindromic repeat)

**For citation:** Kasymova E. B., Bashkina O. A. Evolution of diagnostics of herpesvirus infections: a comparative analysis of traditional and innovative approaches. *Astrakhan Medical Journal*. 2025; 20 (4): 6–17. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-6-17> (In Russ.).

**Введение.** Семейство *Herpesviridae* представляет собой обширную группу ДНК-содержащих вирусов, включающую в себя восемь патогенных для человека видов, которые способны вызывать широкий спектр заболеваний – от кожных проявлений до жизнеугрожающих состояний, таких как энцефалиты, онкологические процессы и тяжелые оппортунистические инфекции у иммунокомпрометированных пациентов [1–3]. Диагностика герпесвирусных инфекций осложняется рядом факторов [4, 5], включая способность вирусов к персистенции и латентному существованию в организме, частые случаи реактивации, а также существование перекрестно-реагирующих антигенов среди различных представителей семейства [6–8]. Современные методы диагностики, несмотря на значительный прогресс в области молекулярной биологии и вирусологии, продолжают сталкиваться с существенными ограничениями, что обуславливает необходимость разработки новых, более эффективных подходов к выявлению этих патогенов [1, 3, 9].

Традиционные серологические методы, основанные на обнаружении специфических антител классов иммуноглобулина М (IgM) и иммуноглобулина G (IgG), остаются широко используемыми в клинической практике, но обладают рядом существенных недостатков, главным из которых является невозможность надежно дифференцировать острую, латентную и реактивированную формы инфекции [10–12]. Перекрестная реактивность между антигенами различных герпесвирусов, например, между вирусом простого герпеса 1 типа (HSV-1, Human alphaherpesvirus 1) и вирусом простого герпеса 2 типа (HSV-2, Human alphaherpesvirus 2) или между вирусом герпеса человека 6 типа (HHV-6, Human betaherpesvirus 6) и вирусом герпеса человека 7 типа (HHV-7, Human betaherpesvirus 7), часто приводит к ложноположительным результатам, осложняя интерпретацию данных [13–15]. Кроме того, у пациентов с иммунодефицитными состояниями (вирус иммунодефицита человека, онкологические больные, реципиенты трансплантатов) серологическая диагностика становится особенно проблематичной из-за отсутствия или слабого антительного ответа, что требует применения альтернативных методов исследования [16–19].

Культуральные методы, традиционно считающиеся «золотым стандартом» диагностики герпесвирусных инфекций, постепенно утрачивают значение в клинической практике. Основными ограничениями этого подхода являются значительная продолжительность анализа (от 3–5 дней для вируса простого герпеса до 14–21 дня для вируса ветряной оспы и цитомегаловируса), необходимость поддержания специализированных клеточных линий (включая линии фибробластов MRC-5 или Vero для выделения вируса простого герпеса, а также человеческие диплоидные фибробласты для культивирования цитомегаловируса) [20–22] и строгие требования к условиям транспортировки клинического материала, которые включают в себя поддержание температурного режима и минимального времени доставки в лабораторию.

Чувствительность метода резко снижается (до 40–60 % по сравнению с полимеразной цепной реакцией (ПЦР)) при исследовании образцов с низкой вирусной нагрузкой ( $<10^3$  копий/мл), что особенно актуально для диагностики латентных и хронических форм инфекции [8, 23]. Отдельные представители семейства *Herpesviridae*, такие как вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) и вирус Эпштейна – Барр (EBV, Human gammaherpesvirus 4), демонстрируют крайне низкую эффективность культивирования *in vitro* (менее 20 % успешных выделений), что существенно ограничивает применение метода в их рутинной диагностике [24, 25].

Современные исследования демонстрируют, что даже для «культивируемых» герпесвирусов (вируса простого герпеса 1 типа, вируса простого герпеса 2 типа и вируса ветряной оспы / опоясывающего лишая) традиционный культуральный метод показывает ограниченную чувствительность в диапазоне 70–85 % при сравнении с высокочувствительными молекулярно-генетическими методами, такими как ПЦР в реальном времени. Эти ограничения, наряду с высокой себестоимостью и трудоемкостью культуральных исследований, обусловили их постепенное вытеснение из клинической практики, сохраняя значение для научных исследований и фенотипического тестирования чувствительности к противовирусным препаратам.

Молекулярно-генетические методы, в частности ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ), в настоящее время рассматриваются как золотой стандарт диагностики герпесвирусных инфекций благодаря высокой чувствительности и специфичности [26–30]. Однако и эти методы не лишены недостатков, включая возможность получения ложноположительных результатов из-за контаминации образцов, а также ложноотрицательных результатов вследствие присутствия ингибиторов ПЦР в биологическом материале [31–33]. Существенной проблемой остается отсутствие стандартизированных пороговых значений вирусной нагрузки для разных типов клинического материала и различных представителей герпесвирусов, что затрудняет сравнение результатов между лабораториями [34]. Ограниченные возможности одновременного выявления нескольких патогенов в рамках одного анализа также снижают эффективность традиционных методов ПЦР в условиях, когда требуется комплексная диагностика [34, 35].

В последние годы значительные усилия исследователей направлены на разработку новых диагностических систем, способных преодолеть ограничения существующих методов. Особое внимание уделяется созданию мультиплексных тест-систем, позволяющих одновременно детектировать несколько возбудителей в одном образце биологического материала [35, 36]. Коммерчески доступные мультиплексные диагностические системы, такие как панель FilmArray® Meningitis / Encephalitis (BioFire Diagnostics, США), обеспечивающие одновременную детекцию вируса простого герпеса 1 типа (HSV-1), вируса простого герпеса 2 типа (HSV-2), вируса ветряной оспы (VZV), цитомегаловируса (CMV), вируса Эпштейна-Барр (EBV) и вируса герпеса человека 6 типа (HHV-6), демонстрируют высокую диагностическую эффективность при выявлении нейроинфекций. Данная технология позволяет сократить время анализа до 1–2 ч при сохранении высокой аналитической чувствительности (более 95 % для большинства целевых патогенов) и специфичности (98–99 %), что существенно превосходит традиционные методы диагностики [37–42].

Другим примером современных диагностических решений является мультиплексная система ПЦР Allplex™ HSV-1/2/VZV Assay (Seegene, Корея), позволяющая проводить одновременную дифференциальную диагностику трех клинически значимых герпесвирусов: вируса простого герпеса 1 типа (HSV-1), вируса простого герпеса 2 типа (HSV-2) и вируса ветряной оспы (VZV) в рамках единого теста [43–45]. Однако, несмотря на такие очевидные преимущества, как высокая чувствительность (95–98 %), специфичность (98–99 %) и быстрота получения результатов (2–3 ч), широкое внедрение подобных молекулярно-генетических технологий в клиническую практику сталкивается с существенными ограничениями. Основными барьерами являются высокая стоимость расходных материалов (в 3–5 раз превышающая затраты на традиционные методы), необходимость использования специализированного оборудования для амплификации и детекции, а также высокие требования к подготовке персонала, что ограничивает доступность этих методов для лабораторий с ограниченными ресурсами и бюджетом [44, 46]. Согласно данным последних исследований, лишь около 15–20 % диагностических лабораторий в развивающихся странах имеют возможность регулярно применять подобные высокотехнологичные методы, тогда как в развитых странах этот показатель достигает 60–70 % [46].

Перспективным направлением представляется разработка диагностических систем на основе изотермальной амплификации нуклеиновых кислот, таких как петлевая изотермическая амплификация (LAMP, Loop-mediated isothermal amplification) и амплификация с рекомбиназной полимеразой (RPA, Recombinase polymerase amplification), которые не требуют сложного термощиклирующего оборудования и могут быть адаптированы для использования в «полевых» условиях [47–50]. Метод петлевой изотермической амплификации (LAMP) успешно применяется для детекции цитомегаловируса (CMV, Cytomegalovirus) в моче и крови, демонстрируя сравнимую с ПЦР чувствительность при значительно меньшей стоимости анализа. Тест-системы на основе амплификации с рекомбиназной полимеразой (RPA), разрабатываемые компанией TwistDx (Великобритания) для выявления вируса простого герпеса (HSV, Herpes Simplex Virus), демонстрируют возможность получения надежных

результатов в ультракороткие сроки (15–30 мин), что особенно ценно для экстренной клинической диагностики, включая случаи неонатального герпеса и энцефалита герпетической этиологии. Однако эти методы пока недостаточно валидированы по сравнению с традиционной ПЦР, а также подвержены риску неспецифической амплификации, что требует дальнейшего совершенствования протоколов [48, 50].

Микрочиповые технологии представляют собой еще один перспективный подход к комплексной диагностике герпесвирусных инфекций. Системы типа Clart® Herpesviridae (Genomica, Испания) позволяют не только выявлять восемь основных герпесвирусов человека, но и определять мутации, ассоциированные с резистентностью к противовирусным препаратам, например, мутации в гене тимидинкиназы вируса простого герпеса, обуславливающие устойчивость к ацикловиру [51, 52]. Разработанная в Калифорнийском университете система ViroChip, использующая технологию гибридизации с вирус-специфическими зондами, продемонстрировала высокую эффективность в обнаружении как известных, так и новых генетических вариантов герпесвирусов. Основными ограничениями этих методов остаются сложность интерпретации результатов и высокая стоимость анализа, что пока препятствует их широкому внедрению в клиническую практику [53].

Методы секвенирования нового поколения (NGS, Next-Generation Sequencing) открывают принципиально новые возможности в диагностике герпесвирусных инфекций, позволяя не только идентифицировать возбудителя, но и получать полную информацию о его геномных особенностях [54, 55]. Данный метод представляет особую ценность для обнаружения редких и рекомбинантных штаммов, диагностики смешанных инфекций (например, одновременного присутствия вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса у реципиентов трансплантатов), а также для определения мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью.

Коммерческие тест-системы нового поколения, в частности HerpesSelect® (Focus Diagnostics, США), обеспечивают высокоточный комплексный анализ герпесвирусных инфекций [56–58]. Методика основана на иммуноферментном анализе с рекомбинантными антигенами gG-1 и gG-2, что позволяет достичь чувствительности 97–99 % и специфичности 96–98 %, исключая перекрестные реакции с другими герпесвирусами.

Метод направленного секвенирования генетического материала герпесвирусов с использованием системы Illumina MiSeq (Illumina, США) демонстрирует возможность обнаружения крайне низких концентраций вирусной ДНК с высокой степенью точности [59]. Тем не менее реализация данной методики в рутинной диагностике сталкивается с существенными ограничениями, включая финансовую затратность, технологическую сложность преаналитического этапа и отсутствие унифицированных алгоритмов интерпретации результатов.

Совершенно новое направление в диагностике герпесвирусных инфекций связано с применением CRISPR-ассоциированных систем (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats associated proteins) [60].

Современные CRISPR-технологии SHERLOCK (Specific High-sensitivity Enzymatic Reporter unLOCKing) и DETECTR (DNA Endonuclease Targeted CRISPR Trans Reporter) обеспечивают ультравысокое обнаружение герпесвирусов с пределом детекции до 1–2 копий вирусного генома/мкл. Коммерческие тест-системы на основе этих технологий разрабатываются компаниями Sherlock Biosciences (США) и Mammoth Biosciences (США). Технология SHERLOCK основана на Cas13a-опосредованном гидролизе РНК-репортеров в сочетании с изотермической RPA-амплификацией (Recombinase Polymerase Amplification, RPA), позволяя проводить визуальную детекцию по изменению флуоресценции или колориметрии.

В свою очередь, система DETECTR использует Cas12a-зависимую активацию при связывании с ДНК-мишенью и может работать как с ПЦР, так и с петлевой изотермической амплификацией (LAMP-амплификацией), обеспечивая считывание результатов с помощью простых тест-полосок. Обе методики демонстрируют высокие показатели чувствительности (95–99 % для вируса простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна – Барр) и специфичности (98–99,8 %) при времени анализа 15–40 мин и стоимости в 3–5 раз ниже по сравнению с количественной ПЦР в реальном времени, что открывает новые возможности для экспресс-диагностики в клинической практике [60–62].

Помимо технологических аспектов, важной проблемой остается отсутствие унифицированных алгоритмов диагностики герпесвирусных инфекций для различных клинических ситуаций. Особую сложность представляет диагностика неврологических осложнений, таких как герпетический энцефалит, где задержка в назначении специфической терапии существенно ухудшает прогноз. Не менее

актуальной является проблема диагностики герпесвирусных инфекций у пациентов с иммунодефицитами, где стандартные серологические методы часто оказываются неинформативными, а интерпретация результатов полимеразной цепной реакции требует особого подхода с учетом иммунного статуса пациента.

Перспективы совершенствования диагностики герпесвирусных инфекций связаны с разработкой комплексных подходов, сочетающих преимущества различных методов. Оптимальным представляется создание многоуровневых алгоритмов, где скрининговые методы (например, мультиплексные системы ПЦР) будут сочетаться с подтверждающими тестами (секвенирование, CRISPR-ассоциированные системы) для сложных диагностических случаев. Особое внимание должно уделяться стандартизации методов количественного определения вирусной нагрузки, разработке международных стандартов для калибровки тест-систем, а также созданию руководств по интерпретации результатов с учетом клинического контекста.

Экономические аспекты внедрения новых диагностических технологий остаются серьезным вызовом для систем здравоохранения. Снижение стоимости анализа за счет автоматизации процессов, разработки более дешевых реагентов и создания упрощенных версий оборудования будет способствовать более широкому распространению передовых методов диагностики. Параллельно необходимо развивать системы внешней оценки качества лабораторных исследований, что особенно важно в условиях появления множества коммерческих тест-систем с различными характеристиками.

**Заключение.** Современная диагностика герпесвирусных инфекций находится на этапе активного развития, когда традиционные методы постепенно дополняются и заменяются новыми, более точными и эффективными технологиями. Дальнейший прогресс в этой области будет зависеть от успехов в разработке стандартизированных мультиплексных систем, совершенствовании методов изотермальной амплификации, внедрении технологий секвенирования нового поколения и CRISPR-ассоциированных систем в рутинную практику.

Не менее важным является решение организационных вопросов, связанных с созданием унифицированных алгоритмов диагностики, подготовкой квалифицированных кадров и обеспечением экономической доступности современных методов исследования для различных категорий пациентов.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of information.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMUE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMUE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список источников

1. Carneiro V. C. S., Pereira J. G., de Paula V. S. Family Herpesviridae and neuroinfections: current status and research in progress // *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2022. Vol. 117. P. 200–220. doi: 10.1590/0074-02760220200.
2. Roizman B., Baines J. The diversity and unity of Herpesviridae // *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 1991. Vol. 14, no. 2. P. 63–79. doi: 10.1016/0147-9571(91)90122-t.
3. Gatherer D., Depledge D. P., Hartley C. A., Moriah L. S., Paola K. V., Mária Benkő, Curtis R. B., Neil A. B., Akbar D., Andor D., Ursula A. G., Naoki I., Keith W. J., Rajeev K., Vincent L., Peter N., Francesco C. O., Richard J. O., Philip E. P., Schmid D. S., Spatz S. J., Stewart J. P., Trimpert J., Waltzek T. B., Davison A. J. ICTV Virus Taxonomy Profile: Herpesviridae 2021 // *Journal of General Virology*. 2021. Vol. 102, no. 10. P. 163–167. doi: 10.1099/jgv.0.001673
4. James C., Harfouche M., Welton N. J., Turner K. M., Abu-Raddad L. J., Gottlieb S. L., Looker K. J. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016 // *Bulletin of the World Health Organization*. 2020. Vol. 98, no. 5. P. 315–329. doi:10.2471/BLT.19.237149.

5. Касымова Е. Б., Башкина О. А., Галимзянов Х. М., Зулъкарнеев Р. Ш. Динамика герпесвирусных инфекций у детей Астраханской области по данным ПЦР-диагностики // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7, № 2. С. 116–119.
6. Ho D. Y., Enriquez K., Multani A. Herpesvirus Infections Potentiated by Biologics // *Infectious Disease Clinics of North America*. 2020. Vol. 34, no. 2. P. 311–339. doi: 10.1016/j.idc.2020.02.006.
7. Шамгунова Б. А., Демидов А. А., Заклякова Л. В., Горбунова О. Е., Касымова Е. Б., Завьялова И. Н. Лекарственно-индуцированная реакция гиперчувствительности (DRESS-синдром), ассоциированная с реактивацией герпесвирусной инфекции (клиническое наблюдение) // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 4. С. 169. doi: 10.17513/spno.30054.
8. Zong Y., Kamoi K., Miyagaki M., Zhang J., Yang M., Zou Y., Ohno-Matsui K. Applications of Biological Therapy for Latent Infections: Benefits and Risks // *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, no. 17. P. 84–91. doi: 10.3390/ijms25179184.
9. Auwaerter P. G. Recent advances in the understanding of infectious mononucleosis: are prospects improved for treatment or control? // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2006. Vol. 4, no. 6. P. 1039–1049. doi: 10.1586/14787210.4.6.1039.
10. García-Bermejo I., de Ory-Manchón F. Diagnóstico serológico de las infecciones congénitas y algoritmos para mejorar la eficacia diagnóstica [Serological diagnosis of congenital infections and algorithms to improve diagnostic efficacy] // *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015. P. 20–26. doi: 10.1016/S0213-005X(15)30011-2.
11. Solomon A. R. New diagnostic tests for herpes simplex and varicella zoster infections // *J Am Acad Dermatol*. 1988. Vol. 18, 1 Pt 2. P. 218–221. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70032-8.
12. Wald A., Ashley-Morrow R. Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection // *Clin Infect Dis*. 2002. Vol. 35. P. 173–182. doi: 10.1086/342104.
13. Balachandran N., Oba D. E., Hutt-Fletcher L. M. Antigenic cross-reactions among herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus // *J Virol*. 1987. Vol. 61, no. 4. P. 1125–1135. doi: 10.1128/JVI.61.4.1125-1135.1987.
14. Caselli E., Di Luca D. Molecular biology and clinical associations of Roseoloviruses human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 // *New Microbiol*. 2007. Vol. 30, no. 3. P. 173–187.
15. Kühn J. E., Klaffke K., Munk K., Braun R. W. HSV-1 gB and VZV gp-II crossreactive antibodies in human sera // *Arch Virol*. 1990. Vol. 112. P. 203–213. doi: 10.1007/BF01323165.
16. Marcos M. A., Alvarez-Martínez M. J., Niubó J., Pumarola T. Infecciones en el paciente inmunodeprimido [Infections in immunosuppressed patients] // *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008. 26 Suppl 9. P. 58–65. doi: 10.1016/s0213-005x(08)76542-x.
17. Spausta G., Ciarkowska J., Wiczkowski A., Adamek B. Pierwotniaki oportunistyczne--problem u chorych z obnizona odpornością [Opportunistic protozoa--the problem in immunodeficient patients] // *Pol Merkur Lekarski*. 2005. Vol. 18, no. 105. P. 339–341.
18. Scampoli P., Di Martino G., Cedrone F., Odio C., Giovanni P., Romano F., Staniscia T. The Burden of Herpes Zoster on Hospital Admissions: A Retrospective Analysis in the Years of 2015-2021 from the Abruzzo Region, Italy // *Vaccines (Basel)*. 2024. Vol. 12, no. 5. P. 462. doi: 10.3390/vaccines12050462.
19. Miller C. S., Redding S. W. Diagnosis and management of orofacial herpes simplex virus infections // *Dent Clin North Am*. 1992. Vol. 36, no. 4. P. 879–895.
20. Tuddenham S., Hamill M. M., Ghanem K. G. Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review // *JAMA*. 2022. Vol. 327, no. 2. P. 161–172. doi: 10.1001/jama.2021.23487.
21. Tierney W. M., Vicino I. A., Sun S. Y., Chiu W., Engel E. A., Taylor M. P., Hogue I. B. Methods and Applications of Campenot Trichamber Neuronal Cultures for the Study of Neuroinvasive Viruses // *Methods Mol Biol*. 2022. Vol. 2431. P. 181–206. doi:10.1007/978-1-0716-1990-2\_9.
22. Linz B., Muchohi S., Barton N. R. Herpes B Virus: Occupational Exposures and Diagnostics // *Clin Lab Med*. 2025. Vol. 45, no. 1. P. 63–71. doi: 10.1016/j.cll.2024.10.003.
23. Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J. S. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge // *Int J STD AIDS*. 2018. Vol. 29, no. 13. P. 1258–1272. doi:10.1177/0956462418785451.
24. Kates O. S., McDade H., Tinney F. J. Jr., Weeks-Groh S. R. HHV-8-associated diseases in transplantation: A case report and narrative review focused on diagnosis and prevention // *Transpl Infect Dis*. 2024. P. 134–143. doi: 10.1111/tid.14334.
25. Mularoni A., Cona A., Bulati M., Busà R., Miele M., Timoneri F., Bella M., Castelbuono S., Barbera F., Carlo D., Volpe L., Gallo A., Luca A. M., Coniglione G., Todaro F., Barozzi P., Riva G., Pietrosi G., Gruttadauria S., Bertani A., Vitulo P., Fontana A., Cipriani M., Rizzo S., Arcadipane A., Luca A., Mikulska M., Conaldi P. G., Grossi P. A., Luppi M. Serologic screening and molecular surveillance of Kaposi sarcoma herpesvirus/human herpesvirus-8 infections for early recognition and effective treatment of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated inflammatory cytokine syndrome in solid organ transplant recipients // *Am J Transplant*. 2025. Vol. 25, no. 5. P. 1070–1085. doi: 10.1016/j.ajt.2024.11.013.
26. Strick L. B., Wald A. Diagnostics for herpes simplex virus: is PCR the new gold standard? // *Mol Diagn Ther*. 2006. Vol. 10, no. 1. P. 17–28. doi: 10.1007/BF03256439.

27. Shibata D. PCR diagnostics of herpes-virus-group infections // *Ann Med*. 1992. Vol. 24, no. 3. P. 221–224. doi: 10.3109/07853899209147826.
28. Morishima T. Progress in diagnosing herpesvirus infections // *Nagoya J Med Sci*. 1999. Vol. 62. P. 83–97.
29. Engelmann I., Petzold D. R., Kosinska A., Hepkema B. G., Schulz T. F., Heim A. Rapid quantitative PCR assays for the simultaneous detection of herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 6 DNA in blood and other clinical specimens // *J Med Virol*. 2008. Vol. 80, no. 3. P. 467–477. doi: 10.1002/jmv.21095.
30. Vrioni G., Kalogeropoulos C., Gartzonika C., Priavali E., Levidiotou S. Usefulness of Herpes Consensus PCR methodology to routine diagnostic testing for herpesviruses infections in clinical specimens // *Virol J*. 2007. Vol. 4, no. 59. P. 1–4. doi: 10.1186/1743-422X-4-59.
31. Drago L., Lombardi A., De Vecchi E, Giuliani G., Bartolone R., Gismondo M. R. Comparison of nested PCR and real time PCR of Herpesvirus infections of central nervous system in HIV patients // *BMC Infect Dis*. 2004. Vol. 4. P. 55. doi: 10.1186/1471-2334-4-55.
32. Bewersdorf J. P., Koedel U., Patzig M., Dimitriadis K., Paerschke G., Pfister H. W., Klein M. Challenges in HSV encephalitis: normocellular CSF, unremarkable CCT, and atypical MRI findings // *Infection*. 2019. Vol. 47, no. 2. P. 267–273. doi: 10.1007/s15010-018-1257-7.
33. Sundelin T., Bialas J., de Diego J., Hermanowski M., Leibhan H., Ponderand L., Juanola-Falgarona M., Jones T., Rey M., Johnson S., Pareja J., Caspar Y. Evaluation of the QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel, a multiplex PCR platform for the detection of community-acquired meningoencephalitis // *J Clin Microbiol*. 2023. Vol. 61, no. 10. P. 423–426. doi: 10.1128/jcm.00426-23.
34. Luzius T., Jeske S. D., Baer J., Goelnitz U., Protzer U., Wettengel J. M. A Multiplex Polymerase Chain Reaction Assay for the Detection of Herpes Simplex Virus, Cytomegalovirus, and Varicella-Zoster Virus in Cerebrospinal Fluid // *Microorganisms*. 2025. Vol. 13, no. 1. P. 111. doi: 10.3390/microorganisms13010111.
35. H A. N., Gita S., Chawla R., Tandon R. Multiplex PCR for Detection of Herpes Simplex Viruses Type-1 and Type-2, Cytomegalovirus, Varicella-zoster Virus, and Adenovirus in Ocular Viral Infections // *J Ophthalmic Vis Res*. 2021. Vol. 16, no. 1. P. 3–11. doi: 10.18502/jovr.v16i1.8243.
36. Zhang Y., Kimura T., Fujiki K., Sakuma H., Murakami A., Kanai A. Multiplex polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus type 1, type 2, cytomegalovirus, and varicella-zoster virus in ocular viral infections // *Jpn J Ophthalmol*. 2003. Vol. 47, no. 3. P. 260–264. doi: 10.1016/s0021-5155(03)00014-5.
37. Trujillo-Gómez J., Tsokani S., Arango-Ferreira C., Atehortúa-Muñoz S., Jimenez-Villegas M. J., Serrano-Tabares C., Veroniki A. A., Florez I. D. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis // *EClinicalMedicine*. 2022. Vol. 44. P. 101275. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101275.
38. Vaugon E., Mirescu A., Caya C., Yao M., Gore G., Dendukuri N., Papenburg J. Diagnostic accuracy of rapid one-step PCR assays for detection of herpes simplex virus-1 and -2 in cerebrospinal fluid: a systematic review and meta-analysis // *Clin Microbiol Infect*. 2022. Vol. 28, no. 12. P. 1547–1557. doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.004.
39. López N., Cuesta G., Rodríguez-Vega S., Rosas E., Chumbita M., Casals-Pascual C., Morata L., Vergara A., Bodro M., Bosch J., Herrera S., Martínez J. A., Mensa J., Garcia-Vidal C., Ángeles Marcos M., Vila J., Soriano A., Puerta-Alcalde P. Multiplex real-time PCR FilmArray performance in the diagnosis of meningoencephalitis: lights and shadows // *Infection*. 2024. Vol. 52, no. 1. P. 165–172. doi: 10.1007/s15010-023-02076-x.
40. Trujillo-Gómez J., Tsokani S., Arango-Ferreira C., Atehortúa-Muñoz S., Jimenez-Villegas M. J., Serrano-Tabares C., Veroniki A. A., Florez I. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis // *EClinicalMedicine*. 2022. Vol. 44. P. 101275. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101275.
41. Tansarli G. S., Chapin K. C. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis // *Clin Microbiol Infect*. 2020. Vol. 26, no. 3. P. 281–290. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.016.
42. Lee S. H., Chen S. Y., Chien J. Y., Lee T. F., Chen J. M., Hsueh P. R. Usefulness of the FilmArray meningitis/encephalitis (M/E) panel for the diagnosis of infectious meningitis and encephalitis in Taiwan // *J Microbiol Immunol Infect*. 2019. Vol. 52, no. 5. P. 760–768. doi: 10.1016/j.jmii.2019.04.005.
43. Slinger R., Amrud K., Sant N., Ramotar K., Desjardins M. A comparison of the Quidel Solana HSV 1 + 2/VZV Assay, the Focus Diagnostics Simplexa HSV 1-2 Direct Assay and the Luminex Aries HSV 1-2 Assay for detection of herpes simplex virus 1 and 2 from swab specimens // *J Clin Virol*. 2019. Vol. 113. P. 35–38. doi: 10.1016/j.jcv.2019.03.002.
44. Peri A. M., Harris P. N. A., Paterson D. L. Culture-independent detection systems for bloodstream infection // *Clin Microbiol Infect*. 2022. Vol. 28, no. 2. P. 195–201. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.039.
45. Grange P. A., Jary A., Isnard C., Burrel S., Boutolleau D., Touati A., Bébéar C., Saule J., Martinet P., Robert J. L., Moulene D., Vermersch-Langlin A., Benhaddou N., Janier M., Dupin N. Use of a Multiplex PCR Assay To Assess the Presence of *Treponema pallidum* in Mucocutaneous Ulcerations in Patients with Suspected Syphilis // *J Clin Microbiol*. 2021. Vol. 59, no. 2. P. 1994–2000. doi: 10.1128/JCM.01994-20.

46. Xu J. H., Cui Y. B., Wang L. J., Nan H. J., Yang P. Y., Bai Y. L., Shi M. Y. Pathogen detection by targeted next-generation sequencing test in adult hematological malignancies patients with suspected infections // *Front Med (Lausanne)*. 2024. Vol. 11. P. 1443596. doi: 10.3389/fmed.2024.1443596.
47. Dhama K., Karthik K., Chakraborty S., Tiwari R., Kapoor S., Kumar A., Thomas P. Loop-mediated isothermal amplification of DNA (LAMP): a new diagnostic tool lights the world of diagnosis of animal and human pathogens: a review // *Pak J Biol Sci*. 2014. Vol. 17, no. 2. P. 151–166. doi:10.3923/pjbs.2014.151.166.
48. Wong Y. P., Othman S., Lau Y. L., Radu S., Chee H. Y. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a versatile technique for detection of micro-organisms // *J Appl Microbiol*. 2018. Vol. 124, no. 3. P. 626–643. doi: 10.1111/jam.13647.
49. Tan M., Liao C., Liang L., Yi X., Zhou Z., Wei G. Recent advances in recombinase polymerase amplification: Principle, advantages, disadvantages and applications // *Front Cell Infect Microbiol*. 2022. Vol. 12. P. 1019071. doi: 10.3389/fcimb.2022.1019071.
50. Munawar M. A. Critical insight into recombinase polymerase amplification technology // *Expert Rev Mol Diagn*. 2022. Vol. 22, no. 7. P. 725–737. doi: 10.1080/14737159.2022.2109964.
51. Ferreira J. E., Ferreira S. C., Almeida-Neto C., Nishiya A. S., Alencar C. S., Gouveia G. R., Caiaffa-Filho H., Gomes H., Santos R. T. M., Witkin S. S., Mendrone-Junior A., Sabino E. C. Molecular characterization of viruses associated with encephalitis in São Paulo, Brazil // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, no. 1. P. 209993. doi: 10.1371/journal.pone.0209993.
52. Debaugnies F., Busson L., Ferster A., Lewalle P., Azzi N., Aoun M., Verhaegen G., Mahadeb B., Marchin J., Vandenberg O., Hallin M. Detection of Herpesviridae in whole blood by multiplex PCR DNA-based microarray analysis after hematopoietic stem cell transplantation // *J Clin Microbiol*. 2014. Vol. 52, no. 7. P. 2552–2556. doi: 10.1128/jcm.00061-14.
53. Chen E. C., Miller S. A., DeRisi J. L., Chiu C. Y. Using a pan-viral microarray assay (Virochip) to screen clinical samples for viral pathogens // *J Vis Exp*. 2011. Vol. 50. P. 2536. doi: 10.3791/2536.
54. Surrey L. F., Oakley F. D., Merker J. D., Long T., Vasalos P., Moncur J. T., Kim A. Next-Generation Sequencing (NGS) Methods Show Superior or Equivalent Performance to Non-NGS Methods on BRAF, EGFR, and KRAS Proficiency Testing Samples // *Arch Pathol Lab Med*. 2019. Vol. 143, no. 8. P. 980–984. doi: 10.5858/arpa.2018-0394-CP.
55. Moncur J. T., Bartley A. N., Bridge J. A., Kamel-Reid S., Lazar A. J., Lindeman N. L., Long T. A., Merker J. D., Rai A. J., Rimm D. L., Rothberg P. G., Vasalos P., Kim A. S. Performance Comparison of Different Analytic Methods in Proficiency Testing for Mutations in the BRAF, EGFR, and KRAS Genes: A Study of the College of American Pathologists Molecular Oncology Committee // *Arch Pathol Lab Med*. 2019. Vol. 143, no. 10. P. 1203–1211. doi: 10.5858/arpa.2018-0396-CP.
56. Hogrefe W., Su X., Song J., Ashley R., Kong L. Detection of herpes simplex virus type 2-specific immunoglobulin G antibodies in African sera by using recombinant gG2, Western blotting, and gG2 inhibition // *J Clin Microbiol*. 2002. Vol. 40, no. 10. P. 3635–3640. doi: 10.1128/JCM.40.10.3635-3640.2002.
57. Delany-Moretwe S., Jentsch U., Weiss H., Moyes J., Ashley-Morrow R., Stevens W., Mayaud P. Comparison of focus HerpesSelect and Kalon HSV-2 gG2 ELISA serological assays to detect herpes simplex virus type 2 antibodies in a South African population // *Sex Transm Infect*. 2010. Vol. 86, no. 1. P. 46–50. doi: 10.1136/sti.2009.036541.
58. Nascimento M. C., Ferreira S., Sabino E., Hamilton I., Parry J., Pannuti C. S., Mayaud P. Performance of the HerpeSelect (Focus) and Kalon enzyme-linked immunosorbent assays for detection of antibodies against herpes simplex virus type 2 by use of monoclonal antibody-blocking enzyme immunoassay and clinicovirological reference standards in Brazil // *J Clin Microbiol*. 2007. Vol. 45, no. 7. P. 2309–2311. doi: 10.1128/JCM.00144-07.
59. Ravi R. K., Walton K., Khosroheidari M. MiSeq: A Next Generation Sequencing Platform for Genomic Analysis // *Methods Mol Biol*. 2018. Vol. 1706. P. 223–232. doi: 10.1007/978-1-4939-7471-9\_12.
60. Gootenberg J. S., Abudayyeh O. O., Lee J. W., Essletzbichler P., Dy A. J., Joung J., Verdine V., Donghia N., Daringer N. M., Freije C. A., Myhrvold C., Bhattacharyya R. P., Livny J., Regev A., Koonin E. V., Hung D. T., Sabeti P. C., Collins J. J., Zhang F. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2 // *Science*. 2017. Vol. 356, no. 6336. P. 438–442. doi: 10.1126/science.aam9321.
61. Chen J. S., Ma E., Harrington L. B., Costa M., Tian X., Palefsky J. M., Doudna J. A. CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity // *Science*. 2018. Vol. 360, no. 6387. P. 436–439. doi: 10.1126/science.aar6245.
62. Xu Q., Zhang Y., Sadigh Y., Tang N., Chai J., Cheng Z., Gao Y., Qin A., Shen Z., Yao Y., Nair V. Specific and Sensitive Visual Proviral DNA Detection of Major Pathogenic Avian Leukosis Virus Subgroups Using CRISPR-Associated Nuclease Cas13a // *Viruses*. 2024. Vol. 16, no. 7. P. 1168. doi: 10.3390/v16071168.

## References

1. Carneiro V. C. S., Pereira J. G., de Paula V. S. Family Herpesviridae and neuroinfections: current status and research in progress. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2022; 117: 200–220. doi: 10.1590/0074-02760220200.

2. Roizman B., Baines J. The diversity and unity of Herpesviridae. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 1991; 14 (2): 63–79. doi: 10.1016/0147-9571(91)90122-t.
3. Gatherer D., Depledge D. P., Hartley C. A., Moriah L. S., Paola K. V., Mária Benkő, Curtis R. B., Neil A. B., Akbar D., Andor D., Ursula A. G., Naoki I., Keith W. J., Rajeev K., Vincent L., Peter N., Francesco C. O., Richard J. O., Philip E. P., Schmid D. S., Spatz S. J., Stewart J. P., Trimpert J., Waltzek T. B., Davison A. J. ICTV Virus Taxonomy Profile: Herpesviridae 2021. *J Gen Virol*. 2021; 102 (10): 163–167. doi: 10.1099/jgv.0.001673.
4. James C., Harfouche M., Welton N. J., Turner K. M., Abu-Raddad L. J., Gottlieb S. L., Looker K. J. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2020; 98 (5): 315–329. doi:10.2471/BLT.19.237149.
5. Kasymova E. B., Bashkina O. A., Galimzyanov H. M., Zulkarneev R. Sh. Dynamics of herpesvirus infections in children of the Astrakhan region according to PCR diagnostics. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2012; 7 (2): 116–119 (In Russ.).
6. Ho D. Y., Enriquez K., Multani A. Herpesvirus Infections Potentiated by Biologics. *Infect Dis Clin North Am*. 2020; 34 (2): 311–339. doi: 10.1016/j.idc.2020.02.006.
7. Shamgunova B. A., Demidov A. A., Zaklyakova L. V., Gorbunova O. E., Kasymova E. B., Zavyalova I. N. Drug-induced hypersensitivity reaction (DRESS syndrome) associated with reactivation of herpesvirus infection (clinical observation). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2020; 4: 169. doi: 10.17513/spno.30054 (In Russ.).
8. Zong Y., Kamoi K., Miyagaki M., Zhang J., Yang M., Zou Y., Ohno-Matsui K. Applications of Biological Therapy for Latent Infections: Benefits and Risks. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (17): 84–91. doi: 10.3390/ijms25179184.
9. Auwaerter P. G. Recent advances in the understanding of infectious mononucleosis: are prospects improved for treatment or control? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006; 4 (6): 1039–1049. doi: 10.1586/14787210.4.6.1039.
10. García-Bermejo I., de Ory-Manchón F. Diagnóstico serológico de las infecciones congénitas y algoritmos para mejorar la eficacia diagnóstica [Serological diagnosis of congenital infections and algorithms to improve diagnostic efficacy]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 20–26. doi: 10.1016/S0213-005X(15)30011-2.
11. Solomon A. R. New diagnostic tests for herpes simplex and varicella zoster infections. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 18 (1) Pt 2: 218–221. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70032-8.
12. Wald A., Ashley-Morrow R. Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 173–182. doi: 10.1086/342104.
13. Balachandran N., Oba D. E., Hutt-Fletcher L. M. Antigenic cross-reactions among herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus. *J Virol*. 1987; 61 (4): 1125–1135. doi: 10.1128/JVI.61.4.1125-1135.1987.
14. Caselli E., Di Luca D. Molecular biology and clinical associations of Roseoloviruses human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7. *New Microbiol*. 2007; 30 (3): 173–187.
15. Kühn J. E., Klaffke K., Munk K., Braun R. W. HSV-1 gB and VZV gp-II crossreactive antibodies in human sera. *Arch Virol*. 1990; 112: 203–213. doi: 10.1007/BF01323165.
16. Marcos M. A., Alvarez-Martínez M. J., Niubó J., Pumarola T. Infecciones en el paciente inmunodeprimido [Infections in immunosuppressed patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26 Suppl 9: 58–65. doi: 10.1016/s0213-005x(08)76542-x.
17. Spausta G., Ciarkowska J., Wiczkowski A., Adamek B. Pierwotniaki oportunistyczne--problem u chorych z obnizona odpornością [Opportunistic protozoa--the problem in immunodeficient patients]. *Pol Merkur Lekarski*. 2005; 18 (105): 339–341.
18. Scampoli P., Di Martino G., Cedrone F., Odio C., Giovanni P., Romano F., Staniscia T. The Burden of Herpes Zoster on Hospital Admissions: A Retrospective Analysis in the Years of 2015-2021 from the Abruzzo Region, Italy. *Vaccines (Basel)*. 2024; 12 (5): 462. doi: 10.3390/vaccines12050462.
19. Miller C. S., Redding S. W. Diagnosis and management of orofacial herpes simplex virus infections. *Dent Clin North Am*. 1992; 36 (4): 879–895.
20. Tuddenham S., Hamill M. M., Ghanem K. G. Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review. *JAMA*. 2022; 327 (2): 161–172. doi: 10.1001/jama.2021.23487.
21. Tierney W. M., Vicino I. A., Sun S. Y., Chiu W., Engel E. A., Taylor M. P., Hogue I. B. Methods and Applications of Campenot Trichamber Neuronal Cultures for the Study of Neuroinvasive Viruses. *Methods Mol Biol*. 2022; 2431: 181–206. doi:10.1007/978-1-0716-1990-2\_9.
22. Linz B., Muchohi S., Barton N. R. Herpes B Virus: Occupational Exposures and Diagnostics. *Clin Lab Med*. 2025; 45 (1): 63–71. doi: 10.1016/j.cll.2024.10.003.
23. Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J. S. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018; 29 (13): 1258–1272. doi:10.1177/0956462418785451.
24. Kates O. S., McDade H., Tinney F. J. Jr., Weeks-Groh S. R. HHV-8-associated diseases in transplantation: A case report and narrative review focused on diagnosis and prevention. *Transpl Infect Dis*. 2024; 134–143. doi: 10.1111/tid.14334
25. Mularoni A., Cona A., Bulati M., Busà R., Miele M., Timoneri F., Bella M., Castelbuono S., Barbera F., Carlo D., Volpe L., Gallo A., Luca A. M., Coniglione G., Todaro F., Barozzi P., Riva G., Pietrosi G.,

- Gruttadauria S., Bertani A., Vitulo P., Fontana A., Cipriani M., Rizzo S., Arcadipane A., Luca A., Mikulska M., Conaldi P. G., Grossi P. A., Luppi M. Serologic screening and molecular surveillance of Kaposi sarcoma herpesvirus/human herpesvirus-8 infections for early recognition and effective treatment of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated inflammatory cytokine syndrome in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2025; 25 (5): 1070–1085. doi: 10.1016/j.ajt.2024.11.013.
26. Strick L. B., Wald A. Diagnostics for herpes simplex virus: is PCR the new gold standard? *Mol Diagn Ther.* 2006; 10 (1): 17–28. doi: 10.1007/BF03256439.
27. Shibata D. PCR diagnostics of herpes-virus-group infections. *Ann Med.* 1992; 24 (3): 221–224. doi: 10.3109/07853899209147826.
28. Morishima T. Progress in diagnosing herpesvirus infections. *Nagoya J Med Sci.* 1999; 62: 83–97.
29. Engelmann I., Petzold D. R., Kosinska A., Hepkema B. G., Schulz T. F., Heim A. Rapid quantitative PCR assays for the simultaneous detection of herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 6 DNA in blood and other clinical specimens. *J Med Virol.* 2008; 80, (3): 467–477. doi: 10.1002/jmv.21095.
30. Vrioni G., Kalogeropoulos C., Gartzonika C., Priavali E., Levidiotou S. Usefulness of Herpes Consensus PCR methodology to routine diagnostic testing for herpesviruses infections in clinical specimens. *Virol J.* 2007; 4 (59): 1–4. doi: 10.1186/1743-422X-4-59.
31. Drago L., Lombardi A., De Vecchi E., Giuliani G., Bartolone R., Gismondo M. R. Comparison of nested PCR and real time PCR of Herpesvirus infections of central nervous system in HIV patients. *BMC Infect Dis.* 2004; 4: 55. doi: 10.1186/1471-2334-4-55.
32. Bewersdorf J. P., Koedel U., Patzig M., Dimitriadis K., Paerschke G., Pfister H. W., Klein M. Challenges in HSV encephalitis: normocellular CSF, unremarkable CCT, and atypical MRI findings. *Infection.* 2019; 47 (2): 267–273. doi: 10.1007/s15010-018-1257-7.
33. Sundelin T., Bialas J., de Diego J., Hermanowski M., Leibhan H., Ponderand L., Juanola-Falgarona M., Jones T., Rey M., Johnson S., Pareja J., Caspar Y. Evaluation of the QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel, a multiplex PCR platform for the detection of community-acquired meningoencephalitis. *J Clin Microbiol.* 2023; 61 (10): 423–426. doi: 10.1128/jcm.00426-23.
34. Luzius T., Jeske S. D., Baer J., Goelnitz U., Protzer U., Wettengel J. M. A Multiplex Polymerase Chain Reaction Assay for the Detection of Herpes Simplex Virus, Cytomegalovirus, and Varicella-Zoster Virus in Cerebrospinal Fluid. *Microorganisms.* 2025; 13 (1): P. 111. doi: 10.3390/microorganisms13010111.
35. H A. N., Gita S., Chawla R., Tandon R. Multiplex PCR for Detection of Herpes Simplex Viruses Type-1 and Type-2, Cytomegalovirus, Varicella-zoster Virus, and Adenovirus in Ocular Viral Infections. *J Ophthalmic Vis Res.* 2021; 16 (1): 3–11. doi: 10.18502/jovr.v16i1.8243.
36. Zhang Y., Kimura T., Fujiki K., Sakuma H., Murakami A., Kanai A. Multiplex polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus type 1, type 2, cytomegalovirus, and varicella-zoster virus in ocular viral infections. *Jpn J Ophthalmol.* 2003; 47 (3): 260–264. doi: 10.1016/s0021-5155(03)00014-5.
37. Trujillo-Gómez J., Tsokani S., Arango-Ferreira C., Atehortúa-Muñoz S., Jimenez-Villegas M. J., Serrano-Tabares C., Veroniki A. A., Florez I. D. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022; 44: 101275. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101275.
38. Vaugon E., Mircescu A., Caya C., Yao M., Gore G., Dendukuri N., Papenburg J. Diagnostic accuracy of rapid one-step PCR assays for detection of herpes simplex virus-1 and -2 in cerebrospinal fluid: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28 (12): 1547–1557. doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.004.
39. López N., Cuesta G., Rodríguez-Vega S., Rosas E., Chumbita M., Casals-Pascual C., Morata L., Vergara A., Bodro M., Bosch J., Herrera S., Martínez J. A., Mensa J., Garcia-Vidal C., Ángeles Marcos M., Vila J., Soriano A., Puerta-Alcalde P. Multiplex real-time PCR FilmArray performance in the diagnosis of meningoencephalitis: lights and shadows. *Infection.* 2024; 52 (1): 165–172. doi: 10.1007/s15010-023-02076-x.
40. Trujillo-Gómez J., Tsokani S., Arango-Ferreira C., Atehortúa-Muñoz S., Jimenez-Villegas M. J., Serrano-Tabares C., Veroniki A. A., Florez I. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022; 44: 101275. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101275.
41. Tansarli G. S., Chapin K. C. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26 (3): 281–290. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.016.
42. Lee S. H., Chen S. Y., Chien J. Y., Lee T. F., Chen J. M., Hsueh P. R. Usefulness of the FilmArray meningitis/encephalitis (M/E) panel for the diagnosis of infectious meningitis and encephalitis in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019; 52 (5): 760–768. doi: 10.1016/j.jmii.2019.04.005.
43. Slinger R., Amrud K., Sant N., Ramotar K., Desjardins M. A comparison of the Quidel Solana HSV 1 + 2/VZV Assay, the Focus Diagnostics Simplexa HSV 1-2 Direct Assay and the Luminex Aries HSV 1-2 Assay for detection of herpes simplex virus 1 and 2 from swab specimens. *J Clin Virol.* 2019; 113: 35–38. doi: 10.1016/j.jcv.2019.03.002.

44. Peri A. M., Harris P. N. A., Paterson D. L. Culture-independent detection systems for bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28 (2): 195–201. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.039.
45. Grange P. A., Jary A., Isnard C., Burrel S., Boutolleau D., Touati A., Bébéar C., Saule J., Martinet P., Robert J. L., Moulene D., Vermersch-Langlin A., Benhaddou N., Janier M., Dupin N. Use of a Multiplex PCR Assay To Assess the Presence of *Treponema pallidum* in Mucocutaneous Ulcerations in Patients with Suspected Syphilis. *J Clin Microbiol.* 2021; 59 (2): 1994–2000. doi: 10.1128/JCM.01994-20.
46. Xu J. H., Cui Y. B., Wang L. J., Nan H. J., Yang P. Y., Bai Y. L., Shi M. Y. Pathogen detection by targeted next-generation sequencing test in adult hematological malignancies patients with suspected infections. *Front Med (Lausanne).* 2024; 11: 1443596. doi: 10.3389/fmed.2024.1443596.
47. Dhama K., Karthik K., Chakraborty S., Tiwari R., Kapoor S., Kumar A., Thomas P. Loop-mediated isothermal amplification of DNA (LAMP): a new diagnostic tool lights the world of diagnosis of animal and human pathogens: a review. *Pak J Biol Sci.* 2014; 17 (2): 151–166. doi:10.3923/pjbs.2014.151.166.
48. Wong Y. P., Othman S., Lau Y. L., Radu S., Chee H. Y. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a versatile technique for detection of micro-organisms. *J Appl Microbiol.* 2018; 124 (3): 626–643. doi: 10.1111/jam.13647.
49. Tan M., Liao C., Liang L., Yi X., Zhou Z., Wei G. Recent advances in recombinase polymerase amplification: Principle, advantages, disadvantages and applications. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 1019071. doi: 10.3389/fcimb.2022.1019071.
50. Munawar M. A. Critical insight into recombinase polymerase amplification technology. *Expert Rev Mol Diagn.* 2022; 22 (7): 725–737. doi: 10.1080/14737159.2022.2109964.
51. Ferreira J. E., Ferreira S. C., Almeida-Neto C., Nishiya A. S., Alencar C. S., Gouveia G. R., Caiiffa-Filho H., Gomes H., Santos R. T. M., Witkin S. S., Mendrone-Junior A., Sabino E. C. Molecular characterization of viruses associated with encephalitis in São Paulo, Brazil. *PLoS One.* 2019; 14 (1): 209993. doi: 10.1371/journal.pone.0209993.
52. Debaugnies F., Busson L., Ferster A., Lewalle P., Azzi N., Aoun M., Verhaegen G., Mahadeb B., Marchin J., Vandenberg O., Hallin M. Detection of Herpesviridae in whole blood by multiplex PCR DNA-based microarray analysis after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol.* 2014; 52 (7): 2552–2556. doi: 10.1128/jcm.00061-14.
53. Chen E. C., Miller S. A., DeRisi J. L., Chiu C. Y. Using a pan-viral microarray assay (Virochip) to screen clinical samples for viral pathogens. *J Vis Exp.* 2011; 50: 2536. doi: 10.3791/2536.
54. Surrey L. F., Oakley F. D., Merker J. D., Long T., Vasalos P., Moncur J. T., Kim A. Next-Generation Sequencing (NGS) Methods Show Superior or Equivalent Performance to Non-NGS Methods on BRAF, EGFR, and KRAS Proficiency Testing Samples. *Arch Pathol Lab Med.* 2019; 143 (8): 980–984. doi: 10.5858/arpa.2018-0394-CP.
55. Moncur J. T., Bartley A. N., Bridge J. A., Kamel-Reid S., Lazar A. J., Lindeman N. L., Long T. A., Merker J. D., Rai A. J., Rimm D. L., Rothberg P. G., Vasalos P., Kim A. S. Performance Comparison of Different Analytic Methods in Proficiency Testing for Mutations in the BRAF, EGFR, and KRAS Genes: A Study of the College of American Pathologists Molecular Oncology Committee. *Arch Pathol Lab Med.* 2019; 143 (10): 1203–1211. doi: 10.5858/arpa.2018-0396-CP.
56. Hogrefe W., Su X., Song J., Ashley R., Kong L. Detection of herpes simplex virus type 2-specific immunoglobulin G antibodies in African sera by using recombinant gG2, Western blotting, and gG2 inhibition. *J Clin Microbiol.* 2002; 40 (10): 3635–3640. doi: 10.1128/JCM.40.10.3635-3640.2002.
57. Delany-Moretlwe S., Jentsch U., Weiss H., Moyes J., Ashley-Morrow R., Stevens W., Mayaud P. Comparison of focus HerpesSelect and Kalon HSV-2 gG2 ELISA serological assays to detect herpes simplex virus type 2 antibodies in a South African population. *Sex Transm Infect.* 2010; 86 (1): 46–50. doi: 10.1136/sti.2009.036541.
58. Nascimento M. C., Ferreira S., Sabino E., Hamilton I., Parry J., Pannuti C. S., Mayaud P. Performance of the HerpeSelect (Focus) and Kalon enzyme-linked immunosorbent assays for detection of antibodies against herpes simplex virus type 2 by use of monoclonal antibody-blocking enzyme immunoassay and clinicovirological reference standards in Brazil. *J Clin Microbiol.* 2007; 45 (7): 2309–2311. doi: 10.1128/JCM.00144-07.
59. Ravi R. K., Walton K., Khosroheidari M. MiSeq: A Next Generation Sequencing Platform for Genomic Analysis. *Methods Mol Biol.* 2018; 1706: 223–232. doi: 10.1007/978-1-4939-7471-9\_12.
60. Gootenberg J. S., Abudayyeh O. O., Lee J. W., Essletzbichler P., Dy A. J., Joung J., Verdine V., Donghia N., Daringer N. M., Freije C. A., Myhrvold C., Bhattacharyya R. P., Livny J., Regev A., Koonin E. V., Hung D. T., Sabeti P. C., Collins J. J., Zhang F. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. *Science.* 2017; 356 (6336): 438–442. doi: 10.1126/science.aam9321.
61. Chen J. S., Ma E., Harrington L. B., Costa M., Tian X., Palefsky J. M., Doudna J. A. CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity. *Science.* 2018; 360 (6387): 436–439. doi: 10.1126/science.aar6245.
62. Xu Q., Zhang Y., Sadigh Y., Tang N., Chai J., Cheng Z., Gao Y., Qin A., Shen Z., Yao Y., Nair V. Specific and Sensitive Visual Proviral DNA Detection of Major Pathogenic Avian Leukosis Virus Subgroups Using CRISPR-Associated Nuclease Cas13a. *Viruses.* 2024; 16 (7): 168. doi: 10.3390/v16071168.

### **Информация об авторах**

**Е. Б. Касимова**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-5694-5394, e-mail: katerina.kasymova@yandex.ru;

**О. А. Башкина**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru.

### **Information about the authors**

**E. B. Kasymova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-5694-5394, e-mail: katerina.kasymova@yandex.ru;

**O. A. Bashkina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru.

---

Статья поступила в редакцию 18.08.2025; одобрена после рецензирования 29.10.2025; принята к публикации 28.11.2025.

The article was submitted 18.08.2025; approved after reviewing 29.10.2025; accepted for publication 28.11.2025.

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616.36-036.12-008.441.13:616-083.2

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-18-31>

3.1.18. Внутренние болезни  
(медицинские науки)

### **ВЛИЯНИЕ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ НА СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ ТОКСИКО-АЛИМЕНТАРНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

**Георгий Валерьевич Комаров, Виталина Викторовна Антонян,  
Аделя Равильевна Умерова, Олег Павлович Островерхов**  
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

*Аннотация.* Рассматривается влияние нутритивной поддержки на состояние пациентов, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени токсико-алиментарного генеза, включая алкогольную болезнь печени. Материалом для анализа послужили публикации отечественных и зарубежных авторов, в которых описываются современные стратегии нутритивного вмешательства, их значение в коррекции белково-энергетической недостаточности, а также в профилактике и лечении мальнутриции и саркопении. Обобщённые результаты исследований демонстрируют, что грамотно организованная нутритивная терапия способствует восстановлению функциональных резервов печени, снижает частоту и выраженность осложнений, в том числе печёночной энцефалопатии, и положительно влияет на прогноз и качество жизни больных. Проведён анализ эффективности различных подходов – от лечебных диет и энтерального питания до парентеральных методов, с учётом их преимуществ, рисков и метаболических последствий. На основании проведённого обзора авторы приходят к выводу, что нутритивная поддержка должна рассматриваться как обязательный компонент комплексного лечения пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени токсико-алиментарной этиологии, а разработка единых стандартов её назначения является важной задачей для будущих клинических исследований.

*Ключевые слова:* нутритивная поддержка, мальнутриция, саркопения, хронические диффузные заболевания печени

*Для цитирования:* Комаров Г. В., Антонян В. В., Умерова А. Р., Островерхов О. П. Влияние нутритивной поддержки на состояние пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени токсико-алиментарной этиологии // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 4. С. 18–31. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-18-31>.

## SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

### **THE INFLUENCE OF NUTRITIONAL SUPPORT ON THE CONDITIONS OF PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES OF TOXIC-ALIMENTARY ETIOLOGY**

**Georgii V. Komarov, Vitalina V. Antonyan,  
Adela R. Umerova, Oleg P. Ostroverkhov**  
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

*Abstract.* The influence of nutritional support on the condition of patients suffering from chronic diffuse liver diseases of toxic- alimentary origin, including alcoholic liver disease, is being examined. The material for analysis consisted of publications by both domestic and foreign authors, which describe modern strategies of nutritional intervention, their significance in correcting protein-energy deficiency, as well as in the prevention and treatment of malnutrition and sarcopenia. The summarized results of the studies demonstrate that properly organized nutritional therapy contributes to the restoration of liver functional reserves, reduces the frequency and severity of complications, including hepatic encephalopathy, and positively affects the prognosis and quality of life of patients. An analysis of the

effectiveness of various approaches was conducted – from therapeutic diets and enteral nutrition to parenteral methods – taking into account their advantages, risks, and metabolic consequences. Based on this review, the authors conclude that nutritional support should be considered an essential component of comprehensive treatment for patients with chronic diffuse liver diseases of toxic- alimentary etiology, and the development of unified standards for its administration is an important task for future clinical studies.

**Key words:** nutritional support, malnourishment, sarcopenia, chronic diffuse liver diseases

**For citation:** Komarov G. V., Antonyan V. V., Umerova A. R., Ostroverkhov O. P. The influence of nutritional support in patients with chronic diffuse liver diseases of toxic-alimentary etiology. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (4): 18–31. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-18-31> (In Russ.).

**Введение.** Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) токсико-алиментарной этиологии – это группа поражений печени невирусного генеза, вызванных токсическим воздействием алкоголя и алиментарными факторами, возникающими в следствие неправильных пищевых привычек [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за последние два десятилетия наблюдается неуклонный рост распространённости заболеваний данной группы [2], вызванных высоким ритмом жизни, нерациональным питанием, низкой физической активностью, а также увеличением распространённости метаболического синдрома, включающего ожирение и дислипидемию, что в совокупности способствует формированию метаболически-ассоциированной жировой болезни печени и других невирусных форм гепатопатологии. Ранее считалось, что основная доля случаев ХДЗП приходилась на хронические вирусные гепатиты, в первую очередь В и С [3]; однако результаты глобальных исследований последних лет свидетельствуют о том, что в структуре ХДЗП преобладают патологии невирусной этиологии, например, неалкогольная жировая болезнь печени [4, 5].

В аналитическом обзоре В. В. Цуканова и коллег [5] отмечается, что в Российской Федерации заболевания печени занимают одно из ключевых мест среди причин смертности населения. В то время как в странах Северной Америки и в ряде европейских государств основную долю циррозов составляют случаи, ассоциированные с хроническим алкоголизмом, для стран Азии ведущими факторами остаются вирусные гепатиты В и С. В условиях глобального снижения распространённости вирусных гепатитов благодаря эффективной терапии, а также на фоне роста ожирения и метаболических нарушений, наблюдается устойчивый сдвиг в эпидемиологической картине. В связи с этим ожидается, что неалкогольная жировая болезнь печени в ближайшие годы может занять доминирующее положение среди этиологических факторов развития цирроза в мировом масштабе.

Терапия заболеваний органов желудочно-кишечного тракта должна носить комплексный характер и включать, помимо этиотропной и патогенетической фармакотерапии, обязательное соблюдение индивидуально подобранной диетотерапии. Диетические рекомендации являются неотъемлемой составляющей клинического ведения пациентов, поскольку обеспечивают снижение функциональной нагрузки на органы пищеварения и способствуют регенерации повреждённых тканей. В ряде клинических случаев, особенно при наличии метаболических нарушений, синдрома мальабсорбции, кахексии или хронических воспалительных процессов, одной диетотерапии оказывается недостаточно для удовлетворения потребностей организма в макро- и микронутриентах. В таких ситуациях возникает необходимость в назначении специализированной нутритивной поддержки, направленной на коррекцию алиментарных дефицитов, поддержание трофического статуса и оптимизацию результатов проводимой терапии.

Современное понимание нутритивной поддержки в клинической гастроэнтерологии трактует её как патогенетически обоснованный метод обеспечения организма пациента необходимыми макро- и микронутриентами в условиях, когда традиционное пероральное питание невозможно, недостаточно или неэффективно. Выбор способа введения питательных субстратов зависит от тяжести состояния, характера заболевания и функциональной активности желудочно-кишечного тракта [6, 7]. Наиболее распространёнными формами нутритивной поддержки являются энтеральное питание (сипинговое, через зонд), парентеральное питание (введение питательных веществ в кровь), а также лечебное питание с применением модифицированных диетических продуктов. Каждая из форм имеет свои показания и ограничения, при этом приоритет отдаётся энтеральному пути как наиболее физиологичному, при условии сохранности функциональной проходимости пищеварительного тракта.

У пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта нутритивные дефициты могут развиваться как вследствие нарушений переваривания и всасывания, так и в результате хронических воспалительных процессов, интоксикации или резкого снижения аппетита [8]. Особенно актуальна нутритивная поддержка при таких состояниях, как хронические воспалительные заболевания кишечника, гепатобилиарные дисфункции, выраженные формы мальнутриции и метаболических нарушений.

Несвоевременная коррекция нутритивного статуса может приводить к снижению эффективности основной терапии, нарушению репаративных процессов, увеличению риска инфекционных осложнений и удлинению сроков госпитализации. Доказано, что пациенты с циррозом печени находятся в группе высокого риска развития мальнутриции и для корректировки их состояния необходима индивидуально подобранная программа нутритивной поддержки [9]. Таким образом, нутритивная терапия рассматривается не как вспомогательный, а как интегративный компонент лечения, требующий междисциплинарного подхода и динамического контроля.

Пациенты гастроэнтерологического профиля, особенно при наличии хронических заболеваний печени, относятся к группе высокого нутритивного риска, обусловленного нарушением пищевого статуса - интегрального показателя, включающего клиническую, антропометрическую и лабораторную оценку белково-энергетического обеспечения организма. В условиях стационарного лечения вероятность ухудшения пищевого статуса существенно возрастает на фоне гиподинамии, гипорексии, ограничений в приёме пищи, воспалительного процесса и ухудшения всасывания нутриентов [10]. При заболеваниях печени дополнительным отягощающим фактором выступают нарушения синтетической, дезинтоксикационной и метаболической функций, что делает пациентов этой категории особенно уязвимыми в отношении белково-энергетической недостаточности [11].

Комплексная нутритивная поддержка у данной группы больных с ХДЗП преследует целый ряд клинически значимых целей. Прежде всего, она позволяет восполнить энергетические и пластические потребности, сохраняя или восстанавливая положительный азотистый баланс. Одновременно с этим достигается снижение риска нейротоксического повреждения центральной нервной системы за счёт контролируемого поступления белка и сбалансированного соотношения аминокислот, что крайне важно для предупреждения печёночной энцефалопатии [12]. Поддержание адекватного нутритивного статуса также оказывает стимулирующее действие на процессы клеточной регенерации в паренхиме печени и способствует восстановлению метаболических путей, нарушенных вследствие гепатоцеллюлярной дисфункции. При затяжном течении ХДЗП, особенно в условиях снижения синтетической функции и хронической гиперкатаболии, часто развивается стойкое алиментарно-зависимое истощение. Этот патологический процесс со временем может трансформироваться в саркопеническое состояние – прогрессирующее уменьшение мышечной массы и силы, ассоциированное с ухудшением течения основного заболевания, снижением адаптационного резерва организма и ростом летальности [13]. Данная гипотеза подтверждена многочисленными исследованиями с высоким уровнем доказательной базы [5, 8, 12, 13]. В качестве одного из примеров можно привести исследование, представляющее собой сочетание систематического обзора, выполненного в соответствии с критериями PRISMA, и метаанализа, направленного на оценку прогностической роли саркопении при циррозе печени. Проведённый анализ позволил не только подтвердить негативное влияние мышечной недостаточности на клинические исходы, но и продемонстрировал, что целенаправленные нутритивные вмешательства способны существенно улучшить функциональные и прогностические показатели у данной группы пациентов. В ходе исследования было выявлено, что пациенты с саркопенией имели более низкие показатели выживаемости и повышенный риск инфекционных осложнений, по сравнению с теми, у кого саркопения отсутствовала [14].

Патогенез саркопении и мышечной атрофии при циррозе печени рассматривается как многофакторный процесс, в основе которого лежит системное метаболическое нарушение. Выделяют прогрессирующую потерю мышечной массы как один из ранних и клинически значимых признаков ухудшения состояния у пациентов с циррозом, что делает саркопению важным индикатором декомпенсации заболевания [15]. Одним из ключевых звеньев патогенеза выступает гипераммониемия – избыточное накопление аммиака в крови, возникающее на фоне снижения детоксикационной функции печени [15, 16]. В нормальных условиях основная часть аммиака нейтрализуется в печени путём его превращения в мочевины в орнитиновом цикле (цикле Кребса – Гензелейта), однако при циррозе, вследствие массивного повреждения гепатоцитов и нарушенного кровотока, этот процесс становится неэффективным, и аммиак поступает в системный кровоток, где перераспределяется в другие ткани – преимущественно в скелетные мышцы [17, 18]. Мышцы, принимая на себя функцию детоксикации, преобразуют аммиак в глутамин за счёт использования глутамата, который синтезируется из аминокислот с разветвлённой цепью – ВСАА (Branched-Chain Amino Acids). Это компенсаторное метаболическое смещение приводит к истощению ВСАА – важнейших строительных компонентов для синтеза мышечного белка. Таким образом, гипераммониемия не только напрямую нарушает процессы мышечного анаболизма, но и опосредованно способствует ускорению катаболических реакций за счёт дефицита аминокислот [19]. Дополнительный вклад в потерю мышечной массы вносит

активация аутофагии – механизма деградации внутриклеточных компонентов, которая особенно выражена при хронических заболеваниях печени [15, 20]. В совокупности эти процессы приводят к прогрессирующей саркопении, которая усугубляет клиническое течение цирроза и требует обязательного включения нутритивной поддержки в комплекс лечебных мероприятий.

Возникновение мальнутриции и саркопении, вследствие изменения нутритивного статуса является наиболее распространенным и клинически значимым осложнением у пациентов с циррозом печени. Представленные отклонения не только ухудшают общее самочувствие больного, но и влияют на частоту возникновения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, эндокринной и сердечно-сосудистой систем. В связи с этим своевременная диагностика белково-энергетической недостаточности приобретает особое значение в современной медицине. Для её выявления применяется комплексный подход, включающий оценку антропометрических параметров (окружность плеча, толщина кожно-жировой складки над трицепсом) [7], биоимпедансометрию (скорректированную массу тела, индекс массы тела) [21] и лабораторных показателей (альбумин, трансферрин, абсолютное количество лимфоцитов) [12].

В научном обзоре Д. И. Гавриленко и Т. Е. Ничик [22] систематизированы диагностические подходы к оценке мальнутриции у пациентов с ХДЗП, где рассмотрены разнообразные скрининговые и оценочные методики, такие как ESPEN, MNA, SNAQ и MUST, позволяющие с учётом клинических, антропометрических параметров не только своевременно выявить риск нутритивной недостаточности, но и определить её выраженность, тем самым обеспечивая основу для разработки персонализированной стратегии нутритивной коррекции с целью повышения эффективности терапии и улучшения качества жизни пациентов.

Признаки нарушенного питания выявляются у 20–50 % лиц с ХДЗП, причём выраженность этих расстройств прямо коррелирует с тяжестью заболевания [22, 23]. Подобные метаболические нарушения способствуют ухудшению течения основного патологического процесса и ассоциированы с более высокой частотой инфекционных осложнений, возникновением асцитического синдрома, а также с прогрессированием нейropsychических расстройств, характерных для печёночной энцефалопатии. Установлено, что большинство пациентов с энцефалопатическим синдромом демонстрируют признаки белково-энергетического дефицита, варьирующегося от умеренного до тяжёлого. Дисбаланс трофических процессов при этом не только снижает адаптационный резерв организма, но и ограничивает эффективность медикаментозной и нутритивной коррекции, усугубляя прогноз [24, 25]. Это подчёркивает необходимость регулярного мониторинга питания и раннего включения в терапевтический план мероприятий по стабилизации трофического гомеостаза у лиц с ХДЗП [6, 7].

Анализ, проведённый Amodio Piero, Vemeur Chantal и Butterworth Roger [10] показал, чтоточные белково-азотистые потребности пациентов с печёночной энцефалопатией в целом совпадают с рекомендуемыми нормами для больных циррозом печени, но не всегда могут быть естественно восполнены в связи с тяжёлым состоянием пациента или с особенностями его пищевого поведения. В таких случаях наилучшим вариантом будет использование нутритивных смесей, обогащенных белком, аминокислотами ВСАА и микроэлементами.

Исходя из представленной информации была поставлена цель систематизировать актуальную информацию по вопросам перспективности использования нутритивной терапии у пациентов с ХДЗП. Проанализированы литературные данные, в которых доказана эффективность применения нутритивной терапии у пациентов с заболеваниями печени. Тематика применения в гастроэнтерологии нутритивной поддержки является актуальной, поскольку направлена на лечение пациентов с различными формами пищеварительных расстройств, сопровождающихся нарушением трофического статуса, воспалительными и дегенеративными процессами, а также метаболическими нарушениями, требующими целенаправленной коррекции нутриентного баланса [1, 7, 24, 26].

Многочисленные научные исследования последнего десятилетия доказали эффективность использования нутритивной терапии в качестве универсального инструмента для восстановления дефицита макро- и микронутриентов у пациентов с ХДЗП [1, 12, 24, 27]. Наиболее актуальные данные по теме использования нутритивной терапии и рекомендации по питанию пациентов с заболеваниями печени опубликованы в клиническом руководстве Американской гастроэнтерологической коллегии [28].

Группа исследователей Ashwani Singal, Robert Wong с соавт. [29] в своей обзорной статье, посвященной рекомендациям по питанию для пациентов с заболеваниями печени, подчёркивают, что предварительная оценка нутритивного статуса и своевременная энтеральная нутритивная поддержка (первые 48 часов) у больных с циррозом позволяет улучшить показатели доставки белков и калорий, а также сокращает длительность госпитализации и снижают внутрибольничную смертность

от данной патологии примерно на 30 %. В исследовании European Association for the Study of the Liver (EASL) [30], направленном на изучение влияния нутритивной поддержки пациентов с заболеваниями печени, авторы акцентируют внимание на том, что нарушение питания (мальнутриция и / или саркопения), встречающееся у 20–50 % пациентов с циррозом, без индивидуальной нутритивной поддержки может привести к увеличению риска возникновения инфекций, асцита и печеночной энцефалопатии.

Ученые из Испании при проведении оценки и коррекции последствий хронических заболеваний печени, связанных с питанием, пришли к выводу, что при нарушении обмена макро- и микронутриентов, сопровождающих большую часть заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта, отслеживание питания и включение нутритивной терапии является необходимым элементом лечения [31].

В актуальном систематическом обзоре в сочетании с сетевым метаанализом, посвященный оценке эффективности различных подходов к коррекции нутритивного статуса при саркопении у пациентов с циррозом печени, продемонстрировано, что наибольшую эффективность оказывает комбинированное применение энтеральной / парентеральной поддержки наряду с высокобелковой диетой. Такой комплексный подход способствует более выраженному увеличению мышечной массы и восстановлению мышечной силы у пациентов по сравнению с изолированным использованием диетотерапии. В ходе исследования было проанализировано 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 1437 пациентов, получавших парентерально нутритивную терапию, увеличивающую мышечную массу, в комбинации с высокобелковой диетой, положительно влияющей на силу хвата (сила кистевого захвата). Было доказано, что комбинация пищевых добавок ВСАА при совместном применении с витамином Д наиболее эффективно приводит к увеличению мышечной силы и массы пациента [32].

Исследователи из Японии Okubo H., Nakano M., Ogasawara S. [33] оценили ингибирующее действие пищевых добавок с левокарнитином на прогрессирование саркопении у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и выяснили, что нутритивная поддержка в комбинации с витамином Д способствовала замедлению прогрессирования саркопении. В литературе подробно изучено влияние специализированных пищевых добавок, увеличивающих мышечную массу за счёт стимуляции синтеза белка и снижения мышечного катаболизма. К таким добавкам относится бета-гидрокси-бета-метилбутират, действие которого направлено на набор мышечной массы и на увеличение работоспособности пациентов.

В исследовании итальянской группы ученых доказано, что 12-недельный курс приема бета-гидрокси-бета-метилбутирата улучшает работу мышц у пациентов с компенсированным циррозом печени, а также увеличивается индекс мышечной силы [34].

Проведен мета-анализ, направленный на оценку влияния нутритивной поддержки ВСАА, диетического питания и физических нагрузок на клинические исходы у пациентов с циррозом печени, осложненным саркопенией. Анализ 7 РКИ показал, что при длительном использовании нутритивной поддержки, диетотерапии и умеренных физических нагрузок у пациентов улучшается индекс мышечной массы, обхват бедра, сила хвата, а также повышается уровень альбумина [35].

В исследованиях P. Tandon, A. J. Montano-Loza, J. C. Lai [36] при назначении лечения пациентам с заболеваниями печени наиболее эффективным оказался комплекс медикаментозной и нутритивной терапии (преимущественно ВСАА) в комбинации с умеренной физической нагрузкой для пациентов с циррозом печени, осложненным саркопенией. В результате применения данной схемы лечения было отмечено значительное улучшение показателей мышечной массы. Пищевые добавки из группы ВСАА являются незаменимой частью эффективной нутритивной поддержки пациентов с ХДЗП. Двойное слепое исследование с участием 32 пациентов с циррозом печени и саркопенией доказало эффективность применения добавок с аминокислотами ВСАА [37]. Одними из наиболее высокорейтинговых являются работы международного консенсуса 2019 года по диагностике и лечению саркопении. Азиатская рабочая группа по саркопении (AWGS) отмечает, что изменение образа жизни и прием пищевых добавок являются основными методами лечения пациентов с саркопенией в Азии [38].

Сывороточный альбумин представляет собой важный прогностический биомаркер у пациентов с ХДЗП, поскольку его концентрация одновременно характеризует как функциональную активность печени, так и нутритивный статус пациента. Исследования подтверждают, что от уровня альбумина зависит клинический исход заболевания, поэтому его корректировка с помощью нутритивной поддержки играет немаловажную роль в контексте комплексного подхода к лечению заболеваний печени. Систематический обзор, направленный на изучение клинической значимости альбумина у пациентов с циррозом печени, включал анализ 45 РКИ и 10 метаанализов. Полученные данные свидетельствуют о том, что альбумин играет ключевую роль в профилактике и контроле осложнений, связанных

с циррозом, демонстрируя высокую терапевтическую эффективность. Особенно выраженное положительное влияние отмечено при его длительном применении у пациентов с декомпенсированной формой заболевания: использование альбумина в составе комплексной терапии ассоциировалось со снижением показателя летальности на 38 % по сравнению со стандартным медикаментозным подходом [39]. Ряд схожих исследований также демонстрирует положительную динамику применения альбумина в качестве поддерживающей нутритивной терапии. В работе ученые F. Voesiger и A. Roggioli [40] доказали, что увеличение концентрации альбумина напрямую коррелирует с увеличением положительных клинических исходов ХДЗП. Многоцентровые исследования доказывают, что применение ВСАА не только является вспомогательным методом лечения специфических осложнений ХДЗП, таких как гепатоэнцефалопатия, асцит, но и способствует снижению падения уровня альбумина у больных с гепатоцеллюлярной карциномой [41].

Злоупотребление алкоголем является одним из ключевых патогенетических факторов формирования ХДЗП токсико-алиментарного генеза, приводя к развитию и прогрессированию алкогольной болезни печени. Алкогольное повреждение гепатоцитов инициирует цепь метаболических нарушений, которые усугубляются при наличии нутритивных дефицитов. Помимо токсического воздействия этанола, значимое отрицательное влияние на течение заболеваний печени оказывают мальнутриция и саркопения. Эти состояния напрямую ассоциированы с ростом частоты осложнений цирроза и служат предикторами неблагоприятных исходов при алкогольной болезни печени. По данным исследований, проведённых группой исследователей из Бирмингема, восполнение дефицита энергии и белка при алкогольном гепатите и циррозе, способствует улучшению функционального состояния пациентов, повышению их физической работоспособности, а также приводит к снижению уровня летальности и замедлению прогрессирования заболевания. Таким образом, нутритивная поддержка для этой категории пациентов должна рассматриваться не как дополнительный, а как обязательный и патогенетически обоснованный элемент комплексного лечебного подхода [42].

Как указывают результаты исследований японских специалистов Т. Tadokoro с соавт. [25] оптимальная нутритивная стратегия при прогрессирующей алкогольной болезни печени должна быть индивидуализирована с учётом стадии патологического процесса. Для пациентов с алкогольным гепатитом обосновано назначение высокобелковой диеты (1,2–1,5 г белка и 35–40 ккал/кг массы тела), преимущественно в энтеральной форме при отсутствии кровотечений из ЖКТ. Кроме того, авторы акцентируют внимание на необходимости комплексного применения пациентами с ХДЗП витаминов, цинка и фолиевой кислоты. Согласно метаанализу применения нутритивной поддержки для лечения алкогольного гепатита в условиях стационара было выявлено, что дополнительное применение нутритивных компонентов статистически значимо снижало проявления печеночной энцефалопатии у пациентов [43]. Многократными исследованиями доказано, что диетотерапия и нутритивная поддержка являются основополагающими назначениями при лечении алкогольной болезни печени. Систематический обзор и метаанализ, проведенный в Дании, включал 13 РКИ, в которых 329 пациентов получали энтеральную / парентеральную нутритивную поддержку. В результате было определено, что применение нутритивной поддержки снижало смертность (0,80; 95 % ДИ: 0,64 – 0,99), предотвращало развитие печеночной энцефалопатии (0,73; 95 % ДИ: 0,55–0,96) и повторных инфекций (0,66; 95 % ДИ: 0,45–0,98) [44].

Несмотря на признанную эффективность нутритивной поддержки в коррекции белково-энергетического дефицита при хронических заболеваниях печени, выбор её формы остаётся предметом дискуссий. Особое внимание исследователей привлекает парентеральное питание, которое используется в случаях, когда энтеральный путь введения нутриентов невозможен или не обеспечивает потребности организма. Однако результаты ряда работ, выполненных в ведущих международных клиниках, указывают на неоднозначность данного метода: у части пациентов отмечено развитие специфических осложнений со стороны печени, включая холестаза, стеатоз и прогрессирование воспалительных изменений, ассоциированных именно с парентеральным введением питательных смесей [45]. Эти данные подчёркивают необходимость критической оценки показаний к парентеральному питанию и поиска оптимальных стратегий его применения в гастроэнтерологической практике [46]. Результаты проспективного когортного исследования, позволили выявить, что у 59,1 % госпитализированных пациентов, использующих парентеральную нутритивную поддержку, было зафиксировано развитие специфических осложнений, таких как холестаза – 34,1 %, стеатоз – 22,7 %, смешанное поражение – 2,3 %. Снижение функций печени наблюдалось в среднем через 12,5 дней непрерывного использования парентеральной нутритивной поддержки. В своей работе авторы выделяют два

основных предиктора возникновения осложнений – тяжелая мальнутриция, увеличивающая риск осложнений в 13,25 раза, и избыточное употребление углеводов, увеличивающее риск в 21,61 раза [47].

В статье J. W. Park и соавторов [48] отмечено, что у 24,4 % пациентов на парентеральном нутритивном питании были отмечены биохимические отклонения в показателях печени, тогда как у 8,2 % диагностировано парентерально-ассоциированное поражение печени при длительности лечения 9–10 дней. Авторы отмечают, что в 85,3 % случаев парентерально-ассоциированное поражение печени было обратимым, поскольку после прекращения или изменения схемы питания функции печени нормализовались в среднем через 6–8 дней. Немаловажным фактором риска, приводящим к увеличению летальности пациентов, находящихся на парентеральном нутритивном питании, является изменение схемы и состава нутритивного питания.

Ретроспективный анализ Американской гастроэнтерологической коллегии, вышедший в 2024 г., предоставил новые данные в контексте назначения парентерального питания [49]. Учеными было выявлено, что при изменении формулы парентеральной смеси у пациентов возрастал уровень летальности, в отличие от тех, кто получал единую парентеральную смесь без изменений в составе. Летальность у пациентов с неизменным режимом питания составила 16,3 %, а у пациентов с измененной схемой 83,7 % ( $p = 0,007$ ). Кроме того, у пациентов с изменением режима парентерального питания период от достижения пикового значения печеночных ферментов до смерти был значительно короче ( $p = 0,028$ ) [49].

Практикующим врачам следует подходить с особой осторожностью к вопросу назначения парентеральной нутритивной поддержки, грамотно оценивая все риски и исходы. В случаях, когда альтернативный путь поддержки невозможен необходимо регулярно контролировать функциональное состояние печени (биохимия крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин и т. д.), уровни транс-элементов (цинк, медь, марганец) и жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), а также предварительно оптимизировать состав парентеральной смеси, исходя из индивидуальных особенностей пациентов и их сопутствующих патологий. На основании данных коллектива авторов: S. Bellentani и др. [3], S. E. Kim и др. [6], S. Dasarathy и др. [16], J. W. Park и др. [48], S. Alluri и др. [49] в таблице систематизированы основные клинические аспекты парентеральной нутритивной поддержки, применяемой у пациентов с ХДЗП.

**Таблица. Практические рекомендации при использовании парентеральной нутритивной поддержки у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени**

**Table. Practical recommendations for the use of parenteral nutritional support in patients with chronic diffuse liver diseases**

Аспект	Риск	Рекомендации	Потенциальный эффект
Мониторинг функционального состояния печени	Повышение АЛТ, АСТ, билирубина на 5–6 день терапии	Ежедневное определение биохимических параметров первые 7–10 дней; затем 2–3 раза в неделю	Раннее выявление осложнений, предотвращение тяжелого повреждения печени
Длительность парентеральной нутритивной поддержки	Парентерально-ассоциированное поражение печени на 7–10 день терапии	Минимизировать длительность, при появлении возможности – частично / полностью перейти на энтеральное питание	Снижение риска холестаза и стеатоза
Калорийная нагрузка	Избыток углеводов и липидов приводит к осложнениям	Избегать избыточной калорийности: углеводы $\leq 4-5$ г/кг/сут, липиды $\leq 1$ г/кг/сут	Предотвращение гипергликемии
Периодичность	Непрерывная инфузия повышает риск холестаза	Циклическое применение (12–16 ч/сут) при стабильном состоянии	Снижение риска холестаза
Сопутствующие заболевания	Болезни печени, легких и инфекции увеличивают риск осложнений	При наличии факторов риска необходима предварительная коррекция смеси	Снижение частоты осложнений у пациентов
Микронутриенты	Дефицит / избыток меди, марганца и витаминов усугубляет повреждения печени	Регулярный контроль; при холестазе ограничить марганец и медь	Профилактика токсических и метаболических осложнений
Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза. Note: ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.			

Имеются следующие положительные стороны использования нутритивной поддержки. В обзорном исследовании Е. Ю. Сорокиной [50] рассматривается влияние внутривенного введения L-орнитин-L-аспартата (LoLa), снижающего метаболическую нагрузку на клетки печени у пациентов с печеночной недостаточностью, которые находятся на лечении в отделении интенсивной терапии. Анализ клинических исследований [51–54] показал, что LoLa значительно повышает способность организма утилизировать аммиак, уменьшая его токсическое влияние на центральную нервную систему и снижая риск развития печеночной энцефалопатии. Помимо эффекта детоксикации, LoLa способствует улучшению аминокислотного баланса, увеличивая концентрацию таких метаболитов, как аспартат, аспарагин, глутамат, глутамин, пролин, аргинин и аланин – важнейших компонентов для синтеза белка. Дополнительно отмечено стимулирующее действие LoLa на образование нуклеотидов, нуклеиновых кислот и оротовой кислоты, обладающей анаболическим потенциалом. В совокупности эти эффекты усиливают восстановление печени, а также её метаболических функций и оказывают значимую поддержку пациентам с ХДЗП.

**Заключение.** Нутритивная поддержка занимает одно из ведущих мест в комплексном ведении пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Поскольку эти патологии нередко сопровождаются выраженными нарушениями обмена веществ и дефицитом жизненно важных нутриентов, своевременная и адекватная коррекция рациона способна существенно улучшить общее состояние больных, замедлить развитие осложнений и повысить эффективность основного лечения.

Оптимальные схемы нутритивной терапии требуют индивидуального подхода с учётом клинической картины, стадии заболевания, характера сопутствующих нарушений и переносимости отдельных компонентов питания. Включение нутритивной поддержки в терапевтическую стратегию не только компенсирует возникающие в ходе болезни дефициты, но и активизирует адаптационные возможности организма, способствуя регенерации гепатоцитов и восстановлению функциональной активности печени.

Перспективным направлением остаётся проведение масштабных клинических исследований, направленных на совершенствование методов нутритивной терапии, формирование единых клинических протоколов и оценку их долгосрочного воздействия на прогноз и качество жизни пациентов.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of information.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMUE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMUE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### **Список источников**

1. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Авалуева Е. Б., Айламазян Э. К., Власов Н. Н., Гриневиц В. Б., Корниенко Е. А., Новикова В. П., Хорошина Л. П., Жесткова Н. В., Орешко Л.С., Дуданова О. П., Добрица В. П., Турьева Л. В., Тирикова О. В., Козлова Н. М., Елисеев С. М., Гумеров Р. Р., Венцак Е. В., Алешина Е. И., Гурова М. М., Горячева Л. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // Экспертная и клиническая гастроэнтерология. 2017. Т. 138, № 2. С. 22–37.

2. Tomeno W., Yoneda M., Imaj K., Ogawa Y., Kessoku T., Saito S., Eguchi Y., Nakajima A. Emerging drugs for non-alcoholic steatohepatitis // II Expert Opinion on Emerging Drugs. 2013. Vol. 1S (3). P. 279–290.

3. Bellentani S., Pozzato G., Saccoccio G., Crovatto M., Crocè L.S., Mazzoran L., Masutti F., Cristianini G., Tiribelli C. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related disease in the general population: report from the Dionysos study // Gut. 1999. Vol. 44 (3). P. 874–880.

4. Комова А. Г., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24, № 6. С. 36–41.

5. Цуканов В. В., Васютин А. В., Тонких Ю. Я. Бремя цирроза печени в современном мире // Доктор.ру. 2021. Т. 20, № 4. С. 21–25.
6. Kim S. E. Importance of nutritional therapy in the management of intestinal diseases: beyond energy and nutrient supply // *Intestinal Research*. 2019. Vol. 17, no. 4. P. 443–454.
7. American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases // *Journal of Hepatology*. 2014. Vol. 61, no. 3. P. 642–659.
8. Попова Т. С. Нутритивная поддержка: современная концепция клинического питания // *Клиническое питание и метаболизм*. 2020. Т. 1, № 1. С. 5–7.
9. Mendez-Guerrero O., Carranza-Carrasco A., Chi-Cervera L. A., Torre A., Navarro-Alvarez N. Optimizing nutrition in hepatic cirrhosis: A comprehensive assessment and care approach // *World Journal of Gastroenterology*. 2024. Vol. 30, no. 10. P. 1313–1328.
10. Amodio P., Bemeur C., Butterworth R., Cordoba J., Kato A., Montagnese S., Uribe M., Vilstrup H., Morgan M. Y. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus // *Hepatology*. 2013. Vol. 58, no. 1. P. 325–336.
11. Милованов Ю. С. Нутритивный статус у больных ХБП на додиализном этапе // *Вестник научно-технического развития*. 2010. № 3 (31). С. 11–24.
12. Хлынов И. Б., Чикунова М. В., Лисовская Т. В. Эффективность нутритивной поддержки при печеночно-клеточной недостаточности на фоне цирроза печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009. № 2. С. 39–43.
13. Tandon P., Low G., Mourtzakis M., Zenith L., Myers R. P., Abraldes J. G. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016. Vol. 14, no. 10. P. 1473–1480.e3.
14. Kim G., Kang S. H., Kim M. Y., Baik S.K. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, no. 10. P. e0186990.
15. Chen H. W., Dunn M. A. Muscle at Risk: The Multiple Impacts of Ammonia on Sarcopenia and Frailty in Cirrhosis // *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2016. Vol. 7, no. 5. P. e170.
16. Dasarathy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2012. Vol. 3, no. 4. P. 225–237.
17. Ganda O. P., Ruderman N. B. Muscle nitrogen metabolism in chronic hepatic insufficiency // *Metabolism*. 1976. Vol. 25, no. 4. P. 427–435.
18. Lockwood A. H., McDonald J. M., Reiman R. E., Gelbard A. S., Laughlin J. S., Duffy T. E., Plum F. The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia // *Journal of Clinical Investigation*. 1979. Vol. 63, no. 3. P. 449–460.
19. Noiret L., Baiget S., Jalan R. Arterial ammonia levels in cirrhosis are determined by systemic and hepatic hemodynamics, and by organ function: a quantitative modelling study // *Liver International*. 2014. Vol. 34, no. 6. P. e45–e55.
20. Dasarathy S., Hatzoglou M. Hyperammonemia and proteostasis in cirrhosis // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2018. Vol. 21, no. 1. P. 30–36.
21. Егоров Д. В. Особенности статуса питания у больных с декомпенсированным циррозом печени: дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2010. 129 с.
22. Гавриленко Д. И., Гавриленко Т. Е., Родина Е. В. Нарушения питания при хронических заболеваниях печени. Часть 1. Методы диагностики нутритивных нарушений // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2023. Т. 22, № 1. С. 19–30.
23. Hanai T., Shiraki M., Nishimura K., Ohnishi S., Imai K., Suetsugu A., Takai K., Shimizu M., Moriwaki H. Usefulness of carnitine supplementation for the complications of liver cirrhosis // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, no. 7. P. 1915.
24. Осипенко М. Ф., Жук Е. А. Нутритивная поддержка при хронических заболеваниях печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020. № 10 (182). С. 101–106.
25. Tadokoro T., Morishita A., Himoto T., Masaki T. Nutritional support for alcoholic liver disease // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, no. 6. P. 1360.
26. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer, M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016. Vol. 64, no. 1. P. 73–84.
27. Ничик Т. Е., Белова С. Н., Бурмистрова Н. В., Колобкова Ю. А., Савельева Л. С., Ерофеева И. С., Попова А. И., Пащенко П. С., Березовская Н. В., Ключина А. И. Инновационные технологии для скрининга синдрома мальнутриции (обзор литературы) // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020. № 1. С. 53–68.
28. Puri P., Choudhury A., Sharma B. C., Kumar M., Maiwall R., Sarin S. K. Nutrition in chronic liver disease: Consensus statement of the Indian National Association for Study of the Liver // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2021. Vol. 11, no. 1. P. 97–143.

29. Singal A. K., Bataller R., Ahn J., Kamath P. S., Shah V. H. ACG clinical guideline: Malnutrition and nutritional recommendations in liver disease // *American Journal of Gastroenterology*. 2025. Vol. 120, no. 5. P. 950–972.
30. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease // *Journal of Hepatology*. 2019. Vol. 70, no. 1. P. 172–193.
31. Espina S., Casas-Deza D., Bernal-Monterde V., Domper-Arnal M. J., García-Mateo S., Lué A. Evaluation and Management of Nutritional Consequences of Chronic Liver Diseases // *Nutrients*. 2023. Vol. 15 (15). P. 3487. doi: 10.3390/nu15153487.
32. Sobhrakhshankhah E., Farahmand M., Hasan Rashedi M., Shahinfar H., Shab-Bidar S., Dinari S., Doustmohammadian A. Efficacy of different nutrition interventions on sarcopenia in patients with cirrhosis: a systematic review and network meta-analysis // *BMC Nutrition*. 2025. Vol. 11, no. 1. P. 39.
33. Okubo H., Ando H., Nakadera E., Ikejima K., Shiina S., Nagahara A. Levocarnitine supplementation suppresses lenvatinib-related sarcopenia in hepatocellular carcinoma patients: results of a propensity score analysis // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, no. 12. P. 4428.
34. Lattanzi B., Bruni A., Di Cola S., Molfino A., De Santis A., Muscaritoli M., Merli M. The effects of 12-week beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in patients with liver cirrhosis: results from a randomized controlled single-blind pilot study // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, no. 7. P. 2296.
35. Hsu H. C., Chang W. K., Chen Y. C., Lin S. Y., Yang S. S., Lin H. H. Effects of exercise and nutrition in improving sarcopenia in liver cirrhosis patients: a systematic review and meta-analysis // *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2025. Vol. 14, no. 1. P. 33–48.
36. Tandon P., Ismond K. P., Riess K., Duarte-Rojo A., Al-Judaibi B., Dunn M. A. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis // *Journal of Hepatology*. 2021. Vol. 75, Suppl. 1, no. Suppl. 1. P. S147–S162.
37. Hernández-Conte E., Mantuano P., Boccanegra B., Imbrici P., Dinoi G., Lenti R., Cappellari O., Cappetta D., De Angelis A., Berrino L., Gordish-Dressman H., Bianchini G., Aramini A., Allegretti M., Liantonio A., De Luca A. Adding branched-chain amino acids to an enhanced standard-of-care treatment improves muscle mass of cirrhotic patients with sarcopenia: a placebo-controlled trial // *American Journal of Gastroenterology*. 2021. Vol. 116, no. 11. P. 2241–2249.
38. Chen L. K., Woo J., Assantachai P., Auyeung T. W., Chou M. Y., Iijima K., Jang H. C., Kang L., Kim M., Kim S., Kojima T., Kuzuya M., Lee J. S. W., Lee S. Y., Lee W. J., Lee Y., Liang C. K., Lim J. Y., Lim W. S., Peng L. N., Arai H. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020. Vol. 21, no. 3. P. 300–307.e2.
39. Zaccherini G., Tufoni M., Bernardi M. Albumin administration is efficacious in the management of patients with cirrhosis: a systematic review of the literature // *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2020. Vol. 12. P. 153–172.
40. Boesiger F., Poggioli A., Netzhammer C., Bretscher C., Kaegi-Braun N., Tribolet P., Wunderle C., Kutz A., Lobo D. N., Stanga Z., Mueller B., Schuetz P. Changes in serum albumin concentrations over 7 days in medical inpatients with and without nutritional support: a secondary post-hoc analysis of a randomized clinical trial // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2023. Vol. 77, no. 10. P. 989–997.
41. Ruiz-Margáin A., Macías-Rodríguez R. U., Ríos-Torres S. L., Román-Calleja B. M., Méndez-Guerrero O., Rodríguez-Córdova P. Dietary management and supplementation with branched-chain amino acids in cirrhosis of the liver // *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*. 2018. Vol. 83, no. 4. P. 424–433.
42. Kamran U., Towey J., Khanna A., Chauhan A., Rajoriya N., Holt A. Nutrition in alcohol-related liver disease: physiopathology and management // *World Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 26, no. 22. P. 2916–2930.
43. Antar R., Wong P., Ghali P. A meta-analysis of nutritional supplementation for management of hospitalized alcoholic hepatitis // *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2012. Vol. 26, no. 7. P. 463–467.
44. Fialla A. D., Israelsen M., Hamberg O., Krag, A., Glud, L. L. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis // *Liver International*. 2015. Vol. 35, № 9. P. 2072–2078.
45. Żalikowska-Gardocka M., Przybyłkowski A. Review of parenteral nutrition-associated liver disease // *Clinical and Experimental Hepatology*. 2020. Vol. 6, no. 2. P. 65–73.
46. Park J. W., Yoo J. J., Lee D. H., Chang Y., Jo H., Cho Y. Y., Lee S., Kim L. Y., Jang J. Y. Korean Association for the Study of the Liver. Evolving epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in South Korea: incidence, prevalence, progression, and healthcare implications from 2010 to 2022 // *The Korean journal of internal medicine*. 2024. Vol. 39 (6). P. 931–944. doi: 10.3904/kjim.2024.164.
47. Lakananurak N., Tienchai K. Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated liver disease in hospitalized adults: a prospective cohort study // *Clinical Nutrition ESPEN*. 2019. Vol. 34. P. 81–86.
48. Park J. W., Kim T. H., Kim H. J., Jang J. Y., Park Y. S., Lee J. E. Parenteral nutrition-induced liver function complications: incidence, risk factors, and prognosis // *Journal of Clinical Medicine*. 2025. Vol. 14, no. 4. P. 1220.
49. Alluri S., Subedi R., Shen W., Ghaffar T., Chaudry Z., Chen H. Patterns and predictors of outcomes in total parenteral nutrition associated liver disease // *American Journal of Gastroenterology*. 2024. Vol. 119, no. 10S. P. S1386–S1386.
50. Сорокина Е. Ю. Острые нарушения функции печени у пациентов отделения интенсивной терапии и методы метаболической терапии // *Медицина неотложных состояний*. 2015. № 8 (71). С. 35–45.

51. Rose C., Michalak A., Pannunzio M., Chatauret N., Rambaldi A., Butterworth R. F. L-Ornithine-L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action // *Metabolic Brain Disease*. 1998. Vol. 13, no. 2. P. 147–157.
52. Schmid M., Peck-Radosavljevic M., König F., Mittermaier C., Gangl A., Ferenci P. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous L-Ornithine-L-aspartate on postural control in patients with cirrhosis // *Liver International*. 2010. Vol. 30, no. 4. P. 574–582.
53. Плотникова Е. Ю. Роль L-орнитина-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013. № 2. С. 41–49.
54. Лаптев В. В., Овсянников В. Л., Непомнящих Г. И., Савченко А. П., Макаренко А. И., Куренков А. Л. Применение препарата «Гепа-Мерц» при механической желтухе неопухолевого генеза // *Анналы хирургической гепатологии*. 2008. Т. 13, № 4. С. 106–111.

## References

1. Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova E. V., Zvenigorodskaya L. A., Konev Y. V., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Tkachanko E. I., Avalueva E. B., Aylamazyan E. K., Vlasov N. N., Grinevich V. B., Korniyenko E. A., Novikova V. P., Khoroshinina L. P., Zheskova N. V., Oreshko L. S., Dudanova O. P., Dobrica V. P., Turyueva L. V., Tirikova O. V., Kozlova N. M., Eliseev S. M., Gumerov R. R., Ventsak E. V., Aleshina E. I., Gurova M. M., Goryacheva L. G. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features, Diagnosis, Treatment (Guidelines for Therapists, 2<sup>nd</sup> edition). *Ekspertnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Expert and Clinical Gastroenterology*. 2017; 138 (2): 22–37 (In Russ.).
2. Tomeno W., Yoneda M., Imaj K., Ogawa Y., Kessoku T., Saito S., Eguchi Y., Nakajima A. Emerging drugs for non-alcoholic steatohepatitis. II Expert Opinion on Emerging Drugs. 2013; 1S (3): 279–290.
3. Bellentani S., Pozzato G., Saccoccio G., Crovatto M., Crocè L.S., Mazzoran L., Masutti F., Cristianini G., Tiribelli C. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut*. 1999; 44 (3): 874–880.
4. Komova A. G., Maevskaya M. V., Ivashkin V. T. Principles of Effective Diagnosis of Diffuse Liver Diseases at the Outpatient Stage. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014; 24 (6): 36–41 (In Russ.).
5. Tsukanov V. V., Vasyutin A. V., Tonkikh Y. Y. The Burden of Liver Cirrhosis in the Modern World. *Doctor.ru*. 2021; 20 (4) 21–25 (In Russ.).
6. Kim S. E. Importance of nutritional therapy in the management of intestinal diseases: beyond energy and nutrient supply. *Intestinal Research*. 2019; 17 (4): 443–454.
7. American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of Hepatology*. 2014; 61 (3): 642–659.
8. Popova T. S. Nutritivnaya Podderzhka: Sovremennaya Kontseptsiya Klinicheskogo Pitaniya. *Klinicheskoe pitanie i metabolism = Clinical Nutrition and Metabolism*. 2020; 1 (1): 5–7 (In Russ.).
9. Mendez-Guerrero O., Carranza-Carrasco A., Chi-Cervera L. A., Torre A., Navarro-Alvarez N. Optimizing Nutrition in Hepatic Cirrhosis: A Comprehensive Assessment and Care Approach. *World Journal of Gastroenterology*. 2024; 30 (10): 1313–1328.
10. Amodio P., Bemour C., Butterworth R., Cordoba J., Kato A., Montagnese S., Uribe M., Vilstrup H., Morgan M. Y. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology*. 2013; 58 (1): 325–336.
11. Milovanov Yu. S. Nutritional Status in Patients with Chronic Kidney Disease at the Pre-Dialysis Stage. *Vestnik nauchno-tehnicheskogo razvitiya = Bulletin of Scientific and Technical Development*. 2010; 3 (31): 11–24 (In Russ.).
12. Khlynov I. B., Chikunova M. V., Lisovskaya T. V. Efficiency of nutritional support in hepatic cell failure associated with liver cirrhosis. *Ekspertnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009; 2: 39–43 (In Russ.).
13. Tandon P., Low G., Mourtzakis M., Zenith L., Myers R. P., Abraldes J. G. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 14 (10): 1473–1480.e3.
14. Kim G., Kang S. H., Kim M. Y., Baik S. K. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12 (10): e0186990.
15. Chen H. W., Dunn M. A. Muscle at Risk: The Multiple Impacts of Ammonia on Sarcopenia and Frailty in Cirrhosis. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2016; 7 (5): e170.
16. Dasarthy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2012; 3 (4): 225–237.
17. Ganda O. P., Ruderman N. B. Muscle nitrogen metabolism in chronic hepatic insufficiency. *Metabolism*. 1976; 25 (4): 427–435.

18. Lockwood A. H., McDonald J. M., Reiman R. E., Gelbard A. S., Laughlin J. S., Duffy T. E., Plum F. The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *Journal of Clinical Investigation*. 1979; 63 (3): 449–460.
19. Noiret L., Baigent S., Jalan R. Arterial ammonia levels in cirrhosis are determined by systemic and hepatic hemodynamics, and by organ function: a quantitative modelling study. *Liver International*. 2014; 34 (6): e45–e55.
20. Dasarathy S., Hatzoglou M. Hyperammonemia and proteostasis in cirrhosis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2018; 21 (1): 30–36.
21. Egorov D. V. Osobennosti statusa pitaniya u bolnykh s dekompensirovannym tsirrozm pecheni = Nutritional Status Characteristics in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Saint Petersburg; 2010: 129 p. (In Russ.).
22. Gavrilenko D. I., Gavrilenko T. E., Rodina E. V. Nutritional Disorders in Chronic Liver Diseases. Part 1. Diagnostic Methods for Nutritional Disorders. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2023; 22 (1): 19–30 (In Russ.).
23. Hanai T., Shiraki M., Nishimura K., Ohnishi S., Imai K., Suetsugu A., Takai K., Shimizu M., Moriwaki H. Usefulness of carnitine supplementation for the complications of liver cirrhosis. *Nutrients*. 2020; 12 (7): 1915.
24. Osipenko M. F., Zhuk E. A. Nutritional support for chronic liver diseases. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; 10 (182): 101–106 (In Russ.).
25. Tadokoro T., Morishita A., Himoto T., Masaki T. Nutritional support for alcoholic liver disease. *Nutrients*. 2023; 15 (6): 1360.
26. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64 (1): 73–84.
27. Nichik T. E., Belova S. N., Burmistrova N. V., Kolobkova Yu. A., Savel'eva L. S., Erofeeva I. S., Popova A. I., Pashchenko P. S., Berezovskaya N. V., Klyushina A. I. Innovative Technologies for Screening Malnutrition Syndrome (Literature Review). *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Modern Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020; 1: 53–68 (In Russ.).
28. Puri P., Choudhury A., Sharma B. C., Kumar M., Maiwall R., Sarin S. K. Nutrition in chronic liver disease: Consensus statement of the Indian National Association for Study of the Liver. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2021; 11 (1): 97–143.
29. Singal A. K., Bataller R., Ahn J., Kamath P. S., Shah V. H. ACG Clinical Guideline: Malnutrition and Nutritional Recommendations in Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2025; 120 (5): 950–972.
30. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on Nutrition in Chronic Liver Disease. *Journal of Hepatology*. 2019; 70 (1): 172–193.
31. Espina S., Casas-Deza D., Bernal-Monterde V., Domper-Arnal M. J., García-Mateo S., Lué A. Evaluation and Management of Nutritional Consequences of Chronic Liver Diseases. *Nutrients*. 2023; 15 (15): 3487. doi: 10.3390/nu15153487.
32. Sobhrakhshankhah E., Farahmand M., Hasan Rashedi M., Shahinfar H., Shab-Bidar S., Dinari S., Doustmohammadian A. Efficacy of Different Nutrition Interventions on Sarcopenia in Patients with Cirrhosis: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *BMC Nutrition*. 2025; 11 (1): 39.
33. Okubo H., Ando H., Nakadera E., Ikejima K., Shiina S., Nagahara A. Levocarnitine supplementation Suppresses Lenvatinib-Related Sarcopenia in Hepatocellular Carcinoma Patients: Results of a Propensity Score Analysis. *Nutrients*. 2021; 13 (12): 4428.
34. Lattanzi B., Bruni A., Di Cola S., Molfino A., De Santis A., Muscaritoli M., Merli M. The Effects of 12-Week Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate Supplementation in Patients with Liver Cirrhosis: Results from a Randomized Controlled Single-Blind Pilot Study. *Nutrients*. 2021; 13 (7): 2296.
35. Hsu H. C., Chang W. K., Chen Y. C., Lin S. Y., Yang S. S., Lin H. H. Effects of Exercise and Nutrition in Improving Sarcopenia in Liver Cirrhosis Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2025; 14 (1): 33–48.
36. Tandon P., Ismond K. P., Riess K., Duarte-Rojo A., Al-Judaibi B., Dunn M. A. Sarcopenia and Frailty in Decompensated Cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2021; 75, 1 (Suppl. 1): S147–S162.
37. Hernández-Conte E., Mantuano P., Boccanegra B., Imbrici P., Dinoi G., Lenti R., Cappellari O., Cappetta D., De Angelis, A., Berrino L., Gordish-Dressman H., Bianchini G., Aramini A., Allegretti M., Liantonio A., De Luca A. Adding Branched-Chain Amino Acids to an Enhanced Standard-of-care Treatment Improves Muscle Mass of Cirrhotic Patients with Sarcopenia: a Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Gastroenterology*. 2021; 116 (11): 2241–2249.
38. Chen L. K., Woo J., Assantachai P., Auyeung T. W., Chou M. Y., Iijima K., Jang H. C., Kang L., Kim M., Kim S., Kojima T., Kuzuya M., Lee J. S. W., Lee S. Y., Lee W. J., Lee Y., Liang C. K., Lim J. Y., Lim W. S., Peng L. N., Arai H. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Association*. 2020; 323 (3): 300–307.e2.

39. Zaccherini G., Tufoni M., Bernardi M. Albumin Administration is Efficacious in the Management of Patients with Cirrhosis: a Systematic Review of the Literature. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2020; 12: 153–172.
40. Boesiger F., Poggioli A., Netzhammer C., Bretscher C., Kaegi-Braun N., Tribolet P., Wunderle C., Kutz A., Lobo D. N., Stanga Z., Mueller B., Schuetz P. Changes in Serum Albumin Concentrations Over 7 Days in Medical Inpatients with and Without Nutritional Support: a Secondary Post-hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2023; 77 (10): 989–997.
41. Ruiz-Margáin A., Macías-Rodríguez R. U., Ríos-Torres S. L., Román-Calleja B. M., Méndez-Guerrero O., Rodríguez-Córdova P. Dietary Management and Supplementation with Branched-Chain Amino Acids in Cirrhosis of the Liver. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*. 2018; 83 (4): 424–433.
42. Kamran U., Towey J., Khanna A., Chauhan A., Rajoriya N., Holt A. Nutrition in Alcohol-related Liver Disease: Physiopathology and Management. *World Journal of Gastroenterology*. 2020; 26 (22): 2916–2930.
43. Antar R., Wong P., Ghali P. A Meta-analysis of Nutritional Supplementation for Management of Hospitalized Alcoholic Hepatitis. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2012; 26 (7): 463–467.
44. Fialla A. D., Israelsen M., Hamberg O., Krag A., Gluud L. L. Nutritional Therapy in Cirrhosis or Alcoholic Hepatitis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Liver International*. 2015; 35 (9): 2072–2078.
45. Żalikowska-Gardocka M., Przybyłkowski A. Review of Parenteral Nutrition-associated Liver Disease. *Clinical and Experimental Hepatology*. 2020; 6 (2): 65–73.
46. Park J. W., Yoo J. J., Lee D. H., Chang Y., Jo H., Cho Y. Y., Lee S., Kim L. Y., Jang J. Y. Korean Association for the Study of the Liver. Evolving Epidemiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in South Korea: Incidence, Prevalence, Progression, and Healthcare Implications from 2010 to 2022. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2024; 39 (6): 931–944. doi: 10.3904/kjim.2024.164.
47. Lakananurak N., Tienchai K. Incidence and Risk Factors of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease in Hospitalized Adults: a Prospective Cohort Study. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2019; 34: 81–86.
48. Park J. W., Kim T. H., Kim H. J., Jang J. Y., Park Y. S., Lee J. E. Parenteral Nutrition-induced Liver Function Complications: Incidence, Risk Factors, and Prognosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2025; 14 (4): 1220.
49. Alluri S., Subedi R., Shen W., Ghaffar T., Chaudry Z., Chen H. Patterns and Predictors of Outcomes in Total Parenteral Nutrition Associated Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2024; 119 (10S): S1386–S1386.
50. Sorokina E. Yu. Acute Liver Disorders in Intensive Care Unit Patients and Metabolic Therapy Methods. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency Medicine*. 2015; 8 (71): 35–45 (In Russ.).
51. Rose C., Michalak A., Pannunzio M., Chatauret N., Rambaldi A., Butterworth R. F. L-Ornithine-L-Aspartate in Experimental Portal-Systemic Encephalopathy: Therapeutic Efficacy and Mechanism of Action. *Metabolic Brain Disease*. 1998; 13 (2): 147–157.
52. Schmid M., Peck-Radosavljevic M., König F., Mittermaier C., Gangl A., Ferenci P. A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Intravenous L-Ornithine-L-aspartate on Postural Control in Patients with Cirrhosis. *Liver International*. 2010; 30 (4): 574–582.
53. Plotnikova E. Yu. The role of L-ornithine-L-aspartate in the Complex Treatment of Patients with Hyperammonemia. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2013; 2: 41–49.
54. Laptev V. V., Ovsyannikov V. L., Nepomnyashchikh G. I., Savchenko A. P., Makarenko A. I., Kurenkov A. L. Use of the Drug “Gepa-Merz” in Mechanical Jaundice of Non-neoplastic Origin. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology*. 2008; 13 (4): 106–111.

### **Информация об авторах**

**Г. В. Комаров**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0000-0340-8317, e-mail: gogich92@gmail.com;

**В. В. Антонян**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-2389-4636, e-mail: antonian.vika@yandex.ru;

**А. Р. Умерова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-3129-2443, e-mail: arumerova@gmail.com;

**О. П. Островерхов**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-5119-5571, e-mail: olostr@mail.ru.

### **Information about the authors**

**G. V. Komarov**, Assistant Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0000-0340-8317, e-mail: gogich92@gmail.com;

**V. V. Antonyan**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-2389-4636, e-mail: antonian.vika@yandex.ru;

**A. R. Umerova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-3129-2443, e-mail: arumerova@gmail.com;

**O. P. Ostroverkhov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-5119-5571, e-mail: olostr@mail.ru.

---

Статья поступила в редакцию 18.03.2025; одобрена после рецензирования 20.10.2025; принята к публикации 02.12.2025.

The article was submitted 18.03.2025; approved after reviewing 20.10.2025; accepted for publication 02.12.2025.

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 615.22

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-32-50>

### **ЭПИГЕНЕТИКА В МЕДИЦИНЕ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

**Татьяна Вячеславовна Чивиргина<sup>1</sup>, Елена Николаевна Чернышева<sup>1</sup>,  
Воробьева Анна Анатольевна<sup>1</sup>, Маисат Расуловна Магомедова<sup>1</sup>,  
Константин Валерьевич Державин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>2</sup>Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Эпигенетика, изучающая наследуемые изменения экспрессии генов, не связанные с нуклеотидной последовательностью дезоксирибонуклеиновой кислоты, представляет собой одну из ключевых областей современных биомедицинских исследований. В обзоре систематизированы фундаментальные эпигенетические механизмы, такие как метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты, посттрансляционные модификации гистонов и регуляция активности некодирующих микроРНК, а также проанализирована их роль в развитии патологических процессов таких социально значимых заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, бронхиальная астма, а также онкологических процессов. Показано, что эпигенетические изменения, индуцированные факторами внешней среды (стресс, нутритивный дефицит, воздействие токсинов), способствуют формированию устойчивых патологических фенотипов. В частности, гиперметилирование промоторов генов HSD11B2, AGTR1 и TLR2 ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, тогда как гипометилирование PPARGC1A и TCF7L2 коррелирует с инсулинорезистентностью при сахарном диабете 2 типа. При бронхиальной астме выявлены изменения метилирования генов цитокинов (IL4, IL13), а в онкологии – глобальное гипометилирование на фоне локальной гиперметилизации опухолевых супрессоров (p16, BRCA). Особое внимание уделено потенциалу эпигенетической терапии, включая ингибиторы дезоксирибонуклеиновой кислоты – метилтрансфераз (азациитидин) и гистондеацетилаз (вориностат), а также перспективам использования микроРНК в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней. Подчеркивается обратимость эпигенетических модификаций, что открывает возможности для превентивной медицины и персонализированного лечения.

**Ключевые слова:** эпигенетика, метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты, гистоновые модификации, микро-рибонуклеиновая кислота, артериальная гипертензия, сахарный диабет, бронхиальная астма, онкологические заболевания, эпигенетическая терапия

**Для цитирования:** Чивиргина Т. В., Чернышева Е. Н., Воробьева А. А., Магомедова М. Р., Державин К. В. Эпигенетика в медицине. Современное состояние проблемы // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 4. С. 32–50. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-32-50>.

## SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

### **EPIGENETICS IN MEDICINE. THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM.**

**Tatyana V. Chivirgina<sup>1</sup>, Elena N. Chernysheva<sup>1</sup>, Anna A. Vorobyova<sup>1</sup>,  
Maisat R. Magomedova<sup>1</sup>, Konstantin V. Derzhavin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

**Abstract.** Epigenetics, which studies heritable changes in gene expression that do not involve alterations in the deoxyribonucleic acid nucleotide sequence, is one of the key areas of modern biomedical research. This review systematizes fundamental epigenetic mechanisms, including deoxyribonucleic acid methylation, posttranslational

histone modifications, and the regulation by non-coding micro-ribonucleic acids, and analyzes their role in the development of pathological processes in socially significant diseases: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, bronchial asthma, and oncological processes. It has been shown that epigenetic changes induced by environmental factors (stress, nutritional deficiency, exposure to toxins) contribute to the formation of stable pathological phenotypes. In particular, hypermethylation of the promoters of the HSD11B2, AGTR1, and TLR2 genes is associated with the development of arterial hypertension, while hypomethylation of PPARGC1A and TCF7L2 correlates with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. In bronchial asthma, alterations in the methylation of cytokine genes (IL4, IL13) have been identified, while in oncology, global hypomethylation alongside localized hypermethylation of tumor suppressors (p16, BRCA) has been observed. Special attention is given to the potential of epigenetic therapy, including deoxyribonucleic acid methyltransferase inhibitors (azacitidine) and histone deacetylase inhibitors (vorinostat), as well as the prospects of using micro-ribonucleic acids as biomarkers and therapeutic targets. The reversibility of epigenetic modifications is emphasized, opening new possibilities for preventive medicine and personalized treatment.

**Key words:** epigenetics, methylation, deoxyribonucleic acid, histone modifications, micro-ribonucleic acid, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, bronchial asthma, oncological diseases, epigenetic therapy

**For citation:** Chivirgina T. V., Chernysheva E. N., Vorobyova A. A., Magomedova M. R., Derzhavin K. V. Epigenetics in medicine. The current state of the problem. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (4): 32–50. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-32-50> (In Russ.).

**Введение.** Эпигенетика в последние годы занимает лидирующее положение среди наиболее интенсивно развивающихся направлений биомедицинских исследований, что подтверждается экспоненциальным ростом количества публикаций и научных открытий в этой области. Греческая приставка «эпи-» (ἐπι-), используемая в научной терминологии, изначально обозначает пространственные и иерархические отношения («над», «сверх», «помимо»), что точно отражает надгеномный характер эпигенетических регуляторных механизмов. В то время как генетика исследует аллельные варианты и мутации, изменяющие первичную структуру дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), эпигенетика раскрывает сложную систему регуляции геной активности, где информационное содержание генома остается неизменным, но паттерны его экспрессии подвергаются динамической модификации под влиянием различных факторов.

Эпигенетика занимается изучением наследуемых изменений в регуляции генетической информации, которые не связаны с изменениями нуклеотидной последовательности ДНК, а опосредуются динамическими преобразованиями хроматиновой структуры и регуляторных каскадов. Данные процессы порождают эпигенетическую надстройку, которая дополняет и модифицирует информацию, закодированную в ДНК. В рамках современной эпигенетики выделяют три ключевых механизма регуляции: ферментативное метилирование ДНК, преимущественно в CpG-динуклеотидных участках; разнообразные посттрансляционные модификации гистонов (включая ацетилирование, метилирование остатков лизина и аргинина, фосфорилирование серина), формирующие так называемый «гистоновый код»; а также рибонуклеиновая кислота (РНК) – опосредованное подавление геной активности посредством miRNA и siRNA, обеспечивающее посттранскрипционный контроль экспрессии генов [1]. Метилирование ДНК представляет собой один из наиболее изученных и широко распространенных эпигенетических механизмов регуляции генов. Этот процесс осуществляется при участии ДНК-метилтрансфераз, которые катализируют присоединение метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотидов (5'-С-фосфат-Г-3'), где С обозначает цитозин, а Г – гуанин. В результате метилирования, как правило, происходит подавление транскрипционной активности генов, тогда как деметилирование, способствуя ацетилированию гистонов и структурному переходу хроматина от гетерохроматинового к эухроматиновому состоянию, наоборот, активирует экспрессию. Эпигенетические модификации, вызванные стрессовыми воздействиями (например, метилирование ДНК или модификации гистонов), могут формировать стойкий молекулярный след – так называемую «эпигенетическую память». Эта память способна сохраняться на уровне клеточных линий и передаваться потомству за счёт прямой передачи эпигенетических меток в гаметах либо за счёт устойчивых перестроек в регуляторных сетях [2].

Современные научные исследования демонстрируют существенный дефицит данных, касающихся эпигенетических механизмов регуляции геной активности, их роли в формировании патологических состояний, а также потенциальных методов направленной коррекции таких нарушений.

**Цель:** осуществить комплексный аналитический обзор современных научных данных, охватывающий три взаимосвязанных аспекта: фундаментальные механизмы регуляции геной активности, их патогенетическое значение для здоровья человека и инновационные стратегии терапевтической коррекции с оценкой их эффективности и перспектив клинического применения.

В 2002 г. был завершён масштабный научный проект по полной расшифровке структуры человеческого генома – совокупности всех генов, закодированных в молекулах ДНК и содержащих полную наследственную информацию об организме. Гены – дискретные участки ДНК, составляющие менее 2 % человеческого генома, но выполняющие его основную кодирующую функцию. Эти структурные единицы содержат информацию для синтеза белков и регуляторных РНК, определяя наследственные признаки организма, несмотря на относительно малую долю в общей ДНК. Каждый ген отвечает за передачу в организме человека данных о строении РНК и белка. Кодирующими последовательностями называют функциональные сегменты ДНК, содержащие информацию для синтеза: белков (через мРНК), функциональных РНК (тРНК, рРНК, miRNA) и регуляторных элементов, которые в совокупности определяют наследственные признаки организма [3]. Генетическая информация человека хранится в ядре клетки внутри специальных структур, известных как хромосомы. Каждая соматическая клетка содержит два полных набора диплоидный хромосом. Хромосомы человеческих клеток состоят из молекул ДНК, представляющих собой две антипараллельные цепи, закрученные в структуру двойной спирали. Эти молекулы ДНК образуют тесный комплекс с особыми белками, в первую очередь, гистонами, в результате чего формируется высокоорганизованная структура – хроматин [3]. Гистоны представляют собой нуклеопротеины, играющие ключевую роль в структуре хроматина. Характерной их особенностью является димеризация – образование комплекса из двух структурных единиц, что важно для последующих эпигенетических изменений и регуляции. В процессе клеточного деления молекула ДНК, содержащая генетический код, осуществляет точное копирование самой себя (репликацию), тем самым обеспечивая передачу наследственной информации. В процессе деления клетки водородные связи между комплементарными цепями ДНК разрываются, приводя к расхождению двойной спирали. Затем на каждой из них строится дочерняя цепь ДНК. В ходе этого процесса осуществляется репликация ДНК, в результате чего формируются генетически идентичные дочерние клетки. Помимо этого, ДНК служит матрицей для синтеза различных видов РНК в процессе транскрипции. Оба этих процесса – как репликация, так и транскрипция – происходят внутри ядра клетки. Их инициация начинается с промоторной области гена, где специальные белковые комплексы связываются с ДНК, обеспечивая либо её копирование, либо синтез матричной РНК [4].

Эпигенетические механизмы играют ключевую роль в регуляции белкового синтеза, контролируя интенсивность транскрипции и определяя количество матричных РНК, образующихся с каждого гена. Таким образом, геном представляет собой не статичный набор ДНК, а сложную динамическую систему – информационное хранилище, содержание которого не ограничивается только генами.

Английский генетик Конрад Холл Уоддингтон впервые ввел термин «эпигенетика» в 1947 г. [5]. Производя его от аристотелевского понятия «эпигенез», которое к тому времени практически вышло из употребления. К. Х. Уоддингтон предложил использовать этот термин для обозначения раздела биологии, изучающего причинно-следственные связи между генами, их продуктами и формированием фенотипа. Развивая свои идеи, в 1957 г. ученый ввел метафорическое понятие «эпигенетического ландшафта», ставшее важной объяснительной моделью. Согласно метафоре К. Х. Уоддингтона, «эпигенетический ландшафт» включает в себя все возможные пути («траектории») клеточной дифференцировки и морфогенеза от оплодотворенной яйцеклетки до полностью сформированного организма [4].

К основным эпигенетическим механизмам, регулирующим активность генов, относятся модификации гистонов, влияющие на степень компактизации ДНК, метилирование ДНК, а также участие микрорегуляторных РНК. Эти эпигенетические изменения могут сохраняться в течение множества циклов деления соматических клеток и в отдельных случаях передаваться по наследству. Эпигенетика изучает механизмы передачи таких изменений как между клетками, так и между поколениями организмов. Эпигенетическое наследование означает передачу изменений в экспрессии генов или фенотипе, возникающих не вследствие изменений последовательности ДНК, а за счёт других молекулярных регуляторных процессов. Центральным понятием в эпигенетике является эпигеном – совокупность биохимических модификаций, регулирующих реализацию генетической информации без изменения нуклеотидной последовательности. Эпигеном представляет собой сложную систему, включающую в себя метильные группы на ДНК, посттрансляционные модификации гистонов, некодирующие РНК и белковые комплексы, участвующие в ремоделировании хроматина. Совместное действие этих компонентов обеспечивает регуляцию таких фундаментальных биологических процессов, как клеточная дифференцировка, тканеспецифичная экспрессия генов, геномный импринтинг, инактивация X-хромосомы и поддержание стабильности генома.

Метилирование ДНК представляет собой постсинтетическую ковалентную модификацию молекулы ДНК. Ферменты семейства DNA-метилтрансфераз (DNMT) катализируют перенос метильной группы от кофермента S-аденозилметионина (SAM) на атом углерода в пиримидиновом или пуриновом кольце цитозиновых или адениновых остатков соответственно. Основными мишенями для метилирования ДНК в геноме служат CpG-динуклеотиды, которые часто образуют кластеры, известные как CpG-островки. В соматических клетках здорового организма наблюдается характерное распределение метилирования: большинство отдельных CpG-динуклеотидов по всему геному находятся в метилированном состоянии и при этом протяжённые CpG-богатые области (CpG-островки), как правило, деметилированы. Ключевые биологические процессы, включая клеточную дифференцировку и геномный импринтинг, способны индуцировать метилирование CpG-сайтов в промоторных областях, что приводит к подавлению экспрессии соответствующих генов. Гипометилирование ДНК связано с активацией генов, гиперметилирование ДНК может приводить к выключению генов [6].

Пионерское исследование влияния эпигенетических факторов на здоровье человека было проведено совместной группой голландских и американских ученых, изучивших когорту лиц преклонного возраста, которые были рождены в послевоенные годы (1945–1946). Выяснилось, что материнское недоедание и психологический стресс военного времени оказали значительное негативное влияние на потомство: дети рождались преждевременно и впоследствии демонстрировали повышенную предрасположенность к сердечно-сосудистым патологиям, метаболическим нарушениям (ожирению) и инсулиннезависимому диабету. Геномный анализ обнаружил специфическое гипометилирование регуляторных участков, контролирующих метаболическое здоровье, включая ген IGF-2 (инсулиноподобного фактора роста-2). Дисрегуляция экспрессии этого гена, как показало исследование, ассоциирована с развитием ожирения [7].

Группа канадских ученых-биологов осуществила эксперимент по анализу воздействия материнской заботы на крыс в течение первых недель их жизни [8]. В ходе эксперимента исследователи разделили крысиный помёт на две группы – первая группа оставалась с матерью, а вторая была изолирована от материнской заботы. Крысята, лишённые материнского ухода (включая груминг), демонстрировали во взрослом возрасте повышенную тревожность и сниженную социальную активность. Молекулярный анализ выявил, что у крысят с материнской депривацией в гиппокампе: снизилась экспрессия глюкокортикоидных рецепторов (GR), нарушилась отрицательная обратная связь оси НРА, что привело к гиперкортизолемии из-за избыточной секреции адренокортикотропного гормона. Данные изменения объясняют патологическую реактивность нервной системы в ответ на средовые стимулы. Последующие исследования подтвердили аналогичный механизм у людей: дефицит материнской заботы вызывает эпигенетическую модификацию нейробиологических систем, стойкие нарушения стресс-регуляции, повышенный риск развития: аффективных расстройств и химических зависимостей (алкоголь, никотин, психоактивные вещества) [9].

Исследованием генетических механизмов регуляции поведения человека занималась Е. Н. Иванова – доктор биологических наук, профессор ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена» и преподаватель Института «Иматон» [10]. В статье «Эпигенетика и переворот в мышлении психологов-практиков. Аутизм, СДВГ, прыгающие гены. Или как природа мстит человеку?» рассматривается влияние факторов раннего развития на формирование поведенческих паттернов в более позднем возрасте, включая подростковый и взрослый периоды [11]. Если генетика – это «текст» ДНК, то эпигенетика – «инструкция по чтению» этого текста, определяющая, какие главы будут открыты для прочтения. Четыре основания включены в нуклеотиды. В ответ на стрессовые воздействия или дефицит внимания в раннем детстве (первые 18 мес жизни) происходит метилирование цитозиновых оснований ДНК. Каковы последствия этого процесса? Рассмотрим ситуацию: новорожденный ребенок с активно развивающимся мозгом (20 000 новых клеток ежедневно) попадает в детский дом из-за отказа матери. В стрессовой ситуации активируется выработка кортизола – гормона, который мобилизует ресурсы организма для выживания, одновременно подавляя процессы клеточного обновления и регенерации. Хронически повышенный уровень кортизола способен тормозить развитие мозга, что, в свою очередь, вызывает эпигенетические изменения в гене глюкокортикоидного рецептора. Биологический ответ на кортизол возможен только при наличии специфических рецепторов на поверхности клеток-мишеней. Промотор – это специфический участок ДНК, где связывается РНК-полимераза для инициации транскрипции гена. При хронически повышенном уровне кортизола активируется механизм метилирования ДНК, при котором к цитозиновым основаниям в промоторной области присоединяются метильные группы. В результате метилирования промотора РНК-полимераза теряет способность связываться с ДНК, что приводит

к инактивации гена. В подростковом возрасте при отсутствии функциональных рецепторов кортизола у ребенка развивается неконтролируемая стрессовая реакция, подобная автомобилю с отказавшей тормозной системой. Статистика показывает тревожную тенденцию: после 2014 г. значительное число усыновленных детей из детских домов возвращается обратно в учреждения (в отдельных регионах до 60 % случаев). Основная причина – трудности адаптации у детей, проводивших первые полтора года жизни в условиях депривации. Многочисленные исследования подтверждают, что стрессовые факторы на критических этапах развития вызывают стойкие эпигенетические изменения (метилирование ключевых генов), что влечет за собой серьезные нарушения поведения.

Эпигенетическое программирование организма начинается на этапе внутриутробного развития. Несмотря на идентичный генетический код во всех клетках, их морфология и функции существенно различаются благодаря эпигенетической регуляции. В процессе онтогенеза эпигенетические механизмы направляют клеточную дифференцировку, определяя будущую специализацию клеток – кардиомиоцитов, нейронов, кератиноцитов и других типов. Яркий пример – нейроны и миоциты: несмотря на идентичный генетический код, эти клетки демонстрируют принципиально разные функции благодаря эпигенетической регуляции. Нейроны выполняют функцию передачи электрических сигналов, обеспечивая коммуникацию между различными частями организма, в то время как мышечные клетки обладают сократительными элементами, ответственными за двигательную активность. Эпигенетические механизмы обеспечивают тканеспецифичную экспрессию генов: в мышечных клетках активируются гены, кодирующие сократительные белки (актин, миозин), одновременно подавляя гены, ответственные за нейрональные функции (например, синтез нейротрансмиттеров) [12].

Эпигенетический профиль человека динамичен и претерпевает значительные изменения на разных этапах онтогенеза. Исследования показывают, что уровень метилирования ДНК снижается с возрастом [13]. Патогенные микроорганизмы способны модулировать эпигенетические механизмы хозяина, подавляя иммунный ответ, что создает благоприятные условия для их выживания и персистенции в организме. Микобактерия туберкулеза (*M. tuberculosis*) индуцирует эпигенетические модификации гистонов в макрофагах, что приводит к сайленсингу гена IL12B – ключевого регулятора противотуберкулезного иммунного ответа. Репрессия гена IL-12B приводит к угнетению клеточного иммунитета, создавая благоприятные условия для персистенции *Mycobacterium tuberculosis* в организме хозяина [14].

В контексте эпигенетических исследований артериальная гипертензия (АГ) представляет особый интерес, поскольку ее патогенез включает регуляцию генов, влияющих на сосудистый тонус и воспаление. АГ ежегодно становится причиной приблизительно 9,4 млн летальных исходов во всем мире. Эпидемиологические исследования выявили значимую корреляцию между уровнем артериального давления (АД) и кардиоваскулярным риском, начиная с 115/75 мм рт. ст. У лиц 40–69 лет повышение систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. и диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст. ассоциировано с удвоением риска смертности от инсульта и ишемической болезни сердца [15]. АД в диапазоне 120–139/80–89 мм рт. ст. ассоциировано с высокой частотой заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, наибольшая связь отмечается при уровне АД 130–139/80–89 мм рт. ст. по сравнению с оптимальным АД.

Научные данные убедительно свидетельствуют о том, что АД формируется под влиянием наследственных факторов и условий окружающей среды. Наибольший риск развития гипертонической болезни возникает при сочетании наследственной предрасположенности с неблагоприятными факторами окружающей среды. Исследования эпигенетических механизмов при АГ, в частности метилирования ДНК, остаются ограниченными. В существующих работах применяются два основных метода: анализ геном-вайдowego профиля метилирования с использованием NGS-технологий и таргетное изучение метилирования промоторных регионов кандидатных генов в специфических клеточных популяциях. Количественная оценка глобального метилирования ДНК может быть выполнена путем измерения содержания 5-метилцитозина (5mC). Исследование L. Smolarek [16] выявило обратную корреляцию между уровнем 5mC в периферической крови и тяжестью артериальной гипертензии [17]. В рамках проведенного исследования была выявлена корреляция между эпигенетическими изменениями, а именно – метилированием гена \*11βHSD2\* и АГ. Фермент, кодируемый этим геном (11β-гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа), отвечает за инактивацию кортизола путём его конверсии в физиологически неактивный кортизон, при этом физиологическая концентрация кортизона в крови в 1 000 раз выше, чем уровень альдостерона. Хотя кортизол и альдостерон обладают равным аффинитетом к минералокортикоидным рецепторам, физиологически более высокая концентрация кортизола делает его основным регулятором почечной реабсорбции натрия, что существенно влияет

на объем-зависимые механизмы АГ. Гиперметилирование промоторной области гена *11βHSD2* приводит к нарушению ферментативной деградации кортизола, опосредованной этим ферментом [17]. Дополнительные исследования выявили, что снижение уровня метилирования гена *AGTR1* (рецептора ангиотензина II 1-го типа) ассоциировано с повышенным риском развития АГ, причем этот эффект модулируется факторами внешней среды.

Гидроксиметилирование ДНК (5-гидроксиметилцитозин, 5hmC) представляет собой важный альтернативный механизм эпигенетической регуляции, дополняющий классическое метилирование. Исследование V. Valinluck и соавторами продемонстрировало, что 5-гидроксиметилцитозин (5hmC) в CpG-островках блокирует связывание метил-CpG-связывающего белка 2 (MeCP2), тем самым снимая его репрессивное действие на транскрипцию [18]. Хотя точная роль этого механизма в человеческой патологии остается неясной, экспериментальные данные на соль-чувствительных крысах демонстрируют корреляцию между повышенным уровнем гидроксиметилирования ДНК и усиленной экспрессией ряда биологически активных молекул [19].

В исследованиях эпигенетики АГ особое внимание уделяется метилированию генов минералокортикоидных рецепторов (*NR3C2*) и ферментов стероидогенеза (*CYP11B2*, *HSD11B2*). Эти изменения могут приводить к нарушению регуляции альдостеронового сигналинга и развитию объем-зависимой гипертензии. Гипертензия, ассоциированная с синдромом избыточной секреции минералокортикоидов (псевдогиперальдостеронизм), представляет собой классический пример моногенно обусловленной формы АГ. Как на экспериментальных моделях задержки внутриутробного развития, так и в клинической практике при исследовании плацент пациенток с данным синдромом было установлено значительное гиперметилирование промотора гена *HSD11B2*. Этот эпигенетический дефект ассоциирован с подавлением транскрипции гена и, как следствие, со снижением экспрессии и активности фермента *11β*-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа.

Вторым ключевым направлением исследований эпигенетики АГ стало изучение генов, регулирующих ионный транспорт, и их метилирования. В исследовании H. Lee и соавторами был выполнен детальный анализ эпигенетических модификаций в промоторном регионе гена *SLC12A2* (кодирующего Na-K-2Cl котранспортер 1 типа), играющего ключевую роль в трансмембранном транспорте ионов [20]. Экспериментальные исследования выявили значительное повышение экспрессии гена *NKCC1* у спонтанно гипертензивных крыс (SHR), что коррелировало с гиперметилированием его промоторной области. Последующие работы подтвердили, что активация данного гена является динамическим процессом, развивающимся в постнатальном периоде параллельно с формированием гипертензивного фенотипа. В исследовании G. Riviere и соавторов на человеческом геноме было продемонстрировано, что метилирование промоторной области гена *ACE* (ангиотензинпревращающего фермента) служит ключевым механизмом регуляции его экспрессии в соматических клетках [22].

В исследовательской работе под руководством Shuqi Mao и соавторов [23] была проанализирована взаимосвязь между гипометилированием гена *TLR2* (Toll-подобного рецептора 2 типа) и развитием АГ. Toll-подобные рецепторы (включая *TLR2*) являются ключевыми регуляторами хронического воспаления. Исследование выявило, что снижение уровня метилирования в промоторной области *TLR2*, особенно в CpG-сайте № 6, достоверно коррелировало с повышенным риском развития АГ [24].

Гладкомышечные клетки (ГМК) сосудистой стенки традиционно рассматриваются как ключевые эффекторы в патогенезе АГ, обладающие способностью модулировать сосудистый тонус в ответ на различные гуморальные и механические стимулы. В исследовании L. Li и соавторов [25] было установлено, что повышение ригидности ГМК сосудистой стенки играет ключевую роль в патогенезе АГ. Современные исследования указывают на ключевую роль фермента *TET2* (Ten-Eleven Translocation 2) в регуляции фенотипической пластичности ГМК сосудов посредством эпигенетического деметилирования ДНК. Ингибирование *TET2* приводит к двум ключевым эффектам: снижению экспрессии сократительных белков (миокардин, *SRF*, *MYH11*) и повышению синтетических маркеров (*KLF4*, *MYH10*), что вызывает релаксацию ГМК. Напротив, повышенная активность *TET2* способствует сократительному фенотипу сосудистых ГМК. *TET2* непосредственно взаимодействует с промоторными регионами генов сократительных белков, осуществляя их активное деметилирование и тем самым регулируя экспрессию.

В исследовании N. Zhou и J. J. Lee [26] было установлено, что активация сигнального пути миокардин / сывороточный фактор ответа (*SRF*) в ГМК сосудов напрямую влияет на жесткость аортальной стенки при гипертензии, подтверждая ключевую роль этого механизма в регуляции АД [22].

Современные исследования все чаще демонстрируют ключевую роль микроРНК в регуляции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и модуляции уровня АД. МикроРНК представляют собой класс коротких (в среднем 22 нуклеотида) некодирующих РНК, транскрибируемых с геномной ДНК. Ключевая функция микроРНК заключается в осуществлении посттранскрипционного сайленсинга генов посредством механизма РНК-интерференции. Реализация этого механизма приводит либо к деградации матричных РНК (мРНК), либо к ингибированию процесса их трансляции, обеспечивая тем самым точную регуляцию уровня экспрессии генов. Исследовательская группа под руководством L. Li выявила, что дисрегуляция miR-202-3p, контролирующей экспрессию растворимого рецептора sST2 (декай для интерлейкина-33), является значимым фактором патогенеза АГ [27]. В ходе исследования авторы провели количественный анализ экспрессии miR-202-3p в периферической крови, сравнив показатели у пациентов с АГ и здоровых доноров. Результаты продемонстрировали достоверное увеличение уровня данной микроРНК в группе гипертензивных пациентов с коэффициентом изменения 3,58 ( $p < 0,001$ ). В группе здоровых испытуемых была выявлена обратная корреляционная зависимость между концентрацией miR-202-3p и уровнем экспрессии растворимого рецептора sST2. Гипотензивный эффект miR-202-3p, по-видимому, обусловлен комплексным воздействием: во-первых, через подавление sST2 она усиливает противовоспалительный сигналинг IL-33/Th2, а во-вторых, опосредованно модулирует активность TRP-каналов, критически важных для регуляции сосудистого тонуса. Это делает данную микроРНК перспективной мишенью для терапии гипертензии. Выявленная ассоциация изменений уровня miR-202-3p с патогенезом гипертензии, а также их стабильная детекция в крови позволяют рассматривать данную микроРНК в качестве многообещающего биомаркера для раннего выявления и прогнозирования АГ, что открывает новые возможности для превентивной медицины [28, 29].

В отношении эпигенетики и сахарного диабета, были выявлены следующие закономерности. Нарушения углеводного обмена, в особенности сахарный диабет (СД), представляют собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем современности в связи с их глобальной распространенностью. Согласно актуальным данным Международной федерации диабета (IDF, декабрь 2021 г.), глобальная распространенность СД достигла 537 млн случаев, при этом эксперты прогнозируют рост этого показателя до 783 млн к 2045 г. [30]. В Российской Федерации наблюдается устойчивый рост распространённости метаболических нарушений, что особенно ярко проявляется в динамике заболеваемости СД. Традиционно патогенез СД 2 типа (СД2) рассматривался исключительно через призму генетической предрасположенности. Современные исследования пересмотрели традиционные представления о патогенезе СД2. Хотя модифицируемые факторы риска (ожирение и гиподинамия) остаются важными детерминантами, стало очевидным, что эпигенетические механизмы играют не менее значимую роль в развитии заболевания. СД2 часто развивается незаметно: первые выраженные симптомы появляются спустя годы, когда уже формируются необратимые осложнения – ангиопатии и нейропатии. Именно эти поражения приводят к тяжелой инвалидности и преждевременной смерти пациентов наиболее продуктивного возраста (40–65 лет), что делает диабет не только медицинской, но и социально-экономической проблемой [31].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что эпигенетические изменения (метилирование ДНК, модификации гистонов, регуляторные РНК) системно нарушают функцию  $\beta$ -клеток, усиливают воспаление и окислительный стресс, а также ухудшают эндотелиальную функцию – ключевые патогенетические звенья сердечно-сосудистых осложнений диабета. При СД2 обнаружено избирательное метилирование генов-кандидатов: TCF7L2 – регулятор функции  $\beta$ -клеток, FTO – контролер энергетического метаболизма, KCNQ1 – модулятор секреции инсулина. Эти изменения носят тканеспецифичный характер и коррелируют с тяжестью метаболических нарушений. Научные исследования выявили значимые эпигенетические изменения в скелетной мускулатуре при СД2: у пациентов наблюдается гиперметилирование гена PPARGC1A, кодирующего ключевой регулятор митохондриального биогенеза PGC-1 $\alpha$ , что сопровождается снижением количества и функциональной активности митохондрий в мышечной ткани. Регулярные интенсивные физические нагрузки индуцируют гипометилирование промоторов генов PGC-1 $\alpha$ , PDK4 и PPAR- $\delta$  в скелетных мышцах, что сопровождается значительным увеличением их экспрессии (в 3–8 раз). Эти изменения приводят к улучшению митохондриальной функции и нормализации метаболизма, что объясняет терапевтический эффект тренировок при СД2. Шестимесячный курс физических тренировок вызвал тканеспецифичные эпигенетические изменения в адипоцитах: гипометилирование гена RALBP1 с повышением его экспрессии, подавление HDAC4 через гиперметилирование и модификацию регуляторных элементов NCOR2. Эти сдвиги коррелировали с улучшением метаболических показателей, демонстрируя роль эпигенетической

перестройки в адаптации жировой ткани к нагрузкам. Кроме того, ингибирование генов *Ncad4* и *Ncor2* в адипоцитах приводит к увеличению синтеза липидов в условиях *in vitro*. Полученные данные указывают на наличие тканеспецифических эпигенетических модификаций при СД2, которые, как минимум отчасти, контролируются изменениями в активности определённых участков ДНК [2]. Современные научные данные свидетельствуют о существенном вкладе нарушений метилирования ДНК в развитие атеросклеротических поражений при СД. Проведенные полногеномные исследования выявили глобальное гипометилирование геномной ДНК у пациентов с данной коморбидной патологией. Среди ключевых генов, характеризующихся аномальными профилями метилирования при атеросклерозе на фоне СД2, следует отметить: гены рецепторов эстрогена (*ERα* и *ERβ*), ген внеклеточной супероксиддисмутазы (*SOD3*), ген аполипопротеина Е (*ApoE*) и ген рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*). Согласно современным представлениям, метилирование ДНК может являться ключевым механизмом регуляции экспрессии генов, кодирующих белки теплового шока – важные стресс-индуцибельные белки. Белки теплового шока (*HSP*) представляют собой группу молекулярных шаперонов, обеспечивающих корректное сворачивание других белков. Многочисленные исследования [32] указывают на важное участие семейства *HSP70* (~70 кДа) в патогенетических процессах при СД2. Среди ключевых изоформ данного шаперона выделяют конститутивно экспрессируемую *HSC70* и индуцибельную *HSP72*. Исследования демонстрируют, что при СД2 наблюдается дефицит *HSC70*, что может нарушать правильный фолдинг инсулина, приводя к утрате его способности связываться с соответствующим рецептором. Согласно гипотезе, гиперметилирование промоторного участка гена *HSC70* может ингибировать его транскрипционную активность, что в конечном итоге приводит к прекращению синтеза данного белка. Ключевой задачей является идентификация фактора, индуцирующего гиперметилирование промоторной области данного гена, что актуализирует исследование потенциального участия гистоновых модификаций в этом процессе [32]. Сравнительный анализ β-клеток поджелудочной железы у пациентов с диабетом и здоровых лиц выявил эпигенетические модификации приблизительно в 850 генах, при этом экспрессия более 100 генов была существенно нарушена [32]. Исследование панкреатических островков Лангерганса показало вариабельные паттерны метилирования для 17 генов, связанных с предрасположенностью к СД2, среди которых особый интерес представляют *TCF7L2*, *THADA*, *KCNQ1*, *FTO* и *IRS1*.

Обнаружена ассоциация временных параметров рождения с вероятностью развития СД2, при этом между предполагаемыми сезонными факторами риска и клинической манифестацией болезни проходит около полувека. Научный тандем из Новой Зеландии – П. Д. Глюкман и М. А. Хансон – предложил объяснительную модель, известную как «гипотеза несоответствия» [33]. В ее основе лежит представление о прогностической адаптации плода к ожидаемым условиям внешней среды. При совпадении прогнозируемых и реальных условий среды адаптационные механизмы повышают жизнеспособность организма, тогда как их несоответствие приводит к патологической дезадаптации и развитию заболеваний [34]. В случае внутриутробной нутритивной недостаточности у плода активируются компенсаторные метаболические механизмы, направленные на усиленное депонирование энергетических субстратов. При сохранении дефицита питания в постнатальном периоде такие адаптации обеспечивают повышенную выживаемость. Когда постнатальная среда оказывается богаче ресурсами, чем предполагалось внутриутробно, это приводит к диссонансу между запрограммированным «бережливым» метаболизмом и фактическим питанием, что в долгосрочной перспективе проявляется нарушениями углеводного обмена и адипозогенезом [34].

Анализ научных публикаций по эпигенетическим механизмам выявил значительное количество исследований, посвященных бронхиальной астме (БА) – гетерогенному заболеванию, возникающему в результате взаимодействия генетических факторов и средовых воздействий. Эпидемиологические исследования показывают, что БА поражает от 4 до 10 % населения глобально. В Российской Федерации распространенность заболевания среди взрослых варьирует в пределах 2,2–7,0 %, тогда как среди детей достигает 10 %. Патология может дебютировать в любом возрастном периоде: 50 % случаев диагностируется до 10 лет, 30 % – до 40 лет. В детской популяции отмечается выраженная гендерная диспропорция (2 : 1 в пользу мальчиков), которая нивелируется к третьему десятилетию жизни [34].

Масштабное исследование К. Улемаг и соавторов с участием 25 306 близнецов в возрасте 9–12 лет продемонстрировало, что наследственные факторы определяют развитие БА в 82 % случаев [35]. При этом монозиготные близнецы болели астмой чаще, чем дизиготные, что подтверждает весомую роль генетики в патогенезе заболевания. Согласно современным исследованиям, наследственные факторы определяют развитие БА в 60–80 % случаев. Отдельные гены, регулирующие функцию

легких, начинают экспрессироваться уже на этапе внутриутробного развития. В частности, ген ADAM33, связанный с бронхиальной гиперреактивностью и предрасположенностью к астме, проявляет активность в бронхиальных структурах и мезенхимальной ткани уже на 8–10 неделе эмбриогенеза [36–38].

Среди эпигенетических механизмов патогенеза БА наиболее исследованным остается процесс метилирования ДНК. Для его изучения применяют комплекс методических подходов, включая рестрикционный анализ, иммунопреципитацию и гибридизацию на чипах. По итогам многочисленных независимых исследований получены данные о важной роли метилирования ДНК в этиопатогенезе БА. В том числе были получены данные о связи дифференцированного метилирования CpG-участков генов, ассоциированных с продукцией интерлейкина (ИЛ)-4, ИЛ-13, ИЛ-1b, рецептора ИЛ-5, а также миграцией эозинофилов, продукцией IgE (гены ACOT7, SLC25A25), активацией Th2-лимфоцитов и регуляцией Т-клеточного ответа (гены TIGIT, RUNX3) [32]. Эпигенетические модификации ДНК, в частности процессы метилирования, находятся под комплексным влиянием эндогенных (алармины, хемокины, противомикробные пептиды) и экзогенных (аллергены, пыльца, бактерии, вирусы) факторов. Исследования лаборатории APEL продемонстрировали, что твердые частицы из выхлопных газов дизельных двигателей являются значимым экологическим фактором, способным модифицировать паттерны метилирования ДНК. Эксперименты с комбинированным воздействием дизельных выбросов и аллергена (с интервалом 4 недели) выявили существенные изменения в эпигенетическом профиле легочных клеток. Исследование выявило четкую корреляцию между первичным видом воздействия (дизельные частицы или аллерген) и степенью метилирования идентифицированных CpG-сайтов, что свидетельствует о последовательно-зависимом характере эпигенетических модификаций [39].

Научные данные позволяют предположить, что вакцинация может влиять на эпигенетические механизмы, регулирующие риск развития БА. Анализ в рамках лонгитюдного исследования детской когорты (о. Уайт, Великобритания) идентифицировал два локуса с дифференциальным метилированием CpG-динуклеотидов в ключевых генах, участвующих в иммунной регуляции. Уровень метилирования идентифицированных участков коррелировал как с фактом проведения вакцинации, так и со сниженной вероятностью возникновения астматических проявлений [39].

Современные исследования в области фармакоэпигенетики приобретают особую значимость. В работе Z. Wang и соавторов были идентифицированы эпигенетические модификации в двух CpG-островках, ассоциированных с генами IL12B и CORT, проявляющиеся в изменении уровня метилирования [40]. Данные изменения показали достоверную корреляцию с отсутствием обострений заболевания на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами. В исследованиях эпигенетического ответа на системную кортикостероидную терапию было установлено, что профили метилирования определенных генов (включая OTX2 и промоторный регион гена VNN1) могут выступать в качестве прогностических маркеров для выявления педиатрических пациентов с БА, резистентных к лечению системными глюкокортикостероидами [41].

Многочисленные исследования подтверждают, что отягощенный семейный анамнез является одним из наиболее значимых факторов риска развития аллергических заболеваний у детей. Доказано, что аллергический статус беременной женщины модулирует: TLR1, TLR2 и TLR6-опосредованные иммунные пути у плода, экспрессию генов, регулирующих функцию T-reg клеток и баланс цитокинов Th2-типа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13). Помимо материнской атопии, значимыми предикторами развития астмы у ребенка к школьному возрасту выступают ожирение (индекс массы тела 35 и более) и чрезмерная прибавка массы тела во время беременности (25 кг и более). При этом данные факторы не ассоциированы с риском атопического дерматита или аллергического ринита. Материнское ожирение приводит к следующим иммунологическим изменениям у потомства: снижение числа эозинофилов, CD4+ клеток в пуповинной крови, изменение ответа на лиганды Toll-подобных рецепторов и уровень цитокинов [36].

Современные эпидемиологические исследования указывают на возможную корреляцию между пренатальным приемом фолиевой кислоты (стандартно применяемой для профилактики дефектов нервной трубки) и повышенным риском развития атопических заболеваний у потомства. Предполагаемый механизм данной связи заключается в индуцированных фолатами изменениях метилирования ДНК. Ряд исследователей предполагает, что наблюдаемый риск носит кратковременный и транзиторный характер и ассоциирован преимущественно с приемом препаратов фолиевой кислоты на поздних сроках гестации.

Научные данные о влиянии других витаминов (К, D, А, Е) на риск развития БА у потомства остаются противоречивыми и не позволяют сделать однозначных выводов.

Кроме нутритивных факторов, значимое эпигенетическое влияние оказывают:

- алиментарное голодание, индуцирующее изменения паттернов метилирования ДНК;
- загрязнение атмосферного воздуха, способное модифицировать эпигенетические маркеры;
- пренатальная экспозиция фталатами, которая ассоциирована с повышенным риском астмы у потомства через механизм метилирования ДНК;
- психосоциальные стрессоры (развод, потеря работы), переносимые в период беременности, которые опосредуют эпигенетические изменения через активацию глюкокортикоидных рецепторов и последующее ремоделирование эпигенома.

Таким образом, различные пренатальные воздействия способны оказывать долгосрочное влияние на здоровье потомства через эпигенетическое перепрограммирование [34].

Эпигенетические механизмы играют доказанную роль в онкогенезе. Рак – одна из ведущих причин смерти в мире, в 2020 г. зарегистрировано  $\approx 10$  млн летальных исходов [18]. Ежегодно диагностируется  $\approx 400$  тыс. новых случаев злокачественных новообразований у детей. Распространенность различных видов рака варьируется в зависимости от страны. Рак шейки матки занимает лидирующую позицию по заболеваемости в 23 государствах. Основные модифицируемые факторы риска онкологических и других неинфекционных патологий включают употребление табака и алкоголя, нездоровое питание, низкий уровень физической активности и загрязнение воздуха. Помимо поведенческих факторов, существенную роль в онкогенезе играют хронические инфекции, особенно в странах с ограниченными ресурсами. Вирусы гепатита В и С и некоторые типы вируса папилломы человека повышают риск развития рака печени и рака шейки матки. ВИЧ-инфекция повышает риск развития рака шейки матки в 6 раз и значительно увеличивает риск развития других видов рака, таких как саркома Капоши [42].

Опухолевое перерождение клеток происходит из-за сбоя в управлении критически важными генами: протоонкогены активируются, а гены-супрессоры опухолей инактивируются. Это приводит к неконтрольному делению клеток, их способности избегать гибели, а также к изменению метаболизма и формированию особой системы кровоснабжения и иннервации в опухоли. Изменение экспрессии генов может быть обусловлено мутациями, эпигенетическими факторами, воздействием вирусов и транспозонов. Ключевыми механизмами канцерогенеза считаются эпигенетические события, вероятность возникновения которых значительно выше [42]. Эпигенетические модификации представляют собой динамически регулируемые изменения, которые, в отличие от генетических мутаций, не изменяют первичную структуру ДНК, но существенно влияют на экспрессионный профиль генов. Роль таких изменений изучена в значительно меньшей степени, однако уже показано взаимодействие эпигенетических и генетических событий, когда одни провоцируют возникновение других в процессе опухолевой инициации и прогрессии. Эпигенетическая регуляция осуществляется через три взаимосвязанных механизма, действующих синергически: изменения в метилировании ДНК; посттрансляционные модификации гистонов и ремоделирование хроматина; не кодирующий белок экспрессия РНК: микро-РНК и малые интерферирующие РНК. Среди всех эпигенетических механизмов наиболее глубоко исследованным является гиперметилирование ДНК, выполняющее критическую роль в регуляции генной экспрессии. Баланс ферментативных систем, регулирующих процессы метилирования ДНК, и координированное взаимодействие ядерных факторов играют фундаментальную роль в поддержании нормальной клеточной физиологии. Совокупное действие этих механизмов модулирует ключевые биологические процессы, в том числе различные аспекты злокачественного роста, включая изменение пролиферации и метаболизма клетки, ангиогенез, иммунное ускользание, метастазирование. Метилирование ДНК является ключевым эпигенетическим механизмом, который участвует в модуляции структуры хроматина, регуляции транскрипции и стабильности генома. У млекопитающих метилирование ДНК выполняет критически важные функции – защищает ДНК от деградации нуклеазой и играет важную роль в регуляции экспрессии гена, что очень существенно для нормального развития и функционирования организма. В человеческом геноме метилирование происходит преимущественно в CpG-динуклеотидах и характеризуется высоким уровнем метилирования ( $> 70\%$  всех CpG). Данная модификация преимущественно оказывает транскрипционно-репрессивный эффект и помогает поддерживать «молчание» мобильных генетических элементов, усиливая таким образом стабильность генома. Однако имеются «CpG-островки», которые ассоциируются с генными промоторами и ускользают от метилирования ДНК. В нормальных условиях метилирование ДНК способствует формированию высококонденсированного хроматина путем увеличения ДНК-организующих белков [34].

Многочисленные исследования выявили аномальные паттерны метилирования в генах, контролирующих ключевые клеточные функции, такие как: регуляция клеточного цикла, пролиферация, апоптоз, адгезия, подвижность и репарация ДНК. Примерами генов, метилирование которых характерно для немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ, являются p16, RASSF1A, APC, RARb-2, CDH1, CDH13, DAPK, MGMT, ASC/TMS1, FHIT, hSRBC, TSLC1, DAL-1 и PTEN. Китайскими учеными в ходе исследования эпигенетических изменений при (НМРЛ) были обнаружены следующие ключевые нарушения – гиперметилования промоторов генов CALCA, CDH1, DAPK1, IRX2, TIMP3, PAX6 [43]. Выявленные изменения в указанных генах демонстрировали устойчивую связь с ключевыми характеристиками опухоли, такими как гистологический тип опухоли, стадия заболевания, наличие метастазов, инвазивный рост опухоли и курение. В рамках отдельного исследования был выполнен сравнительный анализ эпигенетических модификаций в следующих генах: APC, CDH1, MGMT, DCC, RASSF1A, AIM в сыворотке крови у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и в контрольной группе (здоровых доноров). В 84 % случаев немелкоклеточного рака легкого было обнаружено метилирование как минимум одного промотора из анализируемой панели генов, при этом ген DCC показал абсолютную чувствительность (100 %) в диагностике данного заболевания [1].

Снижение уровня ДНК-метилования способствует злокачественной трансформации через активацию онкогенных путей и индукцию хромосомной нестабильности, проявляющейся характерными структурными аномалиями. Злокачественно трансформированные клетки при немелкоклеточном раке легкого демонстрируют парадоксальное сочетание локального гиперметилования генов-супрессоров и геномного гипометилования, что создает уникальный эпигенетический ландшафт опухоли [1]. Современная онкология все больше внимания уделяет аномальному метилированию ДНК как движущей силе канцерогенеза. Универсальным маркером злокачественной трансформации служит сочетание геномного гипометилования с локальным гиперметилованием промоторов генов-супрессоров. Эксперименты на лабораторных животных подтвердили канцерогенный потенциал ряда химических соединений, способных индуцировать аномальное метилирование ДНК. Гиперметилование промотора INK4A представляет собой один из наиболее распространенных эпигенетических дефектов, характерных для многих злокачественных новообразований различных локализаций. Для некоторых типов неоплазм гиперметилование является главным механизмом инактивации гена INK4A (60–90 % случаев рака простаты, мочевого пузыря, толстой кишки). Эпигенетические нарушения при канцерогенезе часто носят системный характер, одновременно затрагивая множественные гены, чья совместная инактивация создает благоприятные условия для злокачественной трансформации [1].

МикроРНК, ассоциированные с канцерогенезом, функционируют как ключевые узлы регуляторных сетей, одновременно контролируя экспрессию множества генов, участвующих в опухолевой прогрессии. Так, мишенями для онкогенной микроРНК miR-21, которая усиливает активность во многих типах рака, являются SKI, RAB6A, RAB6C, RHOV, TGFB1, TRFBR2, RASA1, BCL2, PDCD4, TP53, PTEN, ANP32A, SMARCA4, TPM1. Мишенями для онкосупрессорной микроРНК Let-7 являются гены RAS, HMGA2, LIN28, PEBP1. Каждый гистологический тип рака обладает характерным профилем экспрессии микроРНК, что отражает тканеспецифические особенности канцерогенеза и может быть использовано для дифференциальной диагностики. МикроРНК, регулирующие процесс метастазирования (известные как *metastamir*), проявляют противоположные эффекты: одни способствуют диссеминации опухолевых клеток, тогда как другие подавляют метастатический каскад. Обнаружение специфических профилей экспрессии микроРНК, ассоциированных с инициальными стадиями канцерогенеза, предоставляет уникальные возможности для одновременного развития диагностических маркеров и направленных терапевтических вмешательств [44].

В работе исследовательской группы под руководством Де Стропера Л.М.А была валидирована высокоэффективная диагностическая панель, позволяющая с высокой точностью выявлять SCC и HSIL в образцах цервикальных мазков [45]. Современные молекулярные тесты для идентификации высокорисковых HSIL открывают новые возможности для своевременного лечения пациенток группы риска, одновременно предотвращая избыточные медицинские вмешательства у женщин с низкорисковыми поражениями в мировом масштабе. Тщательная валидация эпигенетических маркеров в проспективно собранных образцах цервикальных мазков убедительно подтверждает перспективность создания диагностического теста на основе гиперметилования ДНК для выявления рака шейки матки [46].

В Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, проведено комплексное исследование опухолесупрессорной функции Wnt-ингибитора3, продемонстрировавшее его ключевую роль в контроле прогрессии цервикальных неоплазий. Установлено, что эпигенетическая инактивация ключевого гена-супрессора через гиперметилирование его промотора служит критическим триггером в цепочке событий, ведущих к злокачественной трансформации цервикального эпителия. В рамках нового исследования в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации был проведен комплексный анализ группы опухолесупрессорных генов, участвующих в развитии различных патологических состояний эндометрия. Наблюдается прямая зависимость: чем более выражены признаки клеточной атипии и инвазивного роста в эндометрии, тем значительно повышается степень метилирования промоторных областей генов-супрессоров опухолевого роста. Учитывая исключительную пластичность и чувствительность эндометрия к регуляторным воздействиям, ученые на основании комплексного анализа рассматривают его как идеальную систему для разработки методов эпигенетического перепрограммирования [34].

На протяжении десяти лет коллектив Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проводит масштабные исследования, направленные на раскрытие роли аномального метилирования ДНК в развитии злокачественных новообразований репродуктивных органов у женщин. Если при доброкачественных состояниях молочной железы регистрируются лишь единичные случаи гиперметилирования генов, то при развитии карциномы происходит колоссальный эпигенетический «взрыв» с одновременным поражением десятков генетических локусов. Детальный анализ показывает, что эпигенетическому подавлению подвергаются функционально значимые гены, контролирующие апоптоз, репарацию ДНК и, что наиболее критично, осуществляющие опухолевую супрессию. Озлокачествление, по сути, представляет собой результат каскадной инактивации множества защитных генов, создающих в здоровой клетке мощный антионкогенный барьер. «Как только мы регистрируем метилирование определенных генов, мы можем довольно уверенно прогнозировать развитие злокачественного процесса» [47, с. 312]. Современное понимание эпигенетических механизмов в патогенезе рака молочной железы кардинально трансформирует традиционные представления о роли гена BRCA, расширяя концепцию BRCA-ассоциированного канцерогенеза за счет эпигенетически опосредованных случаев. Клиническая манифестация наследственного рака молочной железы подчиняется принципу “двух ударов”: наследуемая мутация в одном аллеле BRCA должна быть дополнена соматической инактивацией второго аллеля, что объясняет неполную пенетрантность и переменный возраст начала заболевания. Оказалось, что почти в половине случаев (30–40 %) инактивация второго BRCA-аллеля осуществляется не через генетические повреждения, а через эпигенетическое молчание гена, что существенно меняет подходы к диагностике и лечению [47].

Современные эпигенетические технологии, основанные на анализе метилирования ДНК, открывают новые возможности для сверхранней диагностики онкологических заболеваний, позволяя выявлять болезнь на этапах, когда традиционные методы еще неэффективны. Метилирование гена может привести к его выключению, что способствует развитию ракового процесса. Обнаружение онкоспецифичных маркеров в биологических жидкостях открывает новые перспективы для ранней диагностики, позволяя своевременно начинать терапию и значительно улучшая показатели полного излечения [14].

Разработка эпигенетических препаратов, способных реактивировать «замолченные» гены-супрессоры и нормализовать функциональное состояние опухолевых клеток, является стратегическим направлением в онкологии, особенно учитывая, что до 70 % случаев лекарственной устойчивости имеют эпигенетическую природу [48].

Способность контролировать эпигенетическую регуляцию генов открывает путь к радикальному расширению человеческих возможностей, включая усиление интеллекта, восстановление органов и существенное увеличение продолжительности здоровой жизни. Эпигенетические исследования демонстрируют, что прекращение курения сопровождается значимым усилением метилирования ДНК, что отражает постепенное восстановление нормальной генной регуляции в ранее поврежденных клетках. Адекватное потребление фолатов во время беременности, согласно современным данным, является ключевым фактором профилактики широкого спектра врожденных патологий, особенно дефектов формирования нервной системы. Коррекция образа жизни, предусматривающая рацион,

богатый фитонутриентами, регулярные умеренные физические нагрузки и проживание в условиях чистого воздуха, является значимым фактором, способным существенно модулировать эпигенетические детерминанты здоровья.

Согласно позиции В. Л. Киселева, эпигенетические подходы формируют наиболее перспективную основу для профилактики онкологических заболеваний, связанных с ожирением, поскольку позволяют воздействовать на глубинные механизмы метаболически обусловленного канцерогенеза [49]. Жировая ткань, являясь значимым фактором опухолевой прогрессии, оказывает влияние во многом через дисрегуляцию адипонектина – многофункционального гормона, играющего центральную роль в контроле метаболического гомеостаза. Опираясь на публикацию корейских коллег в *Nature Communications* [50], В. Л. Киселев представил современную эпигенетическую концепцию развития метаболического синдрома, акцентируя роль изменений метилирования ДНК и модификаций гистонов в нарушении энергетического обмена [48].

В нормальных условиях адипоциты активно синтезируют адипонектин – многофункциональный гормон, играющий центральную роль в регуляции энергетического баланса, липидного обмена, инсулинорезистентности и метаболизма глюкозы. При определенных, еще недостаточно исследованных условиях генетический локус, кодирующий адипонектин, может быть эпигенетически инактивирован через механизм метилирования, что влечет за собой фундаментальную перестройку всего метаболического гомеостаза. Учитывая принципиальную обратимость процессов метилирования, использование ингибиторов ДНК-метилтрансфераз представляет собой стратегически важный подход для реактивации эпигенетически silenced генов и нормализации клеточных функций. Выявленная взаимосвязь между избыточной массой тела и онкологическими заболеваниями приобретает особую клиническую значимость, учитывая, что ожирение увеличивает риск развития многих видов рака через многочисленные патофизиологические механизмы. Исследование генной экспрессии у женщин постменопаузального возраста с повышенным индексом массы тела выявляет характерную гиперэкспрессию генов, относящихся к трем функциональным классам, что объясняет их повышенную предрасположенность к определенным заболеваниям [51]. Это гены, связанные с воспалением, контролем интенсивной пролиферации и эпителиально-мезенхимальным переходом, все они служат маркерами потенциального злокачественного перерождения и одновременно сильно активируют эпигенетические ферменты. Особенно важен здесь интерлейкин-6, который в основном вырабатывается жировыми клетками (адипоцитами) [52]. ИЛ-6 запускает каскад сигналов через янус-киназы, что вызывает фосфорилирование неактивного белка STAT3. Последний подавляет противоопухолевые механизмы микроокружения и, что наиболее важно, провоцирует локальную иммуносупрессию, формируя благоприятные условия для прогрессирования злокачественных клеток [48].

**Заключение.** На основании анализа литературных источников можно сделать вывод о том, что эпигенетика представляет собой одно из наиболее перспективных направлений современной биологии. В ближайшей перспективе достижения в этой области могут открыть возможности для направленной регуляции генной активности, что потенциально позволит лечить ранее считавшиеся неизлечимыми заболевания. Эпигенетическое наследование бросает вызов традиционной биологической парадигме, согласно которой новые признаки у потомков могут возникать исключительно благодаря случайным мутациям ДНК. Согласно публикации в биотехнологическом бюллетене MIT, эпигенетика входит в топ-10 прорывных технологий, способных кардинально изменить наш мир в ближайшие 10 лет.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список источников

1. Корочкин Л. Что такое эпигенетика // Генетика. 2006. Т. 42, № 9. С. 1156–1164.
2. Романовская Т. В. Эпигенетика. Минск: Белорусский гос. ун-т, 2022. 88 с.
3. Паткин Е. Л., Софронов Г. А. Эпигенетика популяций, экотоксикогенетика и болезни человека. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigenetika-populyatsiy-ekotoksikogenetika-i-bolezni-cheloveka/viewer>.
4. Смирнов В. В., Леонов Г. Е. Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение. URL: <https://www.lvgrach.ru/2016/12/15436615>.
5. Конрад Хэл Уоддингтон (Conrad Hal Waddington). URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Conrad\\_Hal\\_Waddington](https://en.wikipedia.org/wiki/Conrad_Hal_Waddington).
6. Филина Ю. В., Габдулхакова А. Г., Арлеевская М. И. Методы анализа метилирования ДНК // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. Т. 8. С. 15–18.
7. Максименко Л. В. Эпигенетика как доказательная база влияния образа жизни на здоровье и болезни // Профилактическая медицина. 2019. Т. 22 (2). С. 115–120. doi: 10.17116/profmed201922021115.
8. Уивер А. К. Г., Червони Н., Шампейн Ф. А., Д'Алессо А. К., Шарма С., Секл Дж. Р., Дымов С., Шиф М., Мини М. Дж. Эпигенетическое программирование материнским поведением // Nature Neuroscience. 2004. Т. 7, № 8. С. 847–854. doi: 10.1038/nn1276.
9. Ширин А. Д., Калетин Г. И., Баранова О. Ю. Эпигенетика в онкогематологии: краткий реферативный обзор // Клиническая онкогематология. 2015. Т. 8 (1). С. 26–30.
10. Иванова Е. Н. Генетическая регуляция социального поведения // Behavioral Genetics Journal. 2020. Vol. 15, no. 2. P. 112–125. doi: 10.1016/j.bgene.2020.04.003.
11. Иванов А. Б. Эпигенетика и переворот в мышлении психологов-практиков. Аутизм, СДВГ, прыгающие гены. Или как природа мстит человеку? Москва: ПостНаука, 2023. URL: <https://postnauka.org/video/12345>.
12. Ванюшин Б. Эпигенетика сегодня и завтра // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2013. Т. 17, № 4/2. С. 805–832.
13. Хейн Х., Ли Н., Феррейра Х. Отличительные метиломы ДНК новорожденных и долгожителей // Proc Natl Acad Sci USA. 2012. Vol. 109. P. 10522–10527.
14. Чандрани А., Энтони С., Хосе Л., Инфекция Mycobacterium Tuberculosis вызывает медикаментозное подавление HDAC1 экспрессии гена IL-12B в макрофагах // Front Cell Infect Microbiol. 2015. Vol. 5. P. 90.
15. Вайнахская Т. Г. Прецизионная кардиология: тонкая грань между надеждой и разочарованием // Медицинские новости. 2016. № 2. С. 9–16. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pretsizionnaya-kardiologiya-tonkaya-gran-mezhdu-nadezhdoy-i-razocharovaniem/viewer>.
16. Людвиг М., Хоффманн Б., Эндлер К., Смолярек Л. Эпигенетическая регуляция питания и физических нагрузок: систематический обзор // Journal of Human Hypertension. 2020. Vol. 34, no. 4. P. 261–268. doi: 10.1038/s41371-019-0256-1.
17. Голованова Н. И., Астратенкова И. В. Полиморфизм генов и профессиональная деятельность как факторы риска развития артериальной гипертензии // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2023. Т. 18 (1). С. 4–11. doi: 10.21638/spbu11.2023.101.
18. Валинлюк В., Цай Х.-Х., Рогстад Д. К., Бурдзи А., Бёрд А., Соверс Л. К. Окислительное повреждение метил-СрG-последовательностей ингибирует связывание метил-СрG-связывающего домена (MBD) белка MeCP2 // Nucleic Acids Research. 2004. Vol. 32, no. 14. P. 4100–4108. doi: 10.1093/nar/gkh739.
19. Кох Н. В., Слепухина А. А., Лифшиц Г. И. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакологические подходы // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2015. Vol. 2. P. 4–6.
20. Ли Х., Ким Б. Х., Пак Н.Й., Пак Х.Дж., Пак Дж. Й., Ким С., Бе Й., Ким Дж.В., Ан Й. Х. Дифференциальное метилирование промоторной области гена SLC12A2 в почках спонтанно гипертензивных крыс // PLoS ONE. 2015. Vol. 10, no. 2. Art. e0117703. doi: 10.1371/journal.pone.0117703.
21. Ривьер Г., Линхард Д., Андриё Т., Виё Д., Фрей Б. М., Фрей Ф. Дж. Эпигенетическая регуляция соматического ангиотензинпревращающего фермента (ACE) метилированием ДНК и ацетилизацией гистонов // Journal of Molecular Medicine. 2010. Vol. 88, no. 2. P. 185–194. doi: 10.1007/s00109-010-0653-y.
22. Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26 (S1). С. 4143. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4143.
23. Мао Ш., Лян Ц., Ли Цз., Цзян Х., Ма Л., Чжан Х., Чжан Ю., Чэнь В., Ли Ц., Ван Ю. Гипометилирование гена Toll-подобного рецептора 2 типа ассоциировано с эссенциальной артериальной гипертензией // Hypertension Research. 2020. Vol. 43, no. 3. P. 182–189. doi: 10.1038/s41440-019-0355-y.
24. Конради А. О. Эпигенетические механизмы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии и ее осложнений // Артериальная гипертензия. 2015. Vol. 21 (6). P. 559–566. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-559-566.
25. Ли Л., Лю В., Ван Х., Чжан С., Чжао Л., Ван С., Чэнь Ш., Ма А., Ван Т., Сюй Ц. Жёсткость гладкомышечных клеток сосудов как механизм повышения ригидности аорты при гипертензии // American

Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2020. Vol. 319, no. 6. P. H1282–H1291. doi: 10.1152/ajpheart.00213.2020.

26. Чжоу Н., Ли Дж.Дж., Штолль С., Ма Б., Винер Р., Ван Ц., Коста К.Д., Цю Х. Ингибирование SRF/миокардина снижает жёсткость аорты, воздействуя на упрочнение гладкомышечных клеток сосудов при гипертензии // *Cardiovascular Research*. 2021. Vol. 117, no. 8. P. 1908–1920. doi: 10.1093/cvr/cvaa225.

27. Ли Л., Чжан Ю., Ван С., Чэнь Ш., Лю В., Сюй Ц., Чжао Л. Дисрегуляция miR-202-3p, нацеленной на растворимый рецептор ST2, способствует сосудистому воспалению и гипертензии // *Journal of Hypertension*. 2022. Vol. 40, no. 8. P. 1565–1576. doi: 10.1097/HJH.0000000000003210.

28. Маркель А. Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент // *Российский кардиологический журнал*. 2017. Т. 10. С. 133–139. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-133-139.

29. Сафроненко А. В. Генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии // *Современные проблемы науки и образования*. 2012. Т. 1. С. 28–34.

30. Атлас диабета IDF = IDF Diabetes Atlas. 10-е изд. 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org> (дата обращения: 06.11.2024).

31. Айтбаев К. А., Мамутова С. К., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Муркамилова Ж. А., Юсупов Ф. А. Сахарный диабет 2 типа: роль эпигенетических модификаций в патофизиологии и перспективы использования эпигенетической терапии // *Бюллетень науки и практики*. 2021. Т. 7, № 5. С. 184–203. doi: 10.33619/2414-2948/66/17.

32. Барановский Р. В., Абакумец В. Ю., Богданова Н. В., Буланова К. Я. Роль эпигенетической регуляции в сахарном диабете. URL: <https://elib.bsu.by/bitstream/123456789/251349/1/17-20.pdf>.

33. Глюкман П., Хансон М. Нерасторжимая связь: как условия развития определяют состояние здоровья и продолжительность жизни. Москва: Дело, 2020. 400 с.

34. Ржешеский А., Вайсерман А. Эпигенетика: гены и кое-что сверху // *Популярная механика*. 2015. № 2.

35. Улемар В., Магнуссон П. К. Е., Лундхольм К., Алмквист К. Наследуемость и подтверждение генетических ассоциативных исследований бронхиальной астмы у детей на близнецовой модели // *Allergy*. 2016. Vol. 71, no. 2. P. 230–238. doi: 10.1111/all.12783.

36. Ненартович И. А. Эпигенетика бронхиальной астмы: обзор литературы // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2017. Т. 16, № 2. С. 7–14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigenetika-bronhialnoy-astmy-obzor-literatury/viewer>.

37. Ван А. Л., Грузиева О., Цю В., Кебеде Мерид С., Селедон Х. К., Раби Б.А., Содерхалл К., ДеМео Д. Л., Вайс С. Т., Мелен Е., Тантисира К. Г. Метилирование ДНК ассоциировано с ответом на терапию ингаляционными кортикостероидами у детей с персистирующей бронхиальной астмой // *Clinical & Experimental Allergy*. 2019. Vol. 49, no. 9. P. 1225–1234. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.13447>.

38. Сяо К., Биаджини Майерс Дж. М., Джи Х., Мец К., Мартин Л. Дж., Линдси М., Хэ Х., Пауэрс Р., Улм А., Руфф Б., Эриксен М. Б., Соминени Х. К., Симмонс Дж., Стрейт Р. Т., Керксмар К. М., Хурана Херши Г. К. Экспрессия и метилирование гена Vanin-1 позволяют дифференцировать ответ на терапию кортикостероидами у детей с бронхиальной астмой // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 136, no. 4. P. 923–931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.045>.

39. Шикеева А. А., Кекеева Т. В., Завалишина Л. Э., Андреева Ю. Ю., Франк Г. А. Эпигенетические изменения при немелкоклеточном раке легкого. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2013/5/downloads/ru/032305-218X201353>.

40. Ван Ц., Ли С., Лян Х., Ло В., Люй Л., Гао Ш., Лу Ц., Ван М., Чжан С., Ма С., Пэн С., У В., Чэнь Ж., Ин С., Шэнь Х. Метилирование ДНК в генах IL12B и CORT ассоциировано с исходом терапии ингаляционными кортикостероидами при бронхиальной астме // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019. Vol. 144, no. 6. P. 1732–1735.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.023.

41. Джанджанам В. Д., Мукерджи Н., Локкетт Г. А., Резван Ф. И., Курукуларатчи Р., Митчелл Ф., Чжан Х., Аршад Х., Холлоуэй Дж. В., Кармаус В. Вакцинация против столбняка ассоциирована с изменениями в метилировании ДНК и снижает риск развития астмы в подростковом возрасте // *Vaccine*. 2016. Vol. 34, no. 51. P. 6493–6501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.068>.

42. Мустафин Р. Н., Хуснутдинова Э. К. Эпигенетика канцерогенеза // *Креативная хирургия и онкология*. 2017. Vol. 7 (3). P. 60–67. doi: 10.24060/2076-3093-2017-7-3-60-67.

43. Чжан Ю., Ван Ж., Сун Х., Хуан Г., И Ц., Чжэн Ю., Ван Ц., Чэнь Л. Метилирование нескольких генов как кандидат в биомаркеры немелкоклеточного рака легкого // *Cancer Letters*. 2011. Vol. 303, no. 1. P. 21–28. doi: 10.1016/j.canlet.2010.12.011.

44. Факлер М. Дж., Плейс М., Ли Ю. Открытие и техническая валидация высокоэффективных метилированных ДНК-маркеров для выявления поражений шейки матки с риском злокачественного прогрессирования в странах с низким и средним уровнем дохода // *Clin Epigenet*. 2024. Vol. 16, no. 56. doi: 10.1186/s13148-024-01669-z.

45. Де Стропер Л. М. А., Беркхоф Й., Стенберген Р. Д. М., Лиссенберг-Витте Б. И., Снейдерс П. Дж. Ф., Мейер К. Дж. Л. М., Хидеман Д. А. М. Валидация теста на метилирование ДНК FAM19A4/miR124-2

для выявления цервикального (пред)рака в образцах для самотестирования у HPV-позитивных женщин // *Gynecologic Oncology*. 2016. Vol. 141, no. 2. P. 341–347. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.012.

46. Чадов Б. Новый этап в развитии генетики и термин «Эпигенетика» // *Генетика*. 2006. Т. 42, № 9. С. 1261–1275.

47. Киселев В. И. Эпигенетика открывает колоссальные терапевтические и диагностические возможности // *Национальная онкологическая программа 2030*. 2022. № 1.

48. Гарсиа-Мартинес Л., Чжан Ю., Наката Ю., Чан Х.-Л. Эпигенетические механизмы терапии и резистентности рака молочной железы // *Природные коммуникации*. 2021. Vol. 12 (1). P. 1786. URL: <https://www.researchgate.net/publication/350195254>.

49. Киселёв В. Л., Киселёва Л. М., Воробьева Н. С., Колесникова И. С., Шашкова О. В., Журавлева Т. А. Эпигенетическая регуляция при ассоциированном с ожирением канцерогенезе: мост между метаболизмом и раком // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022. Т. 26, № 8. С. 751–764. doi: 10.18699/VJGB-22-90.

50. Ли Я., Чэнь Х., Лю С., Чжан Ц., Ван Ц., Ли Чж., Сунь Я. Анализ единичных клеток раскрывает роль микроокружения опухоли в истощении и дисфункции Т-клеток при раке поджелудочной железы // *Nature Communications*. 2022. Vol. 13 (1). P. 4072. doi: 10.1038/s41467-022-31770-x.

51. Хен Ю. Д., Ван Ц., Ахерн Т. У., Браун С. Б., Молекулярные механизмы, связывающие высокий индекс массы тела с этиологией рака молочной железы в постменопаузальной опухоли молочной железы и прилегающих к опухоли тканях // *Исследования и лечение рака молочной железы*. 2019. Т. 173 (3). URL: <https://www.researchgate.net/publication/328674988>.

52. Гьямфи Д., Эом М., Ку Д. С., Чой Д., Многогранная роль интерлейкина-6 во взаимодействии адипоцитов и клеток рака молочной железы // *Трансляционная онкология*. 2018. Т. 11 (2). С. 275–285. URL: <https://www.researchgate.net/publication/323015588>.

## References

1. Korochkin L. What is Epigenetics. *Genetics*. 2006; 42 (9): 1156–1164 (In Russ.).
2. Romanovskaya T. V. Epigenetics. Minsk: Belarusian State University; 2022: 88 p. (In Russ.).
3. Patkin E. L., Sofronov G. A. Epigenetics of Populations, Ecotoxicogenetics, and Human Diseases. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigenetika-populyatsiy-ekotoksikogenetika-i-bolezni-cheloveka/viewer> (In Russ.).
4. Smirnov V. V., Leonov. G. E. Epigenetics: Theoretical Aspects and Practical Significance. URL: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436615> (In Russ.).
5. Conrad Hal Waddington. URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Conrad\\_Hal\\_Waddington](https://en.wikipedia.org/wiki/Conrad_Hal_Waddington).
6. Filina Yu. V., Gabdulhakova A. G., Arleevskaya M. I. Methods of DNA methylation analysis. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012; 8: 15–18 (In Russ.).
7. Maksimenko L. V. Epigenetics as an evidence base for the influence of lifestyle on health and disease. *Preventive medicine*. 2019; 22 (2): 115–120. doi: 10.17116/profmed201922021115 (In Russ.).
8. Weaver A. K. G., Cervoni N., Champagne F. A., D'Alessio A. K., Sharma S., Seckle J. R., Dymov S., Schiff M., Meaney M. J. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*. 2004; 7 (8): 847–854. doi: 10.1038/nn1276.
9. Shirin A. D., Kaletin G. I., Baranova O. Yu. Epigenetics in oncohematology: a brief abstract review. *Clinical oncohematology*. 2015; 8 (1): 26–30 (In Russ.).
10. Ivanova E. N. Genetic regulation of social behavior. *Behavioral Genetics Journal*. 2020; 15 (2): 112–125. doi: 10.1016/j.bgene.2020.04.003 (In Russ.).
11. Ivanov A. B. Epigenetics and a Revolution in the Thinking of Practical Psychologists. Autism, ADHD, Jumping Genes. Or How Nature Takes Revenge on Man? Moscow: PostNauka, 2023. URL: <https://postnauka.org/video/12345> (In Russ.).
12. Vanyushin B. Epigenetics Today and Tomorrow. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2013; 17 (4/2): 805–832 (In Russ.).
13. Hein H., Li N., Ferreira H. Distinctive DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109: 10522–10527.
14. Chandran A., Anthony S., Jose L., Mycobacterium Tuberculosis infection induces drug-induced HDAC1 suppression of IL-12B gene expression in macrophages. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015; 5: 90.
15. Vainakhskaya T. G. Precision cardiology: a fine line between hope and disappointment. *Medical news*. 2016; 2: 9–16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pretsizionnaya-kardiologiya-tonkaya-gran-mezhdu-nadezhdoy-i-razocharovaniem/viewer>.
16. Ludwig M., Hoffmann B., Endler K., Smolarek L. Epigenetic regulation of nutrition and exercise: a systematic review. *Journal of Human Hypertension*. 2020; 34 (4): 261–268. doi: 10.1038/s41371-019-0256-1.
17. Golovanova N. I., Astratenkova I. V. Gene polymorphism and professional activity as risk factors for the development of arterial hypertension. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2023; 18 (1): 4–11. doi: 10.21638/spbu11.2023.101 (In Russ.).
18. Valinlyuk V., Tsai H.-H., Rogstad D.K., Burdzi A., Bird A., Sowers L.K. Oxidative damage to methyl-CpG sequences inhibits binding of the methyl-CpG-binding domain (MBD) of MeCP2. *Nucleic Acids Research*. 2004; 32 (14): 4100–4108. doi: 10.1093/nar/gkh739 (In Russ.).

19. Kokh N. V., Slepukhina A. A., Lifshitz G. I. Arterial hypertension: molecular genetic and pharmacological approaches. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2015; 2: 4–6.
20. Lee H., Kim B. H., Park N. Y., Park H. J., Park J. Y., Kim S., Bae Y., Kim J. W., Ahn Y. H. Differential methylation of the promoter region of the SLC12A2 gene in the kidneys of spontaneously hypertensive rats. *PLoS ONE*. 2015; 10 (2): art. e0117703. doi: 10.1371/journal.pone.0117703.
21. Riviere G., Linhard D., Andrieu T., Vieux D., Frey B. M., Frey F. J. Epigenetic regulation of somatic angiotensin-converting enzyme (ACE) by DNA methylation and histone acetylation. *Journal of Molecular Medicine*. 2010; 88 (2): 185–194. doi: 10.1007/s00109-010-0653-y.
22. Elkina A. Yu., Akimova N. S., Schwartz Yu. G. Polymorphic variants of the genes of angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, and the gene of the type 1 receptor to angiotensin-II as genetic predictors of the development of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (S1): 4143. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4143 (In Russ.).
23. Mao Sh., Liang Q., Li Z., Jiang H., Ma L., Zhang H., Zhang Y., Chen W., Li Q., Wang Y. Hypomethylation of the Toll-like receptor type 2 gene is associated with essential arterial hypertension. *Hypertension Research*. 2020. Vol. 43, no. 3. P. 182–189. doi: 10.1038/s41440-019-0355-y.
24. Konradi A. O. Epigenetic mechanisms in the development and progression of arterial hypertension and its complications. *Arterial hypertension*. 2015; 21 (6): 559–566. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-559-566.
25. Li L., Liu W., Wang H., Zhang S., Zhao L., Wang S., Chen Sh., Ma A., Wang T., Xu Q. Vascular smooth muscle stiffness as a mechanism for increased aortic stiffness in hypertension. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2020; 319 (6): H1282–H1291. doi: 10.1152/ajpheart.00213.2020.
26. Zhou N., Li J. J., Stoll S., Ma B., Wiener R., Wang Q., Costa K.D., Qiu H. SRF/myocardin inhibition attenuates aortic stiffness by targeting vascular smooth muscle cell strengthening in hypertension. *Cardiovascular Research*. 2021; 117 (8): 1908–1920. doi: 10.1093/cvr/cvaa225.
27. Li L., Zhang Y., Wang S., Chen Sh., Liu W., Xu Q., Zhao L. Dysregulation of miR-202-3p targeting soluble ST2 promotes vascular inflammation and hypertension. *Journal of Hypertension*. 2022; 40 (8): 1565–1576. doi: 10.1097/HJH.00000000000003210.
28. Markel A. L. Hypertension: Genetics, Clinical Features, Experiment. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 10: 133–139. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-133-139.
29. Safronenko A. V. Genealogical and Molecular Genetic Aspects of Arterial Hypertension. *Modern Problems of Science and Education*. 2012; 1: 28–34 (In Russ.).
30. IDF Diabetes Atlas. 10<sup>th</sup> ed. 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org> (accessed: 06.11.2024).
31. Aitbaev K. A., Mamutova S. K., Murkamilov I. T., Fomin V. V., Kudaibergenova I. O., Murkamilova Zh. A., Yusupov F. A. Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Epigenetic Modifications in Pathophysiology and Prospects for the Use of Epigenetic Therapy. *Bulletin of Science and Practice*. 2021; 7 (5): 184–203. doi: 10.33619/2414-2948/66/17.
32. Baranovsky R. V., Abakumets V. Yu., Bogdanova N. V., Bulanova K. Ya. The Role of Epigenetic Regulation in Diabetes Mellitus. Available at: <https://elib.bsu.by/bitstream/123456789/251349/1/17-20.pdf> (In Russ.).
33. Gluckman P., Hanson M. An Inseparable Link: How Developmental Conditions Determine Health and Life Expectancy. Moscow: Delo; 2020: 400 p. (In Russ.).
34. Rzheshesky A., Vaiserman A. Epigenetics: Genes and Something Above. *Popular Mechanics*. 2015; 2 (In Russ.).
35. Ulema V., Magnusson P. K. E., Lundholm K., Almqvist K. Heritability and confirmation of genetic association studies of bronchial asthma in children in a twin model // *Allergy*. 2016. Vol. 71, no. 2. P. 230–238. doi: 10.1111/all.12783.
36. Nenartovich I. A. Epigenetics of bronchial asthma: a literature review. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2017; 16 (2) 7–14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigenetika-bronhialnoy-astmy-obzor-literatury/viewer> (In Russ.).
37. Wang A. L., Gruzieva O., Qiu W., Kebede Merid S., Celedon H. K., Rabie B. A., Soderhall K., DeMeo D. L., Weiss S. T., Melen E., Tantisira K. G. DNA methylation is associated with the response to inhaled corticosteroid therapy in children with persistent asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2019; 49 (9): 1225–1234. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.13447>.
38. Xiao Q., Biajini Myers J. M., Ji H., Metz K., Martin L. J., Lindsay M., He H., Powers R., Ulm A., Ruff B., Eriksen M. B., Somineni H. K., Simmons J., Streit R. T., Kerksmar K. M., Khurana Hershey G. K. Vanin-1 expression and methylation differentially response to corticosteroid therapy in children with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 136 (4): 923–931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.045>.
39. Shikeyeva A. A., Kekeeva T. V., Zavalishina L. E., Andreeva Yu. Yu., Frank G. A. Epigenetic changes in non-small cell lung cancer. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-agertsena/2013/5/downloads/ru/032305-218X201353>.
40. Wang Q., Li S., Liang H., Luo W., Lu L., Gao Sh., Lu Q., Wang M., Zhang S., Ma S., Peng S., Wu W., Chen J., Ying S., Shen H. DNA methylation in the IL12B and CORT genes is associated with the outcome of inhaled corticosteroid therapy in bronchial asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019; 144 (6): 1732–1735.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.023.

41. Janjanam V. D., Mukherjee N., Lockett G. A., Rezwan F. I., Kurukularachi R., Mitchell F., Zhang H., Arshad H., Holloway J. W., Karmaus V. Tetanus vaccination is associated with changes in DNA methylation and reduces the risk of asthma development in adolescence. *Vaccine*. 2016; 34 (51): 6493–6501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.068>.
42. Mustafin R. N., Khusnutdinova E. K. Epigenetics of carcinogenesis. *Creative surgery and oncology*. 2017; 7 (3): 60–67. doi: 10.24060/2076-3093-2017-7-3-60-67 (In Russ.).
43. Zhang Y., Wang J., Sun H., Huang G., Yi Q., Zheng Y., Wang Q., Chen L. Methylation of multiple genes as candidate biomarkers for non-small cell lung cancer. *Cancer Letters*. 2011; 303 (1): 21–28. doi: 10.1016/j.canlet.2010.12.011.
44. Fackler M. J., Place M., Li Y. Discovery and technical validation of high-throughput methylation DNA markers for identifying cervical lesions at risk for malignant progression in low- and middle-income countries. *Clin Epigenet*. 2024; 16 (56). doi: 10.1186/s13148-024-01669-z.
45. De Strooper L. M. A., Berkhof J., Steenbergen R. D. M., Lissenberg-Witte B. I., Snijders P. J. F., Meyer K. J. L. M., Heedeman D. A. M. Validation of the FAM19A4/miR124-2 DNA methylation test for the detection of cervical (pre)cancer in self-testing samples from HPV-positive women. *Gynecologic Oncology*. 2016; 141 (2): 341–347. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.012.
46. Chadov B. A new stage in the development of genetics and the term “Epigenetics”. *Genetics*. 2006; 42 (9): 1261–1275 (In Russ.).
47. Kiselev V. I. Epigenetics Opens Up Enormous Therapeutic and Diagnostic Possibilities. *National Oncology Program 2030*. 2022; 1 (In Russ.).
48. Garcia-Martinez L., Zhang Y., Nakata Y., Chan H.-L. Epigenetic Mechanisms of Breast Cancer Therapy and Resistance. *Nature Communications*. 2021; 12 (1): 1786. URL: <https://www.researchgate.net/publication/350195254>.
49. Kiselev V. L., Kiseleva L. M., Vorobyeva N. S., Kolesnikova I. S., Shashkova O. V., Zhuravleva T. A. Epigenetic regulation in obesity-associated carcinogenesis: A bridge between metabolism and cancer. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022; 26 (8): 751–764. doi: 10.18699/VJGB-22-90 (In Russ.).
50. Li Ya., Chen H., Liu S., Zhang Q., Wang Q., Li Z., Sun Ya. Single-cell analysis reveals the role of the tumor microenvironment in T cell exhaustion and dysfunction in pancreatic cancer. *Nature Communications*. 2022; 13 (1): 4072. doi: 10.1038/s41467-022-31770-x.
51. Hyun Y. D., Wang C., Ahearn T. W., Brown S. B., Molecular mechanisms linking high body mass index to breast cancer etiology in postmenopausal breast tumor and adjacent tissues. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019; 173 (3). URL: <https://www.researchgate.net/publication/328674988>.
52. Gyamfi D., Eom M., Ku D. S., Choi D., Multifaceted role of interleukin-6 in the interaction of adipocytes and breast cancer cells. *Translational Oncology*. 2018; 11 (2): 275–285. URL: <https://www.researchgate.net/publication/323015588>.

### **Информация об авторах**

**Т. В. Чивиргина**, ассистент кафедры кардиологии факультета постдипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0005-1113-0294, e-mail: [tanushka1096@mail.ru](mailto:tanushka1096@mail.ru);

**Е. Н. Чернышева**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиологии факультета постдипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-8884-1178, e-mail: [Lena.chernysheva@inbox.ru](mailto:Lena.chernysheva@inbox.ru);

**А. А. Воробьева**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-3962-3662, e-mail: [Annavorobieva74@yandex.ru](mailto:Annavorobieva74@yandex.ru);

**М. Р. Магомедова**, лаборант кафедры кардиологии ФПО, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0008-3501-6738, e-mail: [maisamagomedova.96@mail.ru](mailto:maisamagomedova.96@mail.ru);

**К. В. Державин**, врач – рентгенэндоваскулярный хирург, Александрo-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0004-9283-0577, e-mail: [kostikder.b3@mail.ru](mailto:kostikder.b3@mail.ru).

### **Information about the authors**

**T. V. Chivirgina**, Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0005-1113-0294, e-mail: tanushka1096@mail.ru;

**E. N. Chernysheva**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-8884-1178, e-mail: Lena.chernysheva@inbox.ru;

**A. A. Vorobyeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-3962-3662, e-mail: Annavorobieva74@yandex.ru;

**M. R. Magomedova**, Laboratory Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0008-3501-6738, e-mail: maisa.magomedova.96@mail.ru;

**K. V. Derzhavin**, Endovascular Surgeon, Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0004-9283-0577, e-mail: kostikder.b3@mail.ru.

---

Статья поступила в редакцию 22.04.2025; одобрена после рецензирования 05.05.2025; принята к публикации 28.11.2025.

The article was submitted 22.04.2025; approved after reviewing 05.05.2025; accepted for publication 28.11.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 632.938.2

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-51-57>

3.2.7. Аллергология и иммунология  
(медицинские науки)

**УРОВЕНЬ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА К IL-2 У ВЗРОСЛЫХ  
С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ**

Элеонора Борисовна Белан<sup>1</sup>, Наталья Валерьевна Тарасова<sup>1</sup>,  
Мария Владимировна Соколова<sup>1</sup>, Андрей Вадимович Горшенин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт гигиены токсикологии и профпатологии ФМБА России, Волгоград, Россия

**Аннотация.** Хронический риносинусит является одним из самых распространенных хронических заболеваний человека. Одним из маркеров активации иммунологических процессов, представляющих интерес, является растворимый рецептор к IL-2 (sIL-2R). Повышение концентрации sIL-2R сопровождается многими воспалительными заболеваниями, в том числе с вовлечением иммунопатологических процессов. **Целью исследования** явилось изучение локальной продукции sIL-2R у лиц пожилого и старческого возраста с хроническим риносинуситом. **Материалы и методы.** Из числа пациентов, включенных в исследование ( $n = 147$ ), сформированы 4 группы. Содержание sIL-2R в назальном секрете оценивали с помощью набора иммуноферментного анализа (Multiscan Accent; реагенты FineTest) согласно инструкции. **Результаты исследования.** Полученные данные показывают, что в назальном секрете у лиц старческого возраста продукция sIL-2R достоверно выше, чем у лиц пожилого возраста (Me 13,2 [10,2;13,4] пг/мл vs Me 43 [35;46] пг/мл,  $p = 0,014$ ). Анализ возрастных особенностей у лиц с хроническим риносинуситом указывает на то, что уровень рецептора у больных зрелого возраста сопоставим с показателем у лиц пожилого и старческого возраста соответственно (Me 32,2 [28;45,5] пг/мл vs Me 72,9 [57,2;79] пг/мл vs Me 79 [65;99] пг/мл) и демонстрирует увеличение продукции sIL-2R с возрастом. **Заключение.** Старческий возраст по сравнению с пожилым ассоциируется с более высокой продукцией sIL-2R в полости носа. Воспалительный процесс при обострении хронического риносинусита характеризуется усилением его продукции, однако разница по показателю между пациентами пожилого и старческого возраста отсутствует.

**Ключевые слова:** хронический риносинусит, слизистая оболочка полости носа, пожилой и старческий возраст, sIL-2R

**Для цитирования:** Белан Э. Б., Тарасова Н. В., Соколова М. В., Горшенин А. В. Уровень растворимого рецептора к IL-2 у взрослых с хроническим риносинуситом // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 4. С. 51–57. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-51-57>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**THE LEVEL OF SOLUBLE IL-2 RECEPTOR IN ADULTS  
WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS**

Eleonora B. Belan<sup>1</sup>, Natalia V. Tarasova<sup>1</sup>,  
Maria V. Sokolova<sup>1</sup>, Andrey V. Gorshenin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology of the FMBA of Russia, Volgograd, Russia

**Abstract.** Chronic rhinosinusitis is one of the most common chronic human diseases. One of the markers of activation of immunological processes of interest is the soluble IL-2 receptor (sIL-2R). An increase in the concentration of sIL-2R accompanies many inflammatory diseases, including those involving immunopathological processes.

**The aim** of the study was to study the local production of sIL-2R in elderly and senile people with chronic rhinosinusitis. **Material and research methods.** Of the patients included in the study ( $n = 147$ ), 4 groups were formed. The content of sIL-2R in nasal secretions was assessed using an enzyme immunoassay kit (Multiscan Accent; FineTest reagents) according to the instructions. **Research results.** In general, the data obtained show that sIL-2R production in the nasal secretions of elderly people is significantly higher than in the elderly (Iu 13.2[10.2;13.4] pg/ml vs Me 43[35;46] pg/ml,  $p = 0.014$ ). An analysis of age-related features in patients with chronic rhinosinusitis indicates that the level of the receptor in mature patients is comparable to that in the elderly and senile, respectively (Me 32.2[28;45.5] pg/ml vs Me 72.9[57.2;79] pg/ml vs Me 79[65;99] pg/ml) and demonstrates an increase in sIL-2R production with age. **Conclusion.** Senile age compared with the elderly is associated with higher production of sIL-2R in the nasal cavity. The inflammatory process during exacerbation of chronic rhinosinusitis is characterized by an increase in its production, but there is no difference in the indicator between elderly and senile patients.

**Key words:** chronic rhinosinusitis; nasal mucosa; elderly and senile age; sIL-2R

**For citation:** Belan E. B., Tarasova N. V., Sokolova M. V., Gorshenin A. V. The level of soluble IL-2 receptor in adults with chronic rhinosinusitis. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (4): 51–57. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-51-57> (In Russ.).

**Введение.** Хронический риносинусит (ХРС) является одним из самых распространенных хронических заболеваний человека [1]. Знание возрастных морфофункциональных особенностей дыхательных путей будет способствовать оптимизации лечения пациентов.

Известно, что возрастные изменения слизистой оболочки в пожилом и старческом возрасте влияют на патогенез и течение ХРС, что необходимо учитывать при ведении таких больных. Кроме того, важной задачей является поиск информативных биомаркеров ХРС, способных определять эндотип заболевания и его прогноз, а также способствовать дифференциальной диагностике патологии [2–4].

Одним из маркеров активации иммунологических процессов является растворимый рецептор к IL-2 (sIL-2R) [5]. Можно предположить, что недостаточность иммунного ответа может быть следствием несостоятельности рецепции стимулирующих сигналов, в том числе вследствие избыточного «смыывания» рецептора с клеточной поверхности Т-лимфоцитов, что, в свою очередь, приведет к нарушениям Т-клеточного ответа при воспалительных процессах, а при аллергических заболеваниях – к нарушению формирования иммунологической толерантности и эскалации аллергического воспаления [6, 7].

Повышение концентрации sIL-2R сопровождает многие воспалительные заболевания, в том числе с вовлечением иммунопатологических процессов [6–8]. В литературе имеются ограниченные сведения о локальной продукции регуляторных цитокинов. Кроме того, мы не встретили данных о sIL-2R как маркере воспаления при патологии ЛОР-органов.

**Цель:** изучить локальную продукцию sIL-2R у лиц пожилого и старческого возраста с хроническим риносинуситом.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось во взрослом отделении оториноларингологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Волгоградская областная клиническая больница № 1» (ГБУЗ ВОКБ № 1) и на кафедре иммунологии и аллергологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России).

Дизайн: кросс-секционное обсервационное исследование в параллельных группах.

Работа выполнена при поддержке внутривузовского гранта ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России № 2127-КО. Работа одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России (справка № 2024/238, заседание Локального Этического Комитета от 09.10.2024). На все виды исследования получено информированное согласие пациентов по установленной форме.

Критерии включения: возраст 45–90 лет; подтвержденный диагноз ХРС.

Критерии исключения: аллергические заболевания; первичный иммунодефицит; курение; онкологическое заболевание любой системы органов; хронический полипозный риносинусит; острые (обострение хронических) заболевания другой локализации; вакцинация и использование иммунотропных препаратов в течение 3 мес до начала исследования.

Группы сравнения составили больные 45–59 лет с подтвержденным диагнозом ХРС и пациенты 60–90 лет, не имевшие патологии носа и околоносовых пазух, давшие согласие на участие в исследовании.

Из числа пациентов, включенных в исследование ( $n = 147$ ), сформированы следующие группы:  
 1 группа (группа сравнения 1) – пациенты без ХРС в возрасте 60–74 лет (28);  
 2 группа (группа сравнения 2) – пациенты без ХРС в возрасте 75–90 лет (32);  
 3 группа (группа сравнения 3) – пациенты с ХРС в возрасте 45–59 лет (32);  
 4 группа – пациенты с ХРС в возрасте 60–74 лет (23);  
 5 группа – пациенты с ХРС в возрасте 75–90 лет (32).

При формировании групп использовали принятую Всемирной Организации Здравоохранения градацию возрастов (от 25 до 44 лет – молодой возраст, 44–60 лет – средний возраст, 60–75 лет – пожилой возраст, 75–90 лет – старческий возраст, после 90 – долгожители) [9].

Возраст пациентов составлял: в 1 группе –  $68,92 \pm 0,82$  года, во 2 группе –  $79,67 \pm 0,77$  года, в 3 группе –  $52,45 \pm 0,69$  года, в 4 группе –  $67,1 \pm 0,56$  года, в 5 группе –  $81,77 \pm 0,84$  года (табл.).

Таблица. Распределение пациентов в группах исследования  
 Table. Distribution of patients in study groups

Показатели	Группы исследования									
	1 группа без хронического риносинусита 60–74 лет		2 группа без хронического риносинусита 75–90 лет		3 группа с хроническим риносинуситом 45–59 лет		4 группа с хроническим риносинуситом 60–74 лет		5 группа с хроническим риносинуситом 75–90 лет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	15	10,2	15	10,2	17	11,6	11	7,8	16	10,9
Женщины	13	8,8	17	11,6	15	10,2	12	8,2	16	10,9
Всего	28	19,0	32	21,8	32	21,8	23	15,6	32	21,8
	147 (100 %)									

Диагноз ХРС устанавливали в соответствии с «Клиническими рекомендациями» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения» 2014 г. под редакцией А. С. Лопатина. Также учитывались клинические рекомендации «Острый синусит» 2021–2022–2023 (01.09.2021), утверждённые Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Забор материала производили в положении больного сидя с отклоненной назад головой. Для получения смыва в полость носа в оба носовых хода поочередно одноразовым шприцем вводили по 5 мл теплого стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Промывную жидкость из обоих носовых ходов собирали через воронку в одну стерильную пробирку [10]. Содержание sIL-2R в пробах оценивали с помощью набора иммуноферментного анализа (Multiscan Accent; реагенты FineTest, США) согласно инструкции.

Статистическую обработку результатов исследования уровня цитокинов проводили с помощью компьютерной программы STATISTICA 6.0 (Россия). Описательную статистику для переменных представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения в случае нормального распределения или в виде среднего значения, медианы и межквартильного интервала 25–75 % в случае ненормального распределения. Количественные и порядковые величины представлены в виде  $M [m; q_{25}-q_{75}]$ , где  $M$  – выборочное среднее значение,  $m$  – медиана выборки,  $q_{25}-q_{75}$  – межквартильный размах ( $q_{25}-25\%$  квартиль,  $q_{75}-75\%$  квартиль). В случаях ненормального распределения для оценки различий между группами использовали непараметрические методы оценки: критерий Краскела-Уоллиса для сравнения трех или более выборок. Для оценки двух относительных показателей, которые имеют только два значения, использовали точный критерий Фишера. Корреляционные связи рассчитывали методом Спирмена при сравнении количественных переменных с непараметрическим распределением. Силу статистической взаимосвязи оценивали согласно шкале Чеддока (слабая – от 0,1 до 0,3; умеренная – от 0,3 до 0,5; заметная – от 0,5 до 0,7; высокая – от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) – от 0,9 до 1,0). Для оценки статистической значимости полученных результатов использовали уровень значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** Полученные данные показывают (рис.), что в назальном секрете у лиц старческого возраста продукция sIL-2R достоверно выше, чем у лиц пожилого возраста ( $Me\ 13,2 [10,2;13,4]$  пг/мл vs  $Me\ 43 [35;46]$  пг/мл,  $p = 0,014$ ), при этом у пациентов 60–74 лет все значения не превышали 20 пг/мл.

Анализ возрастных особенностей у лиц с ХРС указывает на то, что уровень рецептора у больных зрелого возраста сопоставим с показателем у лиц пожилого и старческого возраста соответственно (Me 32,2 [28;45,5] пг/мл vs Me 72,9 [57,2;79] пг/мл vs Me 79 [65;99] пг/мл) и демонстрирует увеличение продукции sIL-2R с возрастом (рис.).

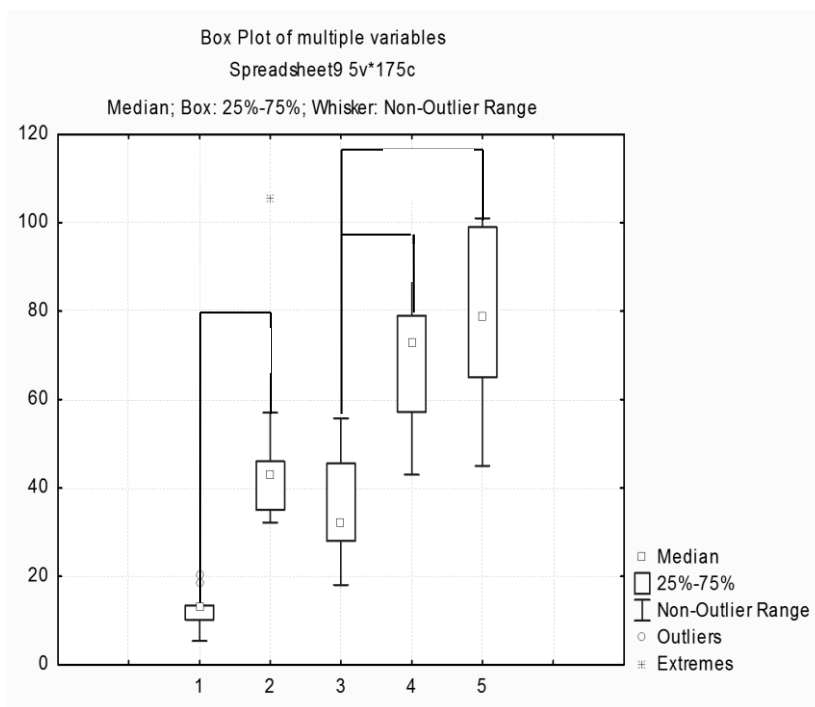


Рисунок. Уровень sIL-2R в назальном секрете

Примечание: \* $p = 0,014$ , различия достоверны между 1 и 2 группой, \*\* $p = 0,002$ , различия достоверны между 3 и 5 группы, \*\*\* $p = 0,004$ , различия между 3 и 4 группами

Figure. The level of sIL-2R in nasal secretions

Note: \* $p = 0,014$ , differences are significant between groups 1 and 2, \*\* $p = 0,002$ , differences are significant between groups 3 and 5, \*\*\* $p = 0,004$ , differences are significant between groups 3 and 4

Растворимый рецептор IL-2 является признаком активного воспаления и в настоящее время систематически изучается в научной литературе. Его роль в развитии воспалительного процесса до конца неясна.

sIL-2R в настоящее время рассматривается как ранний активационный маркер Т-лимфоцитов, который в настоящее время изучается в качестве показателя активности воспаления. Он является  $\alpha$ -цепью комплекса IL-2R, протеолитически отщепляющийся от клеточной мембраны под действием специфических ферментов, активированных Т-лимфоцитов, в том числе при иммунопатологических процессах [11].

Механизмы, с помощью которых sIL-2R выполняет свою регуляторную функцию, расшифрованы не до конца. Имеющиеся данные позволяют предположить наличие множественных эффектов, в том числе, возможно, разнонаправленных. Так, в некоторых работах показаны одновременно и агонистические, и антагонистические эффекты в отношении активации и пролиферации лимфоцитов [11, 12]. С одной стороны, получены данные о том, что это агонистический эффект может приводить к индукции аутоиммунных процессов за счет секвестрации IL-2, который в норме способствует ингибции Th17-фенотипа [13, 14].

С другой стороны, sIL-2R, связанный со своим лигандом (IL-2), замедляет выведение IL-2, тем самым усиливая его иммуностимулирующие свойства [13]. Кроме того, авторами высказано предположение о том, что sIL-2R может представлять IL-2 CD4<sup>+</sup>-лимфоцитам, индуцируя их дифференцировку преимущественно в Treg-лимфоциты и в меньшей степени – в Th1 или Th17-клетки, а впоследствии и подавляя активность последних [13].

Повышенный уровень sIL-2R в настоящее время рассматривается как показатель продолжающегося иммунного ответа, что может быть использовано для мониторинга иммуноопосредованных заболеваний, в том числе и ХРС [15].

Настоящее исследование было затруднено вследствие отсутствия популяционных норм для уровня маркера в назальном секрете. В целях преодоления этой ситуации в работу были включены лица более молодого возраста с ХРС (3 группа) и соответствующие возрасту больных из групп 4 и 5 пациенты, не имевшие воспалительной патологии (группы 1 и 2).

Исследование показало, что старческий возраст ассоциируется с более высоким уровнем продукции sIL-2R вне зависимости от наличия воспаления. Вместе с тем, при ХРС больные пожилого и старческого возраста имели достоверно более высокий уровень маркера (Me 72,9 [57,2;79] пг/мл vs Me 79 [65;99] пг/мл). Однако сопоставимые значения в группах 4 и 5, в отличие от выраженных различий между группами 1 и 2, позволяют предположить, что в старческом возрасте активационные способности иммунитета исчерпываются, что соответствует существующим представлениям об особенностях возрастного иммунитета [16]. Это согласуется с полученными ранее данными о различиях в микробном составе бактериальных возбудителей, характеризующихся большей значимостью оппортунистической флоры [17].

**Заключение.** Старческий возраст по сравнению с пожилым ассоциируется с более высокой продукцией sIL-2R в полости носа. Воспалительный процесс при обострении хронического риносинусита характеризуется усилением его продукции, однако разница по показателю между пациентами пожилого и старческого возраста отсутствует.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют о наличии внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Работа выполнена при поддержке внутри вузовского гранта Волгоградского Государственного Медицинского Университета № 2127-КО.

**Funding source.** The authors declare the availability of external funding for the research and publication of the article. The work was supported by an intra-university grant from Volgograd Medical University No. 2127-KO.

#### Список источников

1. Иванченко О. А., Лопатин А. С. Хронический риносинусит: эпидемиология, классификация, этиология, патогенез. Современный взгляд на проблему // Вестник оториноларингологии. 2012. Т. 77 (2). С. 91–96.
2. Белан Э. Б., Чуева М. А., Садчикова Т. Л. Клинико-иммунологические особенности атопического дерматита у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2022. № 4 (71). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskie-osobennosti-atopicheskogo-dermatita-u-detey>.
3. Саотруева М. А., Ясенявская А. Л., Башкина О. А., Мясоедов Н. Ф., Андреева Л. А. Glyprolines as modulators of immunoreactivity within conditions of “social” stress // Фармация и фармакология. 2019. № 4 (eng). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/glyprolines-as-modulators-of-immunoreactivity-within-conditions-of-social-stress> (дата обращения: 26.01.2025).
4. Татаурщикова Н. С., Сидорович И. Г. Цитокиновый статус как критерий эффективности интраназальной аэрозольтерапии раствором циклоферона в лечении аллергического риносинусита // Вестник оториноларингологии. 2012. Т. 77 (3). С. 79–82.
5. Damoiseaux J. The IL-2 – IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor // Clin Immunol. 2020 Sep. Vol. 218. P. 108515. doi: 10.1016/j.clim.2020.108515. PMID: 32619646.
6. Wang N., Schoos A. M., Larsen J. M., Brix S., Thyssen A. H., Rasmussen M. A., Stokholm J., Bønnelykke K., Bisgaard H., Chawes B. L., Reduced IL-2 response from peripheral blood mononuclear cells exposed to bacteria at 6 months of age is associated with elevated total-IgE and allergic rhinitis during the first 7 years of life // BioMedicine. 2019 May. Vol. 43. P. 587–593. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.047.
7. Utomo B. S. R., Hatta M., Sirait R. H., Pratiwi S. and Massi M. N., The Role of Cytokine Interleukin-2, Transcription Factor of FoxP3 in the Immunological Regulation of Allergic Rhinitis // International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2018 Jan. Vol. 07 (01). P. 7–19. doi: 10.4236/ijohns.2018.71002.

8. Mastrafsi S., Vrioni G., Bakakis M., Nicolaidou E., Rigopoulos D., Stratigos A. J., Gregoriou S. Atopic Dermatitis: Striving for Reliable Biomarkers // *J. Clin. Med.* 2022 Aug 9/ Vol. 11 (16). P. 4639. doi: 10.3390/jcm11164639.2619646.
9. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2001. URL: <http://who-fic.ru/icf/>.
10. Цыбиков Н. Н., Егорова Е. В., Иванов М. О., Фефелова Е. В., Цыбиков Н. Б. Коагулирующие и фибринолитические свойства назального секрета у больных с хроническими риносинуситами, ЭНИ // *Забайкальский медицинский вестник.* 2018. № 4.
11. Wang N., Schoos A. M., Larsen J. M., Brix S., Thysen A. H., Rasmussen M. A., Stokholm J., Bønnelykke K., Bisgaard H., Chawes B. L. Reduced IL-2 response from peripheral blood mononuclear cells exposed to bacteria at 6 months of age is associated with elevated total-IgE and allergic rhinitis during the first 7 years of life // *EBioMedicine.* 2019 May. Vol. 43. P. 587–593. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.047. PMID: 31056472; PMCID: PMC6558232.
12. Fontenot J. D., Rasmussen J. P., Gavin M. A., Rudensky A. Y. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells // *Nat Immunol.* 2005 Nov. Vol. 6 (11). P. 1142–1151. doi: 10.1038/ni1263. PMID: 16227984.
13. Dik W. A., Heron M. Clinical significance of soluble interleukin-2 receptor measurement in immune-mediated diseases // *Neth J Med.* 2020 Sep. Vol. 78 (5). P. 220–231. PMID: 33093245.
14. Oportus J., Hojman L., Gonzalez V., Karsulovic C. Soluble IL-2R as a Marker of T Cell Activation in Immune-Mediated Diseases: Review and Case-Based Interpretation // *Lymphatics.* 2025. Vol. 3, no. 1. doi: 10.3390/lymphatics3010001.
15. Иванченко О. А., Карпенко С. А., Сопко О. Н., Козлов Р. С., Кречикова О. И., Отвагин И. В., Пишкунов Г. З., Лопат А. С. Микробиом верхнечелюстной пазухи и среднего носового прохода при хроническом риносинусите // *Ринология.* 2019. Т. 54. С. 68–74. doi: 10.4193/Rhin15.018.
16. Артеменков А. А. Возраст-зависимая дисрегуляция иммунного ответа у человека // *Медицинская иммунология.* 2021. № 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrast-zavisimaya-disregulyatsiya-immunnogo-otveta-u-cheloveka>.
17. Тарасова Н. В., Белан Э. Б., Степаненко И. С., Соколова М. В. Микробная колонизация слизистой оболочки полости носа у пожилых людей с хроническим риносинуситом // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2024. Т. 20 (2). С. 121–126. doi: 10.15275/ssmj2002121. EDN: XNRSOA.

## References

1. Ivanchenko O. A., Lopatin A. S. Chronic rhinosinusitis: epidemiology, classification, etiology, pathogenesis. A modern view of the problem. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2012; 77 (2): 91–96 (In Russ.).
2. Belan E. B., Chueva M. A., Sadchikova T. L. Clinical and immunological features of atopic dermatitis in children. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and immunology in pediatrics.* 2022; 4 (71). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskie-osobennosti-atopicheskogo-dermatita-u-detey> (In Russ.).
3. Samotrujeva M. A., Yasenyavskaya A. L., Bashkina O. A., Myasoedov N. F., Andreeva L. A. Glyprolines as modulators of immunoreactivity within conditions of “social” stress. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology.* 2019; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/glyprolines-as-modulators-of-immunoreactivity-within-conditions-of-social-stress> (accessed: 26.01.2025).
4. Tataurshchikova N. S., Sidorovich I. G. Cytokine status as a criterion for the effectiveness of intranasal aerosol therapy with cycloferon solution in the treatment of allergic rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of otorhinolaryngology.* 2012; 77 (3): 79–82 (In Russ.).
5. Damoiseaux J. The IL-2 – IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor. *Clin Immunol.* 2020 Sep; 218: 108515. doi: 10.1016/j.clim.2020.108515. PMID: 32619646.
6. Wang N., Schoos A. M., Larsen J. M., Brix S., Thysen A. H., Rasmussen M. A., Stokholm J., Bønnelykke K., Bisgaard H., Chawes B. L., Reduced IL-2 response from peripheral blood mononuclear cells exposed to bacteria at 6 months of age is associated with elevated total-IgE and allergic rhinitis during the first 7 years of life. *BioMedicine.* 2019 May; 43: 587–593. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.047.
7. Utomo B. S. R., Hatta M., Sirait R. H., Pratiwi S. and Massi M. N., The Role of Cytokine Interleukin-2, Transcription Factor of FoxP3 in the Immunological Regulation of Allergic Rhinitis. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2018 Jan 07 (01): 7–19. doi: 10.4236/ijohs.2018.71002.
8. Mastrafsi S., Vrioni G., Bakakis M., Nicolaidou E., Rigopoulos D., Stratigos A.J., Gregoriou S. Atopic Dermatitis: Striving for Reliable Biomarkers. *J. Clin. Med.* 2022 Aug 9; 11 (16): 4639. doi: 10.3390/jcm11164639.2619646.
9. International classification of functioning, disability, and health. Geneva: World Health Organization; 2001. URL: <http://who-fic.ru/icf/>.
10. Tsybikov N. N., Egorova E. V., Ivanov M. O., Fefelova E.V., Tsybikov N. B. Coagulating and fibrinolytic properties of nasal secretions in patients with chronic rhinosinusitis, ENI. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik = Zabaikalsky Medical Bulletin.* 2018; 4 (In Russ.).

11. Wang N., Schoos A. M., Larsen J. M., Brix S., Thyssen A. H., Rasmussen M. A., Stokholm J., Bønnelykke K., Bisgaard H., Chawes B. L. Reduced IL-2 response from peripheral blood mononuclear cells exposed to bacteria at 6 months of age is associated with elevated total-IgE and allergic rhinitis during the first 7 years of life. *EBioMedicine*. 2019 May; 43: 587–593. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.047. PMID: 31056472; PMCID: PMC6558232.
12. Fontenot J. D., Rasmussen J. P., Gavin M. A., Rudensky A. Y. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2005 Nov; 6 (11): 1142–1151. doi: 10.1038/ni1263. PMID: 16227984.
13. Dik W. A., Heron M. Clinical significance of soluble interleukin-2 receptor measurement in immune-mediated diseases. *Neth J Med*. 2020 Sep; 78 (5): 220–231. PMID: 33093245.
14. Oportus J., Hojman L., Gonzalez V., Karsulovic C. Soluble IL-2R as a Marker of T Cell Activation in Immune-Mediated Diseases: Review and Case-Based Interpretation. *Lymphatics*. 2025; 3 (1). doi: 10.3390/lymphatics3010001.
15. Ivanchenko O. A., Karpenko S. A., Sopko O. N., Kozlov R. S., Krechikova O. I., Bravagin I. V., Pishkunov G. Z., Lopat A. S. Microbiome of the maxillary sinus and the middle nasal passage in chronic rhinosinusitis. *Rinologiya = Rhinology*. 2019; 54: 68–74. doi: 10.4193/Rhin15.018.
16. Artemenkov A. A. Age-dependent dysregulation of the immune response in humans. *Meditinskaya immunologiya = Medical immunology*. 2021; 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/voznrast-zavisimaya-disregulyatsiya-immunnogo-otveta-u-cheloveka> (In Russ.).
17. Tarasova N. V., Belan E. B., Stepanenko I. S., Sokolova M. V. Microbial colonization of the nasal mucosa in elderly people with chronic rhinosinusitis. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Scientific and Medical Journal*. 2024; 20 (2): 121–126. doi: 10.15275/ssmj2002121 EDN: XNRSOA (In Russ.).

### **Информация об авторах**

**Э. Б. Белан**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии, Волгоградский медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0003-2674-4289, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru;

**Н. В. Тарасова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой оториноларингологии, Волгоградский медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0003-1929-5155, e-mail: tarasova-nv@mail.ru;

**А. В. Горшенин**, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией лекарственной безопасности, Научно-исследовательский институт гигиены токсикологии и профпатологии ФМБА России, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0002-3272-4236, e-mail: angorshenin@yandex.ru;

**М. В. Соколова**, ассистент кафедры оториноларингологии, Волгоградский медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0001-5503-2646, e-mail: sokolova.zmv@yandex.ru.

### **Information about the authors**

**E. B. Belan**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Volgograd Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0003-2674-4289, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru;

**N. V. Tarasova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Volgograd Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0003-1929-5155, e-mail: tarasova-nv@mail.ru;

**A. V. Gorshenin**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Scientific Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology of the FMBA of Russia, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0002-3272-4236, e-mail: angorshenin@yandex.ru;

**M. V. Sokolova**, Assistant of the Department, Volgograd Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0001-5503-2646, e-mail: sokolova.zmv@yandex.ru.

---

Статья поступила в редакцию 30.01.2025; одобрена после рецензирования 27.10.2025; принята к публикации 28.11.2025.

The article was submitted 30.01.2025; approved after reviewing 27.10.2025; accepted for publication 28.11.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.12/.14-073.43:004.852

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-58-66>

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.29. Пульмонология (медицинские науки)

**ЦИФРОВОЙ ТРЕНАЖЁР АУСКУЛЬТАЦИИ  
С ПОДДЕРЖКОЙ НЕЙРОСЕТЕВОЙ ЯЗЫКОВОЙ МОДЕЛИ  
ДЛЯ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА: АПРОБАЦИЯ**

**Сергей Иванович Глотов, Олег Михайлович Урясьев,**

**Эдуард Сергеевич Бельских**

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Рязань, Россия

**Аннотация.** Несмотря на интенсивное внедрение высокотехнологичных методов диагностики, обучение традиционному навыку аускультации сердца сохраняет фундаментальное значение в подготовке медицинских специалистов, что создает предпосылки для разработки и внедрения инновационных цифровых симуляторов с интеграцией нейросетевых технологий для повышения эффективности образовательного процесса. **Цель:** провести апробацию разработанного цифрового тренажёра аускультации в реальной учебной среде, оценить его практическую полезность и определить направления дальнейшего совершенствования. **Материалы и методы.** Тренажёр использует реальные аудиозаписи нормальных и патологических дыхательных и сердечных звуков, систематизированных по клиническим классификациям. Реализованы два режима: учебный с многократным прослушиванием и краткими пояснениями и тестовый с заданиями множественного выбора и автоматическим подсчётом баллов. В исследование были включены 20 врачей и 109 студентов 4–6 курсов, при этом у 38 студентов выполнено повторное тестирование через одну неделю. Основной исход – суммарный балл распознавания дыхательных и сердечных шумов. Применялись непараметрические методы при уровне значимости  $p < 0,05$ . **Результаты.** Межгрупповых различий между врачами и студентами не выявлено ни при распознавании дыхательных шумов ( $p = 0,526$ ), ни сердечных шумов ( $p = 0,822$ ). В подгруппе повторного тестирования у студентов по дыхательным шумам статистически значимой динамики не отмечено, медиана изменилась с 6[6;7] до 7[5;8,75] при  $p = 0,729$ , тогда как по сердечным шумам зафиксировано увеличение количества распознаваемых аускультативных феноменов с 2[2;2] до 3[3;4] при  $p = 0,002$ , подтверждая обучающую эффективность тренажёра. В целом, врачи и студенты лучше распознавали шумы, связанные с заболеваниями легких, чем сердца. Пользователи отметили простоту запуска и освоения. **Заключение.** Цифровой тренажёр аускультации пригоден для включения в учебный процесс, не требует дорогого оборудования и обеспечивает краткосрочное улучшение распознавания сердечных шумов у студентов, выступая доступным дополнением к традиционному обучению. Ограничения исследования, включая одно учреждение, небольшой объём выборки и короткий интервал повторной оценки, обуславливают необходимость подтверждения результатов в более масштабных и рандомизированных исследованиях; дальнейшее развитие связано с расширением библиотеки звуков и совершенствованием алгоритмов оценки.

**Ключевые слова:** аускультация, легочные звуки, сердечные шумы, медицинское образование, симулятор, Python, тренировка

**Для цитирования:** Глотов С. И., Урясьев О. М., Бельских Э. С. Цифровой тренажёр аускультации с поддержкой нейросетевой языковой модели для учебного процесса: апробация // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 4. С. 58–66. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-58-66>.

## DIGITAL AUSCULTATION SIMULATOR WITH NEURAL NETWORK LANGUAGE MODEL SUPPORT FOR THE EDUCATIONAL PROCESS: APPROBATION

Sergey I. Glotov, Oleg M. Uryasyev, Eduard S. Belskikh

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

**Abstract.** Despite the intensive implementation of advanced diagnostic methodologies, training in the traditional skill of cardiac and pulmonary auscultation retains fundamental significance in the preparation of medical specialists, thereby stimulating the development and implementation of innovative digital simulation platforms integrated with neural network technologies to enhance the effectiveness of educational processes in medical training. **Objective.** To conduct an approbation of the developed digital auscultation simulator in a real academic setting, to evaluate its practical utility and to determine areas for further improvement. **Materials and Methods.** The simulator uses real audio recordings of normal and pathological respiratory and cardiac sounds, which are systematized according to clinical classifications. Two modes are implemented: a training mode with repeated listening and brief explanations, and a testing mode with multiple-choice questions and automatic scoring. The study included 20 physicians and 109 students in their 4<sup>th</sup> to 6<sup>th</sup> years, with 38 students undergoing repeated testing one week later. The primary outcome was the total score for recognizing respiratory and cardiac sounds. Non-parametric methods were used at a significance level of  $p < 0.05$ . **Results.** No significant intergroup differences were found between physicians and students in recognizing either respiratory sounds ( $p = 0.526$ ) or cardiac sounds ( $p = 0.822$ ). In the subgroup of students who were retested, no statistically significant dynamics were noted for respiratory sounds, with the median changing from 6[6;7] to 7[5;8.75] with  $p = 0.729$ . However, a significant improvement in cardiac sounds was recorded, with the median changing from 2[2;2] to 3[3;4] with  $p = 0.002$ , confirming the simulator's effectiveness. Overall, physicians and students were better at recognizing pulmonary sounds than cardiac sounds. Users noted the ease of starting and mastering the simulator. **Conclusion.** The digital auscultation simulator is suitable for inclusion in the educational process, does not require expensive equipment, and provides short-term improvement in cardiac sound recognition among students, serving as an accessible supplement to traditional training. The study's limitations, including a single institution, a small sample size, and a short re-evaluation interval, necessitate the confirmation of results in larger and more randomized studies; further development is related to expanding the sound library and improving the evaluation algorithms.

**Key words:** auscultation, lung sounds, heart murmurs, medical education, simulator, Python, training

**For citations:** Glotov S. I., Uryasyev O. M., Belskikh E. S. Digital auscultation simulator with neural network language model support for the educational for the educational process: Approbation. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (4): 58–66. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-58-66> (In Russ.).

**Введение.** Несмотря на интенсивное внедрение в современную медицину высокотехнологических методов диагностики, аускультация остается ценным неинвазивным методом исследования. Она входит в стандарты для оценки состояния кардиологического и пульмонологического статуса пациента, остаётся одним из самых традиционных и широко используемых в клинической практике методов диагностики [1].

Тем не менее стетоскоп, используемый для аускультации с 1816 г., имеет ряд недостатков. Среди ключевых недостатков подчеркивают отсутствие способности этого стандартного механического инструмента хранить и воспроизводить звуки, предоставлять визуальные данные о звуковых феноменах, а также невозможность улучшения звукового сигнала. Эти недостатки делают аускультацию менее эффективным в современных условиях, где требуется более точное и детализированное исследование [2].

Значимый прогресс в области аускультации связан с развитием электронной аускультации, важность и перспективы которой подчеркнуты в классических и современных обзорах. Электронные методы позволяют регистрировать, измерять и анализировать частотные диапазоны, плохо различимые при традиционном выслушивании, а также использовать визуализацию и алгоритмы автоматизированного распознавания, что открывает новые возможности для диагностики и мониторинга течения заболеваний и эффективности терапии [3, 4].

Аускультация органов дыхания сохраняет фундаментальное значение в клинической практике, поскольку позволяет выявлять патологию на ранних этапах, ориентируясь на характер дыхательных шумов, их локализацию, длительность и тональные особенности. При этом показано, что обучающиеся и молодые специалисты часто испытывают затруднения при распознавании тонких различий между сухими и влажными хрипами, свистами, крепитацией и другими феноменами, что подтверждается сравнительными исследованиями точности распознавания звуков у разных групп врачей и студентов [5].

Современная система практической подготовки сталкивается с ограничениями традиционного обучения у постели больного, в том числе с организационными трудностями при занятиях в больших группах, изменчивостью клинических случаев и ограниченным временем общения с пациентом. На этом фоне доступные цифровые решения, включая веб- и мобильные программы с визуализацией и интерактивным тестированием, показывают эффективность и гибкость и не требуют сложного оборудования. Рандомизированные исследования подтверждают пользу таких материалов для обучения навыкам аускультации, а сопоставимые выводы демонстрируют и клинические телемедицинские практики в кардиологии и нейрореабилитации, где дистанционные форматы доказали эффективность и управляемость внедрения [6, 7].

Эти вызовы современного медицинского образования создают устойчивый спрос на доступные технологические решения, позволяющие студентам и практикующим врачам систематически отрабатывать аускультативные навыки. Как показывают современные исследования, электронные и веб-приложения предлагают гибкую альтернативу традиционным методам обучения. Их ключевые преимущества включают отсутствие необходимости в сложном аппаратном обеспечении, возможность создания обширных баз аускультативных звуков и интеграцию интерактивных тестовых модулей, что в совокупности открывает новые перспективы для совершенствования медицинского образования [4].

**Целью** данной работы является апробация разработанного тренажера [8] в рамках реальной педагогической практики. Это позволит оценить его эффективность в обучении студентов, улучшить качество подготовки медицинских специалистов и интегрировать современные технологии в учебный процесс. Апробация тренажера также поможет выявить возможные направления для его дальнейшего совершенствования и расширения функциональных возможностей.

**Материалы и методы.** Обучение аускультации в реальной клинической практике затрудняется ограниченным доступом к типичным и редким случаям, необходимостью стандартизации учебного материала и объективного контроля усвоения навыков, поэтому в рамках исследования для цифрового тренажера аускультации использовали реальные аудиозаписи нормальных и патологических дыхательных и сердечных звуков, систематизированных по современным клиническим классификациям, описание звуковых феноменов и их характеристика представлены в таблице [1, 4, 9, 10].

Аудиозаписи аускультативных феноменов получены в условиях реальной клинической практики и из учебного архива кафедры при наличии информированного согласия и одобрения локального этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ЛЭК ФГБОУ ВО РязГМУ) (протокол № 10 от 10.05.2017). Для включения применяли критерии отбора: подтвержденная клиническая интерпретация феномена, достаточное отношение сигнал / шум, отсутствие выраженных посторонних артефактов. Записи аускультативных феноменов при заболеваниях легких производились в межлопаточной области, записи шумов сердца производили в точках аускультации сердца с использованием электронного стетоскопа “3M™ Littmann® 3200” (США). Каждая запись маркировалась по феномену, точке аускультации. Полученные аудиофайлы обработаны компьютерными программами “Spectrogram 5.0” (“Richard Horne”, США) и “Adobe Audition 10.0” (производства “Adobe”, США) с применением спектрального анализа Фурье. Базовая предобработка включала обрезку участков тишины, нормализацию уровня и удаление явных артефактов без агрессивной фильтрации, способной исказить спектральную структуру.

Таблица. **Использованные звуковые феномены и их характеристика**  
Table. **The sound phenomena used and their characteristics**

Феномен	Краткое акустическое описание	Типичные причины
<b>Легочные шумы</b>		
Везикулярное дыхание (Vesicular breathing)	Мягкий низко- и среднечастотный шум, вдох звучит дольше и громче, выдох короче и тише	Здоровая лёгочная ткань
Бронхиальное дыхание (Bronchial breathing)	Мягкий немusыкальный шум, выслушиваемый как на вдохе, так и на выдохе, по характеру напоминающий трахеальное дыхание. Вдох и выдох сопоставимы по длительности и интенсивности	Консолидация при пневмонии и ателектаз

Продолжение табл.

<b>Феномен</b>	<b>Краткое акустическое описание</b>	<b>Типичные причины</b>
Свисты, сухие хрипы (Wheezes, dry rales)	Высокочастотные непрерывные музыкальные тоны длительностью >100 мс, преимущественно экспираторные, с возможным полифоническим слиянием. Генерируются осцилляцией стенок суженных дыхательных путей	Локализованный свистящий шум – очаговое сужение или обструкция (инородное тело, опухоль бронха). Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких
Жужжащие хрипы (Rhonchi)	Низкочастотные (100–300 Гц) непрерывные гудящие звуки, изменяющиеся или исчезающие после кашля; механизм образования связан с вибрацией стенок от колебаний секрета в крупных дыхательных путях	Накопление секрета в крупных дыхательных путях
Мелкопузырчатые хрипы (Fine crackles)	Немузыкальные, короткие «взрывные» звуки; преимущественно выслушиваются в середине и конце вдоха, реже на выдохе; не изменяются после кашля, чаще регистрируются в нижних (зависимых) отделах лёгких и не проводятся к ротовой полости	Интерстициальный лёгочный фиброз, застойная сердечная недостаточность, пневмония; могут быть ранним признаком интерстициального поражения лёгких
Крупнопузырчатые влажные хрипы (Coarse crackles)	Немузыкальные, короткие «взрывные» звуки; выслушиваются в начале вдоха и на протяжении выдоха, изменяются или исчезают после кашля, хорошо проводятся к ротовой полости	Хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхоэктазы, выраженное накопление секрета в бронхах, пневмония
Крепитация (Crepitus)	Короткие, высокочастотные, незвучные щелчки, преимущественно в конце вдоха; не изменяются при кашле, как правило, локализуются в базальных отделах и плохо проводятся к ротовой полости	Интерстициальные заболевания лёгких, интерстициальный фиброз (классический «velcro-crackle»)
Шум трения плевры (Pleural friction rub)	Немузыкальные, грубые, скребущие, обычно двухфазные звуки, выслушиваемые на вдохе и выдохе; чаще определяются в базальных отделах, не исчезают после кашля и могут усиливаться при прижатии стетоскопа	Воспаление плевры (сухой плеврит), плевральные опухолевые поражения, постинфарктный или аутоиммунный плеврит
<b>Сердечные шумы</b>		
Первый тон сердца	Щелчок закрытия митрального и трёхстворчатого клапанов в начале систолы, на верхушке он звучит насыщеннее	Норма, вариабелен при изменении преднагрузки и проводимости
Второй тон сердца	Звук закрытия аортального и лёгочного клапанов в конце систолы, у основания слышен лучше	Норма, возможна физиологическая расщеплённость на вдохе
Третий тон	Низкочастотный раннедиастолический звук наполнения желудочка	Норма у молодых, признак перегрузки объёмом у взрослых
Систолический шум аортального стеноза	Грубый нарастающе-убывающий шум с максимумом в середине систолы	Кальцинированный стеноз аортального клапана
Пансистолический шум митральной регургитации	Длительный ровный систолический шум, перекрывающий весь период систолы	Недостаточность митрального клапана
Диастолический шум митрального стеноза	Низкочастотный гул с пресистолическим усилением и щелчком открытия митрального клапана	Ревматический стеноз митрального клапана
Раннедиастолический шум аортальной регургитации	Высокий убывающий шум сразу после второго тона	Недостаточность аортального клапана

Цифровой тренажер реализует два режима: тренировочный и тестовый. В тренировочном режиме обучающийся многократно прослушивает и анализирует звуковые феномены с доступом к кратким академическим описаниям с подсказками от языковой нейросетевой модели (LLM). В тестовом режиме участнику предлагается серия заданий с выбором ответа, что обеспечивает накопление объективных показателей выполнения и сопоставимость результатов между группами. Концепция цифрового тренажера приведена на рисунке 1.

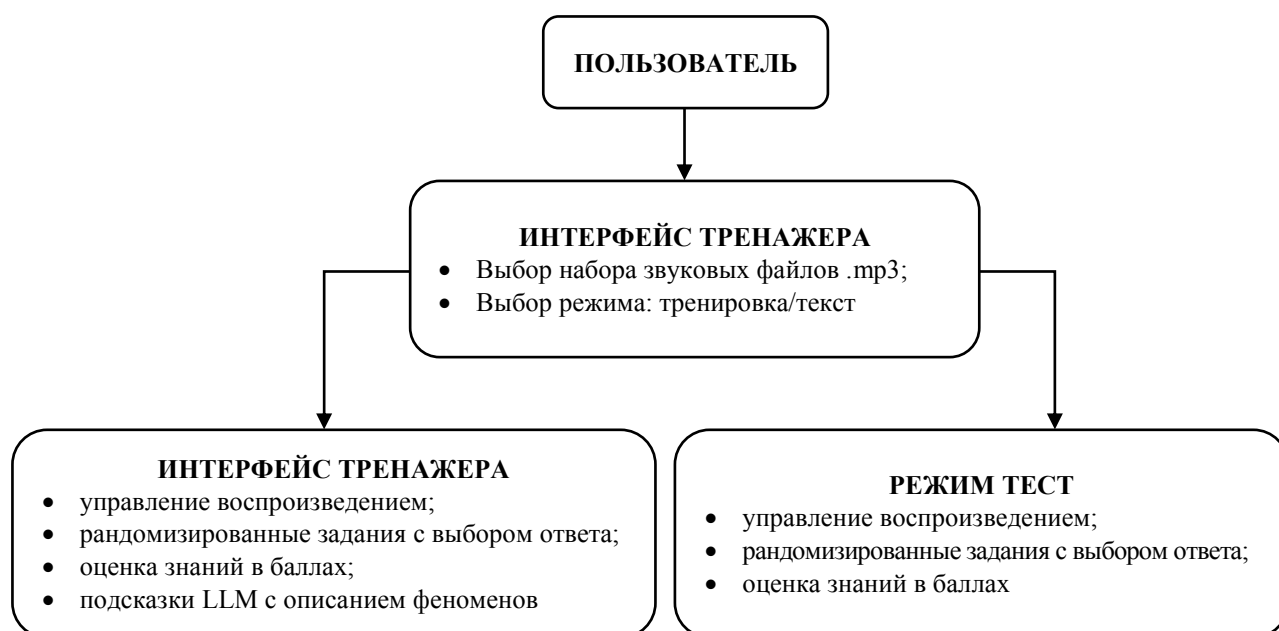


Рисунок 1. **Концептуальная схема тренажера с использованием нейросетевой языковой модели.**  
 Примечание: LLM, Large Language Model – большая языковая модель (нейросетевая языковая модель), которая предоставляет объяснения и дополнительную информацию по медицинским феноменам  
 Figure 1. **Conceptual scheme of a training simulator using a neural network language model.**  
 Note: LLM – Large Language Model (neural network-based language model) that provides explanations and additional information regarding medical phenomena

Апробация, одобренная ЛЭК ФГБОУ ВО РязГМУ (протокол № 1 от 16.09.2025), была проведена на выборке из 20 врачей и 109 студентов четвертого, пятого и шестого курсов. Участники устанавливали программу на персональные ноутбуки под управлением Windows 10 или Windows 11 и выполняли тестовые задания по разделам пульмонологии и кардиологии, часть студентов повторно прошла тестирование через одну неделю для оценки краткосрочной динамики, подгруппа повторного тестирования включала тридцать восемь человек. Основным исходом являлось суммарное количество верных ответов по каждому профилю (сердечные шумы, легочные шумы), дополнительным исходом считалось изменение показателей при повторном тестировании в подгруппе.

Опция нейросетевой языковой модели использовалась исключительно в учебном режиме для выдачи кратких терминологических пояснений и ответов на часто задаваемые вопросы. В тестовом режиме все подсказки отключены, доступ к нейросетевой языковой модели отсутствует; таким образом, результаты тестирования не зависели от работы языковой модели и/или наличия интернет-соединения.

Статистический анализ выполняли с использованием приложения JASP (JASP Team (2025). JASP (Version 0.95.1) [Computer software].). Уровень статистической значимости принимали равным  $p < 0,05$ . Распределение показателей, которое определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, было отлично от нормального, в связи с чем для характеристики показателей использовали медиану и квартили  $Me [Q1; Q3]$ . Для оценки статистических различий измеряемых показателей в группах использовали критерий Манна – Уитни. Для оценки различий в динамике между связанными группами использовали критерий Уилкоксона. Для построения графиков средства “Microsoft Word” и “Excel” (Microsoft Inc.).

**Результаты и их обсуждение.** В тестах на распознавание дыхательных шумов у врачей ( $n = 20$ ) медиана составила 7[6;8] при диапазоне от 4 до 9 баллов, у студентов ( $n = 109$ ) – 7[6;7] при разбросе от 2 до 10 баллов, межгрупповых различий не выявлено,  $p = 0,526$ . В тестах на распознавание сердечных шумов у врачей медиана равнялась 2,5[2;3] с пределами от 0 до 4 баллов, у студентов – 2[2;3] при интервале от 0 до 5 баллов, различий также не обнаружено,  $p = 0,822$ . В подгруппе студентов, у которых повторно тестировался навык распознавания дыхательных шумов ( $n = 38$ ) медиана при первом прохождении была 6[6;7] с диапазоном от 3 до 9 баллов, через неделю – 7[5;8,75] при значениях от 3 до 10 баллов, статистически значимой динамики не отмечено,  $p = 0,729$ . По распознаванию сердечных шумов в той же подгруппе медиана при первом тестировании составляла 2[2;2] с диапазоном

от 0 до 4 баллов, при повторном – 3[3;4] с диапазоном от 1 до 5 баллов, различия статистически значимы,  $p = 0,002$ , что указывает на улучшение навыка распознавания и соответствует приросту медианы на один балл, то есть на пятьдесят процентов. Полученные данные позволяют предположить, что даже кратковременное применение данного программного обеспечения может способствовать улучшению диагностических умений. Динамика баллов, полученных при использовании тренажера, отражена на рисунке 2.

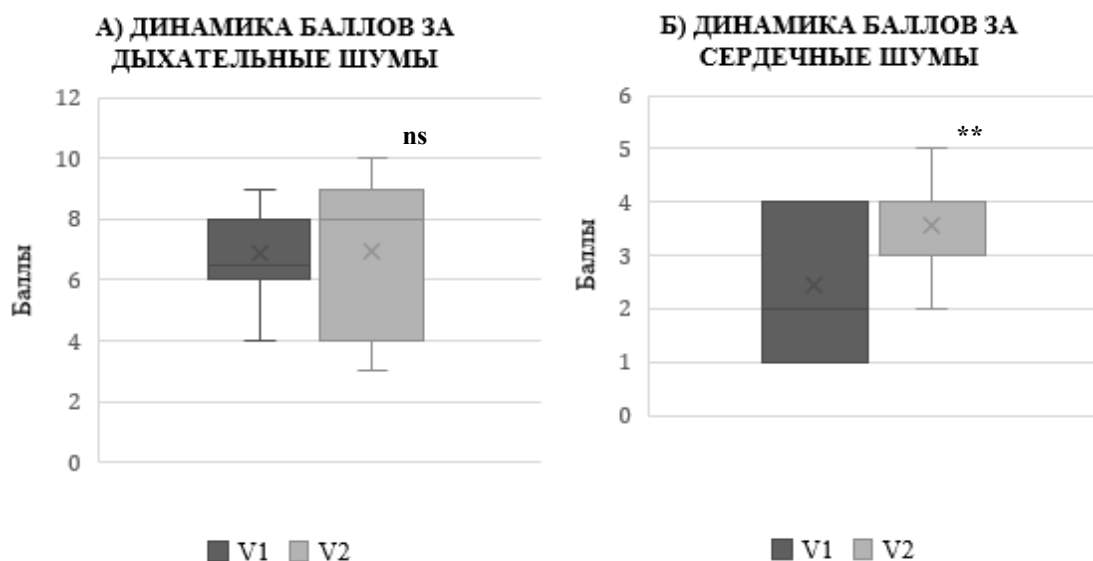


Рисунок 2. Динамика показателей баллов студентов за распознавание шумов

Примечание: V1 – первое тестирование; V2 – второе тестирование, после недели самостоятельной подготовки студентов с использованием тренажера; \*\*статистически значимые различия с  $p < 0,01$ ; ns – статистически незначимые различия

Figure 2. Dynamics of students' scores for noise recognition

Note: V1 – initial testing; V2 – follow-up testing after one week of independent student training with the simulator; \*\*differences are statistically significant at  $p < 0.01$ ; ns – non-significant differences

Использование тренажера продемонстрировало, что разработанный программный продукт не вызывает затруднений в запуске и освоении. Среднее время, затраченное на настройку и старт работы, не превышало 3–5 мин. Студенты отмечали, что наличие внутреннего тестового модуля мотивирует их возвращаться к упражнению неоднократно, чтобы улучшить результаты, что согласуется с зарубежными данными об эффективности геймификации в обучении медицинским навыкам.

По сравнению с традиционным форматом, где преподаватель даёт для прослушивания несколько звуков и просит охарактеризовать их «вслепую», новый тренажёр даёт возможность многократно и самостоятельно повторять одно и то же звучание, пока оно не будет чётко освоено. Это особенно ценно при отработке похожих шумов, например, дифференциации влажных хрипов от крепитации. Несмотря на простоту, программа способна масштабироваться за счёт добавления новых аудиофайлов.

Ограничения касаются отсутствия тонкой частотной фильтрации, которая присутствует в некоторых современных веб-симуляторах, имитирующих акустическую среду для более реалистичного позиционирования шумов. Кроме того, если у пользователя нет доступа к Интернету, функция контекстной помощи нейросетевой языковой модели через внешние интерфейсы программирования приложений (Application Programming Interface, API) становится недоступной, однако это не влияет на основные возможности обучающего и тестового режимов.

В целом, по отзывам испытуемых, тренажёр ускоряет процесс освоения аускультации, повышает уверенность в распознавании клинически важных шумов и стимулирует интерес к самостоятельной работе, что подтверждалось статистически значимым приростом баллов, набранных в рамках контрольной оценки. Это позволяет предположить, что электронные решения могут быть эффективным дополнением к классической подготовке и обучению у постели больного. При этом крайне важно поддерживать качество базы аудиозаписей и расширять её новыми клиническими примерами, чтобы охватывать различные патологические состояния лёгких.

У студентов разница между тестами № 1 и 2 связанными с оценкой дыхательных шумов минимальна, с практически постоянными медианными значениями 7 баллов. Это указывает на исходно хороший уровень подготовки студентов и его однородность. Интересно, что в целом, показатели в разделе пульмонологии были выше, чем в кардиологии, что может указывать на более простые для восприятия звуковые феномены в пульмонологии или более эффективные методы обучения. Легочные аускультативные феномены могут быть более понятными и легче интерпретируемыми, чем сердечные, что облегчает обучение и оценку.

Значимое увеличение показателей студентов в тестах на распознавание сердечных шумов может объясняться как внедрением нового формата обучения, так и ростом учебной мотивации на фоне структурированного самостоятельного тренинга. Рандомизированные исследования показывают, что короткие мультимедийные онлайн-модули на основе реальных фонокардиограмм заметно улучшают умение различать безобидные и патологические шумы, а эффект усиливается при большей дозе практики [11]. При этом сердечные шумы остаются одними из наиболее трудных для интерпретации аускультативных феноменов: их корректная оценка требует увязки тембра, высоты, длительности и локализации звука с фазами сердечного цикла, что подтверждается как исследованиями у постградуальных врачей-слушателей у постели пациента, так и современными данными о снижении владения навыком в динамике у разных групп, обучающихся [12, 13]. Ограничения традиционного очного формата (вариабельность клинических случаев, работа большими группами, дефицит времени у пациента и преподавателя) обосновывают переход к доступным цифровым решениям. Систематический обзор рандомизированных исследований по обучению сердечной аускультации показывает, что симуляционное обучение повышает знания и навыки по сравнению с отсутствием вмешательства, а по эффективности нередко не уступает более сложным и дорогим высокореалистичным системам, что поддерживает выбор простых, масштабируемых форматов [14].

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с проведением в одном учреждении и небольшим объёмом выборки, а также оценкой лишь краткосрочной динамики. Группа врачей была неоднородной по специальности и стажу. Эти обстоятельства следует учитывать при интерпретации результатов и планировании последующих, более масштабных исследований.

Таким образом, апробация тренажера продемонстрировала как диагностическую роль тренажера, так и его возможный потенциал в улучшении навыков аускультации, что особенно в части распознавания сердечных шумов. Возможность многократной практики и дифференциации сложных звуков напрямую способствует повышению уровня приобретаемых компетенций и точности диагностики в целом.

**Выводы.** Проведённая апробация показала, что разработанный цифровой тренажёр аускультации пригоден для использования в учебном процессе, не требует дорогостоящего оборудования и легко интегрируется в существующие программы и способен значимо улучшить навык аускультации шумов. Тренажёр может рассматриваться как доступное и эффективное дополнение к традиционному обучению. Ограничения исследования, включая одно учреждение, небольшой объём выборки и краткий интервал повторного тестирования, обуславливают необходимость подтверждения результатов в более крупных и рандомизированных работах, а дальнейшее развитие проекта связано с расширением библиотеки звуков и совершенствованием алгоритмов оценки.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of information.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMUE. Глотов С. И.: сбор, анализ и интерпретация результатов работы, подготовка первоначального проекта, подготовка рукописи к публикации. Урясьев О. М.: руководство, управление проектом, рецензирование и редактирование. Бельских Э. С.: дизайн программного обеспечения и интерфейса тренажёра, рецензирование и редактирование.

**Authors contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMUE criteria. S. I. Glotov: data collection, analysis, and interpretation; drafting the initial manuscript; preparation of the manuscript for publication. O. M. Uryasyev: supervision, project administration, critical review and editing. E. S. Belskikh: software and simulator interface design; critical review and editing.

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

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

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bohadana A., Izbicki G., Kraman S. S. Fundamentals of lung auscultation // *The New England Journal of Medicine*. 2014. Vol. 370, no. 8. P. 744–751. doi: 10.1056/NEJMra1302901.
2. Kligfield P. The Bicentennial of the Stethoscope: 1816 to 2016 // *American Journal of Cardiology*. 2016. Vol. 118, no. 10. P. 1601–1602. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.033.
3. Pasterkamp H., Kraman S. S., Wodicka G. R. Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997. Vol. 156, no. 3. P. 974–987. doi: 10.1164/ajrccm.156.3.9701115.
4. Kim Y., Hyon Y., Lee S., Woo S. D., Ha T., Chung C. The coming era of a new auscultation system for analyzing respiratory sounds // *BMC Pulmonary Medicine*. 2022. Vol. 22, no. 1. P. 119. doi: 10.1186/s12890-022-01896-1.
5. Hafke-Dys H., Bręborowicz A., Kleka P., Kociński J., Biniakowski A. The accuracy of lung auscultation in the practice of physicians and medical students // *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14, no. 8. P. e0220606. doi: 10.1371/journal.pone.0220606.
6. Правкина Е. А., Переверзева К. Г., Буданова И. В., Якушин С. С. Телемедицина: определение, особенности внедрения в практику, эффективность и перспективы применения в кардиологии // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2023. Т. 11, № 3. С. 435–446. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023113435-446>.
7. Белова А. Н., Кузнецов А. Н., Сушин В. О., Резенова А. М., Шабанова М. А., Шейко Г. Е., Ананьев Р. Д. Теленейрореабилитация при неврологических нарушениях и заболеваниях: возможности, эффективность и препятствия // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2024. Т. 32, № 1. С. 159–170. doi: 10.17816/PAVLOVJ364502.
8. Св-во о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025661319. Российская Федерация. Тренажёр аускультации с интеграцией нейросетевой модели для описания шумов / Глотов С. И., Уряшев О. М., Бельских Э. С., Пономарева И. Б., Котляров С. Н.; заявитель ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России. Заявл. 22.04.2025; опубл. 05.05.2025. EDN SOAQMA.
9. Murphy R. L. H. In defense of the stethoscope // *Respiratory Care*. 2008. Vol. 53, no. 3. P. 355–369.
10. Vyshedskiy A., Alhashem R. M., Paciej R., Ebril M., Rudman I., Fredberg J. J., Murphy R. Mechanism of inspiratory and expiratory crackles // *Chest*. 2009. Vol. 135, no. 1. P. 156–164. doi: 10.1378/chest.07-1562.
11. Doroshov R. W., Aldrich J., Dornier R., Lyons L., McCarter R. A randomized, controlled trial of an innovative, multimedia instructional program for acquiring auditory skill in identifying pediatric heart murmurs // *Frontiers in Pediatrics*. 2024. No. 11. P. 1283306. doi: 10.3389/fped.2023.1283306.
12. Favrat B., Pécoud A., Jaussi A. Teaching cardiac auscultation to trainees in internal medicine and family practice: Does it work? // *BMC Medical Education*. 2004. No 4. P. 5. doi: 10.1186/1472-6920-4-5.
13. Zhang N. S., Yang J. Y., Goldhaber J. I., Phan B. A. P., Cheitlin M. D. Cardiac auscultation skills among medical trainees // *American Heart Journal*. 2025. No. 286. P. 14–17. doi: 10.1016/j.ahj.2025.03.006.
14. Osborne C., Brown C., Mostafa A. Effectiveness of high- and low-fidelity simulation-based medical education in teaching cardiac auscultation: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Healthcare Simulation*. 2022. Vol. 1, no. 3. P. 75–84. doi: 10.54531/NZWS5167.

### References

1. Bohadana A., Izbicki G., Kraman S. S. Fundamentals of lung auscultation. *N Engl J Med*. 2014; 370 (8): 744–751. doi: 10.1056/NEJMra1302901.
2. Kligfield P. The bicentennial of the stethoscope: 1816 to 2016. *Am J Cardiol*. 2016; 118 (10): 1601–1602. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.033.
3. Pasterkamp H., Kraman S. S., Wodicka G. R. Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156 (3): 974–987. doi: 10.1164/ajrccm.156.3.9701115.
4. Kim Y., Hyon Y., Lee S., Woo S.D., Ha T., Chung C. The coming era of a new auscultation system for analyzing respiratory sounds. *BMC Pulm Med*. 2022; 22 (1): 119. doi: 10.1186/s12890-022-01896-1.
5. Hafke-Dys H., Bręborowicz A., Kleka P., Kociński J., Biniakowski A. The accuracy of lung auscultation in the practice of physicians and medical students. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0220606. doi: 10.1371/journal.pone.0220606.
6. Pravkina E. A., Pereverzeva K. G., Budanova I. V., Yakushin S. S. Telemedicine: definition, features of implementation in practice, effectiveness and prospects in cardiology. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2023; 11 (3): 435–446. doi: 10.23888/HMJ2023113435-446. (In Russ.).
7. Belova A. N., Kuznetsov A. N., Sushin V. O., Rezenova A. M., Shabanova M. A., Sheiko G. E., Ananyev R. D. Teleneurorehabilitation in neurological disorders and diseases: opportunities, effectiveness and barriers. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024; 32 (1): 159–170. doi: 10.17816/PAVLOVJ364502. (In Russ.).
8. Glotov S. I., Uryasev O. M., Belskikh E. S., Ponomareva I. B., Kotlyarov S. N. Trenazher auskultatsii s integratsiei neurosetevoi modeli dlya opisaniya шумов [Auscultation trainer with a neural-network model for sound description]. Certificate of state registration of computer program No. 2025661319, Russian Federation; filed 2025-04-22; published 2025-05-05 (In Russ.).

9. Murphy R. L. H. In defense of the stethoscope. *Respir Care*. 2008; 53 (3): 355–369.
10. Vyshedskiy A., Alhashem R. M., Paciej R., Ebril M., Rudman I., Fredberg J. J., Murphy R. Mechanism of inspiratory and expiratory crackles. *Chest*. 2009; 135 (1): 156–164. doi: 10.1378/chest.07-1562.
11. Doroshov R. W., Aldrich J., Dorner R., Lyons L., McCarter R. A randomized, controlled trial of an innovative, multimedia instructional program for acquiring auditory skill in identifying pediatric heart murmurs. *Front Pediatr*. 2024; 11: 1283306. doi: 10.3389/fped.2023.1283306.
12. Favrat B., Pécoud A., Jaussi A. Teaching cardiac auscultation to trainees in internal medicine and family practice: Does it work? *BMC Med Educ*. 2004; 4: 5. doi: 10.1186/1472-6920-4-5.
13. Zhang N. S., Yang J. Y., Goldhaber J. I., Phan B. A. P., Cheitlin M. D. Cardiac auscultation skills among medical trainees. *Am Heart J*. 2025; 286: 14–17. doi: 10.1016/j.ahj.2025.03.006.
14. Osborne C., Brown C., Mostafa A. Effectiveness of high- and low-fidelity simulation-based medical education in teaching cardiac auscultation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Healthc Simul*. 2022; 1 (3): 75–84. doi: 10.54531/NZWS5167.

#### **Информация об авторах**

**С. И. Глотов**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии им. профессора В. Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Рязань, Россия, ORCID: 0000-0002-4445-4480, e-mail: sergeyglot@mail.ru;

**О. М. Урясьев**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В. Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Рязань, Россия, ORCID: 0000-0001-8693-4696, e-mail: uryasev08@yandex.ru;

**Э. С. Бельских**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. профессора В. Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Рязань, Россия, ORCID: 0000-0003-1803-0542, e-mail: ed.bels@yandex.ru.

#### **Information about the authors**

**S. I. Glotov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, ORCID: 0000-0002-4445-4480, e-mail: sergeyglot@mail.ru;

**O. M. Uryasyev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, ORCID: 0000-0001-8693-4696, e-mail: uryasev08@yandex.ru;

**E. S. Belskikh**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, ORCID: 0000-0003-1803-0542, e-mail: ed.bels@yandex.ru.

---

Статья поступила в редакцию 24.09.2025; одобрена после рецензирования 30.10.2025; принята к публикации 03.12.2025.

The article was submitted 24.09.2025; approved after reviewing 30.10.2025; accepted for publication 03.12.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.211:616.832-004.2:579.262

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-67-74>

**МИКРОБИОТА ПОЛОСТИ НОСА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ**

**Инна Владимировна Духанина<sup>1</sup>, Марина Юрьевна Гульнева<sup>1</sup>,  
Эльвира Васильевна Малафеева<sup>1</sup>, Дарина Викторовна Лендоева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

<sup>2</sup>Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова, Москва, Россия

**Аннотация.** Расширяется изучение роли микробиоты при различных нейродегенеративных заболеваниях, при этом микрофлора носа может вовлекаться в патологический процесс через путь «полость носа – мозг». Анализ микробиоты полости носа у пациентов с рассеянным склерозом может дать понимание развития заболевания и разработать новые подходы к повышению эффективности лечебно-профилактических мероприятий. **Цель исследования.** Провести анализ микробиоты полости носа в зависимости от длительности течения рассеянного склероза и клинических проявлений заболевания **Материалы и методы.** Клиническими и бактериологическими методами обследовано 96 больных рассеянным склерозом и 40 практически здоровых лиц группы сравнения. Проведено сравнительное изучение характера микрофлоры полости носа в зависимости от длительности заболевания, возраста пациентов и уровня инвалидизации. Статистическая обработка результатов проводилась методом вычисления критерия согласия Пирсона  $\chi^2$  с использованием программы “Statistica 12.0”. **Результаты исследования.** У больных рассеянным склерозом установлено существенное изменение качественных характеристик назальной микробиоты, проявляющееся значительным увеличением колонизационных свойств условно-патогенных микроорганизмов видов *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Escherichia coli*. Повышено представительство более патогенных микроорганизмов (коагулазоположительных стафилококков, гемолитических эшерихий) у больных со значительной степенью неврологических поражений. Проведенные исследования демонстрируют существенные изменения назальной микробиоты у пациентов с клинически выраженным заболеванием, отражая связь «нос – мозг». **Заключение.** Микробиом слизистой оболочки носа при рассеянном склерозе имеет особенности, распространение условно-патогенных бактерий коррелирует с длительностью заболевания и тяжестью симптоматики. Потенциальная польза от коррекции нарушений требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** микробиота, слизистая носа, рассеянный склероз

**Для цитирования:** Духанина И. В., Гульнева М. Ю., Малафеева Э. В., Лендоева Д. В. Микробиота полости носа при рассеянном склерозе // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 4. С. 67–74. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-67-74>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**NASAL MICROBIOTA IN MULTIPLE SCLEROSIS**

**Inna V. Dukhanina<sup>1</sup>, Marina Yu. Gulneva<sup>1</sup>,  
Elvira V. Malafeeva<sup>1</sup>, Darina V. Lendoeva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup>Medical and Genetic Research Center named after academician N. P. Bochkova, Moscow, Russia

**Abstract.** The study of the role of microbiota in various neurodegenerative diseases is expanding. In this case, the microflora of the nose can be involved in the pathological process through the “nose – brain” pathway. Analysis of the nasal microbiota in patients with multiple sclerosis may provide insight into the progression of the disease and develop new approaches to improving the effectiveness of treatment and preventive measures. **The purpose of the study.** To analyze the microbiota of the nasal cavity depending on the duration of the course of multiple sclerosis and its

clinical manifestations. **Materials and methods.** 96 patients with multiple sclerosis and 40 practically healthy individuals in the comparison group were examined using clinical and bacteriological methods. A comparative study of the nature of the nasal microflora was carried out depending on the duration of the disease, the age of the patients and the level of disability. Statistical processing of the obtained results was carried out by calculating the Pearson agreement criterion  $\chi^2$  using the “Statistica 12.0” program. **The results of the study.** In patients with multiple sclerosis, a significant change in the qualitative characteristics of the nasal microbiota was found, manifested by a significant increase in the colonization properties of opportunistic microorganisms of the species *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Escherichia coli*. Increased representation of more pathogenic microorganisms (coagulase-positive staphylococcus, hemolytic escherichiae) in patients with significant neurological lesions. The conducted studies demonstrate significant changes in the nasal microbiota in patients with a clinically pronounced disease, characterizing the “nose – brain” relationship. **Conclusion.** The nasal mucosal microbiome in multiple sclerosis has unique characteristics, and the prevalence of opportunistic bacteria correlates with the duration of the disease and the severity of symptoms. The potential benefits of correcting these abnormalities require further study.

**Key words:** microbiota, nasal mucosa, multiple sclerosis

**For citation:** Dukhanina I. V., Gulneva M. Yu., Malafeeva E. V., Lendoeva D. V. Nasal microbiota in multiple sclerosis. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (4): 67–74. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-67-74> (In Russ).

**Введение.** Носовая полость – одна из уникальных сред для выживания различных видов микробиоты. Микробиом человека начинает формироваться сразу после рождения, и микробиота сохраняется в организме человека в качестве комменсалов или условно-патогенных микроорганизмов на протяжении всей жизни в различных средах обитания. Эти микробные сообщества помогают поддерживать здоровую микросреду, предотвращая атаку патогенов и участвуя в регуляции иммунитета. Любой дисбиоз микробиоты, обитающей на слизистых поверхностях, таких как носовые ходы, кишечник и половые органы, приводит к нарушению иммунного ответа и тяжёлым инфекциям [1]. В настоящее время расширяется исследование роли микробиоты организма при различных нейродегенеративных заболеваниях. Появляется все больше сведений о значении кишечной микробиоты при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, боковом амиотрофическом склерозе, оптикомиелите, рассеянном склерозе за счет формирования оси «кишечник – мозг» [2–4]. Но не меньшее значение может иметь микрофлора полости носа через путь «полость носа – мозг». В основе нейровоспаления лежат острые, активные физиологические процессы, поэтому на этой стадии состав микробиоты полости носа и его изменения могут играть важную роль в усилении воспаления. Усиление воспаления и нейровоспаления может повлиять на обострение РС, особенно на рецидивирующую фазу заболевания [5]. Микробные патогены могут проникать в центральную нервную систему, минуя гематоэнцефалический и гематоликворный барьер, а также через отверстия в черепе для обонятельного и тройничного нервов, непосредственно перемещаясь по пространствам, окружающим нервные стволы [6]. Дальнейшее изучение микрофлоры верхних дыхательных путей при неврологических заболеваниях и рассеянном склерозе, в частности, может открыть новые возможности в понимании патогенеза заболевания, выявить факторы риска прогрессирования, неблагоприятного течения данного заболевания и определить подходы к новым терапевтическим методам.

**Цель исследования.** Изучить особенности микробиоты слизистой оболочки носа в зависимости от клинических проявлений рассеянного склероза (РС).

**Материалы и методы.** Нами было обследовано 96 пациентов с ремиттирующим РС в возрасте 41 года [7, 8], среди них 21 мужчина (22 %) и 75 женщин (78 %). На время исследования продолжительность болезни составляла – 9 лет. Пациенты проходили неврологический осмотр с оценкой уровня инвалидизации по расширенной шкале Expanded Disability Status Scale (EDSS) [6]. Медиана по EDSS составила – 3 балла. Пациенты, которые были включены в исследование, получали патогенетическую терапию препаратами первой и второй линии не менее 6 мес. На основании критерия W. I. McDonald (2017) клинических данных и характерной картины магнитно-резонансной томографии (МРТ) был поставлен диагноз РС, в том числе исключено наличие других заболеваний, сходных с ним. Всем пациентам назначались препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС). Проведено клиническое обследование и оценка неврологического статуса с использованием специальных шкал, включая шкалу EDSS. В группу сравнения вошло 40 практически здоровых человек, приближенных по полу и возрасту 42 года.

Изучение микрофлоры полости носа осуществляли бактериологическим методом [9]. Со слизистых оболочек носа материал отбирали стерильным тампоном и засеивали наследующие питательные среды: желточно-солевой агар, кровяной мясопептонный агар, среды Эндо и Сабуро, кровяной агар. Чистые культуры микроорганизмов, выделенные из исследуемого материала, идентифицировали по морфологическим, культуральным, биохимическим и антигенным свойствам в соответствии

с общей биологической характеристикой отдельных видов бактерий по определителю Берджи. При идентификации микроорганизмов использовали наборы реагентов «Пластина биохимическая, дифференцирующая энтеробактерии (ПБДЭ)» (НПО «Диагностические системы», Россия), наборы для идентификации бактерий: «API Staph», «API 20 NE BioMerieux SA» (Франция), латексные тест-системы «Оболенск», молекулярно-генетический метод ПЦР.

Статистическая обработка результатов проводилась методом вычисления критерия согласия Пирсона  $\chi^2$  с использованием программы «Statistica 12.0». Данные классифицировались по типу наблюдаемых признаков, проверены на предмет характера распределения. Дискретные величины сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона с коррекцией на непрерывность по Йейтсу. В случаях распределения количественных признаков, отличающихся от нормальных, производили вычисление медиан и интерквартильных интервалов в виде 25 и 75 перцентилей, указывая значения медианы (Me), квартили [Q1:Q3].

**Результаты и их обсуждение.** В зависимости от возраста больных РС, нами были изучены особенности микробиома полости носа в отношении представительства условно-патогенных микроорганизмов, продолжительности заболевания и уровня инвалидизации.

Пациенты были объединены в 4 группы:

Группа 1 – пациенты с РС моложе 45 лет, болеющие более 5 лет. В группе 35 человек – 24 женщины (69 %) и 11 мужчин (31 %). Медианный возраст – 36 лет [33;41]. Медиана по продолжительности заболевания – 10 лет [7;12]. Медиана по EDSS – 2,5.

Группа 2 – пациенты с РС старше 45 лет, болеющие более 5 лет. Всего в группе – 35 человек, среди них 31 женщина (89 %) и 4 мужчин (11 %). Медианный возраст – 53 года. Медиана по продолжительности заболевания – 16 лет [10;24]. Медиана по EDSS – 3,5 балла.

Группа 3 – пациенты с РС, болеющие более 5 лет, у которых до 3 баллов по шкале EDSS включительно. Всего в группе – 35 человек, среди них 28 женщин (80 %) и 6 мужчин (20 %). Медиана по возрасту составила 41 год. Медиана по продолжительности заболевания – 10 лет. Медиана по EDSS – 2 балла.

Группа 4 – пациенты с РС, болеющие более 5 лет, у которых более 3 баллов по шкале EDSS. Группа объединила 36 человек – 26 женщин (72 %) и 10 мужчин (28 %). Медиана по возрасту – 47 лет. Медиана по продолжительности заболевания – 13 лет. Медиана по EDSS – 4,5 балла.

Изучение микробиома слизистой оболочки носа показало существенные изменения качественного состава микрофлоры у больных рассеянным склерозом (табл. 1).

Таблица 1. Качественный состав микрофлоры слизистых оболочек носа у больных рассеянным склерозом

Table 1. Qualitative composition of the microflora of the nasal mucosa in multiple sclerosis patients

Микроорганизмы	Группы обследованных больных				p
	больные рассеянным склерозом, n = 96		группа сравнения, n = 40		
	Количество выделенных культур				
	абс.	%	абс.	%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	60	62,50	2	7,50	<0,01
<i>S. epidermidis</i>	36	37,50	3	7,50	<0,01
<i>S. saprophyticus</i>	28	29,17	11	24,50	> 0,05
<i>Micrococcus spp.</i>	34	35,42	12	30,0	> 0,05
<i>Acinetobacter</i>	2	2,08	0	0	> 0,05
<i>Enterobacter</i>	2	2,08	0	0	> 0,05
<i>Klebsiella spp.</i>	4	4,17	0	0	> 0,05
<i>Escherichia coli</i>	28	27,08	0	0	<0,01
Грам (+) палочки	21	21,87	10	25,0	> 0,05
Дифтероиды	8	8,33	4	10	> 0,05

Наряду с типичными представителями данного биотопа В группе больных РС чаще выделялись *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* и *Escherichia coli* ( $p < 0,01$ ), чем в группе сравнения. Периодичности их выделения составляла соответственно 62,5; 37,5 и 27,8 %, в то время как у лиц группы сравнения стафилококки были выделены только у 7,5 % больных, а кишечные палочки не определялись. Количественный состав микробиоты полости носа у больных РС свидетельствует о существенной колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей условно-патогенными микроорганизмами: *Escherichia coli*, коагулазоположительными и коагулазоотрицательными стафилококками.

Особенности назальной микробиоты у пациентов с различной продолжительностью рассеянного склероза представлены в табл. 2.

Таблица 2. Состав микробима слизистой оболочки носа у лиц с различной продолжительностью рассеянного склероза

Table 2. Composition of the nasal mucosa microbiome in individuals with different durations of multiple sclerosis

Микроорганизмы	Количество микроорганизмов в %			$p^1$	$p^2$	$p^3$
	Больные рассеянным склерозом		Группа сравнения, $n = 40$			
	Группа 1, $n = 35$	Группа 2, $n = 35$				
<i>Staphylococcus aureus</i>	40,0	45,7	7,5	> 0,05	<0,05	<0,05
<i>S. epidermidis</i>	25,7	22,9	7,5	> 0,05	<0,05	<0,05
<i>Escherichia coli</i>	25,7	34,3	2,5	> 0,05	<0,05	<0,05
<i>E. coli hem<sup>+</sup></i>	33,3	41,7	0	> 0,05	<0,05	<0,05

Примечание:  $p^1$  – достоверность различий у больных группы 1 и групп 2;  $p^2$  – достоверность различий у больных группы 1 и лиц группы сравнения  $p^3$  – достоверность различий при сравнении результатов у больных группы 2 и лиц группы сравнения.

Note:  $p^1$  – is the significance of differences when comparing the results in patients of group 1 and group 2;  $p^2$  – is the significance of differences when comparing the results in patients of group 1 and those of the comparison group.  $p^3$  is the significance of differences when comparing the results in patients of group 2 and those of the comparison group.

У пациентов с РС моложе 45 лет, болеющих более 5 лет (группа 1), выявлялись следующие особенности состава условно-патогенной микрофлоры полости носа: *Escherichia coli* обнаруживалась у 25,7 % пациентов, причем 33,3 % культур обладали гемолитической активностью; *Staphylococcus aureus* выделялся у 40 % пациентов; *Staphylococcus epidermidis* обнаруживался у 25,7 % ( $p^2, p^3 < 0,05$ ).

У пациентов с РС старше 45 лет, болеющих более 5 лет (группа 2), также установлены изменения количественного состава условно-патогенной микрофлоры (табл. 2). *Escherichia coli* обнаруживалась у 34,3 % пациентов, причем 41,7 % культур имели гемолитическую активность; *Staphylococcus aureus* выделены у 45,7 %; *Staphylococcus epidermidis* – у 22,9 % пациентов ( $p^2, p^3 < 0,05$ ).

Сравнительное изучение полученных результатов у больных 1 и 2 группы показало, что у пациентов старше 45 лет при одинаковой длительности заболевания абсолютные показатели частоты обнаружения *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* были выше, но различия в частоте выделения микроорганизмов у больных 1 и 2 групп не носили существенного характера ( $p^1 > 0,05$ ). Кишечные палочки имели выраженную гемолитическую активность. Абсолютная частота выделения коагулазоотрицательных стафилококков рода *Staphylococcus epidermidis* была ниже по сравнению с коагулазоположительными *Staphylococcus aureus* ( $p^1 > 0,05$ ).

Результаты исследования микробима у больных РС с различной степенью инвалидизации представлены в таблица 3.

Установлено, что у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет и имеющих значения по шкале EDSS до 3 баллов включительно *Escherichia coli* обнаруживались в 22,9 % наблюдений, причем 24 % штаммов обладали гемолитической активностью; *Staphylococcus aureus* определялись у 40 % пациентов; *Staphylococcus epidermidis* у 28,5 % пациентов ( $p^2, p^3 < 0,05$ ). У обследованных с продолжительностью заболевания более 5 лет и более выраженной степенью инвалидизации, оценка по шкале EDSS более 3, также наблюдались изменения количественного состава условно-патогенной микрофлоры. *Escherichia coli* обнаруживались у 37,5 % пациентов, при этом 50 % штаммов отличались наличием гемолитической активности; *Staphylococcus aureus* были выделены у 45,7 % пациентов; *Staphylococcus epidermidis* выделялись у 20 % пациентов ( $p^2, p^3 < 0,05$ ) [10].

Таблица 3. Условно-патогенные микроорганизмы на слизистой оболочке носа больных рассеянным склерозом при различном уровне инвалидизации  
 Table 3. Opportunistic microorganisms on the nasal mucosa of patients with multiple sclerosis at different levels of disability

Микроорганизмы	Количество микроорганизмов в %			$p^1$	$p^2$	$p^3$
	Больные рассеянным склерозом		Группа сравнения, $n = 40$			
	Группа 3, $n = 35$	Группа 4, $n = 36$				
<i>Staphylococcus aureus</i>	40,0	45,7	7,5	> 0,05	<0,05	<0,05
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	28,5	20,0	7,5	> 0,05	<0,05	<0,05
<i>Escherichia coli</i>	22,9	37,5	2,5	> 0,05	<0,05	<0,05
<i>E. coli hem</i> <sup>+</sup>	24,0	50,0	0	> 0,05	<0,05	<0,05

Примечание:  $p^1$  – достоверность различий у больных группы 3 и групп 4;  $p^2$  – достоверность различий при сравнении результатов у больных группы 3 и лиц группы сравнения;  $p^3$  – достоверность различий при сравнении результатов у больных группы 4 и лиц группы сравнения.  
 Note:  $p^1$  – is the significance of differences when comparing the results in patients of group 3 and group 4;  $p^2$  – is the significance of differences when comparing the results in patients of group 3 and those of the comparison group;  $p^3$  – is the significance of differences when comparing the results in patients of group 4 and those of the comparison group.

Из полученных данных было установлено, что неврологические нарушения сопровождались более распространенной колонизацией слизистых оболочек носа *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Достаточно часто выделялись кишечные палочки с выраженными патогенными (гемолитическими) свойствами. Менее патогенные микроорганизмы рода *Staphylococcus* – *Staphylococcus epidermidis* обнаруживались реже, но различия в частоте выделения условно-патогенных бактерий у больных 3 и 4 групп не носили существенного характера ( $p^1 > 0,05$ ).

Соответственно, у больных РС установлено существенное изменение качественных характеристик назальной микробиоты, проявляющееся значительным увеличением колонизационных свойств условно-патогенных микроорганизмов видов *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* и *Escherichia coli*. Дисбиотические нарушения на слизистой оболочке носовой полости приводят не только к развитию инфекции дыхательных путей, но и запускают каскадный эффект, который может приводить к поражению центральной нервной системы при РС. Нами установлено, большое разнообразие более патогенных микроорганизмов (коагулаза + стафилококков, гемолитических эшерихий) у больных со значительной степенью неврологических поражений. Колонизация слизистых оболочек носа *Staphylococcus aureus* может рассматриваться, как биомаркер значительных неврологических поражений при РС. Суперантигены *Staphylococcus aureus* обладают возможностью неспецифически активировать CD4+ клетки для потенциального нацеливания на основной белок миелина, тем самым оказывая воздействие на головной и спинной мозг. Пептидогликан клеточной стенки *Staphylococcus aureus*, попадая в фагоциты пациентов, участвует в развитии нейровоспаления. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано влияние токсина  $\beta$ -гемолизина на миелиновую оболочку аксонов, что позволяет предположить, что *Staphylococcus aureus* может быть вовлечен в раннее выделение продуктов разрушения миелина в кровоток и включение механизма аутоиммунной реакции по механизму “inside-out” [11]. *Escherichia coli* у больных РС выделялась с меньшей частотой, чем стафилококки, и, видимо, имеет меньшее влияние на течение заболевания, так как результаты биологических исследований показали устойчивость организма к бактериальным липополисахаридам, однако недостаточный иммунный ответ организма на липополисахариды может быть пусковым механизмом возникновения РС из-за отсутствия антител класса E в миелине [12]. *Staphylococcus epidermidis* в носовой полости может подавлять назальную колонизацию *Staphylococcus aureus*, секретируя протеазы, что подтверждается полученными данными о меньшей степени колонизации *Staphylococcus epidermidis* у пациентов с высоким уровнем инвалидизации.

Проведенные исследования демонстрируют существенные изменения в назальной микробиоте у пациентов с клинически выраженным РС. Расширение исследования особенностей микробиома носа и анализ связи «полость носа – мозг» позволят получить более полное представление о патогенезе

нейровоспалительных и нейродегенеративных заболеваний и помогут определить новые стратегии лечения РС [13].

#### **Выводы:**

1. Изменения назальной микробиоты при рассеянном склерозе характеризуется существенно большей частотой обнаружения *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* и *Escherichia coli* (соответственно 62,5; 37,5 и 27,8 %) по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ).

2. Наибольшая частота выделения *Staphylococcus aureus* (45,7 %) и *Escherichia coli* (37,5 %) определяется у пациентов с рассеянным склерозом старше 45 лет с длительностью заболевания свыше 5 лет и коррелирует с тяжелой степенью инвалидизации ( $p < 0,05$ ).

Особенности микробиома слизистой оболочки носа при рассеянном склерозе характеризуются более частым выявлением условно-патогенных бактерий. Обнаруженные изменения коррелировали с длительностью заболевания и тяжестью симптоматики. Потенциальная польза от коррекции нарушений нуждается в дальнейшем изучении.

**Раскрытие информации.** Авторы заявляют отсутствие видимых и возможных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Disclosure.** The authors declare the absence of visible and possible conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Вклад авторов.** Авторы сообщают о соответствии своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors report on the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### **Список источников**

1. Thangaleela S., Sivamaruthi B. S., Kesika P., Bharathi M., Chaiyasut C. Nasal Microbiota, Olfactory Health, Neurological Disorders and Aging-A Review // *Microorganisms*. 2022. No. 10 (7). P. 1405. doi: 10.3390/microorganisms10071405.

2. Castillo-Álvarez F., Marzo-Sola M. E. Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases // *Neurologia (Engl Ed)*. 2022. No. 37 (6). P. 492–498. doi: 10.1016/j.nrleng.2019.03.026.

3. Nakhil M. M., Yassin L. K., Alyaqoubi R., Saeed S., Alderei A., Alhammadi A., Alshehhi M., Almehairbi A., Al Houqani S., BaniYas S., Qanadilo H., Ali B. R., Shehab S., Statsenko Y., Meribout S., Sadek B., Akour A., Hamad M. I. K. The Microbiota-Gut-Brain Axis and Neurological Disorders: A Comprehensive Review // *Life (Basel)*. 2024. No. 6, vol. 14 (10). P. 1234. doi: 10.3390/life14101234.

4. Ullah H., Arbab S., Tian Y., Liu C. Q., Chen Y., Qijie L., Khan M. I. U., Hassan I. U., Li K. The gut microbiota-brain axis in neurological disorder // *Neurosci*. 2023. Vol. 4, no. 17. P. 1225875. doi: 10.3389/finns.2023.1225875.

5. Xie J., Tian S., Liu J., Cao R., Yue P., Cai X., Shang Q., Yang M., Han L., Zhang D. K. Dual role of the nasal microbiota in neurological diseases-An unignorable risk factor or a potential therapy carrier // *Pharmacol Res*. 2022. No. 179. P. 106189. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106189.

6. Kristensson K. Microbes' roadmap to neurons // *Nat. Rev. Neurosci*. 2011. No. 12. P. 345–357. doi: 10.1038/nrn3029.

7. Branton W. G., Lu J. Q., Surette M. G., Holt R. A., Lind J., Laman J. D., Power C. Brain microbiota disruption within inflammatory demyelinating lesions in multiple sclerosis // *Sci Rep*. 2016. Vol. 28, no. 6. P. 37344.

8. Back U., Moller B. B., Bog-Hansen T. C. Host resistance to lipopolysaccharides in the pathogenesis of multiple sclerosis and membranoproliferative glomerulonephritis // *Lancet*. 1976. Vol. 24, no. 2 (7978). P. 188–192.

9. Есаулов А. С., Митрофанова Н. Н., Мельников В. Л. Бактериологический метод лабораторной диагностики. Пенза: Пензенский гос. ун-т, 2015. 71 с.

10. Kurtzke J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS) // *Neurology*. 1983. No. 33 (11). P. 1444–1452. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.

11. Titus H. E., Chen Y., Podojil J. R., Robinson A. P., Balabanov R., Popko B., Miller S. D. Pre-clinical and Clinical Implications of “Inside-Out” vs. “Outside-In” Paradigms in Multiple Sclerosis Etiopathogenesis // *Front Cell Neurosci*. 2020. Vol 27, no. 14. P. 599717.

12. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F., Carroll W. M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M. S., Fujihara K., Galetta S. L., Hartung H. P., Kappos L., Lublin F. D., Marrie R. A., Miller A. E.,

Miller D. H., Montalban X., Mowry E. M., Sorensen P. S., Tintoré M., Traboulsee A. L., Trojano M., Uitdehaag B. M. J., Vukusic S., Waubant E., Weinshenker B. G., Reingold S. C., Cohen J. A. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // *The Lancet. Neurology*. 2018 Feb. Vol. 17 (2). P. 162–173.

13. Maheshwari K., Gupta R., Sharma R., Kaur A., Vashist A., Aggarwa G. Nasal microbiome dynamics: decoding the intricate nexus in the progression of respiratory and neurological diseases // *Microbiol*. 2024. Vol. 19. P. 1–16.

### References

1. Thangaleela S., Sivamaruthi B. S., Kesika P., Bharathi M., Chaiyasut C. Nasal Microbiota, Olfactory Health, Neurological Disorders and Aging-A Review. *Microorganisms*. 2022; 10 (7): 1405. doi: 10.3390/microorganisms10071405.

2. Castillo-Álvarez F., Marzo-Sola M. E. Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022; 37 (6): 492–498. doi: 10.1016/j.nrleng.2019.03.026.

3. Nakhil M. M., Yassin L. K., Alyaqoubi R., Saeed S., Alderei A., Alhammadi A., Alshehhi M., Almehairbi A., Houqani S., BaniYas S., Qanadilo H., Ali B. R., Shehab S., Statsenko Y., Meribout S., Sadek B., Akour A., Hamad M. I. K. The Microbiota-Gut-Brain Axis and Neurological Disorders: A Comprehensive Review. *Life (Basel)*. 2024; 6; 14 (10): 1234. doi: 10.3390/life14101234.

4. Ullah H., Arbab S., Tian Y., Liu C. Q., Chen Y., Qijie L., Khan M. I. U., Hassan I. U., Li K. The gut microbiota-brain axis in neurological disorder. *Neurosci*. 2023; 4; 17: 1225875. doi: 10.3389/fnins.2023.1225875.

5. Xie J., Tian S., Liu J., Cao R., Yue P., Cai X., Shang Q., Yang M., Han L., Zhang D. K. Dual role of the nasal microbiota in neurological diseases-An unignorable risk factor or a potential therapy carrier. *Pharmacol Res*. 2022; 179: 106189. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106189.

6. Kristensson K. Microbes' roadmap to neurons. *Nat. Rev. Neurosci*. 2011; 12: 345–357. doi: 10.1038/nrn3029.

7. Branton W. G., Lu J. Q., Surette M. G., Holt R. A., Lind J., Laman J. D., Power C. Brain microbiota disruption within inflammatory demyelinating lesions in multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2016; 28 (6): 37344.

8. Back U., Moller B. B., Bog-Hansen T. C. Host resistance to lipopolysaccharides in the pathogenesis of multiple sclerosis and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lancet*. 1976; 24, 2 (7978): 188–192.

9. Esaulov A. S., Mitrofanova N. N., Melnikov V. L. *Bakteriologicheskiy metod laboratornoy diagnostiki = Bacteriological method of laboratory diagnostics*. Penza: Penza State University; 2015: 71 p.

10. Kurtzke J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33 (11): 1444–1452. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.

11. Titus H. E., Chen Y., Podojil J. R., Robinson A. P., Balabanov R., Popko B., Miller S. D. Pre-clinical and Clinical Implications of “Inside-Out” vs. “Outside-In” Paradigms in Multiple Sclerosis Etiopathogenesis. *Front Cell Neurosci*. 2020; 27 (14): 599717.

12. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F., Carroll W. M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M. S., Fujihara K., Galetta S. L., Hartung H. P., Kappos L., Lublin F. D., Marrie R. A., Miller A. E., Miller D. H., Montalban X., Mowry E. M., Sorensen P. S., Tintoré M., Traboulsee A. L., Trojano M., Uitdehaag B. M. J., Vukusic S., Waubant E., Weinshenker B. G., Reingold S. C., Cohen J. A. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*. 2018 Feb; 17(2): 162–173.

13. Maheshwari K., Gupta R., Sharma R., Kaur A., Vashist A., Aggarwa G. Nasal microbiome dynamics: decoding the intricate nexus in the progression of respiratory and neurological diseases. *Microbiol*. 2024; 19: 1–16.

### Информация об авторах

**И. В. Духанина**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, ORCID: 0000-0002-8821-4710, e-mail: inessaia@rambler.ru;

**М. Ю. Гульнева**, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, ORCID: 0008-0005-8090-2640, e-mail: gulnevamar@mail.ru;

**Э. В. Малафеева**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, ORCID: 0000-0003-3997-8770, e-mail: ch-ma@mail.ru;

**Д. В. Лендоева**, ординатор, лаборатория ДНК-диагностики, Медико-генетический научный центр им. Академика Н. П. Бочкова, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-4024-8540, e-mail: auquel1002@yandex.ru.

### **Information about the authors**

**I. V. Dukhanina**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, ORCID: 0000-0002-8821-4710, e-mail: inessaia@rambler.ru;

**M. Y. Gulneva**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, ORCID: 0008-0005-8090-2640, e-mail: gulnevamar@mail.ru;

**E. V. Malafeeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, ORCID: 0000-0003-3997-8770, e-mail: ch-ma@mail.ru;

**D. V. Lendoeva**, Resident, Medical and Genetic Research Center named after Academician N. P. Bochkova, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-4024-8540, e-mail: auquel1002@yandex.ru.

---

Статья поступила в редакцию 24.04.2025; одобрена после рецензирования 17.11.2025; принята к публикации 02.12.2025.

The article was submitted 24.04.2025; approved after reviewing 17.11.2025; accepted for publication 02.12.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.155.16:576.8.077.3

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-75-83>

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика  
(медицинские науки)

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ  
И ФЕТАЛЬНОГО ГЕМОГЛОБИНА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ  
И НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ**

**Татьяна Олеговна Кондакова, Евгений Антонович Попов,  
Александр Владимирович Коханов, Юрий Алексеевич Кривенцев**  
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Внебольничная пневмония и в мире, и в России занимает ведущую позицию по заболеваемости и смертности. Пневмония, возникающая в стационаре в процессе лечения какого-то другого заболевания, по определению всемирной организации здравоохранения, называются нозокомиальной (госпитальной) пневмонией. В патогенезе пневмоний важная роль отводится гематологическим параметрам. **Цель исследования:** изучение значений изменений показателей и индексов красной крови в различные сроки лечения пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией. **Материалы и методы.** В исследование включено 85 пациентов, поступивших на лечение в государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Александро-Мариинскую областную клиническую больницу». Из них в терапевтическом отделении больницы с внебольничной пневмонией средней степени тяжести направлены 67 пациентов, а в отделении реанимации и интенсивной терапии по поводу нозокомиальной пневмонии тяжелой степени находилось 18 человек. Из распечаток на гематологическом анализаторе «Sysmex XN 2000» нами анализировались следующие показатели красной крови (количества эритроцитов, гемоглобина, фетального гемоглобина, гематокрит), и производные эритроцитарные индексы (средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, ширина распределения эритроцитов). Кроме того, у всех пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией в отобранных гемолизатах крови определяли концентрацию фетального гемоглобина иммунохимическим методом Манчини. Оценка указанных показателей проводилась на пике заболевания и перед выпиской. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 12.0» компании «Statsoft». **Результаты исследования.** Проведено сравнение медиан и межквартильных размахов показателей эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, индексов эритроцитов и фетального гемоглобина у пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией на пике заболевания и перед выпиской. Установлены значение индексов эритроцитов и фетального гемоглобина, характерные для внебольничной и нозокомиальной пневмонии. Определены величины анизоцитоза эритроцитов и фетального гемоглобина, являющиеся основанием для перевода пациентов с пневмонией в отделение реанимации и интенсивной терапии. **Заключение.** Таким образом, впервые выявлена связь между показателями широты распределения эритроцитов или анизоцитоза эритроцитов и фетального гемоглобина при с внебольничной и нозокомиальной пневмонией. Если медиана анизоцитоза эритроцитов при нозокомиальной пневмонии превосходила медиану внебольничной пневмонии только в 1,2 раза, то медиана фетального гемоглобина при нозокомиальной пневмонии превосходила медиану внебольничной пневмонии даже в 1,65 раза. Таким образом, повышение анизоцитоза эритроцитов выше 15 % и фетального гемоглобина выше 4,5 г/л являются основанием для перевода пациентов с пневмонией в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения интенсивной инфузионно-корректирующей терапии и респираторной поддержки. А индикаторы анизоцитоза эритроцитов и фетального гемоглобина являются простыми и надежными биомаркером для прогнозирования степени тяжести и исхода внебольничной и нозокомиальной пневмонии.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония, индексы красной крови, анизоцитоз эритроцитов, фетальный гемоглобин, связь с характером пневмонии

**Для цитирования:** Кондакова Т. О., Попов Е. А., Коханов А. В., Кривенцев Ю. А. Клинико-диагностическое значение эритроцитарных индексов и фетального гемоглобина при внебольничной и нозокомиальной пневмонии // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 4. С. 75–83. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-75-83>.

**CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ERYTHROCYTE INDICES AND FETAL HEMOGLOBIN IN COMMUNITY-ACQUIRED AND NOSOCOMIAL PNEUMONIA**

Tatyana O. Kondakova, Evgeniy A. Popov,  
Alexander V. Kokhanov, Yuriy A. Kriventsev  
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

**Abstract.** Community-acquired pneumonia is a leading cause of morbidity and mortality both globally and in Russia. Pneumonia that occurs in a hospital during treatment for another illness is called nosocomial pneumonia, according to the World Health Organization. Hematological parameters play a significant role in the pathogenesis of pneumonia. **The purpose of the study:** was to study the values of changes in red blood cell indices and parameters at different stages of treatment of patients with community-acquired and nosocomial pneumonia. **Materials and methods.** The study included 85 patients admitted to the State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan Region Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital. Of these, 67 were admitted to the hospital's internal medicine department with moderate community-acquired pneumonia, and 18 were admitted to the intensive care unit with severe nosocomial pneumonia. We analyzed the following red blood cell parameters (number of erythrocytes, hemoglobin, fetal hemoglobin, hematocrit) and derived erythrocyte indices (mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin content, erythrocyte distribution width) from printouts from the "Sysmex XN 2000" hematology analyzer. In addition, fetal hemoglobin concentrations were determined in collected blood hemolysates from all patients with community-acquired and nosocomial pneumonia using the Mancini immunoassay. These parameters were assessed at the peak of the disease and before discharge. Statistical data processing was performed using the "Statistica 12.0" software package from "Statsoft". **Research results.** A comparison of medians and interquartile ranges of red blood cell, hemoglobin, hematocrit, erythrocyte indices, and fetal hemoglobin values was conducted in patients with community-acquired and nosocomial pneumonia at the peak of the disease and before discharge. The erythrocyte indices and fetal hemoglobin values characteristic of community-acquired and nosocomial pneumonia were determined. The erythrocyte anisocytosis and fetal hemoglobin values were determined, which serve as the basis for transferring patients with pneumonia to the intensive care unit. **Conclusion.** Thus, for the first time, a relationship was identified between the erythrocyte distribution width and fetal hemoglobin in both community-acquired and nosocomial pneumonia. While the median of erythrocyte distribution width in nosocomial pneumonia was only 1.2 times higher than the median in community-acquired pneumonia, the median fetal hemoglobin in nosocomial pneumonia was even 1.65 times higher. Thus, an increase in erythrocyte anisocytosis above 15 % and fetal hemoglobin above 4.5 g/L are grounds for transferring patients with pneumonia to the intensive care unit for intensive infusion therapy and respiratory support. The erythrocyte distribution width and fetal hemoglobin indicators are simple and reliable biomarkers for predicting the severity and outcome of community-acquired and nosocomial pneumonia.

**Key words:** community-acquired pneumonia, nosocomial pneumonia, red blood cell indices, erythrocyte anisocytosis, fetal hemoglobin, relationship with the nature of pneumonia

**For citation:** Kondakova T. O., Popov Ye. A., Kokhanov A. V., Kriventsev Yu. A. Clinical and diagnostic value of erythrocyte indices and fetal hemoglobin in community-acquired and nosocomial pneumonia. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (4): 75–83. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-75-83> (In Russ.).

**Введение.** Внебольничная пневмония (ВП) – это острое инфекционное заболевание легких различной этиологии (преимущественно бактериальной), развившееся вне больницы или в первые 48–72 ч госпитализации, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель, физикальные данные), подтвержденное рентгенологическими методами диагностики [1–3].

Актуальность исследований ВП обусловлена достаточно высокой распространенностью в популяции, эволюцией спектра возбудителей заболевания и их резистентностью к традиционным антибактериальной терапии, частым возникновением гнойно-деструктивных осложнений и нарушениями со стороны иммунной реактивности организма. Показатель заболеваемости ВП в Российской Федерации занимает четвертое место среди причин временной нетрудоспособности взрослого населения [2, 4–6].

Пневмонии, возникающие в процессе лечения какого-то другого заболевания, по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), носят название нозокомиальной (госпитальной) пневмонии (НК). Как правило, в терапевтическом или пульмонологическом отделениях преобладают

пациенты с ВП, в то время как в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) преобладают пациенты с НК. Пневмонии в ОРИТ протекают тяжелее, чем у больных в отделениях общего профиля, причем максимальная летальность наблюдается среди больных, длительно находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1, 3, 5, 7, 8].

У пациентов с пневмонией неспособность легких выполнять свою первичную функцию газообмена может быть следствием многих механизмов, включая закупорку дыхательных путей, потерю альвеолярной структуры, потерю целостности эпителия легких в результате прямого уничтожения эпителиальных клеток и деградацию критического внеклеточного матрикса [5, 8].

Долгое время в этиологии бактериальных пневмоний преобладал пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*). В последние десятилетия имеет место снижение этиологической роли пневмококков, но отмечается увеличение числа вирусных пневмоний с тяжелым течением при сезонном возрастании заболеваемости ОРВИ и гриппом [1–3, 5].

К важнейшим константам гомеостаза пациентов с ВП и НП относятся показатели метаболизм кислорода, такие как общего количества эритроцитов (RBC), гемоглобина (HGB, Hb), фетального гемоглобина (HbF), гематокрита (HCT), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и производные эритроцитарные индексы: средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), ширина распределения эритроцитов (RDW) [8–11].

Например, у госпитализированных пациентов с ВП и НП, имеются сведения о роли RDW в качестве предиктора смертности пациентов с внебольничной пневмонией. А такой лабораторный показатель как уровень рСО<sub>2</sub>, связан с повышенной частотой перевода пациентов в ОРИТ и, следовательно, требует выделения таких пациентов в группу нуждающихся в более интенсивной терапии [7, 12, 13]. Имеются указания на диагностическую ценность теста на HbF при различной патологии, в том числе в пульмонологии [9, 14–17]. Однако комплексного изучения индикаторов красной крови во взаимосвязи с этиологией внебольничной и нозокомиальной пневмонии ранее не проводилось.

**Цель исследования** – оценить значение изменений показателей и индексов красной крови в различные сроки лечения пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включено 85 пациентов, поступивших на лечение в государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Александро-Мариинскую областную клиническую больницу». Из них в терапевтическом отделении больницы с внебольничной пневмонией средней степени тяжести направлены 67 пациентов, а в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по поводу нозокомиальной пневмонии тяжелой степени наблюдалось 18 человек.

Исследование одобрено решением Этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от 19.05.2022).

Критерии включения: диагноз внебольничной пневмонии, диагноз нозокомиальной пневмонии, кашель с мокротой, влажные хрипы, гнойная мокрота, температура выше 38 °С, характерная аускультативная картина в легких, характерные инфильтраты в легочной ткани, выявляемые при рентгенографии или КТ, наличие этиологически значимых возбудителей пневмонии. Пациентам в ОРИТ, помимо общей для всех пациентов симптоматической и антибиотической терапии, назначалась инфузионно-корректирующая терапия и респираторная поддержка.

Критерии не включения: любая онкологическая патология, активный туберкулез, иммунодефицитные состояния, психические заболевания, беременность.

У всех обследованных пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями по ВП и НП на этапах лечения оценивались гематологические показатели: у пациентов с ВП неоднократно, у пациентов с НП в ОРИТ – ежедневно. Из распечаток на гематологическом анализаторе “Sysmex XN 2000” (фирмы “Sysmex Corporation”, Япония) для данной работы отобраны следующие показатели красной крови (RBC, HGB, HCT), и производные эритроцитарные индексы (MCV, MCH, RDW). Кроме того, у всех пациентов с ВП и НП в отобранных гемолизатах крови определяли значения фетального гемоглобина с помощью набора для иммунохимического анализа HbF по методу Манчини с чувствительностью тест-системы 2,0–2,5 мг/л [17].

Гендерное распределение в группе больных с внебольничной пневмонией было следующим: мужчин – 36 (53,7 %) человек, женщин – 31 человек (46,3 %), а в группе больных с нозокомиальной пневмонией: мужчин – 11 (61,1 %) человек, женщин – 7 человека (38,9 %). Медиана возраста в группе больных с ВП составила: 51 [34; 66] года, а в группе больных с НП 53 [41; 65] года. Различия

между группами по возрасту и полу статистически не значимы. По каждому пациенту выполнено бактериологическое исследование мокроты; в результатах обнаружена как монокультура бактерий, так и ассоциации микроорганизмов.

Собранные гематологические показатели оценивались с помощью пакета программ “Statistica 12.0” компании “Statsoft”. В связи с неподчинением собранных данных непараметрическому распределению, результаты в таблицах представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение двух групп несвязанных совокупностей по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни с уровнем значимости 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Исходя из цели данного исследования, ключевым шагом работы стало изучение показателей эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, индикаторов эритроцитов и фетального гемоглобина у пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией на пике заболевания (табл. 1) и перед выпиской (табл. 2).

Таблица 1. Медианами и межквартильный размах показателей эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, индикаторов эритроцитов и фетального гемоглобина у пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией на пике заболевания

Table 1. Medians and interquartile ranges of red blood cell counts, hemoglobin, hematocrit, red blood cell indicators, and fetal hemoglobin in patients with community-acquired and nosocomial pneumonia at the peak of the disease

Показатель	Внебольничная пневмония, <i>n</i> = 67	Нозокомиальная пневмония, <i>n</i> = 18	<i>p</i>
RBC × 10 <sup>12</sup> клеток/ л	2,91 [2,65–3,29]	2,88 [2,23–3,37]	0,445
HGB, г/л	76,0 [74,0–78,0]	72,0 [62,3–84,0]	0,099
HCT, %	26,1 [25,1–27,5]	20,2 [18,1–21,7]	<0,001
MCV, фл	86,3 [77,0–105,9]	70,1 [64,3–81,5]	<0,001
MCH, пг	26,5 [25,1–28,4]	25,4 [25,0–28,0]	0,825
RDW, %	13,2 [12,0–14,9]	15,6 [14,1–17,7]	<0,001
HbF, г/л	2,89 [2,81–2,96]	4,86 [4,07–5,65]	<0,001

*Примечание: RBC – количество эритроцитов; HGB – гемоглобин; HCT – гематокрит; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; RDW – анизоцитоз или ширина распределения эритроцитов по объему в процентах; HbF – фетальный гемоглобин – статистическая значимость различий между группами пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией на пике заболевания.*

*Note: RBC – red blood cell count; HGB – hemoglobin; HCT – hematocrit; MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin content; RDW – anisocytosis or red blood cell distribution width as a percentage; HbF – fetal hemoglobin; *p* – statistical significance of differences between groups of patients with community-acquired and nosocomial pneumonia at the peak of the disease.*

Установлено, что у пациентов с внебольничной пневмонией медиана эритроцитов (RBC) на пике заболевания составляет только 68 % от медианы RBC у этих же пациентов при выписке, различия в содержании RBC статистически значимы ( $p < 0,001$ ). У пациентов с нозокомиальной пневмонией медиана эритроцитов (RBC) на пике заболевания составляет также только 69 % от медианы RBC у этих же пациентов при выписке, различия в содержании RBC статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с внебольничной пневмонией медиана гемоглобина (HGB) на пике заболевания составляет только 62 % от медианы HGB у этих же пациентов при выписке, различия в содержании HGB статистически значимы ( $p < 0,001$ ). У пациентов с нозокомиальной пневмонией медиана гемоглобина (HGB) на пике заболевания составляет также только 60 % от медианы HGB у этих же пациентов при выписке, различия в содержании HGB статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с внебольничной пневмонией медиана гематокрита (HCT) на пике заболевания составляет только 75 % от медианы HCT у этих же пациентов при выписке, различия в содержании HCT статистически значимы ( $p < 0,001$ ). У пациентов с нозокомиальной пневмонией медиана гематокрита (HCT) на пике заболевания составляет также только 67 % от медианы HCT у этих же пациентов при выписке, различия в содержании HCT статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2. Медианами и межквартильный размах показателей эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, индикаторов эритроцитов и фетального гемоглобина у пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией перед выпиской

Table 2. Medians and interquartile ranges of red blood cell counts, hemoglobin, hematocrit, red blood cell indicators, and fetal hemoglobin in patients with community-acquired and nosocomial pneumonia before discharge

Показатель	Внебольничная пневмония, <i>n</i> = 67	Нозокомиальная пневмония, <i>n</i> = 18	<i>p</i>
RBC × 10 <sup>12</sup> клеток/ л	4,30 [4,00–4,47]	4,18 [3,79–4,53]	0,899
HGB, г/л	122,0 [117,0–129,0]	120,0 [114,0–133,3]	0,646
HCT, %	34,7 [33,6–36,8]	30,1 [28,8–32,1]	<0,001
MCV, фл	83,5 [81,6–84,5]	72,3 [70,4–76,1]	<0,001
MCH, пг	29,0 [28,5–29,6]	29,2 [28,4–30,3]	0,675
RDW, %	13,8 [12,8–14,3]	13,6 [11,9–15,0]	0,763
HbF, г/л	2,51 [1,75–3,01]	2,56 [2,39–3,57]	0,374

*Примечание: RBC – количество эритроцитов; HGB – гемоглобин; HCT – гематокрит; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; RDW – анизоцитоз или ширина распределения эритроцитов по объему в процентах; HbF – фетальный гемоглобин; p – статистическая значимость различий между группами пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией перед выпиской.*

*Note: RBC – red blood cell count; HGB – hemoglobin; HCT – hematocrit; MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin content; RDW – anisocytosis or red blood cell distribution width as a percentage; HbF – fetal hemoglobin; p – statistical significance of differences between groups of patients with community-acquired and nosocomial pneumonia before discharge.*

У пациентов с внебольничной пневмонией медиана среднего объема эритроцита (MCV) на пике заболевания превышает только на 103 % медиану MCV у этих же пациентов при выписке, однако различия в содержании MCV статистически значимы ( $p < 0,001$ ). У пациентов с нозокомиальной пневмонией медиана среднего объема эритроцита (MCV) на пике заболевания составляет только 97 % от медианы MCV у этих же пациентов при выписке, при этом различия в содержании MCV статистически не значимы ( $p = 0,776$ ).

У пациентов с внебольничной пневмонией медиана среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) на пике заболевания составляет только 91 % от медианы MCH у этих же пациентов при выписке, различия в содержании MCH статистически значимы ( $p < 0,001$ ). У пациентов с нозокомиальной пневмонией медиана среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) на пике заболевания составляет также только 87 % от медианы MCH у этих же пациентов при выписке, различия в содержании MCH статистически значимы ( $p = 0,009$ ).

У пациентов с внебольничной пневмонией медиана анизоцитоза или ширины распределения эритроцитов по объему в процентах (RDW %) на пике заболевания составляет 96 % от медианы RDW у этих же пациентов при выписке, различия в содержании RDW между группами пациентов статистически не значимы ( $p = 0,764$ ). У пациентов с нозокомиальной пневмонией медиана анизоцитоза эритроцитов (RDW) на пике заболевания на 115 % выше медианы HGB у этих же пациентов при выписке, различия в содержании HGB статистически значимы ( $p = 0,025$ ).

У пациентов с внебольничной пневмонией медиана фетального гемоглобина (HbF) на пике заболевания составляет 115 % от медианы HbF у этих же пациентов при выписке, различия в содержании HbF статистически значимы ( $p = 0,001$ ). У пациентов с нозокомиальной пневмонией медиана фетального гемоглобина (HbF) на пике заболевания в ОРИТ повышается почти в два раза до 190 % от медианы HbF у этих же пациентов при выписке, различия в содержании HbF статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Статистически значимые различия между группами пациентов с НП и ВП на пике заболевания характерны для четырех из восьми исследованных показателей гемограммы (для HCT, MCV, RDW и HbF). При выписке статистически значимые различия между нозокомиальной и внебольничной пневмонией сохраняются только по HCT и MCV.

Рисунок отражает впервые выявленную связь между показателями RDW и фетального гемоглобина при ВП и НП. Если медиана RDW при НП превосходила медиану ВП только в 1,2 раза, то медиана HbF при НП превосходила медиану ВП даже в 1,65 раза (рис.).

Отношение медиан на пике к медиане при выписке в %

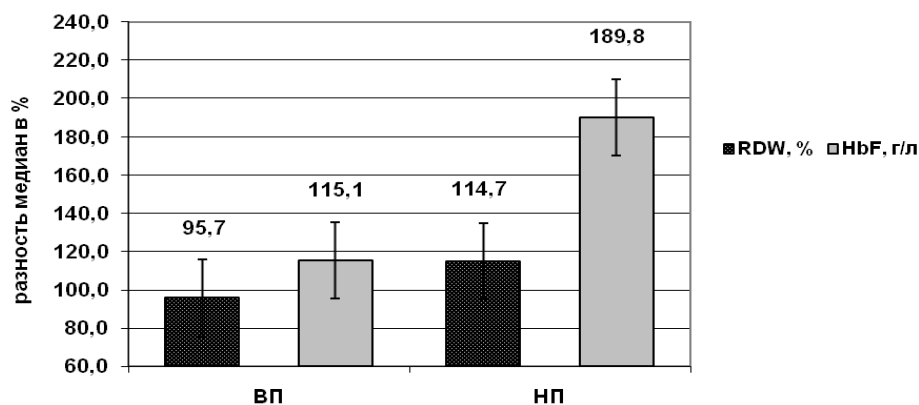


Рисунок. Отношение медиан RDW и HbF в группах обследованных пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией на пике заболевания к медиане перед выпиской  
 Figure. Ratio of median RDW and HbF in groups of examined patients with community-acquired and nosocomial pneumonia at the peak of the disease to the median before discharge

Таким образом, показатели RDW и HbF имеют важное диагностическое значение именно в остром периоде пневмонии, когда решается вопрос о переводе пациента в ОРИТ. Значение RDW выше 15 % и фетального гемоглобина (HbF) выше 4,5 г/л являются основанием для перевода пациентов с пневмонией в ОРИТ для проведения интенсивной инфузионно-корректирующей терапии и респираторной поддержки.

Из данных литературы известно, что эритроциты, несущие HbF, обладают большим сродством к кислороду, чем эритроциты, несущие гемоглобин А (HbA). В условиях гипоксии, в том числе при ВП и НП, в костном мозге начинаются активные процессы эритропоэза с достаточно быстрым появлением в кровотоке ретикулоцитов, находящихся в прямой корреляции с эритроцитарными индексами: средним объемом эритроцита (MCV), средним содержанием гемоглобина в эритроците (MCH), и особенно с шириной анизоцитоза эритроцитов (RDW).

Таким образом, срочным механизмом изменения системы гемоглобинов в условиях гипоксии при ВП и НП является качественная перестройка эритропоэза.

В распечатках гематологических анализаторов представлены два значения RDW: RDW<sub>a</sub> в фемтолитрах – норма (30–150) и RDW в % – норма (11–16). В нашей работе представлено RDW в % [8, 12].

В данной работе при пневмониях различной степени тяжести мы пытались установить связь между степенью анизоцитоза эритроцитов, представленную в анализах показателем RDW и концентрацией фетального гемоглобина (HbF) [6, 8, 13]. Длительная гипоксия у пациентов с пневмонией, сочетается с опосредованным эритропоэтином, появлением в кровотоке молодых эритроцитов крупного размера, количество которых в иммунограмме отражает показатель RDW [6, 8]. Концентрация HbF в популяции эритроцитов в крови пациентов с пневмонией более активно, чем RDW, отражает изменения в эритроцитах, о чем свидетельствуют их медианы – 115 % при внебольничной пневмонии и 190 % при нозокомиальной пневмонии у пациентов в ОРИТ. Для сравнения отношение медиан RDW при внебольничной пневмонии 96 % и только 190 % при нозокомиальной пневмонии у пациентов в ОРИТ (рис.).

Полученные нами данные о роли HbF у пациентов с тяжелой нозокомиальной пневмонией, лечившимися в ОРИТ, полностью согласуются с полученными нами ранее данными по HbF у пациентов с ВП бактериальной или вирусной этиологии [16].

Таким образом, критические значения показатели RDW, а еще в большей степени HbF, являющиеся основанием для перевода пациентов с пневмонией в ОРИТ. А изменения в показателях RDW и HbF в группе пациентов с нозокомиальными пневмониями, переведенных в ОРИТ, согласуются с клиническими проявлениями степени тяжести пневмонии у данной группы пациентов.

**Заключение.** Таким образом, впервые выявлена связь между показателями ширина распределения эритроцитов и фетального гемоглобина при внебольничной и нозокомиальной пневмонии. Если медиана анизоцитоза эритроцитов при нозокомиальной пневмонии превосходила медиану внебольничной пневмонии только в 1,2 раза, то медиана фетального гемоглобина при нозокомиальной пневмонии превосходила медиану внебольничной пневмонии даже в 1,65 раза. Таким образом, повышение анизоцитоза эритроцитов выше 15 % и фетального гемоглобина крови выше 4,5 г/л являются основанием

для перевода пациентов с пневмонией в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения интенсивной инфузионно-корректирующей терапии и респираторной поддержки. А индикаторы ширина распределения эритроцитов и фетального гемоглобина являются простыми и надежными биомаркером для прогнозирования степени тяжести и исхода внебольничной и нозокомиальной пневмонии.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of information.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMUE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMUE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список источников

1. Белобородов В. Б., Ковалев И. А., Сапронов Г. В. Актуальные вопросы эмпирической терапии тяжёлой бактериальной внебольничной пневмонии в сезон респираторных вирусных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. 2020. Т. 65, № 9–10. С. 64–76. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-64-70.
2. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. Б. Р. Гельфанда. Москва : Медицинское информационное агентство, 2016. 176 с.
3. Чучалин А. Г. Пневмония – актуальная проблема медицины XXI века // Пульмонология. 2015. Т. 25, № 2. С. 143–150. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142.
4. Павлович Н. В., Цимбалистова М. В., Аронова Н. В., Анисимова А. С., Водопьянов С. О., Водопьянов А. С., Гудуева Е. Н., Сагакянц М. М., Ковалев Е. В., Носков А. К. Внебольничные пневмонии бактериальной этиологии и спектр чувствительности возбудителей к антибиотикам у коронапозитивных и коронанегативных больных г. Ростова-на-Дону // Антибиотики и химиотерапия. 2021. Т. 66, № 1–2. С. 26–32. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1–2-26-32.
5. Рачина С. А., Федина Л. В., Сухорукова М. В., Сычев И. Н., Ларин Е. С., Алхлавов А. А. Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии у взрослых: от рекомендаций к реальной практике // Терапевтический архив. 2023. Т. 95, № 11. С. 996–1003. doi: 10.26442/00403660.2023.11.202467.
6. Thomas J., Pociute A., Kevalas R., Malinauskas M., Jankauskaite L. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review // Ital J Pediatr. 2020. Vol. 46 (1). P. 4. doi: 10.1186/s13052-020-0770-3.
7. Стулова М. В., Кудряшева И. А., Полунина О. С., Черенова Л. П., Аршба Т. Е., Лисина О. А., Казакова Е. А. Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 3. С. 134–142. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29905>.
8. Мирошников В. М., Коханов А. В. Иммунобиологические особенности регенерации при использовании официальных белковых препаратов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1988. № 4. С. 54–59.
9. Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Данилов А. В., Кузовлев А. Н., Гречко А. В., Писарев В. М. Эритроцитарный индекс RDW как маркер прогноза течения и исхода эмпиемы плевры, развившейся после пневмонии: проспективное когортное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. 2024. № 3. С. 125–138. doi: 10.21320/1818-474X-2024-3-125-138.
10. Стулова М. В., Кудряшева И. А., Коханов А. В., Мулдашева Н. Г. Особенности показателей иммунограммы при внебольничной пневмонии // Научный альманах. 2024. № 6–3 (116). С. 75–78.
11. Данилова Л. А. Фетальный гемоглобин – репортер метаболизма // Детская медицина Северо-Запада. 2020. Т. 8, № 1. С. 141.
12. Кривенцев Ю. А., Кривенцева Л. А. Гемоглобины человека как диагностические маркеры // Научное обозрение. Медицинские науки. 2018. № 1. С. 16–20.
13. Шамратова А. Р., Шамратова В. Г., Каюмова А. Ф., Зиякаева К. Р. Возможности гематологических анализаторов в оценке физиологических и патологических состояний организма (обзор) // Журнал медико-биологических исследований. 2021. Т. 9, № 1. С. 89–101. doi: 10.37482/2687-1491-Z047.

14. Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Попов Е. А., Никулина Д. М., Шашин С. А., Тарасов Д. Г. Связь группы крови и резус-фактора с новой коронавирусной инфекцией // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 41–46.
15. Gao Q., Li Z., Mo X., Wu Y., Zhou H., Peng J. Combined procalcitonin and hemogram parameters contribute to early differential diagnosis of Gram-negative/Gram-positive bloodstream infections // J Clin Lab Anal. 2021. Vol. 35 (9). P. e23927. doi: 10.1002/jcla.23927
16. Коханов А. В., Шининова С. В., Воронкова М. Ю., Бисалиева Р. А. Нормативные показатели красной крови у здоровых детей дошкольного возраста юга Астраханской области // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. С. 59–65. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25205>.
17. Коханов А. В., Бисалиева Р. А., Эбзеева Л. Х. Гемоглобины при ишемическом повреждении мозга: от фетального гемоглобина до нейроглобина // Молекулярная медицина. 2025. Т. 23, № 2. С. 3–11. doi: 10.29296/24999490-2025-02-01.
18. Коханов А. В., Бисалиева Р. А., Эбзеева Л. Х. Фетальный гемоглобин и нейроглобин в крови пациентов после реконструктивных операций на сонных артериях // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2024. Т. 14, № 2. С. 39–46. doi: 10.29039/2224-6444-2024-14-2-39-46.
19. Коханов А. В., Плосконос М. В., Стулова М. В., Кондакова Т. О., Попов Е. А., Луцева О. А., Кудряшева И. А. Связь концентрации фетального гемоглобина с природой инфекционного возбудителя внебольничной пневмонии // Международный научно-исследовательский журнал. 2024. № 11 (149). URL: <https://research-journal.org/archive/11-149-2024-november/10.60797/IRJ.2024.149.35>. DOI: 10.60797/IRJ.2024.149.35.
20. Шининова С. В., Саташева З. М., Сайдулаев В. А., Коханов А. В., Кчибеков Э. А., Гудинская Н. И., Жмыхов Д. В., Мусалаев Х. А. Сравнение уровней лактоферрина и фетального гемоглобина в крови пожилых жителей юга Астраханской области и горных районов Дагестана // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 4. С. 91–99. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32739>.

### References

1. Beloborodov V. B., Kovalev I. A., Saponov G. V. Current issues of empirical therapy for severe bacterial community-acquired pneumonia during the season of respiratory viral infections. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy*. 2020; 65 (9–10): 64–76. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-64-70 (In Russ.).
2. Nozokomialnaya pnevmoniya u vzroslykh: Rossiyskie natsionalnye rekomendatsii = Nosocomial pneumonia in adults: Russian national guidelines. Ed. by B. R. Gelfand. Moscow: Medical Information Agency Publishing House; 2016; 176 (In Russ.).
3. Chuchalin A. G. Pneumonia – a pressing problem of 21<sup>st</sup> century medicine. *Pul'monologiya = Pulmonology*. 2015; 25 (2): 143–50. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142 (In Russ.).
4. Pavlovich N. V., Tsybalistova M. V., Aronova N. V., Anisimova A. S., Vodopyanov S. O., Vodopyanov A. S., Gudueva E. N., Sagakyants M. M., Kovalev E. V., Noskov A. K. Community-acquired pneumonia of bacterial etiology and the spectrum of sensitivity of pathogens to antibiotics in corona-positive and corona-negative patients in Rostov-on-Don. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy*. 2021; 66 (1–2): 26–32. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-26-32 (In Russ.).
5. Rachina S. A., Fedina L. V., Sukhorukova M. V., Sychev I. N., Larin E. S., Alkhlovov A. A. Diagnostics and antibacterial therapy of nosocomial pneumonia in adults: from recommendations to real practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2023; 95 (11): 996–1003. doi: 10.26442/00403660.2023.11.202467 (In Russ.).
6. Thomas J., Pociute A., Kevalas R., Malinauskas M., Jankauskaite L. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *Ital J Pediatr*. 2020; 46 (1): 4. doi: 10.1186/s13052-020-0770-3.
7. Stulova M. V., Kudryasheva I. A., Polunina O. S., Cherenova L. P., Arshba T. E., Lisina O. A., Kazakova E. A. Comparative clinical and laboratory analysis of COVID-19 associated pneumonia with community-acquired pneumonia of bacterial etiology. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2020; 3: 134–142. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29905> (In Russ.).
8. Miroshnikov V. M., Kokhanov A. V. Immunobiological features of regeneration with the use of official protein preparations. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy*. 1988; 4: 54–59 (In Russ.).
9. Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Danilov A. V., Kuzovlev A. N., Grechko A. V., Pisarev V. M. Erythrocyte index RDW as a marker for prognostication of the course and outcome of pleural empyema that developed after pneumonia: a prospective cohort study. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova = Bulletin of Intensive Care named after A. I. Saltanov*. 2024; 3: 125–138. doi: 10.21320/1818-474X-2024-3-125-138 (In Russ.).
10. Stulova M. V., Kudryasheva I. A., Kokhanov A. V., Muldasheva N. G. Features of immunogram indicators in community-acquired pneumonia. *Nauchnyy almanakh = Scientific almanac*. 2024; 6–3 (116): 75–78 (In Russ.).
11. Danilova L. A. Fetal hemoglobin – a reporter of metabolism. *Detskaya meditsina Severo-Zapada = Children's medicine of the North-West*. 2020; 8 (1): 141 (In Russ.).
12. Kriventsev Yu. A., Kriventseva L. A. Human hemoglobins as diagnostic markers. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki = Scientific review. Medical sciences*. 2018; 1: 16–20 (In Russ.).
13. Shamratova A. R., Shamratova V. G., Kayumova A. F., Ziyakaeva K. R. Capabilities of hematological analyzers in assessing physiological and pathological states of the body (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh*

issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research. 2021; 9 (1): 89–101. doi: 10.37482/2687-1491-Z047 (In Russ.).

14. Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Popov E. A., Nikulina D. M., Shashin S. A., Tarasov D. G. The relationship between blood type and Rh factor with a new coronavirus infection. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2021; 16 (3): 41–46 (In Russ.).

15. Gao Q., Li Z., Mo X., Wu Y., Zhou H., Peng J. Combined procalcitonin and hemogram parameters contribute to early differential diagnosis of Gram-negative / Gram-positive bloodstream infections. *J Clin Lab Anal*. 2021; 35 (9): e23927. doi: 10.1002/jcla.23927.

16. Kokhanov A. V., Shininova S. V., Voronkova M. Yu., Bisaliev R. A. Normative indices of red blood cells in healthy preschool children in the south of the Astrakhan region. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2016; 5: 59–65. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25205> (In Russ.).

17. Kokhanov A. V., Bisaliev R. A., Ebzeeva L. Kh. Hemoglobins in ischemic brain injury: from fetal hemoglobin to neuroglobin. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*. 2025; 23 (2): 3–11. doi: 10.29296/24999490-2025-02-01 (In Russ.).

18. Kokhanov A. V., Bisaliev R. A., Ebzeeva L. Kh. Fetal hemoglobin and neuroglobin in the blood of patients after reconstructive surgeries on the carotid arteries. *Krymskiy zhurnal eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsiny = Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2024; 14 (2): 39–46. doi: 10.29039/2224-6444-2024-14-2-39-46 (In Russ.).

19. Kokhanov A. V., Ploskonos M. V., Stulova M. V., Kondakova T. O., Popov E. A., Lutseva O. A., Kudryasheva I. A. Relationship between fetal hemoglobin concentration and the nature of the infectious agent of community-acquired pneumonia. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2024; 11 (149). doi: 10.60797/IRJ.2024.149.35 (In Russ.).

20. Shininova S. V., Satasheva Z. M., Saidulaev V. A., Kokhanov A. V., Kchibekov E. A., Gudinskaya N. I., Zhmykhov D. V., Musalaev H. A. Comparison of lactoferrin and fetal hemoglobin levels in the blood of elderly residents of the south of the Astrakhan region and mountainous areas of Dagestan. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2023; 4: 91–99. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32739> (In Russ.).

#### **Информация об авторах**

**Т. О. Кондакова**, ассистент кафедры поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0004-4668-3449, e-mail: [Tatyana.pisareva.93@mail.ru](mailto:Tatyana.pisareva.93@mail.ru);

**Е. А. Попов**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-8471-1592, e-mail: [agmapro@mail.ru](mailto:agmapro@mail.ru);

**А. В. Коханов**, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-4167-6299, e-mail: [kokhanov@mail.ru](mailto:kokhanov@mail.ru);

**Ю. А. Кривенцев**, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии и клинической лабораторной диагностики, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0009-2592-0325, e-mail: [georgy1630@yandex.ru](mailto:georgy1630@yandex.ru).

#### **Information about the authors**

**T. O. Kondakova**, Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0004-4668-3449, e-mail: [Tatyana.pisareva.93@mail.ru](mailto:Tatyana.pisareva.93@mail.ru);

**Ye. A. Popov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-8471-1592, e-mail: [agmapro@mail.ru](mailto:agmapro@mail.ru);

**A. V. Kokhanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-4167-6299, e-mail: [kokhanov@mail.ru](mailto:kokhanov@mail.ru);

**Yu. A. Kriventsev**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0009-2592-0325, e-mail: [georgy1630@yandex.ru](mailto:georgy1630@yandex.ru).

---

Статья поступила в редакцию 18.08.2025; одобрена после рецензирования 29.10.2025; принята к публикации 01.12.2025.

The article was submitted 18.08.2025; approved after reviewing 29.10.2025; accepted for publication 01.12.2025.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 579.61

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-84-92>

**ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ  
ПРОБИОТИЧЕСКОГО ШТАММА *STREPTOCOCCUS SALIVARIUS***

Данил Станиславович Пантелеев<sup>1</sup>, Анатолий Петрович Годовалов<sup>1</sup>,  
Михаил Владимирович Яковлев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

<sup>2</sup>Государственная стоматологическая поликлиника № 1, Пермь, Россия

**Аннотация.** При лечении заболеваний ротовой полости антибиотики приводят к полирезистентности бактерий, поэтому необходим поиск альтернативных методов лечения. Перспективным направлением является использование пробиотиков с антимикробным потенциалом. **Цель исследования** – оценить антимикробную активность пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* M18 против штаммов *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* в зависимости от среды культивирования. **Материалы и методы.** Изучали ростовые параметры штамма *Streptococcus salivarius* M18 в молочно-ростовой среде, стрептококковом бульоне, тиогликолевой среде (Россия) путём ежедневного измерения оптической плотности культуральных жидкостей при длине волны 600 нм на спектрофотометре PowerWave X (США) через каждые 24 ч. Общий срок наблюдения – 15 сут. Ежедневно оценивали антимикробную активность культуральной жидкости диско-диффузионным методом против штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* на агаре Мюллера – Хинтона. Оценивали концентрацию молочной кислоты в культуральной жидкости при помощи набора «Молочная кислота – Ольвекс» (Россия). Оценивали чувствительность *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* с помощью диско-диффузионного метода к антибиотикам и антисептикам, применяемым в стоматологической практике – цефтриаксону, амоксициллину с клавулановой кислотой, ципрофлоксацину, клиндамицину, линкомицину, а также хлоргексидину, борной кислоте и гипохлориту. Для статистического анализа результатов использовали методы описательной статистики, критерия Дункана и коэффициента корреляции. **Результаты.** Установлено, что в молочно-ростовой среде штамм *Streptococcus salivarius* M18 обладает выраженными ростовыми параметрами и проявляет высокую функциональную активность. Зона задержки роста *Staphylococcus aureus* при использовании 3-суточной культуральной жидкости составила  $7 \pm 1$  мм. При удлинении срока культивирования до 7 сут. зона задержки роста *Staphylococcus aureus* была  $7 \pm 1$  мм, а *Escherichia coli* –  $10 \pm 1$  мм. Через 10 сут. инкубации в молочно-ростовой среде культуральная жидкость штамма *Streptococcus salivarius* подавляла рост *Staphylococcus aureus* ( $11,7 \pm 0,5$  мм) и *Escherichia coli* ( $13,3 \pm 1,1$  мм). В тиогликолевой среде и стрептококковом бульоне штамм проявлял меньшие ростовые свойства, а антимикробная активность не проявлялась до 15 сут. **Заключение.** Антимикробная активность штамма *Streptococcus salivarius* M18 зависит от состава питательной среды. Наиболее выраженные ростовые параметры и функциональная активность наблюдается в молочно-ростовой среде.

**Ключевые слова:** *Streptococcus salivarius*, молочно-ростовая среда, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, антимикробная активность, ростовые параметры, молочная кислота

**Для цитирования:** Пантелеев Д. С., Годовалов А. П., Яковлев М. В. Изучение антимикробной активности пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 4. С. 84–92. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-84-92>.

Original article

## INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PROBIOTIC STRAIN *STREPTOCOCCUS SALIVARIUS*

Danil S. Panteleev<sup>1</sup>, Anatolii P. Godovalov<sup>1</sup>, Mikhail V. Yakovlev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

<sup>2</sup>State Dental Polyclinic No. 1, Perm, Russia

**Abstract.** Antibiotics in the treatment of diseases of oral cavity lead to bacterial multidrug resistance, so it is necessary to search for alternative methods of treatment. A promising direction is the use of probiotics with antimicrobial potential. The aim of the study was to evaluate the antimicrobial activity of probiotic strain *Streptococcus salivarius* M18 against strains of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* depending on the cultivation medium. **Materials and Methods.** Growth parameters of *Streptococcus salivarius* M18 strain were studied in milk growth medium, streptococcal broth, thioglycol medium (Russia) by means of daily cultivation on a daily basis. medium (Russia) by daily measurement of the optical density of the culture liquids at a wavelength of 600 nm. at a wavelength of 600 nm on a spectrophotometer PowerWave X spectrophotometer (USA) every 24 h. The total observation period was 15 days. Daily antimicrobial activity of the culture fluid was evaluated by disc-diffusion method against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* strains on Mueller-Hinton agar. The concentration of lactic acid in the culture fluid was assessed using the kit 'Lactic acid – Olvex' (Russia). Descriptive statistics, Duncan's criterion and correlation coefficient were used for statistical analysis of the results. **Results.** It was established that in the medium of milk growth medium strain *Streptococcus salivarius* M18 has expressed growth parameters and shows high functional activity. The zone of growth retardation of *Staphylococcus aureus* when using 3-day culture fluid was  $7 \pm 1$  mm. When the cultivation period was lengthened to 7 days, the growth retardation zone of *Staphylococcus aureus* was  $7 \pm 1$  mm and that of *Escherichia coli* was  $10 \pm 1$  mm. After 10 days of incubation in milk growth medium, the culture fluid of *Streptococcus salivarius* strain inhibited the growth of *Staphylococcus aureus* ( $11.7 \pm 0.5$  mm) and *Escherichia coli* ( $13.3 \pm 1.1$  mm). In thioglycol medium and streptococcal broth, the strain exhibited lower growth properties and did not show antimicrobial activity until 15 days. **Conclusion.** Antimicrobial activity of *Streptococcus salivarius* M18 strain depends on the composition of nutrient medium. The most pronounced growth parameters and functional activity were observed in the milk growth medium.

**Key words:** *Streptococcus salivarius*, milk growth medium, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, antimicrobial activity, growth properties, lactic acid

**For citation:** Panteleev D. S., Godovalov A. P., Yakovlev M. V. Investigation of antimicrobial activity of probiotic strain *Streptococcus salivarius*. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (4): 84–92. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-84-92> (In Russ.).

**Введение.** Полость рта является естественным резервуаром для значительного количества микроорганизмов, состоящих в ассоциациях, набор факторов патогенности которых отличается большим разнообразием [1]. Важность микробных сообществ заключается в их способности поддерживать баланс в экосистеме полости рта, где сосуществуют как условно патогенные, так и комменсальные микроорганизмы, взаимодействующие между собой в сложной и высокодинамичной среде [2]. Сохранение этого баланса между различными видами микроорганизмов является критически важным для достижения гомеостаза, то есть поддержания стабильности и нормального функционирования слизистой оболочки полости рта [3, 4]. Любые изменения в этом балансе, особенно доминирование более патогенных видов, могут привести к возникновению заболеваний и нарушению нормальных физиологических процессов в полости рта.

Одной из самых значимых групп микроорганизмов, входящих в состав микробных ассоциаций полости рта, являются стрептококки, которые составляют значительную часть комменсальной микрофлоры [2, 5, 6]. Бактерии активно участвуют в поддержании здоровья слизистой оболочки, защищая её от патогенных микроорганизмов и поддерживая нормальный микробный баланс. Стрептококки обладают множеством механизмов, которые способствуют их выживанию и колонизации слизистой оболочки. Одна из пробиотических функций стрептококков заключается в обеспечении колонизационной резистентности, то есть способности препятствовать заселению слизистой оболочки рта потенциально опасными патогенами. Это происходит за счёт конкуренции за доступные ресурсы и за места прикрепления на слизистой оболочке, а также путем выработки веществ, которые угнетают рост чуждых бактерий.

В микробном симбиозе полости рта часто наблюдается антагонизм между различными видами стрептококков и другими микроорганизмами, что проявляется в борьбе за жизненное пространство и пищевые ресурсы. Антагонизм реализуется благодаря множеству факторов, в том числе с помощью бактериоцинов – антибактериальных пептидов, которые способны ингибировать рост условно патогенных микроорганизмов [7]. Бактериоцины, выделяемые стрептококками, активны против широкого спектра бактерий, включая те, которые вызывают воспалительные процессы, кариес, гингивит и другие стоматологические заболевания. Пробиотическое действие бактерий способствует поддержанию здоровой микрофлоры рта, что, в свою очередь, способствует предотвращению различных заболеваний и укреплению иммунной системы слизистой оболочки.

Тем не менее в ряде случаев в микробных сообществах полости рта могут преобладать более вирулентные микроорганизмы, что может быть связано с различными внешними и внутренними факторами. Несоблюдение правил гигиены ротовой полости, продолжительный стресс, экзогенные и эндогенные воздействия, такие как неблагоприятные условия труда или вредные привычки, могут способствовать нарушению нормального баланса микрофлоры. Например, употребление чрезмерного количества сахара или частое табакокурение и потребление спиртных напитков может привести к снижению числа полезных микроорганизмов и активному размножению патогенных бактерий. В конечном итоге это приводит к разрушению твёрдых тканей зубов, структур пародонтальных тканей и поражению слизистой оболочки полости рта, а также может быть связано с системными заболеваниями, которые могут возникать из-за дисбаланса микробиоты полости рта.

В настоящее время наиболее часто прибегают к использованию антибактериальных препаратов при лечении большого числа заболеваний ротовой полости. Однако бессистемное использование антибиотических препаратов может развить резистентность у патогенных бактерий, что в будущем может затруднить лечение многих заболеваний [8]. Более того, антибиотики негативно воздействуют на полезные микроорганизмы, необходимые для поддержания иммунной защиты организма. Дисбиотические изменения полости рта приводят к увеличению восприимчивости организма к инфекционно-воспалительным заболеваниям не только локального характера, как например, пародонтит, но и системного характера, среди которых существенное значение имеют заболевания сердечно-сосудистой системы, поражение суставов и других систем [9–12].

Нерациональное использование антибиотиков для лечения заболеваний ротовой полости может привести к нарушению баланса микрофлоры, способствуя росту условно патогенных микроорганизмов. Условно патогенные бактерии, которые обычно подавляются доминирующими представителями нормальной естественной микробиоты, начинают увеличивать численность бактериальной популяции.

Всё вышеизложенное делает актуальным поиск альтернативных методов лечения, которые не оказывают негативного влияния на микробиом полости рта, не способствуют развитию устойчивых форм бактерий и дисфункционального воздействия на организм человека. Одним из перспективных направлений является использование пробиотиков. Среди оральных стрептококков наибольший научный интерес представляет *Streptococcus salivarius*, которые обладают значительным потенциалом в качестве пробиотических препаратов. Бактериоцины, продуцируемые штаммом *Streptococcus salivarius* M18, могут способствовать восстановлению микробного баланса в полости рта, предотвращая размножение условно патогенных микроорганизмов, поддерживая минерализацию твёрдых тканей зубов и пародонтальных тканей. Антибактериальные пептиды могут быть использованы как в профилактических целях, так и для восстановления после лечения антибиотиками. Пробиотические препараты могут стать альтернативой традиционным антибактериальным средствам, снижая риск развития полирезистентности и минимизируя неблагоприятное воздействие на организм человека.

Как известно, культивирование штаммов микроорганизмов является важнейшим этапом в процессе производства пробиотиков [13]. Одним из ключевых факторов, определяющих эффективность и продуктивность этого процесса, является состав питательной среды, в которой происходит развитие культуры. Оптимальный состав среды должен включать комплекс необходимых компонентов, в том числе углеводы, источники азота, витамины, минеральные соли и другие биоактивные вещества, которые способствуют росту и размножению бактериальных культур. Неправильное или несбалансированное соотношение этих компонентов может значительно снизить эффективность процесса культивирования, что, в свою очередь, негативно скажется на выходе конечного продукта. Кроме того, важно учитывать не только состав среды, но и другие условия, такие как pH и температура, которые влияют на метаболизм микроорганизмов и развитие клеток в целом. Таким образом, для достижения максимальной эффективности производственного процесса необходим комплексный подход к разработке формул питательных сред [14].

**Цель:** оценить антимикробную активность пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* M18 против штаммов *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* в зависимости от среды культивирования.

**Материалы и методы.** В исследовании использовали штамм *Streptococcus salivarius* M18. Изучение кинетики его ростовых параметров осуществляли в молочно-ростовой среде (МРС), тиогликолевой среде и стрептококковом бульоне путём измерения оптической плотности при длине волны 600 нм на спектрофотометре “PowerWave X” (США) через каждые 24 ч. Общее время культивирования составило 15 сут. Концентрацию молочной кислоты в среде ежедневно определяли при помощи набора «Молочная кислота – Ольвекс» (Россия). Определение этого метаболита основано на реакции Триндера (по конечной точке), когда молочная кислота под действием фермента лактатоксидазы окисляется до аллантаина, перекиси водорода и двуокиси углерода. Образующаяся в данной реакции перекись водорода при участии фермента пероксидазы способствует окислительному азосочетанию хлорфенола и 4-аминоантипирина с образованием окрашенного соединения (хинонимин). Интенсивность окраски реакционной среды пропорциональна содержанию молочной кислоты в пробе и определяется фотометрически при длине волны 500 нм (490–520 нм). Поскольку набор адаптирован для определения молочной кислоты в плазме крови, богатой белками и другими соединениями, это позволяет нам применить его для культуральной жидкости, аналогично богатой белками и биологически активными веществами. Антимикробную активность культуральной жидкости изучали каждый день с помощью диско-диффузионного метода против штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Escherichia coli* M17 на агаре Мюллера – Хинтона. Для этого стерильные бумажные диски пропитывали 20 мкл культуральной жидкости и помещали на посеы тестовых штаммов. Чашки Петри инкубировали при 37 °С 24 ч, после чего учитывали диаметры зон задержки роста. Согласно критериям Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) [15], с помощью диско-диффузионного метода определяли чувствительность *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* к антибиотикам и антисептикам, применяемым в стоматологической практике – цефтриаксону, амоксициллину с клавулановой кислотой, ципрофлоксацину, клиндамицину, линкомицину, а также хлоргексидину, борной кислоте и гипохлориту. Статистический анализ результатов проводили с использованием методов описательной статистики, критерия Дункана (в связи с распределением данных, отличающимся от нормального) и коэффициента корреляции.

**Результаты исследования.** В ходе работы оценивали параметры роста штамма *Streptococcus salivarius* M18 в разных питательных средах. Этот штамм отличается по адаптации к условиям культивирования. Установлено, что *Streptococcus salivarius* проявляет статистически значимо больший рост в молочно-ростовой среде (МРС; рис.). Менее адаптированным штамм оказался к условиям роста в тиогликолевой среде и стрептококковом бульоне. При анализе числа жизнеспособных клеток в этих средах были выявлены существенно более низкие показатели по сравнению с МРС. Можно предположить, что тиогликолевая среда и стрептококковый бульон не являются оптимальными для роста этого штамма. Возможно, это связано с уникальным составом сред, а выбор питательной среды для культивирования микроорганизмов представляет собой ключевой момент как при проведении научных исследований, так и при разработке пробиотических штаммов-продуцентов соединений, имеющих клинический интерес.

На втором этапе исследования изучали продукцию штамма *Streptococcus salivarius* M18 антимикробных соединений при культивировании в разных питательных средах. В качестве тестовых использовали штамм *Staphylococcus aureus*, проявляющий устойчивость к цефтриаксону и ципрофлоксацину, а также штамм *Escherichia coli*, устойчивый к клиндамицину и линкомицину. Ко всем использованным в настоящей работе антисептикам *Escherichia coli* проявляла выраженную чувствительность. В свою очередь, на штамм *Staphylococcus aureus* борная кислота оказывала слабое действие. В среде МРС на 3 сут. наблюдается выраженная продукция соединений с антибактериальной активностью, которая проявляется в подавлении роста колоний *Staphylococcus aureus*. Зона задержки роста составила  $7 \pm 1$  мм. 3-суточная культуральная жидкость *Streptococcus salivarius* M18 практически не влияла на тестовый штамм *Escherichia coli* ( $2 \pm 0,4$  мм;  $p = 0,038$  к пробам с *Staphylococcus aureus*). При увеличении экспозиции до 7 суток спектр антимикробной активности продуцируемых соединений расширился. Зона задержки роста *Staphylococcus aureus* составила  $7 \pm 1$  мм, а *Escherichia coli* –  $10 \pm 1$  мм ( $p = 0,047$ ). На 15 сутки инкубации штамма *Streptococcus salivarius* в МРС культуральная жидкость эффективно подавляла рост *Staphylococcus aureus* ( $11,7 \pm 0,5$  мм) и *Escherichia coli* ( $13,3 \pm 1,1$  мм;  $p = 0,051$ ).

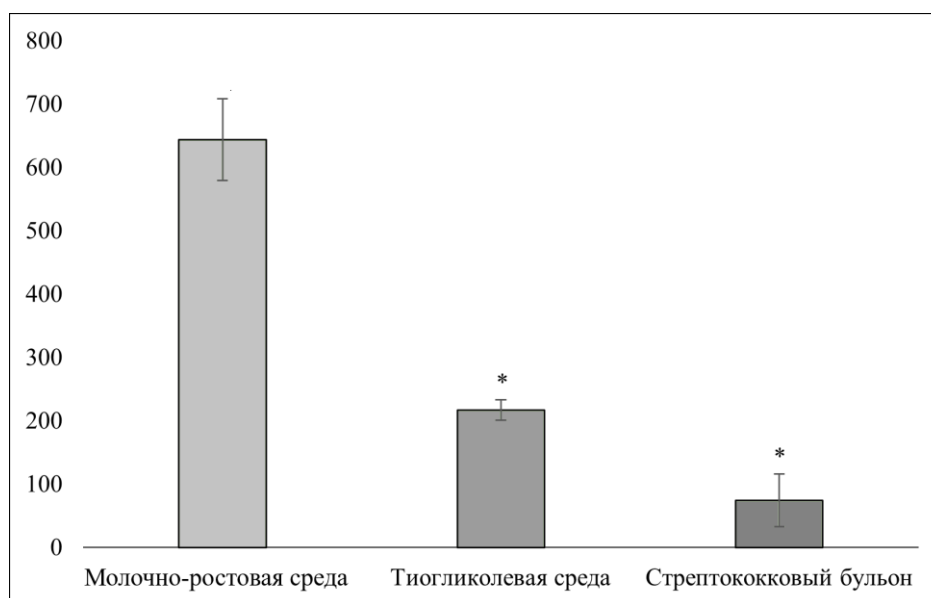


Рисунок. Число жизнеспособных клеток *Streptococcus salivarius* M18 в разных питательных средах  
 Примечание: период культивирования – 24 ч. \* $p < 0,05$  при сравнении с молочно-ростовой средой  
 (использован критерий Дункана)

Figure. Number of viable *Streptococcus salivarius* M18 cells in different nutrient media  
 Note: Cultivation period – 24 h; \* $p < 0,05$  in comparison with milk growth medium medium  
 (Duncan's criterion was used)

На других исследованных средах штамм *Streptococcus salivarius* M18 продемонстрировал продукцию антибактериальных соединений только на 15 сутки эксперимента. В тиогликолевой среде была зафиксирована продукция соединений, формирующих зону задержки роста *Staphylococcus aureus* диаметром  $5 \pm 1$  мм и *Escherichia coli* –  $6,5 \pm 0,3$  мм ( $p = 0,062$ ). В стрептококковом бульоне штамм синтезировал вещества, подавляющие рост *Staphylococcus aureus* ( $6,5 \pm 1$  мм) и *Escherichia coli* ( $5,5 \pm 0,5$  мм;  $p = 0,093$ ).

Выявленные в исследовании результаты, вероятно, обусловлены особенностями состава компонентов в среде, что имеет критически важное значение для синтеза антимикробных пептидов штаммом *Streptococcus salivarius*. Например, одним из ключевых факторов, способствующих росту и активному метаболизму микроорганизмов, является наличие азота. Органический азот представляет собой основополагающий элемент, необходимый для синтеза аминокислот, нуклеотидов и других значимых биомолекул, формирующих основу клеточной архитектуры и метаболических процессов. Он играет критическую роль в образовании белков, жизненно необходимых для клеточного роста и размножения, а также в синтезе ферментов, участвующих в различных метаболических реакциях. Например, в условиях недостатка азота наблюдается замедление роста клеток, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на синтезе антимикробных соединений. Продукция антимикробных пептидов, которая является важным механизмом защиты организма от патогенных микробов, также зависит от доступности азота в среде. В условиях его дефицита может наблюдаться снижение активности антимикробных пептидов, что подтверждает важность азотистых соединений в биосинтетических процессах, протекающих в клетках микроорганизмов.

Бактерии играют важную роль в различных биологических процессах, включая процессы ферментации и разложения органических веществ. Микроорганизмы способны выделять различные виды кислот, такие как масляную, пропионовую, молочную и другие. Молочная кислота как продукт анаэробного метаболизма вызывает особый интерес. Эта органическая кислота не только служит индикатором активности микроорганизмов в процессе их метаболизма, но и имеет важное значение для микробной экологии, поддерживая кислую среду, неблагоприятную для многих патогенных микробных популяций. Продукция молочной кислоты может варьировать в зависимости от разных факторов, включая тип штамма, состав среды и условия культивирования. Нами было оценено изменение концентрации молочной кислоты в процессе культивирования штамма *Streptococcus salivarius* M18. Результаты показали, что наибольшая продукция молочной кислоты наблюдалась в среде МРС, равной  $9,7$  ммоль/л. Значение продукции молочной кислоты напрямую коррелировало с ростовыми

показателями штамма в этой же среде ( $r = 0,84$ ). Такая картина указывает на благоприятные условия для роста и метаболической активности штамма в МРС, что говорит о том, что состав данной среды способствует как клеточному делению, так и продуктивной метаболической активности. В то же время в тиогликолевой среде была зарегистрирована несколько меньшая продукция молочной кислоты – 9,0 ммоль/л, что также совпадало с параметрами роста штамма ( $r = 0,78$ ). Этот результат может свидетельствовать о том, что состав тиогликолевой среды незначительно ограничивает метаболическую активность штамма *Streptococcus salivarius*, хотя условия в ней могут быть несколько менее оптимальны для продуктивного роста и синтеза молочной кислоты по сравнению с МРС-средой. Наименьший уровень продукции молочной кислоты был отмечен в стрептококковом бульоне – 1,4 ммоль/л ( $r = 0,52$ ). Эти данные могут свидетельствовать о том, что состав стрептококкового бульона не оптимален для метаболических процессов штамма *Streptococcus salivarius*, что, возможно, ограничивает его способность к метаболизму в этих условиях. Снижение продукции молочной кислоты в стрептококковом бульоне может также указывать на то, что в этой среде не хватает необходимых питательных веществ или оптимальных условий для эффективного метаболизма, что влияет на общую активность микроорганизма.

**Заключение.** По результатам проведённого экспериментального исследования было установлено, что функциональная активность штамма *Streptococcus salivarius* M18 существенно варьирует в зависимости от состава питательной среды, в которой его культивируют. Результат исследования имеет важное значение, особенно в контексте использования данного штамма в стоматологии, где эффективность микробиологических препаратов напрямую зависит от условий, в которых они производятся [16]. Применение различных питательных сред оказывает значительное влияние на биохимические процессы в клетках микроорганизма, что, в свою очередь, влияет на его способность к продукции антимикробных веществ, а также на ростовые параметры [17, 18].

Использование молочно-ростовой среды позволяет наблюдать у штамма *Streptococcus salivarius* M18 выраженную продукцию соединений с антимикробной активностью, лучшими ростовыми параметрами и большей продукцией молочной кислоты. Среда предоставляет оптимальные условия для культивирования штамма, обеспечивая ему необходимые питательные вещества и поддерживая его метаболическую активность. Молочно-ростовая среда стимулирует рост и развитие *Streptococcus salivarius* M18, что способствует повышению синтеза антимикробных пептидов, таких как саливарицин и других бактериоцинов-подобных соединений, которые способствуют подавлению роста патогенных микроорганизмов в полости рта [16].

*Streptococcus salivarius* M18 представляет собой природный компонент микробиоты человека, особенно в области полости рта, и его использование в стоматологии обосновано его способностью поддерживать баланс микрофлоры [19]. Одним из главных направлений использования *Streptococcus salivarius* M18 в стоматологической практике является профилактика и лечение заболеваний твёрдых тканей зубов и слизистой оболочки полости рта. Благодаря своей антимикробной активности, данный штамм может подавлять рост патогенных микроорганизмов, которые способствуют развитию этих заболеваний. Применение *Streptococcus salivarius* M18 в составе пробиотических препаратов укрепит естественные барьерные функции слизистой оболочки рта [18].

Таким образом, *Streptococcus salivarius* M18 представляет собой перспективный микроорганизм для использования в стоматологии, особенно благодаря его способности к синтезу антимикробных веществ и молочной кислоты. Применение оптимизированных питательных сред, таких как молочно-ростовая среда, позволяет раскрыть весь потенциал этого штамма, улучшая его функциональную активность и эффективность в борьбе с патогенной микрофлорой.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов в работу.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE, а также согласны принять на себя ответственность за все аспекты работы. Пантелеев Д. С. – проведение исследования, визуализация, формальный анализ, курирование данных, написание черновика рукописи. Годовалов А. П. – административное руководство исследовательским проектом, разработка концепции, разработка методологии, рецензирование и редактирование рукописи. Яковлев М. В. – формальный анализ, валидация результатов.

**Authors' contribution.** All authors confirm that their contributions comply with the international ICMJE criteria and agrees to take responsibility for all aspects of the work. D. S. Panteleev – investigation, visualization,

formal analysis, data curation, original draft preparation. A. P. Godovalov – project administration, conceptualization, methodology, review and editing. M. V. Yakovlev – formal analysis, validation.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Deo P. N., Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2019. Vol. 23, no. 1. P. 122–128. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP\_304\_18.
2. King A. M., Zhang Z., Glassey E., Siuti P., Clardy J., Voigt C. A. Systematic mining of the human microbiome identifies antimicrobial peptides with diverse activity spectra // *Nature Microbiology*. 2023. Vol. 8, no. 12. P. 2420–2434. doi: 10.1038/s41564-023-01524-6.
3. Li Y., Liu J., Guan T., Zhang Y., Chen Q., Liu H., Liu C., Luo W., Chen H., Chen L., Zhao T. The submandibular and sublingual glands maintain oral microbial homeostasis through multiple antimicrobial proteins // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023. Vol. 12. P. 1057327. doi: 10.3389/fcimb.2022.1057327.
4. Liu F., Liang, T., Zhang Z., Liu L., Li J., Dong W., Zhang H., Bai S., Ma L., Kang L. Effects of altitude on human oral microbes // *AMB Express*. 2021. Vol. 11, no. 1. P. 41. doi: 10.1186/s13568-021-01200-0.
5. Baty J. J., Stoner S. N., Scofield J. A. Oral Commensal Streptococci: Gatekeepers of the Oral Cavity // *Journal of Bacteriology*. 2022. Vol. 204, no. 11. P. e0025722. doi: 10.1128/jb.00257-22.
6. Abranches J., Zeng L., Kajfasz J. K., Palmer S. R., Chakraborty B., Wen Z. T., Richards V. P., Brady L. J., Lemos J. A. Biology of Oral Streptococci // *Microbiology Spectrum*. 2018. Vol. 6, no. 5. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018.
7. Suarez J. E. Microbiota autoctona, probiотicos y prebiотicos [Autochthonous microbiota, probiotics and prebiotics] // *Nutricion Hospitalaria*. 2015. Vol. 31 Suppl 1. P. 3–9. doi: 10.3305/nh.2015.31.sup1.8701.
8. Kanwar I., Sah A. K., Suresh P. K. Biofilm-mediated Antibiotic-resistant Oral Bacterial Infections: Mechanism and Combat Strategies // *Current Pharmaceutical Design*. 2017. Vol. 23, no. 14. P. 2084–2095. doi: 10.2174/1381612822666161124154549.
9. Pathak J. L., Yan Y., Zhang Q., Wang L., Ge L. The role of oral microbiome in respiratory health and diseases // *Respiratory Medicine*. 2021. Vol. 185. P. 106475. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106475.
10. Bloch S., Hager-Mair F. F., Andrukhov O., Schaffer C. Oral streptococci: modulators of health and disease // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024. Vol. 14. P. 1357631. doi: 10.3389/fcimb.2024.1357631.
11. Potempa J., Mydel P., Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Nature Reviews Rheumatology*. 2017. Vol. 13, no. 10. P. 606–620. doi: 10.1038/nrrheum.2017.132.
12. Bui F. Q., Almeida-da-Silva C. L. C., Huynh B., Trinh A., Liu, J., Woodward J., Asadi H., Ojcius D. M. Association between periodontal pathogens and systemic disease // *Journal Biomed*. 2019. Vol. 42, no. 1. P. 27–35. doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001.
13. Madhavan A., Arun K. B., Sindhu R., Krishnamoorthy J., Reshmy R., Sirohi R., Pugazhendi A., Awasthi M. K., Szakacs G., Binod, P. Customized yeast cell factories for biopharmaceuticals: from cell engineering to process scale up // *Microbial Cell Factories*. 2021. Vol. 20, no. 1. P. 124. doi: 10.1186/s12934-021-01617-z14.
14. Lund P. A., De Biase D., Liran O., Scheler O., Mira N. P., Cetecioglu Z., Fernandez E. N., Bover-Cid S., Hall R., Sauer M., O'Byrne C. Understanding How Microorganisms Respond to Acid pH Is Central to Their Control and Successful Exploitation // *Frontiers in Microbiology*. 2020. Vol. 11. P. 556140. doi: 10.3389/fmicb.2020.556140.
15. Kassim A., Omuse G., Premji Z., Revathi G. Comparison of Clinical Laboratory Standards Institute and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing guidelines for the interpretation of antibiotic susceptibility at a University teaching hospital in Nairobi, Kenya: a cross-sectional study // *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2016. Vol. 15, no. 21. doi: 10.1186/s12941-016-0135-3.
16. Андреева И. В., Стецок О. У. Новый пробиотический штамм *Streptococcus salivarius* K12 в клинической практике // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019. Т. 21, № 2. С. 92–99.
17. Тахавиев И. Г., Алимов А. М. Изучение роста микроорганизмов рода *streptococcus* на различных питательных средах // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана*. 2018. Т. 234, № 2. С. 190–195.
18. Федорова О. В., Понкратова С. А., Валеева Р. Т., Исламгулов И. Р. Питательные среды в производствах медицинских и ветеринарных препаратов // *Вестник Казанского технологического университета*. 2017. Т. 20, № 4. С. 130–133.
19. Джафаров Э. М., Эдишерашвили У. Б., Мусаев М. Г., Стоматов Д. В., Долгалев А. А., Бурлакова Л. А., Шульга Г. С., Юсупов Х. Р. Перспективы применения пробиотиков на основе *s. salivarius* в стоматологии. Обзор литературы // *Главный врач Юга России*. 2021. Т. 6, № 81. С. 4–7.

#### References

1. Deo P. N., Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019; 23 (1): 122–128. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP\_304\_18.

2. King A. M., Zhang Z., Glassey E., Siuti P., Clardy J., Voigt C. A. Systematic mining of the human microbiome identifies antimicrobial peptides with diverse activity spectra. *Nature Microbiology*. 2023; 8 (12): 2420–2434. doi: 10.1038/s41564-023-01524-6.
3. Li Y., Liu J., Guan T., Zhang Y., Chen Q., Liu H., Liu C., Luo W., Chen H., Chen L., Zhao T. The submandibular and sublingual glands maintain oral microbial homeostasis through multiple antimicrobial proteins. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023; 12: 1057327. doi: 10.3389/fcimb.2022.1057327.
4. Liu F., Liang, T., Zhang Z., Liu L., Li J., Dong W., Zhang H., Bai S., Ma L., Kang L. Effects of altitude on human oral microbes. *AMB Express*. 2021; 11 (1): 41. doi: 10.1186/s13568-021-01200-0.
5. Baty J. J., Stoner S. N., Scofield J. A. Oral Commensal Streptococci: Gatekeepers of the Oral Cavity. *Journal of Bacteriology*. 2022; 204 (11): e0025722. doi: 10.1128/jb.00257-22
6. Abranches J., Zeng L., Kajfasz J. K., Palmer S. R., Chakraborty B., Wen Z. T., Richards V. P., Brady L. J., Lemos J. A. Biology of Oral Streptococci. *Microbiology Spectrum*. 2018; 6 (5): 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018.
7. Suarez J. E. Microbiota autoctona, probióticos y prebióticos [Autochthonous microbiota, probiotics and prebiotics]. *Nutricion Hospitalaria*. 2015; 31 Suppl 1: 3–9. doi: 10.3305/nh.2015.31.sup1.8701.
8. Kanwar I., Sah A. K., Suresh P. K. Biofilm-mediated Antibiotic-resistant Oral Bacterial Infections: Mechanism and Combat Strategies. *Current Pharmaceutical Design*. 2017; 23 (14): 2084–2095. doi: 10.2174/1381612822666161124154549.
9. Pathak J. L., Yan Y., Zhang Q., Wang L., Ge L. The role of oral microbiome in respiratory health and diseases. *Respiratory Medicine*. 2021; 185: 106475. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106475.
10. Bloch S., Hager-Mair F. F., Andrukhov O., Schaffer C. Oral streptococci: modulators of health and disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024; 14: 1357631. doi: 10.3389/fcimb.2024.1357631.
11. Potempa J., Mydel P., Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017; 13 (10): 606–620. doi: 10.1038/nrrheum.2017.132.
12. Bui F. Q., Almeida-da-Silva C. L. C., Huynh B., Trinh A., Liu, J., Woodward J., Asadi H., Ojcius D. M. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Journal Biomed*. 2019; 42 (1): 27–35. doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001.
13. Madhavan A., Arun K. B., Sindhu R., Krishnamoorthy J., Reshmy R., Sirohi R., Pugazhendi A., Awasthi M. K., Szakacs G., Binod, P. Customized yeast cell factories for biopharmaceuticals: from cell engineering to process scale up. *Microbial Cell Factories*. 2021; 20 (1): 124. doi:10.1186/s12934-021-01617-z14.
14. Lund P. A., De Biase D., Liran O., Scheler O., Mira N. P., Cetecioglu Z., Fernandez E. N., Bover-Cid S., Hall R., Sauer M., O'Byrne C. Understanding How Microorganisms Respond to Acid pH Is Central to Their Control and Successful Exploitation. *Frontiers in Microbiology*. 2020; 11: 556140. doi: 10.3389/fmicb.2020.556140.
15. Kassim A., Omuse G., Premji Z., Revathi G. Comparison of Clinical Laboratory Standards Institute and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing guidelines for the interpretation of antibiotic susceptibility at a University teaching hospital in Nairobi, Kenya: a cross-sectional study // *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2016; 15 (21). doi: 10.1186/s12941-016-0135-3.
16. Andreeva I. V., Steczyuk O. U. New probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12 in clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya ximioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21 (2): 92–99 (In Russ.).
17. Taxaviev I. G., Alimov A. M. Study of the growth of microorganisms of the genus streptococcus on various nutrient media. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N. E. Bauman = Scientific Notes of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N. E. Bauman*. 2018; 234 (2): 190–195 (In Russ.).
18. Fedorova O. V., Ponkratova S. A., Valeeva R. T., Islamgulov I. R. Nutrient media in the production of medical and veterinary drugs. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta = Herald of Kazan Technological University*. 2017; 20 (4): 130–133 (In Russ.).
19. Dzhafarov E. M., E'disherashvili U. B., Musaev M. G., Stomatov D. V., Dolgalev A. A., Burlakova L. A., Shul'ga G. S., Yusupov X. R. Prospects for the application of probiotics based on *S. salivarius* in dentistry. Literature review. *Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia*. 2021; 6 (81): 4–7 (In Russ.).

### **Информация об авторах**

**Д. С. Пантелеев**, ординатор кафедры ортопедической стоматологии, Пермский государственный медицинский университет, Пермь, Россия, ORCID: 0009-0003-3796-4065, e-mail: panteleevlavl@gmail.com;

**А. П. Годовалов**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, Пермский государственный медицинский университет, Пермь, Россия, ORCID: 0000-0002-5112-2003, e-mail: agodovalov@gmail.com;

**М. В. Яковлев**, кандидат медицинских наук, врач стоматолог ортопед, государственная стоматологическая поликлиника № 1, Пермь, Россия, ORCID: 0000-0002-2895-387X, e-mail: mikhailyak@mail.ru.

### **Information about the authors**

**D. S. Pantelev**, Resident of the Department, E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia, ORCID: 0009-0003-3796-4065, e-mail: pantelevlvlvl@gmail.com.

**A. P. Godovalov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Perm, Russia, ORCID: 0000-0002-5112-2003, e-mail: agodovalov@gmail.com;

**M. V. Yakovlev**, Cand. Sci. (Med.), Orthopaedic Dentist, State Dental Polyclinic No. 1, Perm, Russia, ORCID: 0000-0002-2895-387X, e-mail: mikhailyak@mail.ru.

---

Статья поступила в редакцию 07.04.2025; одобрена после рецензирования 16.10.2025; принята к публикации 17.11.2025.

The article was submitted 07.04.2025; approved after reviewing 16.10.2025; accepted for publication 17.11.2025.

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Научная статья

УДК 614.3:614.4:616.9:616.9-036.2

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-93-107>

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

### **СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

**Артём Михайлович Морозов, Алексей Николаевич Сергеев,  
Юлия Вячеславовна Червинец, Екатерина Сергеевна Петрухина**  
Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

**Аннотация.** Целью настоящего исследования было изучение современного состояния проблемы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Был проведен анализ современных отечественных и зарубежных литературных источников по данной теме. Понимание взаимосвязей между медицинскими учреждениями и видом инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, ее этиологией, эпидемиологией, а также факторами риска развития позволяет найти более эффективные пути профилактики и контроля инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Оценка факторов риска позволяет оптимизировать подбор медицинских процедур, их экспозицию, частоту лабораторных диагностических исследований, схем антибактериальной терапии, как в индивидуальном порядке, так и для групп пациентов. В настоящее время необходимо разрабатывать и применять новые решения для контроля инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, что поможет сократить длительное пребывание в стационаре и количество очных амбулаторных посещений. Одним из направлений повышения эффективности профилактики и лечения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, является постоянный микробиологический мониторинг, направленный на выявление госпитальных штаммов возбудителей и оценку их чувствительности к антибактериальным препаратам.

**Ключевые слова:** инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, катетеры, инфекции кровотока, пневмония, искусственная вентиляция легких, хирургия, раневая инфекция

**Для цитирования:** Морозов А. М., Сергеев А. Н., Червинец Ю. В., Петрухина Е. С. Современное состояние проблемы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 4. С. 93–107. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-93-107>.

## TO HELP THE PRACTICAL PHYSICIAN

Review article

### **CURRENT STATUS OF THE PROBLEM OF HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS**

**Artem M. Morozov, Alexey N. Sergeev,  
Julia V. Chervinets, Ekaterina S. Petrukhina**  
Tver State Medical University, Tver, Russia

**Abstract.** The aim of this study was to examine the current state of healthcare-associated infections. A review of current domestic and international literature on this topic was conducted. Understanding the relationships between healthcare institutions and the type of healthcare-associated infection, its etiology, epidemiology, and risk factors enables the identification of more effective ways to prevent and control healthcare-associated infections. Assessing risk factors allows for the optimization of the selection of medical procedures, their exposure, the frequency of laboratory diagnostic tests, and antibacterial therapy regimens, both individually and for groups of patients. Currently, it is necessary to develop and implement new solutions for the control of healthcare-associated infections, which will help reduce the length of hospital stays and the number of in-person outpatient visits. One approach to improving the effectiveness of healthcare-associated infection prevention and treatment is continuous microbiological monitoring aimed at identifying hospital strains of pathogens and assessing their susceptibility to antibacterial drugs.

**Key words:** healthcare-associated infections, catheters, bloodstream infections, pneumonia, artificial ventilation of the lungs, surgery, wound infection

**For citation:** Morozov A. M., Sergeev A. N., Chervinets J. V., Petrukhina E. S. Current status of the problem of healthcare-associated infections. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (4): 93–107. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-93-107> (In Russ.).

**Введение.** Инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи (ИСМП), подвержены от 7 до 10 % пациентов, что делает данную проблему актуальной в области современной медицины [1–3]. В 2022 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) опубликовала статистические данные, в которых сообщалось, что от 7 до 15 % пациентов в больницах, оказывающих неотложную помощь, по всему миру инфицируются как минимум одной ИСМП за период госпитализации [2].

Распространенность ИСМП в мире переменна и зависит от возможностей контроля инфекции и качества осуществления мер профилактики в конкретной стране, например, в странах с высоким уровнем дохода встречаемость ИСМП составляет около 7,5 %. В странах с низким и средним уровнем дохода распространенность варьируется от 5,7 до 19,2 % [4].

Более 140 000 летальных исходов в год во всем мире ассоциируются с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи [1, 5]. Согласно отчету ВОЗ, 37 000 смертей в год в Европе и 99 000 смертей в год в США случаются по причине заболеваемости ИСМП [2]. В исследовании Р. Н. Vjark и соавт. приводятся данные о том, что 11,4 % всех смертей могут быть связаны с нежелательными явлениями, и что инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, составляют примерно 84% из них, что составляет 9,6 % от всех летальных случаев [6].

ИСМП связаны с повышенной заболеваемостью, смертностью, более длительным выздоровлением пациентов, дополнительными затратами на лечение и снижением качества жизни пациентов. Помимо этого, ИСМП способствуют эмоциональному стрессу и функциональным нарушениям у пациентов и в некоторых случаях могут привести к инвалидности, ухудшают состояние пациентов и продлевают время пребывания в стационаре [4, 7, 8].

Инфекции области хирургического вмешательства считаются самыми дорогостоящими внутрибольничными инфекциями и приводят к дополнительным срокам госпитализации и значительным расходам на здравоохранение по данным немецких исследователей. В США затраты на лечение инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) варьируются от 10 443 до 25 546 долл. За инфекцию, от 3 до 10 млрд долл. ежегодно [7, 9]. Общие ежегодные глобальные затраты на пять наиболее распространенных типов ИСМП оцениваются в 8,3–11,5 млрд долл. [5]. Согласно исследованию М. Barrés-Carsí и соавт., стоимость лечения у пациентов с данной патологией была примерно в 6,5 раз выше, чем у пациентов без последней [10]. F. W. Brennfleck и соавт. выявили дополнительные расходы в размере 5676 евро на каждый случай ИСМП [8]. Финансовое бремя связано с увеличением количества дней госпитализации, использования антибиотиков и повышением стоимости лечения [1], важно учитывать, что анализ затрат зависит от системы здравоохранения и специализации больницы [8].

Возникновение ИСМП является результатом сложного взаимодействия факторов патогенности (вирулентность, устойчивость к антибиотикам), факторов хозяина (возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), питание, иммуносупрессия, социальный статус, вредные привычки, сопутствующая патология, травмы, перенесенные хирургические операции, включая трансплантацию, очаги хронической инфекции, тяжесть заболевания, антибиотикотерапия в прошлом, а также искусственная вентиляция легких (ИВЛ), наличие несъемных имплантов и протезов, путешествия), факторов лечения (инвазивные устройства, антибиотикотерапия), процессов здравоохранения (укомплектованность средним медперсоналом, его квалификация, нагрузка и условия труда, количество коек в палате, меры профилактики) и климатических условий. Большая часть инфекций имеет эндогенное происхождение, однако имеет место быть и экзогенный путь инфицирования [1, 4, 11–15].

**Цель исследования.** Проанализировать современное состояние проблемы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

**Материалы и методы.** В ходе настоящего исследования был проведен обзор отечественных и зарубежных литературных источников по проблеме инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, определение ведущих этиологических факторов, эпидемиологического состояния проблемы и основных факторов риска. Поиск литературы осуществлялся в следующих базах данных: PubMed, eLibrary, Cyberleninka.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно классификации ИСМП подразделяется по этиологии, клинической картине и тяжести заболевания [16]. Встречаемость ИСМП в различных отделениях

в порядке убывания следующая: внутрибольничные пневмонии, послеоперационные инфекции, гнойно-септические инфекции новорожденных, инфекции послеродового периода, инфекции мочевыводящих путей, постинъекционные инфекции, острые кишечные инфекции, другие инфекционные заболевания [17, 18]. В исследовании Р. Н. Vjark и соавт. наиболее распространенными оказались пневмония и инфекции кровотока [6]. В отчете Центра по контролю и профилактике заболеваний США о прогрессе в борьбе с ИСМП сообщается о 29 669 инфекциях кровотока, связанных с центральной катетеризацией, 26 376 инфекциях мочевыводящих путей, связанных с катетерами, и 4 423 случаях, связанных с аппаратами ИВЛ по данным из более чем 3600 больниц неотложной помощи, при этом летальный исход наиболее характерен для инфекций области хирургического вмешательства, инфекций кровотока, связанных с центральной катетеризацией, и ИВЛ-ассоциированным пневмониям [2]. Однако инфекции мочевыводящих путей также имеют высокую эпидемиологическую значимость, так как вне обострения процесса у пациентов может быть бессимптомная бактериурия, что делает их активными источниками инфекции для окружающих [19].

Наиболее часто внутрибольничные инфекции (ВБИ) встречаются в отделениях интенсивной терапии (48,4 %), однако следует отметить, что многие пациенты переводятся в данное отделение из других отделений [4]. По данным Е. И. Сисина и соавт., наибольшая доля ИСМП регистрируется в амбулаторно-поликлинических организациях (12,3 %) и стационарах инфекционного и неинфекционного профиля (1,7 и 60,6 % соответственно), а также хирургических отделениях (17,8 %), в родовспомогательных учреждениях отмечалось 2,8 %, а в педиатрических – 4,7 % от всех зарегистрированных ИСМП [19].

Наиболее часто возбудителями ИСМП, а также бактериемий являются условно-патогенные микроорганизмы, которые распространены повсеместно и являются представителями микрофлоры кожных покровов, слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта [14]. S. Voidazan и соавт. сообщают о 22 выявленных патогенах, самые распространенные из которых *Clostridioides difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [4]. Сообщается также, что грамположительные бактерии чаще вызывают инфекции хирургических ран и сепсис, а грамотрицательные бактерии – инфекции дыхательных путей [4].

Также сообщается о многочисленных вспышках *Candida auris*, которая широко распространена в США, Европе, Азии и других странах [1].

Грипп (27 %) и риновирус (27 %) являются наиболее распространенными внутрибольничными респираторными вирусами. В отделениях интенсивной терапии периодически отмечают развитие диареи, вызванной *Clostridium difficile* с частотой от 2 до 11 % [1]. *Pseudomonas aeruginosa*, по данным Д. Ю. Перфильевой и соавт., выявляется в 9 % случаев ИСМП и поражает в основном реанимационных пациентов [20]. Представители семейства Enterobacterales также становятся частой причиной ИСМП (43 %). *Proteus mirabilis* играет большую роль в этиологии хирургических инфекций [20]. Среди нозокомиальных энтеровирусных инфекций наиболее распространены вирусы вида Enterovirus B [21].

При исследовании многолетней динамики заболеваемости отмечается выраженная тенденция к снижению частоты ИСМП и отдельных ее видов, однако при этом отмечается рост распространенности резистентных штаммов [22–24]. ИСМП, причиной которых являются микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), увеличивают смертность в больницах в 2 раза. Виды Enterobacterales (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*) являются наиболее распространенными возбудителями инфекций с МЛУ [2]. В настоящее время распространенность *K. pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазы, остается все еще на высоком уровне, и данный микроорганизм встречается почти во всех европейских странах [1]. Проблема широкого распространения полирезистентных штаммов грамотрицательных бактерий является особенно актуальной для многопрофильных медицинских организаций. Ведущие возбудители бактериемии и сепсиса отличаются высокой частотой полирезистентности к антибиотикам разных классов, включая группу карбапенемов [25, 26].

**ИВЛ-ассоциированная пневмония.** Пневмония, ассоциированная с оказанием медицинской помощи, является наиболее распространенным заболеванием [1]. В реанимационных отделениях внутрибольничная пневмония часто связана с проведением искусственной вентиляции легких – ИВЛ-ассоциированная или вентиляторассоциированная пневмония (ВАП) [27].

Развитие ВАП грозит существенным увеличением продолжительности ИВЛ и госпитализации, нагрузки на медицинский персонал, значительными финансовыми расходами в области системы здравоохранения, а также высокой летальностью, достигающей 80 % [28–31]. Заболеваемость ВАП колеблется от 5 до 80 %, при этом после двух недель проведения ИВЛ частота возникновения пневмоний приближается к 80–100 % [27]. В исследовании Д. Ю. Перфильевой и соавт. в 38 % случаях

у пациентов верифицировали инфекцию нижних дыхательных путей, при этом 33 % случаев были представлены ВАП [20].

**Факторы риска.** В патогенетических механизмах развития ВАП большое значение имеют респираторно-циркуляторные эффекты ИВЛ в сочетании с нарушением механизмов санации дыхательных путей и нарушениями «внутрипросветного» гомеостаза. Непосредственно интубационная трубка оказывает повреждающее действие на слизистые оболочки дыхательных путей и может быть, как источником, так и проводником инфекции [32].

У тяжелых пациентов происходит колонизация дыхательных путей собственной грамотрицательной флорой, которая зачастую размножается в биопленке эндотрахеальной трубки и конденсируется в контурах аппарата искусственной вентиляции легких, при этом данные микроорганизмы могут повторно попадать в организм пациента во время отсасывания из эндотрахеальной трубки и замены контуров [33].

К другим факторам риска ВАП относятся сопутствующие заболевания (кома, острое повреждение легких, аспирационная колонизация желудка, неврологические заболевания и сердечно-сосудистая недостаточность) и другие причины (применение ИПП, блокаторов гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов, повторная интубация, положение головы лежа, низкое давление в манжете эндотрахеальной трубки) [33–35].

**Этиология.** В исследовании А. Л. Румянцева и соавт. основными возбудителями ВАП отмечались грамотрицательная флора: энтеробактерии, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. При этом *S. aureus* встречался относительно редко [36]. *K. pneumoniae* выделили как ведущего возбудителя пневмонии [27, 37]. О бронхопневмонии чаще всего сообщалось в отделениях интенсивной терапии, где наиболее распространенным возбудителем был *Acinetobacter baumannii* [4].

При развитии нозокомиальной пневмонии (в течение первых 4 дней госпитализации) у ранее здоровых пациентов, не принимающих антибиотики, обычно наблюдается чувствительная к антимикробным препаратам микрофлора ротоглотки, в то время как при позднем развитии (как минимум после 5 дня госпитализации) более вероятно наличие патогенов с МЛУ [35]. Микробная ассоциация является причиной ВАП приблизительно в четверти случаев [1].

**Профилактика.** Наиболее эффективными мерами профилактики внутрибольничных пневмоний является строгое соблюдение правил асептики, сокращение продолжительности ИВЛ, предупреждение колонизации ротоглотки и аспирации при ИВЛ, применение ингаляционных антибиотиков, противошоковые мероприятия, ранняя мобилизация пациента. Данные об эффективности селективной деконтаминации кишечника, пробиотиков и глюкокортикостероидов для профилактики противоречивы [38].

Одними из наиболее высокоэффективных методов профилактики ВАП считаются деконтаминация верхних дыхательных путей и санация надманжеточного (подсвязочного) пространства. Изучается применение топической мультиселективной деконтаминации верхних дыхательных путей [29, 32].

**Внутрибольничные инфекции кровотока.** Внутрибольничные инфекции кровотока (ВБИК) также являются одними из наиболее распространенных инфекций, с которыми сталкиваются пациенты в отделениях интенсивной терапии (5–7 %) [39, 40]. Они подразделяются на первичные, не связанные с инфекцией другой анатомической области, и вторичные, источниками которой чаще всего являются дыхательные и мочевыводящие пути [39].

**Факторы риска.** Наличие венозных и артериальных катетеров является воротами для проникновения микроорганизмов [4]. В крупном европейском исследовании 39,5 % внутрибольничных инфекций кровотока были связаны с центральным венозным катетером [39]. Прямая смертность от бактериемии составляет от 12 до 25 %, а средняя стоимость лечения для системы здравоохранения составляет 18 000 евро за случай, в зависимости от возбудителя [34].

**Этиология.** Этиологической причиной ранних ВБИК, возникающих в первые 7–10 дней, зачастую является микрофлора кожных покровов, что в основном связано с неправильным уходом. В более поздние сроки инфекция кровотока чаще обусловлена интравенозной колонизацией, связанной с введением инфицированного лекарственного раствора [41]. На поверхности имплантированных катетеров формируются биопленки микроорганизмов, благодаря чему повышается устойчивость бактерий к воздействию факторов окружающей среды, – они становятся менее уязвимыми к действию антисептиков и антибиотиков. За 10–14 дней около 15 % поверхности имплантированного катетера покрывается биопленками, за 30 дней – 40 %, при этом бактериальные пленки начинают формироваться внутрипросветно [41, 42].

Для постановки окончательного диагноза катетер-ассоциированной инфекции кровотока требуется микробиологическое подтверждение того, что источником бактериемии является внутрисосудистый катетер, и исключение альтернативных очагов инфекции [1]. Инфекции, связанные с внутривенными катетерами, в основном вызываются микроорганизмами, колонизирующими кожные покровы [42, 43]. В своем исследовании Debby Ben-David и соавт. отмечают, что грамотрицательные бактерии составляют около 39,0 % от числа первичных ВБИК. Грамположительные бактерии были причиной ВБИК только 26,4 % случаев. В последние годы грамотрицательные бациллы и *Candida spp.* стали основными причинами первичных внутрибольничных инфекций [39]. В другом исследовании, проведенном О. А. Орловой и соавт., наиболее часто встречались следующие группы микроорганизмов: коагулазонегативные стафилококки (80,4 %), *P. aeruginosa* (8,8 %), *S. aureus* (3,9 %), *E. faecalis* (3,9 %) [14]. Среди дрожжеподобных грибов, которых отмечают в качестве основных патогенов своей группы, выделяют *Guilliermondii* (32,55 %) и *Candida parapsilosis* (30,23 %), *C. albicans* (9,30 %) [44].

**Классификация.** Катетер-ассоциированные инфекции классифицируются не только по этиологии, но и по наличию осложнений: неосложненные – без инфекции кровотока (только локальные инфекционные осложнения) и осложненные – с инфекцией кровотока (флебит, эндокардит, остеомиелит и др.) [41].

**Профилактика.** Решение о введении венозного катетера должно приниматься на основании индивидуальной оценки факторов риска развития ВБИК, поскольку это осложнение может привести к серьезным клиническим последствиям (таким как бактериемия, сепсис и септический шок) и значительно увеличить расходы на здравоохранение [34].

**Инфекции, связанные с хирургическим вмешательством.** По данным А. Duclos и соавт., наиболее распространенными видами нежелательных явлений были осложнения, связанные с хирургическим вмешательством, которые составляют около 49,3 % [45]. На долю инфекций, связанных с хирургическим вмешательством, приходится почти 20 % повторных госпитализаций. Послеоперационные инфекции кровотока (ПИК) также являются важным и одним из распространенных видов осложнений после хирургических вмешательств [12]. Согласно исследованиям, частота ИОХВ при операциях на брюшной полости выше, чем при других видах хирургического вмешательства, они возникают у 30–40 % пациентов [7, 9]. Доля случаев инфекций хирургических ран варьируется в различных исследованиях от 8,8 до 29,0 % [4].

**Факторы риска.** Возникновению местных осложнений гнойно-воспалительного генеза способствует ряд факторов, среди которых ведущее значение имеет эндогенная микробная контаминация зоны операции, степень которой зависит от характера и объема хирургического вмешательства [5, 46, 47].

Во время длительной операции, продолжительность которой составляет более 2 ч, увеличивается скопление микроорганизмов в воздухе на 13 %, что может стать причиной развития ИОХВ [48].

Профилактическое применение местных противомикробных препаратов ограничено, что связано с резистентностью микробной флоры, развитием значительного послеоперационного воспаления, формированием биопленок микроорганизмов на имплантатах и шовных материалах и рядом других причин [49].

Одними из основных факторов развития ИОХВ являются тип операции, вид закрывающего материала и количество дней после операции. Именно поэтому на данный момент происходит активная разработка альтернативных шовных материалов, таких как нитки, обработанные антибиотиками, для снижения частоты возникновения ИОХВ [50, 51].

**Этиология.** В исследовании Б. Ю. Гумилевского и соавт. было выявлено 4 % штаммов грамположительных бактерий от общего числа микроорганизмов, и 96 % штаммов грамотрицательных бактерий от общего числа различных микроорганизмов хирургического стационара [52]. При этом из грамположительных бактерий *S. aureus* составил 60 % и *E. faecium* – 40 %. Основную массу грамотрицательных бактерий составили *K. pneumoniae* – 58 % и *P. aeruginosa* – 24 %, меньший процент составили *A. baumannii* – 9,4 % и *E. coli* – 6 %. Характерной данной микрофлоре оказалась множественная антибиотикорезистентность. Важно отметить, что среди выделенных штаммов были как бактерии чувствительные к бактериофагам (*S. aureus* – 50 %, *K. pneumoniae* – 82 %), так и имеющие резистентность к фаготерапии [52].

Несмотря на все усилия по поддержанию строгой асептической среды, раневая инфекция является одним из наиболее распространенных осложнений после оперативного вмешательства и может быть связана с расхождением швов, кровотечением, инфекцией и / или неправильной техникой проведения операции [50, 53–55].

**Классификация.** Alexander M. Bernhardt и соавт. выделяют 5 состояний в процессе развития инфекции в области хирургических ран: бессимптомное течение (без признаков инфекции, но с положительными микробиологическими тестами); нарушение местного заживления ран (сухое с локализованной эритемой или с серозными выделениями без эритемы); локальная инфекция; системная инфекция; системная инфекция с повышенной тяжестью течения; прогрессирующая системная инфекция с глубоким поражением легких и/или признаками восходящей инфекции [54].

В то же время Eckmann С. и соавт. приводят следующую классификацию инфекций кожи и мягких тканей: простые (неосложненные) и осложненные (некротические или не некротические) [16]. Простые инфекции ограничиваются кожей и поверхностными мягкими тканями и, как правило, хорошо поддаются амбулаторному лечению. Осложненные инфекции распространяются на глубокие ткани и могут быть связаны с сепсисом, а в редких случаях – с ишемическим некрозом. На примере оперативной фиксации закрытых переломов, частота развития глубокой инфекции варьируется от 1 % после переломов низкой степени тяжести до 30 % при сложных открытых переломах [8].

Существует также классификация ран по степени загрязненности: класс I – чистые раны, возникшие в стерильных условиях операционной; класс II – условно чистые раны, проникающие в полости органов в условиях операционной при отсутствии загрязнения; класс III – контаминированные раны - открытые свежие травматические раны, раны, возникшие в условиях нарушения правил асептики и антисептики во время операции, а также при выраженном попадании в рану содержимого из пищеварительного тракта; класс IV – инфицированные раны - старые травматические раны с участками нежизнеспособных тканей, раны со значительными признаками инфекции, а также раны с перфорацией внутренних органов [56].

**Профилактика.** Раневые инфекции вызываются грамположительными бактериями, колонизирующими кожные покровы, в то время как грамотрицательные инфекции встречаются значительно реже, а грибковые инфекции наблюдаются эпизодически. *S. aureus* и коагулазонегативные стафилококки являются наиболее распространенными патогенами раневых инфекций, за ними следуют *P. aeruginosa* и *S. pyogenes*. К менее распространенным бактериям относятся другие виды *Streptococcus*, грамотрицательные бактерии, такие как *Enterobacterales*, и грибковые патогены. Полимикробные инфекции могут составлять более 50 % случаев инфекций, что чаще всего связано с суперинфекцией [16].

Внутрибрюшные инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (послеоперационный и третичный перитонит), составляют до 65 % всех брюшных инфекций, наблюдаемых у пациентов в отделениях интенсивной терапии. В отличие от глобальной распространенности госпитальных инфекций, в нескольких странах за последнее десятилетие заболеваемость брюшных инфекций снизилась благодаря оптимизации процессов ухода за пациентами и техническим инновациям. Однако внутрибрюшные инфекции у пациентов отделения интенсивной терапии выдвигают на первый план в качестве проблемы развития устойчивости патогенов к антибиотикам [1]. По данным О. Н. Воробьевой и соавт., основную массу патогенов составляет грамотрицательная флора: род *Klebsiella* – 13 %, *E. coli* – 11,3 %, *P. aeruginosa* – 9,9 %; *Acinetobacter* spp. и протей – 6,5 % [57]. Энтерококки выделялись в 15,8 % случаев, в основном в составе полимикробных ассоциации микроорганизмов, а *S. aureus* в 7,6 %, чаще в монокультуре. Наибольший уровень резистентности замечается у рода *Klebsiella*. При этом *E. coli* в данном исследовании была чувствительна практически ко всем изученным антибиотикам, кроме цефтриаксона и амоксициллина (64 и 63 % резистентных штаммов соответственно). Полирезистентность к антибиотикам в исследованиях показывает *E. faecium* [57, 58].

Септический шок является одним из наиболее частых осложнений при висцеральных операциях [7]. В исследовании Brennfleck F.W. и соавт., у 13,5 % пациентов развился поверхностный, у 9 % – глубокий интраоперационный, а у 2,4 % пациентов – органный сепсис [8]. Внутрибольничный сепсис характеризуется большей летальностью, чем внебольничный. Смертность в течение 6 мес. остается высокой при септическом шоке – 60 % и тяжелом сепсисе – 36 % [59].

**Особенности ИОХВ, связанных с протезированием и имплантацией.** Не менее важное место в этиологии ИОХВ занимают операции протезирования и имплантации, число которых растет вместе с распространенностью перипротезной инфекции (ППИ) [60]. Считается, что при большинстве инфекций бактерии попадают в рану непосредственно во время операции, после чего они могут либо сразу вызывать инфекцию, либо находиться в состоянии покоя. Образование фиброзной капсулы вокруг импланта, ограничивает кровоток и, следовательно, доступ иммунной системы к области вокруг имплантата и может служить защитой для бактерий, находящихся внутри, позволяя им сохраняться и вызывать инфекцию в послеоперационном периоде. Бактерии также могут

образовывать биопленки, которые прикрепляются к поверхности импланта [11]. ППИ поражает более 2 % пациентов, перенесших артропластику, и данный риск существенно не изменяется со временем [53]. Инфекции, развивающиеся в течение 8 недель после установки протеза или импланта, классифицируются как немедленные инфекции, и возникают в результате прямого инфицирования устройства во время установки [11].

Инфекционный эндокардит после эндопротезирования суставов также остается серьезным осложнением, несмотря на значительные достижения в области периоперационной антимикробной терапии [60]. Хронический инфекционный эндокардит, вызванный вялотекущими инфекциями, поражающими область хирургического вмешательства, обычно проявляется в течение 2 лет после основной процедуры [53]. При этом смертность в стационаре составляет от 15 до 25 %, а смертность в течение 12 месяцев – около 40 %. В серии исследований было обнаружено преобладание грамположительных микроорганизмов (90 % случаев), при этом *S. aureus* был наиболее часто выделяемым микроорганизмом (34 %), из которых 33,3 % были устойчивы к метициллину. А. М. Ruiz-Beltran и соавт. обнаружили 9,6 % случаев заражения дрожжевыми грибами, 5 % грамотрицательными палочками, 4,8 % *Corynebacterium jeikeium* и 1,6 % *Lactobacillus* [61].

В трансплантологии выделяют три периода инфекций после трансплантации: первая фаза продолжительностью до 1 мес., характеризующаяся внутрибольничными и донорскими инфекциями; вторая фаза глубокой иммуносупрессии на срок до 6 мес., связанная с оппортунистическими инфекциями, и последняя фаза сниженной иммуносупрессии при внебольничных и редких инфекционных агентах [13]. Соответственно выделяют три группы инфекций, связанных с трансплантацией: ранние (до 3 мес.), поздние (3–6 мес.) и отдаленные (более 6 мес.) [62]. В трансплантологии также выделяют инфекции, передающиеся от реципиента и инфекции, передающиеся от доноров. Донорский орган может быть загрязнен в результате манипуляций с ним в период между забором и имплантацией, а также имеет место быть колонизация донора бактериями, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью. Самых реципиентов также необходимо обследовать на наличие штаммов с множественной лекарственной устойчивостью во время трансплантации, чтобы можно было адаптировать эмпирическое лечение в ранний послеоперационный период [13, 63–65].

В последние годы среди пациентов, перенесших трансплантацию, возросла распространенность штаммов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия. Совсем недавно появление устойчивых к карбапенему энтеробактерий стало серьезной проблемой общественного здравоохранения. В эпидемиологических исследованиях, оценивающих факторы риска инфекций, связанных с карбапенемрезистентными Enterobacterales, на реципиентов солидных органов, перенесших трансплантацию, приходится от 14 до 37 % наблюдаемых случаев. Смертность от резистентных к карбапенему Enterobacterales варьируется от 25 до 71 %, при этом сообщается о различиях между *K. pneumoniae* и другими Enterobacterales, а также между исследованиями, опубликованными до или после выхода на рынок новых комбинаций цефалоспоринов, таких как цефтазидим-авибактам [13, 63, 66].

**Заключение.** Внутрибольничные инфекции оказывают серьезное влияние на послеоперационный период у пациентов и повышают расходы на стационарное лечение. Понимание взаимосвязей между медицинскими учреждениями и видом инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, ее этиологией, эпидемиологией, а также факторами риска развития позволяет найти более эффективные пути профилактики и контроля инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Оценка факторов риска позволяет оптимизировать подбор медицинских процедур, их экспозицию, частоту лабораторных диагностических исследований, схем антибактериальной терапии, как в индивидуальном порядке, так и для групп пациентов. В настоящее время необходимо разрабатывать и применять новые решения для контроля инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, что поможет сократить длительное пребывание в стационаре и количество очных амбулаторных посещений. Одним из направлений повышения эффективности профилактики и лечения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, является постоянный микробиологический мониторинг, направленный на выявление госпитальных штаммов возбудителей и оценку их чувствительности к антибактериальным препаратам.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of information.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMUE. А. М. Морозов: руководство, управление проектом, подготовка первоначального проекта;

А. Н. Сергеев, Ю. В. Червинец: рецензирование и редактирование; А. М. Морозов, А. Н. Сергеев: дизайн; Петрухина Е. С.: сбор, анализ и интерпретация результатов работы.

**Authors contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMUE criteria. A. M. Morozov: leadership, project management, preparation of the initial project; A. N. Sergeev, Y. V. Chervinets: reviewing and editing; A. M. Morozov, A. N. Sergeev: design; E. S. Petrukhina: collection, analysis and interpretation of work results.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Blot S., Ruppé E., Harbarth S., Asehnoune K., Poulakou G., Luyt C.-E., Rello J., Klompas M., Depuydt P., Eckmann C., Martin-Loeches I., Povoia P., Bouadma L., Timsit J.-F., Zahar J.-R. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies // *Intensive Crit Care Nurs.* 2022. Vol. 70. P. 103227. doi: 10.1016/j.iccn.2022.103227.
2. Mazzeffi M., Galvagno S., Rock C. Prevention of Healthcare-associated Infections in Intensive Care Unit Patients // *Anesthesiology.* 2021. Vol. 135 (6). P. 1122–1131. doi: 10.1097/ALN.0000000000004017.
3. Орлова О. А., Габоян Я. С., Пивкина А. И. Стандартные операционные процедуры в работе сестринского персонала как способ профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // *Медицинский алфавит.* 2021. Т. 32. С. 48–55. doi: 10.33667/2078-5631-2021-32-48-55.
4. Voidazan S., Albu S., Toth R., Grigorescu B., Rachita A., Moldovan I. Healthcare Associated Infections-A New Pathology in Medical Practice? // *Int J Environ Res Public Health.* 2020. Vol. 17 (3). P. 760. doi: 10.3390/ijerph17030760.
5. Peters A., Schmid M. N., Parneix P., Lebowitz D., Kraker M., Sausser J., Zingg W., Pittet D. Impact of environmental hygiene interventions on healthcare-associated infections and patient colonization: a systematic review // *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022. Vol. 11 (1). P. 38. doi: 10.1186/s13756-022-01075-1.
6. Bjark P. H., Hansen E., Lingaas E. In-hospital deaths attributable to healthcare-associated infections // *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020. Vol. 140 (6). doi: 10.4045/tidsskr.19.0288.
7. Strobel R. M., Leonhardt M., Förster F., Neumann K., Lobbes L., Seifarth C., Lee L., Schineis C., Kamphues C., Weixler B., Kreis M., Lauscher J. The impact of surgical site infection-a cost analysis // *Langenbecks Arch Surg.* 2022. Vol. 407 (2). P. 819–828. doi: 10.1007/s00423-021-02346-y.
8. Brennfleck F. W., Bachmeier T., Simet W., Zeman F., Gerhard Junger H., Schlitt H., Dahlke M.-H., Brunner S. Surgical Site Infections and their economic significance in hepatopancreatobiliary surgery: A retrospective incidence, cost, and reimbursement analysis in a German centre of the highest level of care // *Int Wound J.* 2021. Vol. 18 (1). P. 17–23. doi: 10.1111/iwj.13511.
9. Baniyasi T., Hassaniyazad M., Rostam N. K. S., Shahi M., Ghazisaeedi M. Developing a mobile health application for wound telemonitoring: a pilot study on abdominal surgeries post-discharge care // *BMC Med Inform Decis Mak.* 2023. Vol. 23 (1). P. 103. doi: 10.1186/s12911-023-02199-z.
10. Barrés-Carsí M., Navarrete-Dualde J., Quintana Plaza J., Escalona E., Muehlendyck C., Galvain T., Baeza J., Balfagón A. Healthcare resource use and costs related to surgical infections of tibial fractures in a Spanish cohort // *PLoS One.* 2022. Vol. 17 (11). P. e0277482. doi: 10.1371/journal.pone.0277482.
11. Swanton A. R., Munarriz R. M., Gross M. S. Updates in penile prosthesis infections // *Asian J Androl.* 2020. Vol. 22 (1). P. 28–33. doi: 10.4103/aja.aja\_84\_19.
12. Troeman D. P. R., Hazard D., Timbermont L., Malhotra-Kumar S., Werkhoven C., Wolkewitz M., Ruzin A., Goossens H., Bonten M. J. M., Harbarth S., Sifakis F. Postoperative Staphylococcus aureus Infections in Patients With and Without Preoperative Colonization // *JAMA Netw Open.* 2023. Vol. 6 (10). P. e2339793. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.39793.
13. Pilmis B., Weiss E., Scemla A., Monnier A. L., Grossi P. A., Slavin M. A., Delden C., Lortholary O., Paugam-Burtz C., Zahar J.-R. Multidrug-resistant Enterobacterales infections in abdominal solid organ transplantation // *Clin Microbiol Infect.* 2023. Vol. 29 (1). P. 38–43. doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.005.
14. Орлова О. А., Юмцунова Н. А., Семенов Т. А., Ноздрачева А. В. Факторы риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у реципиентов костного мозга // *Анализ риска здоровью.* 2022. Т. 3. С. 126–132. doi: 10.21668/health.risk/2022.3.12.
15. Guo H., Zhang L., He H., Wang L. Risk factors for catheter-associated bloodstream infection in hemodialysis patients: A meta-analysis // *PLoS One.* 2024. Vol. 19 (3). P. e0299715. doi: 10.1371/journal.pone.0299715.
16. Eckmann C., Sunderkötter C., Becker K., Grabein B., Hagel S., Hanses F., Wichmann D., Thalhammer F. Left ventricular assist device-associated driveline infections as a specific form of complicated skin and soft tissue infection/acute bacterial skin and skin structure infection – issues and therapeutic options // *Curr Opin Infect Dis.* 2024. Vol. 37 (2). P. 95–104. doi: 10.1097/QCO.0000000000000999.

17. Орлова О. А., Юмцунова Н. А., Семененко Т. А. Новые технологии в комплексе мероприятий по неспецифической профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Гигиена и санитария. 2020. Т. 99 (10). С. 1055–1060. doi: 10.47470/0016-9900-2020-99-10-1055-1060.
18. Орлова О. А., Абрамов Ю. Е., Акимкин В. Г. Заболеваемость инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, среди родильниц и новорожденных в Российской Федерации // Медицинский алфавит. 2021. Т. 18. С. 7–11. doi: 10.33667/2078-5631-2021-18-7-11.
19. Сисин Е. И., Козлова И. И., Остапенко Н. А. Пахотина В. А., Ежова О. А. Характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в медицинских организациях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры // Научный медицинский вестник Югры. 2022. Т. 34 (4). С. 47–52. doi: 10.25017/2306-1367-2022-34-4-47-52.
20. Перфильева Д. А., Мирошниченко А. Г., Перфильев В. Ю., Бойков В. А., Барановская С. В., Бабешина М. А., Сиротина А. С. Особенности этиологической структуры возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в условиях многопрофильного стационара города Томска // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2024. Т. 12 (3). С. 377–385. doi: 10.23888/HMJ2024123377-385.
21. Алимов А. В., Игонина Е. П., Фельдблюм И. В., Чалапа В. И., Захарова Ю. А. Современное состояние проблемы энтеровирусных (неполио) инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10 (3). С. 486–496. doi: 10.15789/2220-7619-CSF-1161.
22. Лешонок А. Ю., Андреев К. А., Горбенко А. В., Локтев А. П., Федорин М. М., Николаев Н. А. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока: сущность, методы профилактики и факторы, влияющие на них // Научный вестник Омского государственного медицинского университета. 2024. Т. 2 (14). С. 77–89. doi: 10.61634/2782-3024-2024-14-77-88.
23. Садовников Е. Е., Поцелуев Н. Ю., Барбараш О.Л. Брусина Е. Б. Эпидемиологические особенности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в кардиохирургии // Фундаментальная и клиническая медицина. 2023. Т. 8 (4). С. 73–84. doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-4-73-84.
24. Музаффарова М. Ш., Патяшина М. А. Многолетние тенденции эпидемиологической ситуации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Республике Татарстан // Медицина. 2024. Т. 4 (48). С. 1–16. doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-4-1-16.
25. Котив Б. Н., Гумилевский Б. Ю., Колосовская Е. Н., Суборова Т. Н., Орлова Е. С., Иванов Ф. Ф. Динамика спектра возбудителей инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи до начала современной пандемии COVID-19 и в период перепрофилирования клинических подразделений // Неотложная хирургия им. И. И. Джанелидзе. 2021. Т. S2. С. 37–38.
26. Карноух К. И., Дроздов В. Н., Ших Е. В., Жилина С. В., Лазарева Н. Б. Этиология бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей у пациентов, госпитализированных с COVID-19: ретроспективный анализ // Вестник Российской академии медицинских наук. 2022. Т. 77 (1). С. 25–32. doi: 10.15690/vramn1552.
27. Сергеев В. И., Кудрявцева Л. Г., Лазарьков П. В. Искусственная вентиляция легких как фактор риска развития внутрибольничной пневмонии у пациентов отделения анестезиологии и реанимации кардиохирургического стационара // Анализ риска здоровью. 2022. Т. 1. С. 106–113. doi: 10.21668/health.risk/2022.1.11.
28. Рачина С. А., Федина Л. В., Алхлавов А. А., Гасанова Д. Р., Гасанова Д. Р., Зайналабидова Х. Г., Коваль А. А., Бурмистрова Е. Н., Савочкина Ю. А., Сычев И. Н., Кулешов В. Г., Ларин Е. С. Сложности выбора режима антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в ОРИТ: клинические наблюдения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024. Т. 26 (1). С. 104–112. doi: 10.36488/cmasc.2024.1.104-112.
29. Лапин К. С., Кузьков В. В., Чернова Т. В., Галкина Т. В., Киров М. Ю. Влияние закрытой санации на частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, колонизацию пациентов и контаминацию окружающей среды // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). 2020. Т. 4. С. 32–41. doi: 10.17116/anaesthesiology202004132.
30. Шапкин Ю. Г., Селиверстов П. А., Стекольников Н. Ю. Факторы риска и профилактика нозокомиальной пневмонии при политравме // Пульмонология. 2020. Т. 30 (4). С. 493–503. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-485-492.
31. Кузьменко А. В., Гяургиев Т. А., Хальченко А. Е., Воркель Я. М. Оценка эффективности эмпирической антибиотикотерапии катетер-ассоциированной инфекции в урологическом стационаре // Урологические ведомости. 2020. Т. 10 (2). С. 157–162. doi: 10.17816/uroved102157-162.
32. Лапин К. С., Фот Е. В., Кузьков В. В., Киров М. Ю. Влияние мультizonальной деконтаминации верхних дыхательных путей на частоту вентилятор-ассоциированной пневмонии: многоцентровое рандомизированное пилотное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2023. Т. 3. С. 66–81. doi: 10.21320/1818-474X-2023-3-66-81.
33. Lafuente Cabrero E., Terradas Robledo R., Civit Cuñado A., Sardelli D. G., López C. H., Formatger D. G., Perez L. L., López C. E., Moreno A. T. Risk factors of catheter-associated bloodstream infection: Systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2023. Vol. 18 (3). P. e0282290. doi: 10.1371/journal.pone.0282290.

34. Modi A. R., Kovacs C. S. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, management, and prevention // *Cleve Clin J Med*. 2020. Vol. 87 (10). P. 633–639. doi: 10.3949/ccjm.87a.19117.
35. Papazian L., Klompas M., Luyt C. E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review // *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46 (5). P. 888–906. doi: 10.1007/s00134-020-05980-0.
36. Румянцев А. Л., Рыбалко М. С., Поляков Е. А., Румянцева Е. В. Этиологические и эпидемиологические особенности вентилятор-ассоциированной пневмонии в отдельно взятой реанимации // *Тенденции развития науки и образования*. 2023. Т. 98–8. С. 128–131. doi: 10.18411/trnio-06-2023-433.
37. Пестрикова П. А., Черных П. А. *Klebsiella pneumoniae* как ведущий возбудитель вентилятор-ассоциированных пневмоний: факторы агрессии и антибиотикорезистентность // *Тенденции развития науки и образования*. 2023. Т. 103–6. С. 16–19. doi: 10.18411/trnio-11-2023-319.
38. Зинина Е. П., Царенко С. В., Логунов Д. Ю., Тухватулин А. И., Магомедов М. А., Бабаянц А. В., Аврамов А. А. Цитокиновый профиль аспирата из трахеи и бронхов и его прогностическое значение у больных нейрохирургического и неврологического профиля с вентилятор-ассоциированной пневмонией: двухцентровое обсервационное исследование // *Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера)*. 2022. Т. 4. С. 48–56. doi: 10.17116/anaesthesiology202204148.
39. Ben-David D., Vaturi A., Wulffhart L., Temkin E., Solter E., Carmeli Y., Schwaber M. J. Members of the National HA-BSI Prevention Working Group. Impact of intensified prevention measures on rates of hospital-acquired bloodstream infection in medical-surgical intensive care units, Israel, 2011 to 2019 // *Euro Surveill*. 2023. Т. 28 (25). P. 2200688. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.25.2200688.
40. Квашнина Д. В., Ковалишена О. В., Сутырина О. М., Иванов И. В., Никонов Е. Л. Фактическая эпидемиологическая эффективность оценки и совершенствования системы обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам. Неотложная медицинская помощь // *Журнал им. Н. В. Склифосовского*. 2020. Т. 9 (3). С. 427–433. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-427-433.
41. Романенко Н. А. Центральный венозный катетер в онкогематологической практике (лекция и собственные данные) // *Медицина: теория и практика*. 2024. Т. 9 (1). С. 77–92. doi: 10.56871/МТР.2024.70.59.009.
42. Литвинов В. В., Лемкина Л. М., Фрейнд Г. Г., Коробов В. П. Морфологическая характеристика экспериментальной катетер-ассоциированной инфекции на фоне иммуносупрессии и применения низкомолекулярного катионного пептида семейства лантибиотиков – варнерина // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2021. Т. 10 (4). С. 14–24. doi: 10.31088/СЕМ2021.10.4.14-24.
43. Choo Y. H., Shim Y., Kim H., Goh H. Y., Kim S. J., Kim E. J., Kang C. K., Ha E. J. Significant Reduction in External Ventricular Drain-Related Infections After Introducing a Novel Bundle Protocol: A Before and After Trial // *J Korean Med Sci*. 2023. Vol. 38 (50). P. e386. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e386.
44. Черновецкий М. А., Кондаурова С. Л. Этиологическая структура грибов, выделенных у детей с онкогематологическими заболеваниями из удаленных центральных венозных катетеров, и оценка роли грибковых патогенов в развитии катетер-ассоциированных инфекций кровотока // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2022. Т. 11 (4). С. 438–447. doi: 10.34883/PI.2022.11.4.004.
45. Duclos A., Frits M. L., Iannaccone C., Lipsitz S. R., Cooper Z., Weissman J. S., Bates D. W. Safety of inpatient care in surgical settings: cohort study // *BMJ*. 2024. Vol. 387. P. e080480. doi: 10.1136/bmj-2024-080480.
46. Lemiech-Mirowska E., Kiersnowska Z. M., Michalkiewicz M., Depta A., Marczak M. Nosocomial infections as one of the most important problems of healthcare system // *Ann Agric Environ Med*. 2021. Vol. 28 (3). P. 361–366. doi: 10.26444/aaem/122629.
47. Измайлов А. Г., Доброквашин С. В., Волков Д. Е. Профилактика инфекции области хирургического вмешательства // *Казанский медицинский журнал*. 2020. Т. 101 (6). С. 852–858. doi: 10.17816/КМЖ2020-852.
48. Морозов А. М., Жуков С. В., Беляк М. А., Стаменкович А. Б. Оценка экономических потерь вследствие развития инфекции области хирургического вмешательства // *Менеджер здравоохранения*. 2022. Т. 1. С. 54–60. doi: 10.21045/1811-0185-2022-1-54-60.
49. Сергеев А. Н., Морозов А. М., Аскеров Э. М., Сергеев Н. А., Армасов А. Р., Исаев Ю. А. Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства // *Медицинский журнал*. 2020. Т. 101 (2). С. 243–248. doi: 10.17816/КМЖ2020-243.
50. Fiani B., Cathel A., Sarhadi K. J., Cohen J., Siddiqi J. Neurosurgical Post-Operative Wound Infections: A retrospective study on surgical site infections for quality improvement // *Int Wound J*. 2020. Vol. 17 (4). P. 1039–1046. doi: 10.1111/iwj.13367.
51. Шарков С. М., Ихсанова С. Р. Использование шовного материала с триклозановым покрытием как профилактика инфекций области хирургического вмешательства (обзор литературы) // *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б. М. Костюченко*. 2021. Т. 8 (2). С. 28–32. doi: 10.25199/2408-9613-2021-8-2-28-32.
52. Гумилевский Б. Ю., Котив Б. Н., Иванов Ф. В. Инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи в хирургическом стационаре // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. Т. 16 (4). С. 19–23. doi: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-3.
53. Nelson S. B., Pinkney J. A., Chen A. F., Tande A. J. Periprosthetic Joint Infection: Current Clinical Challenges // *Clin Infect Dis*. 2023. Vol. 77 (7). P. e34–e45. doi: 10.1093/cid/ciad360.
54. Bernhardt A. M., Schlöglhofer T., Lauenroth V., Mueller F., Mueller M., Schoede A., Klopsch C. Prevention and early treatment of driveline infections in ventricular assist device patients – The DESTINE staging

- proposal and the first standard of care protocol // *J Crit Care*. 2020. Vol. 56. P. 106–112. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.12.014.
55. Akhter A. S., McGahan B. G., Close L., Dornbos D., Toop N., Thomas N. R., Christ E., Dahdaleh N. S., Grossbach A. J. Negative pressure wound therapy in spinal fusion patients // *Int Wound J*. 2021. Vol. 18 (2). P. 158–163. doi: 10.1111/iwj.13507.
56. Морозов А. М., Сергеев А. Н., Аскеров Э. М., Морозова А. Д., Рыжова Т. С., Пахомов М. А., Беляк М. А., Хорак К. И., Думанов В. Ф. Профилактика инфекции области хирургического вмешательства // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. Т. 6. С. 198. doi: 10.17513/spno.30268.
57. Воробьева О. Н., Дулепо С. А., Несвет Т. Г., Жилина Н. М. Анализ этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в хирургических стационарах // *Медицина в Кузбассе*. 2022. Т. 21 (3). С. 19–26. doi: 10.24412/2687-0053-2022-3-19-26.
58. Ma X., He Q., Chen Y., Lu Y., Zhu P., Zhang J., Chen W.-S., Zhang Y., Zhang W.-H., Zhu C., Li Q., Li Z. Antibiotic prophylaxis after 48 h postoperatively are not associated with decreased surgical site infections and other healthcare associated infections in pancreatic surgery patients: a retrospective cohort study // *Antimicrob Resist Infect Control*. 2023. Vol. 12 (1). P. 138. doi: 10.1186/s13756-023-01348-3.
59. Niederman M. S., Baron R. M., Bouadma L., Calandra T., Daneman N., DeWaele J., Kollef M. H., Lipman J., Nair G. B. Initial antimicrobial management of sepsis // *Crit Care*. 2021. Vol. 25 (1). P. 307. doi: 10.1186/s13054-021-03736-w.
60. Leta T. H., Lie S. A., Fenstad A. M., Lygre S. H. L., Lindberg-Larsen M., Pedersen A. B., W-Dahl A., Rolfson O., Bülow E., Steenbergen L. N. Periprosthetic Joint Infection After Total Knee Arthroplasty With or Without Antibiotic Bone Cement. *JAMA Netw Open*. 2024. Vol. 7 (5). P. e2412898. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.12898.
61. Ruiz-Beltran A. M., Barron-Magdaleno C., Ruiz-Beltran S. M., Sánchez-Villa J. D., Orihuela-Sandoval C., Oseguera-Moguel J., Payro-Ramírez G. Infective endocarditis: 10-year experience in a non-cardiovascular center // *Arch Cardiol Mex*. 2022. Vol. 92 (1). P. 5–10. doi: 10.24875/ACM.20000467.
62. Салимов У. П., Щерба А. Е., Руммо О. О. Бактериальные осложнения после трансплантации печени. Перспективы дальнейших исследований // *Трансплантология*. 2023. Т. 15 (2). С. 238–250. doi: 10.23873/2074-0506-2023-15-2-238-250.
63. Mansour A., Massart N., Gouin-Thibault I., Cognasse F., Anselmi A., Parasido A., Piau C., Flécher E., Verhoye J.-P., Nesseler N. Impact of Intraoperative Allogeneic Platelet Transfusion on Healthcare-Associated Infections in Cardiac Surgery: Insights From a Large Single-Center Cohort Study // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024. T. 38 (8). P. 1650–1658. doi: 10.1053/j.jvca.2024.02.031.
64. Strobel R. M., Leonhardt M., Förster F., Neumann K., Lobbes L. A., Seifarth C., Lee L. D., Schineis C. H. W., Kamphues C. The impact of surgical site infection—a cost analysis // *Langenbecks Arch Surg*. 2022. Vol. 407 (2). P. 819–828. doi: 10.1007/s00423-021-02346-y.
65. Ghamrawi S., Ren L. Editorial: Reducing healthcare-associated infections through antimicrobial materials // *Front Cell Infect Microbiol*. 2024. Vol. 14. P. 1446870. doi: 10.3389/fcimb.2024.1446870.
66. Сурсякова К. И., Сафьянова Т. В. Совершенствование профилактических мероприятий инфекций мочевыводящих путей, связанных с оказанием медицинской помощи // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023. Т. 1 (91). С. 100–102. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-100-102.

## References

- Blot S., Ruppé E., Harbarth S., Asehnoune K., Poulakou G., Luyt C.-E., Rello J., Klompas M., Depuydt P., Eckmann C., Martin-Loeches I., Povoia P., Bouadma L., Timsit J.-F., Zahar J.-R. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive Crit Care Nurs*. 2022; 70: 103227. doi: 10.1016/j.iccn.2022.103227.
- Mazzeffi M., Galvagno S., Rock C. Prevention of Healthcare-associated Infections in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology*. 2021; 135 (6): 1122–1131. doi: 10.1097/ALN.0000000000004017.
- Orlova O. A., Gaboyan Ya. S., Pivkina A. I. Standard operating procedures in the work of nursing staff as a way to prevent infections associated with medical care. *Medical Alphabet*. 2021; 32: 48–55. doi: 10.33667/2078-5631-2021-32-48-55 (In Russ.).
- Voidazan S., Albu S., Toth R., Grigorescu B., Rachita A., Moldovan I. Healthcare Associated Infections—A New Pathology in Medical Practice? *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (3): 760. doi: 10.3390/ijerph17030760.
- Peters A., Schmid M. N., Parneix P., Lebowitz D., Kraker M., Sausser J., Zingg W., Pittet D. Impact of environmental hygiene interventions on healthcare-associated infections and patient colonization: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022; 11 (1): 38. doi: 10.1186/s13756-022-01075-1.
- Bjark P. H., Hansen E., Lingaas E. In-hospital deaths attributable to healthcare-associated infections. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020; 140 (6). doi: 10.4045/tidsskr.19.0288.
- Strobel R. M., Leonhardt M., Förster F., Neumann K., Lobbes L., Seifarth C., Lee L., Schineis C., Kamphues C., Weixler B., Kreis M., Lauscher J. The impact of surgical site infection—a cost analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2022; 407 (2): 819–828. doi: 10.1007/s00423-021-02346-y.

8. Brennfleck F.W., Bachmeier T., Simet W., Zeman F., Gerhard Junger H., Schlitt H., Dahlke M.-H., Brunner S. Surgical Site Infections and their economic significance in hepatopancreatobiliary surgery: A retrospective incidence, cost, and reimbursement analysis in a German centre of the highest level of care. *Int Wound J.* 2021; 18 (1): 17–23. doi: 10.1111/iwj.13511.
9. Baniyadi T., Hassaniyazad M., Rostam N. K. S., Shahi M., Ghazisaeedi M. Developing a mobile health application for wound telemonitoring: a pilot study on abdominal surgeries post-discharge care. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2023; 23 (1): 103. doi: 10.1186/s12911-023-02199-z.
10. Barrés-Carsí M., Navarrete-Dualde J., Quintana Plaza J., Escalona E., Muehlendyck C., Galvain T., Baeza J., Balfagón A. Healthcare resource use and costs related to surgical infections of tibial fractures in a Spanish cohort. *PLoS One.* 2022; 17 (11): e0277482. doi: 10.1371/journal.pone.0277482.
11. Swanton A. R., Munarriz R. M., Gross M. S. Updates in penile prosthesis infections. *Asian J Androl.* 2020; 22 (1): 28–33. doi: 10.4103/aja.aja\_84\_19.
12. Troeman D. P. R., Hazard D., Timbermont L., Malhotra-Kumar S., Werkhoven C., Wolkewitz M., Ruzin A., Goossens H., Bonten M. J. M., Harbarth S., Sifakis F. Postoperative Staphylococcus aureus Infections in Patients With and Without Preoperative Colonization. *JAMA Netw Open.* 2023; 6 (10): e2339793. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.39793.
13. Pilmis B., Weiss E., Scemla A. Monnier A. L., Grossi P. A., Slavin M. A., Delden C., Lortholary O., Paugam-Burtz C., Zahar J.-R. Multidrug-resistant Enterobacterales infections in abdominal solid organ transplantation. *Clin Microbiol Infect.* 2023; 29 (1): 38–43. doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.005.
14. Orlova O. A., Yumtsunova N. A., Semenenko T. A., Nozdracheva A. V. Risk factors for medical care-related infections in bone marrow recipients. *Health risk analysis.* 2022; 3: 126–132. doi: 10.21668/health.risk/2022.3.12 (In Russ.).
15. Guo H., Zhang L., He H., Wang L. Risk factors for catheter-associated bloodstream infection in hemodialysis patients: A meta-analysis. *PLoS One.* 2024; 19 (3): e0299715. doi: 10.1371/journal.pone.0299715.
16. Eckmann C., Sunderkötter C., Becker K., Grabein B., Hagel S., Hanses F., Wichmann D., Thalhammer F. Left ventricular assist device-associated driveline infections as a specific form of complicated skin and soft tissue infection/acute bacterial skin and skin structure infection – issues and therapeutic options. *Curr Opin Infect Dis.* 2024; 37 (2): 95–104. doi: 10.1097/QCO.0000000000000999.
17. Orlova O. A., Yumtsunova N. A., Semenenko T. A. New technologies in the complex of measures for non-specific prevention of infections related to medical care. *Hygiene and sanitation.* 2020; 99 (10): 1055–1060. doi: 10.47470/0016-9900-2020-99-10-1055-1060.
18. Orlova O. A., Abramov Yu. E., Akimkin V. G. Incidence of infections related to medical care among maternity hospitals and newborns in the Russian Federation. *Medical Alphabet.* 2021; 18: 7–11. doi: 10.33667/2078-5631-2021-18-7-11 (In Russ.).
19. Sisin E. I., Kozlova I. I., Ostapenko N. A., Pakhotina V. A., Ezhova O. A. Characteristics of infections related to the provision of medical care in medical organizations of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra. *Scientific medical Bulletin of Ugra.* 2022; 34 (4): 47–52. doi: 10.25017/2306-1367-2022-34-4-47-52 (In Russ.).
20. Perfilyeva D. A., Miroshnichenko A. G., Perfilyev V. Yu., Boykov V. A., Baranovskaya S. V., Babeshina M. A., Sirotnina A. S. Features of the etiological structure of pathogens of infections associated with the provision of medical care in a multidisciplinary hospital in Tomsk. *The science of the young (Eruditio Juvenium).* 2024; 12 (3): 377–385. doi: 10.23888/HMJ2024123377-385 (In Russ.).
21. Alimov A. V., Igonina E. P., Feldblyum I. V., Chalapa V. I., Zakharova Yu. A. The current state of the problem of enterovirus (non-polio) infections associated with medical care. *Infection and immunity.* 2020; 10 (3): 486–496. doi: 10.15789/2220-7619-CSF-1161 (In Russ.).
22. Leshonok A. Yu., Andreev K. A., Gorbenko A. V., Loktev A. P., Fedorin M. M., Nikolaev N. A. Catheter-associated bloodstream infections: the essence, methods of prevention and factors affecting them. *Scientific Bulletin of Omsk State Medical University.* 2024; 2 (14): 77–89. doi: 10.61634/2782-3024-2024-14-77-88 (In Russ.).
23. Sadovnikov E. E., Potseluev N. Yu., Barbarash O. L., Brusina E. B. Epidemiological features of infections associated with medical care in cardiac surgery. *Fundamental and clinical medicine.* 2023; 8 (4): 73–84. doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-4-73-84 (In Russ.).
24. Muzaffarova M. Sh., Patyashina M. A. Long-term trends in the epidemiological situation of infections related to medical care in the Republic of Tatarstan. *Medicine.* 2024; 4 (48): 1–16. doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-4-1-16 (In Russ.).
25. Kotiv B. N., Gumilevsky B. Yu., Kolosovskaya E. N., Suborova T. N., Orlova E. S., Ivanov F. F. Dynamics of the spectrum of pathogens of infection associated with medical care before the outbreak of the modern COVID-19 pandemic and during the period of conversion of clinical units. *I. I. Dzhanelidze Emergency Surgery Journal.* 2021; S2: 37–38 (In Russ.).
26. Karnoukh K. I., Drozdov V. N., Shikh E. V., Zhilina S. V., Lazareva N. B. Etiology of bacterial infections associated with medical care and antibiotic resistance of the main pathogens in patients hospitalized with COVID-19: a retrospective analysis. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022; 77 (1): 25–32. doi: 10.15690/vramn1552 (in Russ.).

27. Sergevnin V. I., Kudryavtseva L. G., Lazarkov P. V. Artificial lung ventilation as a risk factor for nosocomial pneumonia in patients of the Department of anesthesiology and intensive care of a cardiac surgical hospital. *Health risk analysis*. 2022; 1: 106–113. doi: 10.21668/health.risk/2022.1.11 (In Russ.).
28. Rachina S. A., Fedina L. V., Alkhlayov A. A., Gasanova D. R., Gasanova D. R., Zainalabidova H. G., Koval A. A., Burmistrova E. N., Savochkina Yu. A., Sychev I. N., Kuleshov V. G., Larin E. S. Difficulties in choosing an antibacterial therapy regimen for nosocomial pneumonia in the ICU: clinical observations. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2024; 26 (1): 104–112. doi: 10.36488/cmacc.2024.1.104-112 (In Russ.).
29. Lapin K. S., Kuzkov V. V., Chernova T. V., Galkina T. V., Kirov M. Yu. The effect of closed sanitation on the incidence of ventilator-associated pneumonia, colonization of patients and environmental contamination. *Anesthesiology and Intensive Care (Media Sphere)*. 2020; 4: 32–41. doi: 10.17116/anaesthesiology202004132 (In Russ.).
30. Shapkin Yu. G., Seliverstov P. A., Stekolnikov N. Yu. Risk factors and prevention of nosocomial pneumonia in polytrauma. *Pulmonology*. 2020; 30 (4): 493–503. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-485-492 (In Russ.).
31. Kuzmenko A. V., Gyaurgiev T. A., Khalchenko A. E., Vorkel Ya. M. Evaluation of the effectiveness of empirical antibiotic therapy for catheter-associated infection in a urological hospital. *Urological reports*. 2020; 10 (2): 157–162. doi: 10.17816/uroved102157-162 (In Russ.).
32. Lapin K. S., Fot E. V., Kuzkov V. V., Kirov M. Yu. The effect of multizonal decontamination of the upper respiratory tract on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a multicenter randomized pilot study. *Bulletin of intensive care named after A.I. Saltanov*. 2023; 3: 66–81. doi: 10.21320/1818-474X-2023-3-66-81 (In Russ.).
33. Lafuente Cabrero E., Terradas Robledo R., Civit Cuñado A., Sardelli D. G., López C. H., Formatger D. G., Perez L. L., López C. E., Moreno A. T. Risk factors of catheter-associated bloodstream infection: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023; 18 (3): e0282290. doi: 10.1371/journal.pone.0282290.
34. Modi A. R., Kovacs C. S. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, management, and prevention. *Cleve Clin J Med*. 2020; 87 (10): 633–639. doi: 10.3949/ccjm.87a.19117.
35. Papazian L., Klompas M., Luyt C. E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (5): 888–906. doi: 10.1007/s00134-020-05980-0.
36. Rumyantsev A. L., Rybalko M. S., Polyakov E. A., Rumyantseva E. V. Etiological and epidemiological features of ventilator-associated pneumonia in a single intensive care unit. *Trends in the development of science and education*. 2023; 98-8: 128–131. doi: 10.18411/trnio-06-2023-433 (In Russ.).
37. Pestrikova P. A., Chernykh P. A. Klebsiella pneumoniae as the leading causative agent of ventilator-associated pneumonia: aggression factors and antibiotic resistance. *Trends in the development of science and education*. 2023; 103-6: 16–19. doi: 10.18411/trnio-11-2023-319 (In Russ.).
38. Zinina E. P., Tsarenko S. V., Logunov D. Yu., Tukhvatulin A. I., Magomedov M. A., Babayants A. V., Avramov A. A. Cytokine profile of tracheal and bronchial aspirate and its prognostic value in neurosurgical and neurological patients with ventilator-associated pneumonia: a two-center observational study. *Anesthesiology and Intensive Care (Media Sphere)*. 2022; 4: 48–56. doi: 10.17116/anaesthesiology202204148 (In Russ.).
39. Ben-David D., Vaturi A., Wulffhart L., Temkin E., Solter E., Carmeli Y., Schwaber M. J. National HA-BSI Prevention Working Group; Members of the National HA-BSI Prevention Working Group. Impact of intensified prevention measures on rates of hospital-acquired bloodstream infection in medical-surgical intensive care units, Israel, 2011 to 2019. *Euro Surveill*. 2023; 28 (25): 2200688. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.25.2200688.
40. Kvashnina D. V., Kovalishena O. V., Sutyryna O. M., Ivanov I. V., Nikonov E. L. The actual epidemiological effectiveness of assessing and improving the system for ensuring epidemiological safety of medical care for catheterized patients. *Emergency medical care. N.V. Sklifosovsky Magazine*. 2020; 9 (3): 427–433. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-427-433 (In Russ.).
41. Romanenko N. A. Central venous catheter in hematology practice (lecture and own data). *Medicine: theory and practice*. 2024; 9 (1): 77–92. doi: 10.56871/MTP.2024.70.59.009 (In Russ.).
42. Litvinov V. V., Lemkina L. M., Freund G. G., Korobov V. P. Morphological characteristics of experimental catheter-associated infection on the background of immunosuppression and the use of a low-molecular-weight cationic peptide family lantibiotics – varnerin. *Clinical and experimental morphology*. 2021; 10 (4): 14–24. doi: 10.31088/CEM2021.10.4.14-24 (In Russ.).
43. Choo Y. H., Shim Y., Kim H., Goh H. Y., Kim S. J., Kim E. J., Kang C. K., Ha E. J. Significant Reduction in External Ventricular Drain-Related Infections After Introducing a Novel Bundle Protocol: A Before and After Trial. *J Korean Med Sci*. 2023; 38 (50): e386. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e386.
44. Chernovetskiy M. A., Kondaurova S. L. Etiological structure of fungi isolated from children with oncohematological diseases from removed central venous catheters and assessment of the role of fungal pathogens in the development of catheter-associated bloodstream infections. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe*. 2022; 11 (4): 438–447. doi: 10.34883/PI.2022.11.4.004 (In Russ.).
45. Duclos A., Frits M. L., Iannaccone C., Lipsitz S. R., Cooper Z., Weissman J. S., Bates D. W. Safety of inpatient care in surgical settings: cohort study. *BMJ*. 2024; 387: e080480. doi: 10.1136/bmj-2024-080480.

46. Lemiech-Mirowska E., Kiersnowska Z. M., Michalkiewicz M., Depta A., Marczak M. Nosocomial infections as one of the most important problems of healthcare system. *Ann Agric Environ Med.* 2021; 28 (3): 361–366. doi: 10.26444/aaem/122629.
47. Izmailov A. G., Dobrokvashin S. V., Volkov D. E. Prevention of infection in the surgical area. *Kazan Medical Journal.* 2020; 101 (6): 852–858. doi: 10.17816/KMJ2020-852 (In Russ.).
48. Morozov A. M., Zhukov S. V., Belyak M. A., Stamenkovich A. B. Assessment of economic losses due to the development of infection in the surgical area. *The health care manager.* 2022; 1: 54–60. doi: 10.21045/1811-0185-2022-1-54-60 (In Russ.).
49. Sergeev A. N., Morozov A. M., Askerov E. M., Sergeev N. A., Armasov A. R., Isaev Yu. A. Methods of local antimicrobial prevention of infection in the surgical area. *medical journal.* 2020; 101 (2): 243–248. doi: 10.17816/KMJ2020-243 (In Russ.).
50. Fiani B., Cathel A., Sarhadi K. J., Cohen J., Siddiqi J. Neurosurgical Post-Operative Wound Infections: A retrospective study on surgical site infections for quality improvement. *Int Wound J.* 2020; 17 (4): 1039–1046. doi: 10.1111/iwj.13367.
51. Sharkov S. M., Ihsanova S. R. The use of triclosan-coated suture as a preventive measure for infections in the surgical area (literature review). *Wounds and wound infections. The journal named after prof. B. M. Kostyuchenka.* 2021; 8 (2): 28–32. doi: 10.25199/2408-9613-2021-8-2-28-32 (In Russ.).
52. Gumilyevsky B. Yu., Kotiv B. N., Ivanov F. V. Infection associated with medical care in a surgical hospital. *Bulletin of new Medical Technologies. Electronic edition.* 2022; 16 (4): 19–23. doi: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-3 (In Russ.).
53. Nelson S. B., Pinkney J. A., Chen A. F., Tande A. J. Periprosthetic Joint Infection: Current Clinical Challenges. *Clin Infect Dis.* 2023; 77 (7): e34–e45. doi: 10.1093/cid/ciad360.
54. Bernhardt A. M., Schlöglhofer T., Lauenroth V. Mueller F., Mueller M., Schoede A., Klopsch C. Driveline Expert STagINg and carE DESTINE study group, a Ventricular Assist Device Driveline Infection Study Group. Prevention and early treatment of driveline infections in ventricular assist device patients – The DESTINE staging proposal and the first standard of care protocol. *J Crit Care.* 2020; 56: 106–112. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.12.014.
55. Akhter A. S., McGahan B. G., Close L. Dornbos D., Toop N., Thomas N. R., Christ E., Dahdaleh N. S., Grossbach A. J. Negative pressure wound therapy in spinal fusion patients. *Int Wound J.* 2021; 18 (2): 158–163. doi: 10.1111/iwj.13507.
56. Morozov A. M., Sergeev A. N., Askerov E. M. Morozova A. D., Ryzhova T. S., Pakhomov M. A., Belyak M. A., Khorak K. I., Dumanov V. F. Prevention of infection in the surgical area. *Modern problems of science and education.* 2020; 6: 198. doi: 10.17513/spno.30268 (In Russ.).
57. Vorobyova O. N., Dulepo S. A., Nesvet T. G. Zhilina N. M. Analysis of the etiological structure and sensitivity to antibiotics of infectious agents associated with medical care in surgical hospitals. *Medicine in Kuzbass.* 2022; 21 (3): 19-26. Doi: 10.24412/2687-0053-2022-3-19-26 (In Russ.).
58. Ma X., He Q., Chen Y. Lu Y., Zhu P., Zhang J., Chen W.-S., Zhang Y., Zhang W.-H., Zhu C., Li Q., Li Z. Antibiotic prophylaxis after 48 h postoperatively are not associated with decreased surgical site infections and other healthcare associated infections in pancreatic surgery patients: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2023; 12 (1): 138. doi: 10.1186/s13756-023-01348-3.
59. Niederman M. S., Baron R. M., Bouadma L., Calandra T., Daneman N., DeWaele J., Kollef M. H., Lipman J., Nair G. B. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care.* 2021; 25 (1): 307. doi: 10.1186/s13054-021-03736-w.
60. Leta T. H., Lie S.A., Fenstad A.M. Lygre S. H. L., Lindberg-Larsen M., Pedersen A. B., W-Dahl A., Rolfson O., Bülow E., Steenbergen L. N. Periprosthetic Joint Infection After Total Knee Arthroplasty With or Without Antibiotic Bone Cement. *JAMA Netw Open.* 2024; 7 (5): e2412898. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.12898.
61. Ruiz-Beltran A. M., Barron-Magdalenó C., Ruiz-Beltran S. M., Sánchez-Villa J. D., Orihuela-Sandoval C., Oseguera-Moguel J., Payro-Ramírez G. Infective endocarditis: 10-year experience in a non-cardiovascular center. *Arch Cardiol Mex.* 2022; 92 (1): 5–10. doi: 10.24875/ACM.20000467.
62. Salimov U. R., Shcherba A. E., Rummo O. O. Bacterial complications after liver transplantation. Prospects for further research. *Transplantation.* 2023; 15 (2): 238–250. doi: 10.23873/2074-0506-2023-15-2-238-250 (In Russ.).
63. Mansour A., Massart N., Gouin-Thibault I., Cognasse F., Anselmi A., Parasido A., Piau C., Flécher E., Verhoye J.-P., Nessler N. Impact of Intraoperative Allogeneic Platelet Transfusion on Healthcare-Associated Infections in Cardiac Surgery: Insights From a Large Single-Center Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2024; 38 (8): 1650–1658. doi: 10.1053/j.jvca.2024.02.031.
64. Strobel R. M., Leonhardt M., Förster F. Neumann K., Lobbes L. A., Seifarth C., Lee L. D., Schineis C. H. W., Kamphues C. The impact of surgical site infection—a cost analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2022; 407 (2): 819–828. doi: 10.1007/s00423-021-02346-y.
65. Ghamrawi S., Ren L. Editorial: Reducing healthcare-associated infections through antimicrobial materials. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024; 14:1446870. doi: 10.3389/fcimb.2024.1446870.
66. Sursyakova K. I., Safyanova T. V. Improvement of preventive measures for urinary tract infections related to medical care. *Pacific Medical Journal.* 2023; 1 (91): 100–102. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-100-102 (In Russ.).

### **Информация об авторах**

**А. М. Морозов**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0003-4213-5379, e-mail: ammorozovv@gmail.com;

**А. Н. Сергеев**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей хирургии, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0002-9657-8063, e-mail: dr.nikolaevich@mail.ru;

**Ю. В. Червинец**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0001-9209-7839, e-mail: julia\_chervinets@mail.ru;

**Е. С. Петрухина**, студент, Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия, ORCID: 0000-0002-9358-4433, e-mail: oranriley@mail.ru.

### **Information about the authors**

**A. M. Morozov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0003-4213-5379, e-mail: ammorozovv@gmail.com;

**A. N. Sergeev**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0002-9657-8063, e-mail: dr.nikolaevich@mail.ru;

**Y. V. Chervinets**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0001-9209-7839, e-mail: julia\_chervinets@mail.ru;

**E. S. Petrukhina**, student, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0002-9358-4433, e-mail: oranriley@mail.ru.

---

Статья поступила в редакцию 02.03.2025; одобрена после рецензирования 14.11.2025; принята к публикации 01.12.2025.

The article was submitted 02.03.2025; approved after reviewing 14.11.2025; accepted for publication 01.12.2025.

## НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.248-036.17-053.6

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-108-115>

### **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПОДРОСТКА**

**Наталья Анатольевна Ильенкова<sup>1</sup>, Диана Фикретовна Сергиенко<sup>2</sup>,  
Наталья Сергеевна Конуркина<sup>1,3</sup>, Данил Евгеньевич Федорко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

<sup>2</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>3</sup>Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия

**Аннотация.** Бронхиальная астма – одно из наиболее распространенных заболеваний у детей (в Российской Федерации распространенность среди детей и подростков составляет около 10 %). Сегодня в терапии тяжелой бронхиальной астмы важен тщательный анализ факторов риска, определяющих прогрессирование заболевания и формирование тяжелого течения, что позволяет реализовать персонализированный подход к профилактике и лечению. Рассмотрен клинический случай тяжелого течения неконтролируемой бронхиальной астмы у 15-летней пациентки. Несмотря на многократную коррекцию базисной терапии, у подростка сохранялись частые обострения и тяжелое течение заболевания. Показан опыт применения биологической терапии и описаны связанные с ней нежелательные эффекты. Используются клинические методы, динамическая оценка лабораторных и инструментальных показателей, сопоставление клинико-лабораторного течения заболевания в динамике. Представлены данные обследования у подростка и оценка эффективности меполизумаба и дупилумаба в контексте улучшения контроля симптомов бронхиальной астмы. Рассмотренный клинический случай показывает, что неконтролируемая тяжелая бронхиальная астма с сопутствующей эозинофилией может быть успешно скорректирована с использованием биологической терапии. Полученные данные подчеркивают важность дифференциальной диагностики и индивидуального подхода к выбору биологической терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, особенно в случаях неэффективности стандартных подходов к лечению.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, биологическая терапия, подростки, меполизумаб, дупилумаб, тяжелое течение

**Для цитирования:** Ильенкова Н. А., Сергиенко Д. Ф., Конуркина Н. С., Федорко Д. Е. Клинический случай тяжелого течения бронхиальной астмы у подростка // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 4. С. 108–115. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-108-115>.

## OBSERVATION FROM PRACTICE

Original article

### **CLINICAL CASE OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN AN ADOLESCENT**

**Natalya A. Ilenkova<sup>1</sup>, Diana F. Sergienko<sup>2</sup>,  
Natalia S. Konurkina<sup>1,3</sup>, Danil E. Fedorko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>3</sup>Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia

**Abstract.** Bronchial asthma is one of the most common diseases in children (in the Russian Federation, the prevalence among children and adolescents is about 10 %). In modern management of severe bronchial asthma, a thorough analysis of risk factors that determine the progression of the disease and the formation of a severe course is

important, which allows for a personalized approach to prevention and treatment. The article presents a clinical case of an adolescent with severe uncontrolled bronchial asthma, who, despite multiple corrections of basic therapy, continued to have frequent exacerbations and a severe course of the disease. The experience of using biological therapy is shown and the adverse effects associated with it are described. Clinical methods, dynamic assessment of laboratory and instrumental parameters, comparison of the clinical and laboratory course of the disease in dynamics are used. The patient's examination data and an assessment of the effectiveness of mepolizumab and dupilumab in the context of improving the control of bronchial asthma symptoms in this adolescent are presented. A clinical case of a 15-year-old girl shows that uncontrolled severe bronchial asthma with concomitant eosinophilia can be successfully corrected using biological therapy. The data obtained emphasize the importance of differential diagnosis and an individual approach to the choice of biological therapy in patients with severe bronchial asthma, especially in cases of ineffectiveness of standard treatment approaches.

**Key words:** bronchial asthma, biological therapy, adolescents, mepolizumab, dupilumab, severe course

**For citation:** Ilenkova N. A., Sergienko D. F., Konurkina N. S., Fedorko D. E. Clinical case of severe bronchial asthma in an adolescent. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (4): 108–115. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-108-115> (In Russ.)

**Введение.** Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся респираторными симптомами (свистящие хрипы, одышка, ощущение заложенности в груди, кашель), которые варьируют по времени и интенсивности и сочетаются с вариабельной бронхиальной обструкцией [1, 2]. БА является одним из наиболее распространенных хронических бронхолегочных заболеваний у детей; в Российской Федерации ее распространенность среди детей и подростков достигает ~10 % [1]. Сегодня в терапии тяжелой бронхиальной астмы важен тщательный анализ факторов риска, определяющих прогрессирование заболевания и формирование тяжелого течения, что позволяет реализовать персонализированный подход к профилактике и лечению. Особого внимания заслуживают пациенты с неконтролируемым течением БА ввиду высокого риска развития тяжелых форм заболевания.

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) – это БА, для достижения контроля над которой требуется терапия, соответствующая 5-й ступени по GINA (Global Initiative for Asthma, 2024) и при снижении объема этой терапии симптомы неизбежно обостряются, либо астма остается неконтролируемой, несмотря на такую терапию [1]. Контролируемая ТБА может ухудшиться при снижении высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) или при отмене системных глюкокортикостероидов (сГКС) и биологических препаратов. Неконтролируемая БА характеризуется наличием хотя бы одного из следующих признаков: плохой контроль симптомов по Asthma Control Questionnaire с результатом > 1,5; Asthma Control Test < 20; отсутствие контроля по критериям GINA; частые тяжелые обострения (два и более курса системных глюкокортикостероидов продолжительностью более 3 дней в течение предыдущего года); серьезные обострения (одна и более госпитализаций, пребывание в отделении интенсивной терапии или эпизод искусственной вентиляции легких за последний год); либо стойкое ограничение бронхиальной проходимости с объемом форсированного выдоха (ОФВ1) < 80 % от должного при снижении отношения ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [1–3]. Лечение ТБА соответствует 5-й ступени по GINA 2024 и включает в себя максимальную базисную терапию: высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в комбинации с длительно действующим β2-агонистом (бета2-агонистом), добавление длительно действующих антихолинэргических препаратов (Тиотропия бромид) – («Спирива Респимат», «Берингер Ингельхайм Фарма», Германия), и оценку фенотипа для подбора биологической терапии. Биологическая терапия (например, Дупилумаб («Дупиксент», «Sanofi Genzyme», Франция), Меполизумаб («Нукала», «GlaxoSmithKline», Великобритания) и является ключевым методом лечения ТБА, однако ее применение требует тщательного мониторинга эффективности и возможных нежелательных реакций.

**Цель:** описать клинический случай тяжелого течения бронхиальной астмы у 15-летней пациентки.

**Материалы и методы исследования:** клинические, динамическая оценка лабораторных и инструментальных исследований, а также сопоставление клинико-лабораторного течения заболевания в динамике.

**Описание клинического случая.** Пациентка, 14 лет, поступила в июне 2022 г. в пульмонологическое отделение многопрофильного стационара г. Красноярск с жалобами на приступ удушья, не купирующийся бронхолитической терапией в амбулаторных условиях, ощущение нехватки воздуха, одышку, затрудненный выдох и приступообразный сухой кашель. При поступлении состояние тяжелое: выраженная бронхиальная обструкция, участки «немого» легкого. Отмечались симптомы

интоксикации, заложенность носа; частота дыхания 27/мин, частота сердечных сокращений 115/мин. Наблюдался цианоз носогубного треугольника, сатурация кислорода снижалась до 89 %. На коже нижних конечностей – высыпания по типу васкулита, сопровождающиеся зудом.

Из анамнеза жизни: ребенок от III беременности, III срочных родов, масса при рождении 3200 г, длина 50 см, оценка по Апгар 9/9. Период новорожденности без особенностей. Физическое развитие – отставание после года жизни. Профилактические прививки проведены по возрасту в полном объеме.

Аллергологический анамнез отягощен: с дошкольного возраста – хроническая идиопатическая крапивница с обострениями ~ 1–2 раза в месяц. Лекарственная аллергия: при приеме дротаверина, анальгина, димедрола – появлялись уртикарные высыпания. При контакте с книжной пылью возникали приступы удушья. По данным аллергологического обследования, специфический иммуноглобулин E (IgE) – сенсibilизация к эпидермальным, бытовым, пыльцевым (деревья, сорные травы) и плесневым аллергенам не выявлена. Семейный анамнез: у матери – аллергический ринит при контакте с домашней пылью; у бабушки (по материнской линии) – БА.

Из анамнеза болезни: БА диагностирована в возрасте 5 лет (2013). В качестве стартовой базисной терапии назначен иГКС – Беклометазон («Беклазон ЭКО», «Teva Pharmaceutical Industries», Израиль) 500 мкг/сут. С 2017 г. отмечено утяжеление течения: обострения стали более тяжелыми и длительными (до 5 дней), требовали обращения за неотложной помощью и назначения сГКС. Госпитализаций в стационар до 2019 г. не проводилось ввиду отсутствия у пациентки полиса обязательного медицинского страхования (на тот момент не являлась гражданкой Российской Федерации).

В связи с отсутствием контроля над симптомами была проведена коррекция терапии – назначены средние дозы иГКС в сочетании с длительно действующими β2-агонистами (ДДБА). С 2020 г. приступы учащаются до ~2 раз в месяц. Амбулаторно проводились курсы ингаляционной терапии (по 7–10 дней), четырежды требовалось назначение сГКС и внутривенно (в/в) – Аминофиллин («Эуфиллин», «Дальхимфар ОАО», Россия); на фоне терапии отмечались боли в животе. За 2020 г. пациентка перенесла 6 тяжелых обострений БА. В 2021 г. – 3 тяжелых обострения (в июне, июле и декабре), потребовавшие госпитализации, в том числе астматический статус в июне 2021 г. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены множественные солидные узелковые уплотнения в обоих легких (вероятно, поствоспалительного характера) и субсегментарные пластинчатые ателектазы.

В январе 2022 г. пациентка вновь была госпитализирована по поводу астматического статуса. Через 5 ч с момента поступления на фоне сохранявшейся тяжелой бронхообструкции появились мелкоточечные геморрагические высыпания вокруг коленных и голеностопных суставов с умеренным зудом, с дальнейшим распространением сыпи на кожу конечностей, ягодиц, лица. Спустя ~3 ч сыпь стала сливной. Кожный синдром был купирован на фоне терапии Преднизолоном («Преднизолон», «Геден Рихтер-РУС АО», Румыния) в дозе ~2 мг/кг/сут.

После выписки наблюдалась низкая приверженность базисной терапии (пропуски ингаляций до 2–3 раз в неделю). Контроль над течением БА отсутствовал: сохранялись ежедневные одышки, ночные пробуждения, ограничение физической активности, неконтролируемое применение ингаляционного сальбутамола до 13 доз в сутки.

В апреле 2022 г. пациентка вновь поступила в крайне тяжелом, жизнеугрожающем состоянии с дыхательной недостаточностью II степени и признаками передозировки короткодействующих β2-агонистов. Проводилась интенсивная терапия: Будесонид (небулайзерно) 2 мг/сут, сГКС до 90 мг/сут (~3 мг/кг/сут) с постепенным снижением дозы в течение 18 дней. В период госпитализации отмечалось транзиторное повышение печеночных трансаминаз: аланинаминотрансфераза (АЛТ) до 244 Ед/л (норма <31), аспартатаминотрансфераза до 84 Ед/л (норма <31), гамма-глутамилтрансфераза до 70 Ед/л (норма <32); по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости патологии не выявлено. В мае 2022 г. на фоне поддерживающей терапии Будесонид + Формотерол («Симбикорт», «АстраЗенека АБ», Швеция) 320/9 мкг/доза (ингаляционно) и Тиотропия бромид («Спирива Респимат», «Берингер Ингельхайм Фарма», Германия) 5 мкг/доза сохранялись ежедневные эпизоды одышки и затрудненного дыхания. К лечению добавлены Преднизолон («Преднизолон», «Геден Рихтер-РУС АО», Румыния) перорально (per os) 30 мг/сут и Аминофиллин («Эуфиллин», «Дальхимфар ОАО», Россия) per os 300 мг/сут. Подробная базисная терапия представлена в таблице.

Таблица. Динамика клинико-лабораторных показателей бронхиальной астмы у пациентки на фоне базисной терапии в различные возрастные периоды  
 Table. Dynamics of clinical and laboratory parameters of bronchial asthma in patients receiving basic therapy at different age periods

Базисная терапия	Возрастной период				
	5–9 лет (2013-2017)	9–11 лет (2017-2019)	С 11 до 14 лет (2020–2022)	14 лет 2 мес. – 14 лет 6 мес. (январь– июнь 2022)	Текущее обострение (июнь 2022)
	Беклометазон 500 мкг/с	Салметерол + Флутиказон 50/250 мкг/с	Будесонид + Формотерол 320/9 мкг/с + тиотропия бромид 5 мкг/с	Будесонид + Формотерол 320/ 18 мкг/с, Тиотропия бромид 5 мг/с	Будесонид + Формотерол 320/ 18 мкг/с, Тиотропия бромид 5 мг/с
Дневные приступы, раз в мес.	2	3–4	5–6	7–10	Ежедневные одышки
Ночные приступы, раз в мес.	–	1	2	3–4	5–6
Потребность в корот- кодействующих β2- агонистах (КДБА), доз/сут	–	2–3	4–5	до 13	до 10
Потребность в сГКС	–	+	+	+	+
Общий IgE, МЕ/мл	–	–	176,2–317,1	399,61	2416
Эозинофилы, абс., тыс/мкл	–	–	0–0,42	0,17	0
ОФВ1, %	–	–	42	34	43

Учитывая тяжелое течение заболевания (частые тяжелые и жизнеугрожающие обострения) и отсутствие контроля на фоне максимального объема базисной терапии (высокие дозы ИГКС/ДДБА + длительно действующие антихолинергики + сГКС), приняли решение о назначении биологической терапии. С учетом гормонозависимого характера астмы, хронической крапивницы в анамнезе для терапии выбран препарат «Дупилумаб» («Дупиксент», «Sanofi Genzyme», Франция) – моноклональное антитело к рецепторам интерлейкин (IL) IL-4/IL-13.

В июле 2022 г. пациентке был проведен курс биологической терапии Дупилумабом: 3 подкожные инъекции с интервалом 1 раз в 2 недели. В течение 2–3 ч после каждой инъекции отмечалось кратковременное снижение сатурации кислорода до 91–92 % и усиление ринита; в легких выслушивались рассеянные сухие хрипы. Субъективно самочувствие при этом не ухудшалось. Все показатели стабилизировались в течение 2 сут. В последующие 2 недели после начала терапии клинических проявлений обострения (одышек) не отмечалось, необходимость в дополнительных ингаляциях КДБА отсутствовала. После курса биологической терапии проведено контрольное обследование. По данным спирографии – умеренное ограничение бронхиальной проходимости: ФЖЕЛ 107 %, ОФВ1 67 % от должного; прирост ОФВ1 после ингаляции бронходилататора +23 % (проба положительная). Согласно заключению мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки: в обоих легких определяются субплеврально расположенные солидные узелковые уплотнения с четкими ровными контурами. В общем анализе крови на фоне терапии выявлена выраженная эозинофилия с увеличением абсолютного количества эозинофилов от 1,70 до 6,66 тыс/мкл и 35,68 тыс/мкл (последовательно, через каждые 2 недели). Подробно уровень эозинофилов представлен на рисунке.

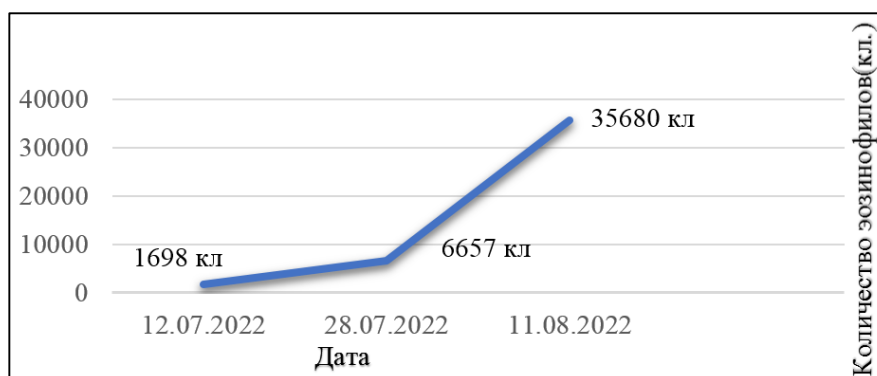


Рисунок. Уровень эозинофилов в клиническом анализе крови (абс. значение)  
Figure. Eosinophil level (abs. value)

**Обсуждение.** Полученные результаты обследования и клинические проявления (васкулитоподобная сыпь, гормонозависимое течение БА, периодически выраженные боли в животе, а также значительная эозинофилия, развившаяся в последний месяц) не соответствовали основному заболеванию. В связи с этим у пациентки с неконтролируемой ТБА и гиперэозинофилией были проведены дифференциально-диагностические мероприятия для исключения различных диагнозов, включая паразитарные инвазии (тропический легочный эозинофильный синдром), гематологические заболевания (гиперэозинофильный синдром, эозинофильный лейкоз), лимфопролиферативные патологии, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа–Стросса), первичный иммунодефицит и лекарственно-индуцированную эозинофилию (реакция на Дупилумаб).

Обсуждение паразитарных инвазий (тропический легочный эозинофильный синдром) было обусловлено тем, что пациентка имела историю поездок в страны ближнего зарубежья, что могло способствовать заражению. Тропический легочный эозинофильный синдром часто вызывается такими паразитами, как *Strongyloides stercoralis* и *Ascaris lumbricoides*. Однако отрицательные результаты серологического обследования на антитела к основным паразитам (*Ascaris*, *Toxocara* и др.) позволили исключить данное заболевание, поскольку наличие эозинофилии и легочных инфильтратов в сочетании с положительными серологическими тестами было бы более характерно для тропического легочного эозинофильного синдрома [4].

Кроме того, была проведена дифференциальная диагностика с гематологическими заболеваниями (гиперэозинофильный синдром, эозинофильный лейкоз). Гематологическое обследование показало гиперплазию эозинофильных гранулоцитов, однако отсутствие злокачественных изменений по результатам миелограммы, морфологического и иммуногистохимического исследования трепанобиоптата, а также нормальные уровни ЛДГ (лактатдегидрогеназа) позволили исключить эозинофильный лейкоз и гиперэозинофильный синдром как основные диагнозы. Важно отметить, что гиперэозинофилия может быть вторичной, связанной с другими заболеваниями или реакциями на лекарства.

Лимфопролиферативные заболевания были исключены на основании отсутствия объемных образований на компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также нормальных уровней лактатдегидрогеназы, что указывает на малую вероятность лимфопролиферативных заболеваний, таких как лимфома или хронический лимфоцитарный лейкоз. Эти выводы также подтверждаются результатами гематологического обследования [5].

Проводилась дифференциальная диагностика с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (синдром Черджа – Стросса). У пациентки наблюдались признаки, характерные для данного синдрома: эозинофилия более 38 %, транзиторные легочные инфильтраты, повторяющиеся боли в животе и васкулитоподобные высыпания на коже. Для синдрома Черджа – Стросса характерна триада патологических признаков: эозинофильная инфильтрация тканей, системный некротизирующий васкулит мелких сосудов и гранулематозное воспаление [6–8]. Однако гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки носа не выявило некрозов и признаков васкулита. Клеточный инфильтрат состоял из эозинофилов с примесью лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов, без гранулем. Доказательств указанной патологии не было получено.

Первичный иммунодефицит был исключён. В иммунологическом статусе пациентки зафиксировано снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), в основном за счёт Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>). Для исключения первичного иммунодефицита был проведён скрининг предшественников Т- и В-лимфоцитов (KREC/TREC-тест), который показал умеренное снижение показателей (KREC

406 копий/10<sup>5</sup> клеток; TREC 23 копии/10<sup>5</sup> клеток). Эти изменения иммунолог классифицировал как вторичный иммуносупрессивный эффект, возникающий после многократной терапии высокими дозами системных глюкокортикостероидов.

Также обсуждалась лекарственно-индуцированная эозинофилия, связанная с применением Дупилумаба. Учитывая отягощённый аллергологический анамнез пациентки (наличие лекарственной аллергии), эозинофилию рассматривали как нежелательную реакцию на проводимую биологическую терапию. Известно, что транзиторная эозинофилия часто наблюдается при терапии Дупилумабом. Причина временного повышения уровня эозинофилов после начала терапии этим препаратом до сих пор не ясна. Предполагается, что блокировка сигнальных путей IL-4/IL-13 приводит к снижению миграции эозинофилов в дыхательные пути, что связано с уменьшением производства эотаксинов и молекул адгезии сосудистого эндотелия. Это, в свою очередь, вызывает временный рост количества эозинофилов в циркуляции крови. В клиническом исследовании транзиторная эозинофилия наблюдалась значительно чаще у пациентов, получавших Дупилумаб, по сравнению с группой плацебо (14 против 1 %); у 13 % пациентов на фоне терапии Дупилумабом уровень эозинофилов превышал 3 000 клеток/мкл, однако к окончанию курса лечения их количество, как правило, возвращалось к исходным значениям [9].

Проведенная дифференциальная диагностика не выявила признаков паразитарных, онкогематологических, лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний. Таким образом, наиболее вероятной причиной возникновения, выраженной гиперэозинофилии у пациентки, была признана нежелательная реакция на терапию Дупилумабом. Эозинофилы являются центральными эффекторными клетками, ответственными за поражение эпителия и иммунокомпетентных клеток при астме, за счет цитотоксического действия главного основного белка, эозинофильного катионного белка и эозинофильной пероксидазы [10]. В связи с этим данный препарат был отменен.

С учетом эозинофильного фенотипа ТБА было принято решение о смене биологической терапии: пациентке начали введение анти-IL-5 антитела Меполизумаба («Нукала», «GlaxoSmithKline», Великобритания). Уже через 3 мес после начала терапии Меполизумабом (при сохранении базисной противоастматической терапии) у пациентки был достигнут устойчивый контроль симптомов заболевания, уровень эозинофилов в крови нормализовался, физическая нагрузка стала переноситься хорошо, в госпитализациях необходимости не возникало.

Полученные результаты сопоставимы с данными клинических исследований: Меполизумаб снижал частоту обострений тяжелой эозинофильной астмы на 47 %, при этом уровень эозинофилов в крови уменьшался на 80 % [11]. Терапия Меполизумабом приводила к значимому снижению числа обострений, улучшению качества жизни и функции легких [12]. Эти данные подтверждают высокую клиническую эффективность Меполизумаба у пациентов с эозинофильным фенотипом ТБА и соответствуют наблюдениям, полученным в представленном клиническом случае.

**Заключение.** В описанном случае тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма с сопутствующей гиперэозинофилией была успешно скорректирована с помощью биологической терапии – Меполизумаба («Нукала», «GlaxoSmithKline», Великобритания). При терапии Дупилумабом («Дупиксент», «Sanofi Genzyme», Франция) у пациентов с тяжелой астмой возможно транзиторное повышение уровня эозинофилов – это известное нежелательное явление данного препарата. Меполизумаб является эффективным препаратом для достижения контроля над тяжелой астмой у пациентов с эозинофильным фенотипом. Данный клинический случай подчеркивает важность дифференциальной диагностики причин эозинофилии и индивидуального подхода к выбору биологической терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, особенно в тех случаях, когда стандартные методы лечения не обеспечивают должного контроля заболевания.

**Раскрытие информации.** Авторы заявляют отсутствие видимых и возможных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Disclosure.** The authors declare the absence of visible and possible conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Вклад авторов.** Авторы сообщают о соответствии своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors report on the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список источников

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. Москва, 2024. С. 15–16.
2. Барановская Т. В., Белевский А. С., Восканян А. Г., Гаджиев К. М., Давлеталиева Н. Э., Емельянов А. В., Курбачева О. М., Княжеская Н. П., Мукатова И. Ю., Ненашева Н. М. Тяжелая бронхиальная астма – 2018. Согласительный доклад объединенной группы экспертов Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины. Москва, 2018. 25 с.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. URL: <https://ginasthma.org> (дата обращения: 01.05.2025).
4. Kumar V., Sharma A., Bansal P., Gupta A., Ranjan P., Singh A. Tropical Pulmonary Eosinophilia: A Review. URL: [https://jpp.mums.ac.ir/article\\_6603\\_3fc2cbc22ad952a17981a034fe070f15.pdf](https://jpp.mums.ac.ir/article_6603_3fc2cbc22ad952a17981a034fe070f15.pdf).
5. Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., Pileri S. A., Swerdlow S. H., Campo E., Krenacs L., Müller-Hermelink H. K., Friedberg J. W., Nakamura S., Kawamoto H., Pang J. C. N., Meyer P. R., Floyd J. A., Vardiman J. W. The World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours. 2016.
6. Lie J. T., Arend W. P., Bloch D. A., Hunder G. G., Lightfoot R. W., Masi A. T., McAdam L. P., Michel B. A., O'Duffy J. D., and the American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes // *Arthritis Rheum.* 1990. Vol. 33 (8). P. 1074–1087. doi: 10.1002/art.1780330804.
7. Churg A., G. A. W. Recent advances in the diagnosis of Churg – Strauss syndrome // *Modern Pathology.* 2001. Vol. 14 (12). P. 1284–1293. doi: 10.1038/modpathol.3880475.
8. Katzenstein A. L., Myers J. L. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg–Strauss syndrome in the lung: a review // *American Journal of Clinical Pathology.* 2000. Vol. 114 (5). P. 767–772. doi: 10.1309/F3FW-J8EB-X913-G1RJ.
9. Shinkai A., Yoshisue H., Koike M., Matsumoto K., Hasegawa Y., Takahashi M., Takeda K., Matsushima K. A novel human CC chemokine, eotaxin-3, which is expressed in IL-4-stimulated vascular endothelial cells, exhibits potent activity toward eosinophils // *Journal of Immunology.* 1999. Vol. 163 (3). P. 1602–1610.
10. Демко И. В., Собко Е. А., Чубарова С. В., Левин А. Ю., Киселев А. А. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме // *Сибирское медицинское обозрение.* 2014. № 5. С. 47–52.
11. Ortega H. G., Liu M. C., Pavord I. D., Brusselle G. G., FitzGerald J. M., O'Byrne P. M., and the MENSA Study Group. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma: The MENSA Study // *The New England Journal of Medicine.* 2014. Vol. 371 (13). P. 1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403293.
12. Pavord I. D., Korn S., Fleming L. J., Verbeek P. R., and the DREAM Study Group. Mepolizumab for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma: The DREAM Study // *The New England Journal of Medicine.* 2012. Vol. 367 (2). P. 159–169. doi: 10.1056/NEJMoa1103013.

#### References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. Bronchial asthma: clinical guidelines. Moscow; 2024: 15–16.
2. Baranovskaya T. V., Belevsky A. S., Voskanyan A. G., Gadzhiev K. M., Davletalieva N. E., Emelianov A. V., Kurbacheva O. M., Knyazheskaya N. P., Mukatova I. Yu., Nenasheva N. M. Severe bronchial asthma – 2018. Consensus report of the joint expert group of the Association of Russian-speaking specialists in the field of respiratory medicine. 2018. 25 p.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. Available at: <https://ginasthma.org> (accessed: 01.05.2025).
4. Kumar V., Sharma A., Bansal P., Gupta A., Ranjan P., Singh A. Tropical Pulmonary Eosinophilia: A Review. URL: [https://jpp.mums.ac.ir/article\\_6603\\_3fc2cbc22ad952a17981a034fe070f15.pdf](https://jpp.mums.ac.ir/article_6603_3fc2cbc22ad952a17981a034fe070f15.pdf).
5. Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., Pileri S. A., Swerdlow S. H., Campo E., Krenacs L., Müller-Hermelink H. K., Friedberg J. W., Nakamura S., Kawamoto H., Pang J. C. N., Meyer P. R., Floyd J. A., Vardiman J. W. The World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumors. 2016.
6. Lie J. T., Arend W. P., Bloch D. A., Hunder G. G., Lightfoot R. W., Masi A. T., McAdam L. P., Michel B. A., O'Duffy J. D., and the American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum.* 1990; 33 (8): 1074–1087. doi: 10.1002/art.1780330804.
7. Churg A., G. A. W. Recent advances in the diagnosis of Churg–Strauss syndrome. *Modern Pathology.* 2001; 14 (12): 1284–1293. doi: 10.1038/modpathol.3880475.

8. Katzenstein A. L., Myers J. L. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg – Strauss syndrome in the lung: a review. *American Journal of Clinical Pathology*. 2000; 114 (5): 767–772. doi: 10.1309/F3FW-J8EB-X913-G1RJ.
9. Shinkai A., Yoshisue H., Koike M., Matsumoto K., Hasegawa Y., Takahashi M., Takeda K., Matsushima K. A novel human CC chemokine, eotaxin-3, which is expressed in IL-4-stimulated vascular endothelial cells, exhibits potent activity toward eosinophils. *Journal of Immunology*. 1999; 163 (3): 1602–1610.
10. Demko I. V., Sobko E. A., Chubarova S. V., Levin A. Yu., Kiselev A. A. Features of systemic inflammation, respiratory function, and morphological structure of the bronchial mucosa in severe bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2014; 10: 47–52.
11. Ortega H. G., Liu M. C., Pavord I. D., Brusselle G. G., FitzGerald J. M., O'Byrne P. M., and the MENSA Study Group. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma: The MENSA Study. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 371 (13): 1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403293.
12. Pavord I. D., Korn S., Fleming L. J., Verbeek P. R., and the DREAM Study Group. Mepolizumab for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma: The DREAM Study. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 367 (2): 159–169. doi: 10.1056/NEJMoa1103013.

### **Информация об авторах**

**Н. А. Ильенкова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0001-8058-7806, e-mail: [ilenkova1@mail.ru](mailto:ilenkova1@mail.ru);

**Д. Ф. Сергиенко**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-0875-6780, e-mail: [gazken@rambler.ru](mailto:gazken@rambler.ru);

**Н. С. Конуркина**, ассистент кафедры детских болезней с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; врач-педиатр педиатрического отделения Красноярского научного центра Сибирского отделения РАН; НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0001-6511-5958, e-mail: [nskonurkina@mail.ru](mailto:nskonurkina@mail.ru);

**Д. Е. Федорко**, клинический ординатор кафедры детских болезней с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, ORCID: 0009-0007-9120-7726, e-mail: [danilarchi@mail.ru](mailto:danilarchi@mail.ru).

### **Information about the authors**

**N. A. Ilenkova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0001-8058-7806, e-mail: [ilenkova1@mail.ru](mailto:ilenkova1@mail.ru);

**D. F. Sergienko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-0875-6780, e-mail: [gazken@rambler.ru](mailto:gazken@rambler.ru);

**N. S. Konurkina**, Assistant of the Department, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; pediatrician, pediatric department, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences; Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6511-5958, e-mail: [nskonurkina@mail.ru](mailto:nskonurkina@mail.ru);

**D. E. Fedorko**, clinical resident of the Department; Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0009-0007-9120-7726, e-mail: [danilarchi@mail.ru](mailto:danilarchi@mail.ru).

---

Статья поступила в редакцию 28.05.2025; одобрена после рецензирования 17.10.2025; принята к публикации 28.11.2025.

The article was submitted 28.05.2025; approved after reviewing 17.10.2025; accepted for publication 28.11.2025.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.381-002.1-06:616.017.11

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-116-122>

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.2.7. Аллергология и иммунология  
(медицинские науки)

**АБДОМИНАЛЬНЫЙ СЕПСИС С ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ У ПОДРОСТКА  
ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ АППЕНДЭКТОМИИ  
НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА**

**Альбина Маратовна Юнусова, Алексей Александрович Жидовинов,  
Павел Евгеньевич Пермяков, Мисрихан Камилпашаевич Мисриханов**  
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

*Аннотация.* Несмотря на широкое распространение лапароскопической аппендэктомии как рутинного вмешательства в детской хирургии, послеоперационные инфекционные осложнения в ряде случаев приобретают крайне тяжелое течение. Примером служит клинический случай подростка 15 лет с тяжёлым послеоперационным состоянием после лапароскопической аппендэктомии, выполненной по поводу гангренозно-перфоративного аппендицита. *Цель.* Привлечь внимание к необходимости индивидуализированного подхода при лечении пациентов с тяжёлыми осложнениями после абдоминальных оперативных вмешательств, а также к значимости оценки иммунного статуса у детей, демонстрирующих неадекватный ответ на стандартную терапию. *Материалы и методы.* Для анализа использованы данные анамнеза, результаты комплексного исследования узких специалистов, данные лабораторного и инструментального обследования пациента. Методы исследования включали физикальное обследование, лабораторные анализы (гематологические, биохимические исследования крови и мочи), а также инструментальные методы диагностики, такие как ультразвуковое исследование и другие необходимые методики для выявления послеоперационных осложнений. *Результаты.* У пациента выявлены абсцессы печени, разлитой перитонит, тяжёлая полисегментарная пневмония, острый тубулоинтерстициальный нефрит, анемия и признаки полиорганной недостаточности. На основании совокупности клинических и лабораторных данных заподозрен первичный иммунодефицит. *Заключение.* Описанный клинический случай подчёркивает важность применения комплексного подхода к лечению пациентов с тяжёлыми послеоперационными осложнениями. Оценка иммунного статуса у детей с неадекватной реакцией на стандартную терапию может способствовать своевременной диагностике первичного иммунодефицита и оптимизации лечебных мероприятий. Данный случай демонстрирует необходимость призыва к более глубокому изучению и индивидуализации подходов в терапии подобных пациентов.

*Ключевые слова:* аппендицит, абсцессы печени, сепсис, полиорганная недостаточность, иммунодефицит, дети

*Для цитирования:* Юнусова А. М., Жидовинов А. А., Пермяков П. Е., Мисриханов М. К. Абдоминальный сепсис с полиорганной дисфункцией у подростка после лапароскопической аппендэктомии на фоне подозрения на первичный иммунодефицит // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 4. С. 116–122. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-116-122>.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

**ABDOMINAL SEPSIS WITH MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION  
IN A TEENAGER AFTER LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY  
ON THE BACKGROUND OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY**

**Albina M. Yunusova, Alexey A. Zhidovinov,  
Pavel E. Permyakov, Misrikhan K. Misrikhanov**  
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

*Abstract.* Despite the widespread use of laparoscopic appendectomy as a routine intervention in pediatric surgery, postoperative infectious complications in some cases become extremely severe. An example is the clinical case of a 15-year-old teenager with a severe postoperative condition after laparoscopic appendectomy performed for

gangrenous-perforated appendicitis. **Goal.** To draw attention to the need for an individualized approach in the treatment of patients with severe complications after abdominal surgery, as well as to the importance of assessing the immune status in children who demonstrate an inadequate response to standard therapy. **Materials and methods.** Anamnesis data, the results of a comprehensive study of specialized specialists, and data from laboratory and instrumental examination of the patient were used for the analysis. The research methods included physical examination, laboratory tests (hematological, biochemical blood and urine tests), as well as instrumental diagnostic methods such as ultrasound and other necessary techniques to detect postoperative complications. **Results.** The patient had liver abscesses, diffuse peritonitis, severe polysegmental pneumonia, acute tubulointerstitial nephritis, anemia, and signs of multiple organ failure. Based on a combination of clinical and laboratory data, primary immunodeficiency is suspected. **Conclusion.** The described clinical case highlights the importance of applying an integrated approach to the treatment of patients with severe postoperative complications. Assessment of the immune status in children with an inadequate response to standard therapy can contribute to the timely diagnosis of primary immunodeficiency and optimization of therapeutic measures. This case demonstrates the need to call for a deeper study and individualization of approaches in the treatment of such patients.

**Key words:** appendicitis, liver abscesses, sepsis, multiple organ failure, immunodeficiency, children

**For citation:** Yunusova A. M., Zhidovinov A. A., Permyakov P. E., Misrikhanov M. K. Abdominal sepsis with multiple organ dysfunction in a teenager after laparoscopic appendectomy on the background of primary immunodeficiency. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (4): 116–122. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-116-122> (In Russ.)

**Введение.** Лапароскопическая аппендэктомия признана методом выбора в лечении острого аппендицита у детей, включая гангренозно-перфоративные формы. Этот метод хирургического вмешательства отличается минимальной инвазивностью, что приводит к более короткому периоду госпитализации, меньшему болевому синдрому в послеоперационном периоде и быстрому восстановлению пациентов. В большинстве случаев лапароскопическая аппендэктомия у детей протекает благоприятно, однако в ряде ситуаций возможны серьёзные осложнения [1].

К числу таких осложнений относятся абсцедирование (образование гнояников в брюшной полости), генерализованная инфекция (распространение инфекции по всему организму) и полиорганная дисфункция (нарушение функции нескольких органов и систем). Особенно высок риск развития этих осложнений у детей с нарушениями иммунного ответа, хроническими заболеваниями и другими факторами, влияющими на иммунную систему, что может ухудшить прогноз и потребовать более интенсивного лечения [2].

**Цель.** Данный клинический случай особенно интересен и поучителен в контексте сочетания тяжёлого абдоминального сепсиса, затяжного течения заболевания и сочетанной патологии. Абдоминальный сепсис – это тяжелое генерализованное инфекционно-воспалительное заболевание, способное привести к полиорганной недостаточности, нарушению функции органов и систем, а в крайних случаях – к смерти. Затяжное течение заболевания указывает на то, что инфекция не была полностью купирована, что потребовало продолжения интенсивной терапии и наблюдения.

Сочетанная патология означает наличие у пациента нескольких заболеваний или состояний, влияющих на течение основного заболевания и выбор тактики лечения. В данном случае это потребовало мультидисциплинарного подхода, включающего участие специалистов различных медицинских профилей (хирургов, нефрологов, пульмонологов, реаниматологов и других) для разработки и реализации комплексной программы лечения.

Интенсивное лечение таких пациентов включает антибактериальную терапию с учетом чувствительности возбудителя, инфузионную терапию для коррекции водно-электролитного баланса и устранения интоксикации, поддержку функции органов и систем с помощью медикаментов, а также хирургическое вмешательство для санации гнойных очагов и устранения причин сепсиса.

Мультидисциплинарный подход обеспечивает более эффективное и комплексное лечение, минимизируя риски и улучшая прогноз для пациента. Это подчеркивает важность сотрудничества между специалистами различных областей медицины для достижения наилучших результатов в лечении сложных клинических случаев [3].

**Материалы и методы.** Для изучения и описания клинического случая применялись следующие данные: сбор анамнеза включал детальный опрос пациента о жалобах, истории болезни, жизни и наследственных факторах. Физикальное обследование состояло из общего осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации для получения первичных данных о состоянии пациента. Лабораторные методы включали гематологические исследования крови, такие как общий анализ крови, определение уровня лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина и других показателей. Также проводились биохимические исследования крови, направленные на определение уровня ферментов, белков, липидов,

глюкозы и других веществ. Анализы мочи включали общий анализ и биохимические показатели. Инструментальные методы диагностики включали ультразвуковое исследование для оценки состояния внутренних органов, рентгенографию, магнитно-резонансную томографию для детального изучения анатомических структур, а также электрокардиографию для оценки работы сердца. Кроме того, применялись другие необходимые инструментальные методы для выявления патологических изменений. Консультации узких специалистов были направлены на привлечение врачей различных специальностей для получения экспертного мнения и дополнительных данных о состоянии пациента. Также использовались медицинские записи, истории болезни и результаты предыдущих обследований и лечения пациента для более глубокого понимания его клинической ситуации.

**Результаты.** Пациент С., 15 лет, был госпитализирован 25 марта 2025 г. в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областная детская клиническая больница имени Н. Н. Силищевой» г. Астрахани для дальнейшего обследования и лечения после лапароскопической аппендэктомии, проведенной 10 марта 2025 гт по месту жительства по поводу деструктивного гангренозно-перфоративного аппендицита. После выписки из больницы по месту жительства у пациента наблюдались субфебрильная температура (37,2–37,5 °С), диффузные боли в животе, снижение аппетита, общая слабость, диспепсия и астенический синдром. С 21 марта 2025 г. состояние пациента ухудшилось, развилась фебрильная лихорадка (38,0–39,0 °С), что потребовало госпитализации для детального обследования и назначения лечения. Жалобами при поступлении были: фебрильная лихорадка до 39,5 °С, выраженная общая слабость, боли в животе постоянного характера, одышка, снижение диуреза.

Объективное состояние пациента Ш., 15 лет: общее состояние – тяжелое. Сознание: ясное, уровень сознания по шкале Глазго – 15 баллов. Кожные покровы: бледные с мраморным оттенком, влажные на ощупь. Тургор кожи: снижен. Видимая пастозность: отсутствует. Температура тела: 39,3 °С. Частота сердечных сокращений: 88 уд./мин. Артериальное давление: 123/72 мм рт. ст. Частота дыхательных движений: 20/мин. Уровень насыщения кислородом (SpO<sub>2</sub>): 98%. Антропометрические данные: масса тела – 113 кг, рост – 175 см. Индекс массы тела (ИМТ) составляет 34,6 кг/м<sup>2</sup>, что соответствует ожирению III степени.

При пальпации живот мягкий, умеренно болезненный в нижних отделах и по правому фланку, без напряжения мышц. Печень не выступает из-под края реберной дуги, безболезненная, её размеры в пределах нормы по Курлову. Селезёнка не пальпируется. Живот симметричный, участвует в акте дыхания. Признаков раздражения брюшины (симптомы Щёткина-Блюмберга, Воскресенского и др.) не обнаружено. Патологических образований в брюшной полости не выявлено. Послеоперационные рубцы на передней брюшной стенке расположены в правом верхнем квадранте (после аппендэктомии) и в левой подвздошной области (после лапаротомии), размерами до 1,0 × 0,5 см, без признаков воспаления, безболезненные, без изменений в цвете кожи, с ровными краями, рубцовая ткань плотная, подвижная.

Лабораторные и инструментальные исследования пациента также были важны для понимания клинического состояния.

Результаты общего анализа крови свидетельствовали о наличии анемии, о чем свидетельствует уровень гемоглобина – 96 г/л, что ниже нормальных значений. Показатель эритроцитов составляет  $3,56 \cdot 10^{12}$ /л, что также указывает на возможные нарушения гемопоэза. Гематокрит равен 28 %, что указывает на изменение соотношения между клеточными элементами и плазмой, часто наблюдаемое при анемическом синдроме. Лейкоцитарная формула показывает лейкоцитоз с уровнем лейкоцитов  $9,7 \cdot 10^9$ /л и абсолютным количеством нейтрофилов, составляющим 73 %, что может указывать на наличие воспалительно-инфекционного процесса. Скорость оседания эритроцитов составляет 57 мм/ч, что также подчеркивает наличие воспалительных изменений.

Результаты общего анализа мочи показывают, что эритроциты находятся в пределах 7–10 в поле зрения, что может свидетельствовать о гематурии. Лейкоциты составляют 4–8 в поле зрения, что указывает на возможный воспалительный процесс в мочевыводящих путях. Удельный вес мочи составляет 1025, что говорит о концентрации мочи, рН 5,0, что указывает на ее кислую реакцию.

В биохимическом анализе крови выявлены следующие отклонения: уровень альбумина составляет 35 г/л, что может указывать на гипоальбуминемию. Билирубин составляет 53 мкмоль/л, что свидетельствует о возможном гепатоцеллюлярном повреждении или холестазах. Активность *enzymes* – аспарагиназной трансаминазы равна 65 Ед/л, а аланинаминазы – 63 Ед/л, что также может указывать на гепатит или повреждение печени [4]. Уровень мочевины равен 11,1 ммоль/л, креатинин – 90 мкмоль/л, что указывает на возможное нарушение функции почек. Существенное увеличение

уровня С-реактивного белка до 65 мг/л указывает на наличие острого воспалительного процесса. Прокальцитонин, уровень которого составляет 10 нг/мл, может свидетельствовать о бактериальной инфекции.

На рентгенограммах органов грудной клетки обнаружены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, сопровождающейся расширением тени сердца и средостения, что может говорить о наличии сердечно-легочной недостаточности.

МРТ показала наличие множественных абсцессов печени диаметром до 10,5 см и свободную жидкость в брюшной полости, что может указывать на гнойные процессы и необходимость хирургического вмешательства.

Консультации врачей других специальностей играют немаловажную роль в комплексном понимании состояния пациента. Как правило, каждый врач привносит в обследование уникальную перспективу, основанную на своих знаниях и опыте. Это позволяет более точно выявить причины заболевания и разработать эффективный план лечения. Кроме того, совместная работа специалистов способствует снижению риска ошибок и улучшает координацию между различными аспектами ухода за пациентом. Таким образом, междисциплинарный подход не только обогащает диагностику, но и повышает качество медицинского обслуживания [5].

По результатам консультации нефролога диагностирован тубулоинтерстициальный нефрит вторичного генеза, а также олигоурия, что свидетельствует о нарушении функции почек и возможной необходимости коррекции водно-электролитного баланса.

Пульмонолог подтвердил диагноз двусторонней пневмонии тяжелой степени с осложнением в виде дыхательной недостаточности I–II степени, что требует интенсивной терапии.

Иммунологом высказано подозрение на первичный иммунодефицит, рекомендовано проведение углубленного иммунологического обследования для исключения наследственных или приобретенных форм недостаточности.

На основании состояния пациента рекомендована эскалация антибактериальной терапии с добавлением метронидазола, что может быть необходимо для лечения смешанной инфекции.

Установлены диагнозы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастрита, панкреатита, ожирения III степени, а также нарушения углеводного обмена, что требует комплексного подхода к лечению с учетом мультидисциплинарного подхода.

Данные исследования и консультативные заключения являются основными для формирования клинической картины и определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Подход к терапии был комплексным и направленным на коррекцию выявленных нарушений и стабилизацию общего состояния.

Антибактериальная терапия была начата с назначения внутривенных антибиотиков: Меропенем («Меронем», «AstraZeneca», Великобритания), обладающего широким антибактериальным спектром действия, и Ванкомицин («Ванкомабол», «Синтез», Россия). для подавления грамположительной флоры, включая метициллин-устойчивые штаммы стафилококков. Позднее в схему лечения были включены Линезолид («Зивокс», «Upjohn», США) и Цефоперазон-сульбактам («Сулперацеф», «КРКА», Словения), что позволило расширить терапевтические возможности в отношении устойчивой к антибиотикам флоры. Кроме того, Метронидазол («Трихопол», «Польфарма», Польша) в дозировке 500 мг трижды в день внутривенно применялся для терапии анаэробных инфекций.

Иммуномодулирующая терапия была реализована путем введения Иммуноглобулин человека нормальный («Октагам», «Octapharma», Австрия). в дозе 0,4 г/кг, с целью восстановления иммунного статуса пациента и повышения сопротивляемости инфекционным агентам.

Инфузионная терапия включала применение сбалансированных электролитных растворов («Рингера лактатный раствор», «Эском», Россия), что способствовало нормализации водно-электролитного баланса, а также назначение Альбумин человека («Альбуреаль 20 %», «Биотест Фарма», Германия) для коррекции гипопроотеинемии и поддержания онкотического давления.

Оперативное вмешательство состояло в релапаротомии с санацией и дренированием абсцесса брюшной полости. Успешная санация абсцесса была критически важна для предотвращения системных осложнений и дальнейшего ухудшения состояния пациента [6, 7].

Симптоматическая терапия включала адекватное обезболивание с использованием Парацетамол («Панадол», «GlaxoSmithKline», Великобритания), что способствовало улучшению качества жизни пациента. Важное значение также имела диетическая коррекция и нутритивная поддержка, что обеспечивало организм необходимыми макро- и микроэлементами для надлежащего восстановления.

Мониторинг состояния пациента проводился с ежедневным контролем воспалительных маркеров, уровней электролитов, показателей гемостаза и газов крови, что позволяло оперативно адаптировать лечебные меры [8, 9].

Динамика состояния пациента на 10-е сутки после начала лечения показала положительную тенденцию: была зафиксирована нормализация температуры тела и улучшение лабораторных показателей, что свидетельствовало о снижении инфекционно-воспалительного процесса. Контрольная ультразвуковая диагностика продемонстрировала частичную регрессию абсцессов, что подтверждало эффективность проводимой терапии. На фоне стабилизации состояния пациента было принято решение о переводе в педиатрическое отделение с подготовкой к выписке, что указывает на успешное завершение острого периода заболевания и возможность дальнейшей амбулаторной реабилитации [10].

Заключительный диагноз звучал следующим образом:

Основное заболевание: Абдоминальный сепсис. Разлитой перитонит. Абсцессы печени и брюшной полости.

Осложнения: Полисегментарная пневмония тяжелого течения. Тубулоинтерстициальный нефрит. Анемия смешанного генеза. Подозрение на первичный иммунодефицит.

Сопутствующие состояния: Ожирение III степени. Нарушение углеводного обмена. ГЭРБ, панкреатит, неатрофический гастрит.

**Заключение.** В представленном клиническом случае наглядно демонстрируется необходимость применения комплексного подхода к лечению пациентов с септическими осложнениями. Состояние пациента указывало на вероятное наличие иммунодефицита, который в сочетании с метаболическим синдромом и ожирением обусловил тяжёлое течение заболевания. Комплексный подход включал не только медикаментозную терапию, но и мультидисциплинарное взаимодействие врачей различных специальностей, что позволило оптимизировать ведение пациента и повысить эффективность лечения.

Учитывая атипичное течение послеоперационного периода у подростка с сочетанной патологией, обосновано включение иммунологических тестов в диагностический протокол при подозрении на вторичный или первичный иммунодефицит. Раннее начало терапии, хирургическая санация, динамический мониторинг и междисциплинарный подход позволили достичь положительного результата.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Юнусова А. М.: сбор, анализ и интерпретация результатов работы, анализ и обобщение данных больничной документации, сбор данных, применение статистических, математических методов для анализа данных. Жидовинов А. А.: руководство, управление проектом, подготовка первоначального проекта, обоснование концепции исследования (формулирование идеи, исследовательских целей и задач), разработка методологии исследования, создание модели исследования, планирование исследований, критический пересмотр текста рукописи. Мисриханов М. К.: дизайн. Пермяков П. Е.: рецензирование и редактирование, критический пересмотр текста рукописи.

**Authors contribution.** The authors declare that their authorship meets the international criteria of the ICMJE. A. M. Yunusova: collection, analysis and interpretation of work results, analysis and generalization of hospital documentation data, data collection, application of statistical and mathematical methods for data analysis. A. A. Zhidovinov: leadership, project management, preparation of the initial draft, substantiation of the research concept (formulation of ideas, research goals and objectives), development of research methodology, creation of a research model, research planning, critical revision of the text of the manuscript. M. K. Misrikanov: design. P. E. Permyakov: reviewing and editing, critical revision of the text of the manuscript.

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

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

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Благодарность.** Гончаровой Л. А., д. м. н., профессору кафедры детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

**Acknowledgements.** Goncharova L. A., Dr. Sci (Med.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

### Список источников

1. Гришина Н. А., Воронова С. В. Лапароскопическая аппендэктомия в детской хирургии: современные подходы // Вестник хирургии. 2023. Т. 179 (4). С. 45–52.
2. Иванов А. В., Смирнова И. П. Осложнения после аппендэктомии у детей с иммунодефицитами // Детская хирургия. 2022. Т. 15 (2). С. 98–104.
3. Patel S., Kumar R. Immunodeficiency and severe abdominal infections in pediatric patients // J Pediatr Surg. 2021. Vol. 56 (7). P. 1243–1249.
4. Щербина А. Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016. № 3 (1). С. 52–58.
5. Жидовинов А. А. Факторы риска и алгоритм прогнозирования осложнений послеоперационного периода у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости: специальность: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2007. 37 с.
6. Исаков Ю. Ф., Разумовский А. Ю. Детская хирургия. Москва: Медицина, 2021. 1040 с.
7. Лекманов А. У., Миронов П. И. Сепсис в педиатрической практике – пора договариваться // Российский вестник перинатологии и педиатр. 2020. Т. 65, № 3. С. 131–137.
8. Souza D. C. de, Machado F. R. Epidemiology of Pediatric Septic Shock // J Pediatr Intensive Care. 2019. Vol. 8 (1). P. 3–10.
9. Хаертынов Х. С., Анохин В. А., Бойчук С. В., Ризванов А. А. Причины иммуносупрессии в развитии неонатального сепсиса // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014. № 6. С. 47–51.
10. Воронин С. В., Зинченко Р. А., Ефимова И. Ю. Неонатальный скрининг, постнатальная диагностика и тактика доклинического лечения и профилактики первичных иммунодефицитов у детей // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2023. № 2.

### References

1. Grishina N. A., Voronova S. V. Laparoscopic appendectomy in pediatric surgery: modern approaches. Bulletin of Surgery. 2023; 179 (4): 45–52.
2. Ivanov A. V., Smirnova I. P. Complications after appendectomy in children with immunodeficiency. Pediatric surgery. 2022; 15 (2): 98–104.
3. Patel S., Kumar R. Immunodeficiency and severe abdominal infections in pediatric patients. J Pediatr Surg. 2021; 56 (7): 1243–1249.
4. Shcherbina A. Y. Masks of primary immunodeficiency states: problems of diagnosis and therapy. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2016; 3 (1): 52–58.
5. Zhidovinov A. A. Risk factors and an algorithm for predicting postoperative complications in patients with acute surgical pathology of the abdominal cavity: specialty. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Volgograd; 2007: 37 p.
6. Isakov Yu. F., Razumovsky A. Yu. Pediatric surgery, Moscow: Medicine; 2021: 1040 p.
7. Lekmanov A. U., Mironov P. I. Sepsis in pediatric practice – it's time to negotiate. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020; 65 (3): 131–137.
8. Souza D. C. de, Machado F. R. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. J Pediatr Intensive Care. 2019; 8 (1): 3–10.
9. Khaertynov H. S., Anokhin V. A., Boychuk S. V., Rizvanov A. A. Causes of immunosuppression in the development of neonatal sepsis. Journal of Epidemiology and Infectious Diseases. Current issues. 2014; 6: 47–51.
10. Voronin S. V., Zinchenko R. A., Efimova I. Yu. Neonatal screening, postnatal diagnosis and tactics of preclinical treatment and prevention of primary immunodeficiency in children. Pediatrics. The G. N. Speransky Journal. 2023; 2.

### Информация об авторах

**А. М. Юнусова**, старший лаборант, ординатор кафедры детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-1977-1484, e-mail: unusovaam8@gmail.com;

**А. А. Жидовинов**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань Россия, ORCID: 0000-0001-6606-1410, e-mail: zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru;

**П. Е. Пермяков**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-7063-5787, e-mail: per73@mail.ru;

**М. К. Мисриханов**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-9956-7845, e-mail: MKMisrihan05@yandex.ru.

### **Information about the authors**

**A. M. Yunusova**, Senior Laboratory Assistant, Resident of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-1977-1484, e-mail: unusovaam8@gmail.com;

**A. A. Zhidovinov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-6606-1410, e-mail: zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru;

**P. E. Permyakov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-7063-5787, e-mail: pep73@mail.ru;

**M. K. Misrihanov**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-9956-7845, e-mail: MKMisrihan05@yandex.ru.

---

Статья поступила в редакцию 30.07.2025; одобрена после рецензирования 29.10.2025; принята к публикации 05.12.2025.

The article was submitted 30.07.2025; approved after reviewing 29.10.2025; accepted for publication 05.12.2025.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,  
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ  
В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»**

«Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила:

1. Правила оформления статей, представляемых к публикации в «Астраханском медицинском журнале», разработаны с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций (обновлено в апреле 2010 г.)», составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. «Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, наблюдения из практики, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях.

3. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности согласно действующему законодательству Российской Федерации. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. Для гарантированного опубликования материала следует помнить о недопустимости плагиата, то есть дословного копирования, компиляции, перефразирования чужого текста. Плагиат выражается в умышленном присвоении авторства (использование под своим именем чужого произведения или чужих идей, заимствование фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования). **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан каждым из них. Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера могут быть внесены в статью без согласования с автором. Если автор перерабатывал статью в процессе подготовки к публикации, то датой поступления авторского текстового оригинала материала считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа. На первой странице авторского текстового оригинала статьи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и номер телефона).

7. Авторский оригинал статьи должен быть представлен как в электронном, так и в бумажном (1 экземпляр) виде. Текст должен быть напечатан в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. Все страницы авторского оригинала статьи должны быть пронумерованы (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского оригинала статьи следует указать:

1) УДК (в левом углу страницы, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) имя, отчество, фамилия автора(ов) (в данной последовательности), полное наименование основного места работы, город и страна. Организационно-правовая форма юридического лица (ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.) не указывается (размер шрифта 11 pt). Сведения о месте работы авторов указывают после имен, отчеств, фамилий авторов на разных строках и связывают с авторами с помощью надстрочных цифровых обозначений (после фамилии);

4) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 г. № 118:

1.5.11. Микробиология (медицинские науки),

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки),

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),

3.1.20. Кардиология (медицинские науки),

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки),

3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки),

3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки),

3.1.9. Хирургия (медицинские науки),

3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки),  
3.1.29. Пульмонология (медицинские науки),  
3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),  
3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки),  
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),  
3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки),  
3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),  
3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

10. **Ниже следует аннотация** (не более 250 слов), **ключевые слова (словосочетания)** (не меньше 3 и не больше 15 слов или словосочетаний) (размер шрифта 11 pt). После ключевых слов точка не ставится. **Аннотация** должна быть информативна и структурирована (для оригинальных статей: цель, материалы и методы, результаты и заключение), должна полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует **перевод на английский язык названия статьи, сведений об авторах** (для обозначения отчества автора используется 1–2 буквы латинского алфавита), **аннотации и ключевых слов** в той же последовательности.

12. **Название статьи** должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным; недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. **Основной текст статьи** должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение.

14. **Объем оригинальных статей** должен составлять от 5 до 10 страниц, **объем обзорных статей** – от 5 до 16 страниц, **других видов статей и писем в редакцию** – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список источников (10–15 источников – для оригинальных статей, 20–30 источников – для обзоров).

15. **Текст авторского оригинала статьи** должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. **Во введении** оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. **В разделе «Материалы и методы»** должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);
- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;
- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группы набирались из разных популяций, следует назвать каждую из них);
- критерии включения в наблюдения и исключения из них (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);
- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;
- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;
- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя; название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;
- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica (“StatSoft”, США; “StatSoft”, Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости  $p$  (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ( $p < 0,05$  или  $p > 0,05$ ). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: среднее и среднеквадратическое отклонение ( $M + \sigma$ ); медиана и квартили  $Me [Q1; Q3]$ ). При использовании параметрических

методов статистического анализа (например, *t*-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе «**Результаты и их обсуждение**» следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы** или **заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать в себя пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов** и **аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков** или **фотографий** с подписанными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами «Microsoft Word»;
- все таблицы в статье должны иметь нумерационный заголовок, то есть быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №). Если в тексте статьи приведена одна таблица, то нумерационный заголовок не используется, слово «Таблица» сохраняется;
- каждая таблица должна иметь тематический заголовок, то есть краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится);
- заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно. Если автор приводит цифровые данные с единицами измерения, то они должны быть указаны в заголовках соответствующих колонок, без повторов на каждой строке;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует, но не дублировать ее;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* \*уровень значимости изменений  $p < 0,05$  относительно контрольной группы (*t*-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);
- однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рисунок 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются

обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (например: титр антител в реакции прямой геммагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. Если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman (обычный), размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи следует поместить перечень затекстовых библиографических ссылок «**Список источников**» (размер шрифта 10 pt). Нумерация в перечне делается в порядке возрастания. Библиографические записи в перечне располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список источников оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.7-2021. В тексте ссылки приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком источников, например [1] или [2, 4, 22].

33. В список источников следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список источников зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

#### **Примеры оформления «Списка источников».**

1. Аронов Д. А., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва: МЕДпресс-информ, 2007. 328 с.

2. Блэйк П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2, № 4. С. 278–286.

3. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / Горелкин А. Г., Пинхасов Б. Б.; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2002. 18 с.

5. Онищенко Г. Г., Алешкин В. А., Афанасьев С. С., Поспелова В. В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой. Москва: Всероссийский учеб.-науч.-методич. центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию МЗ РФ, 2002. 608 с.

6. Johnson D. W., Forman C., Vesey D. A. Novel renoprotective actions of erythropoietin: New uses for an old hormone // Nephrology. 2006. Vol. 11, no. 4. P. 306–312.

34. Далее следует перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице («**References**»), оформленный в следующем порядке:

- все авторы в транслитерированном варианте (использовать сайт <https://translit.net/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита),
- перевод названия статьи на английский язык,
- наименование русскоязычного источника (книги, журнала) в транслитерированном варианте,
- перевод названия источника (книги, журнала) на английский язык указывается после знака «=»,
- выходные данные источника с обозначениями на английском языке.

Нумерация записей в дополнительном перечне затекстовых библиографических ссылок «**References**» должна совпадать с нумерацией записей в основном перечне затекстовых библиографических ссылок «**Список источников**».

#### **Примеры оформления списка «References».**

1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. Forensic examination of bones. Moscow: BINOM; 2017: 272 p. (In Russ.).

2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. Modern concepts of anemia in kidney insufficiency. Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis. 2000; 2 (4): 278–286 (In Russ.).

3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374. 2010 (In Russ.).
4. **Пример оформления диссертации:** Ponezheva Zh. B. Kliniko-immunologicheskiye aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita S i puti optimizatsii terapii = Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011: 38 p. (In Russ.).
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A.; Chest Pain Project investigators. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Critical Pathways in Cardiology. 2004; 3 (1): 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology. Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoj gosudarstvennoj meditsinskoy akademii = Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy. Astrakhan: Astrakhan State Medical Academy; 2003: 388–391 (In Russ.).
7. **Пример оформления материалов конференций:** Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center. Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsiny (Astrakhan, 4–5 oktyabrya 2018 g.) = Actual issues of modern medicine (Astrakhan, 4–5 October 2018). Astrakhan: Astrakhan State Medical University; 2018: 116–117 (In Russ.).
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** State Register of Medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (In Russ.).

После списка «References» приводятся **дополнительные сведения об авторе (авторах)** с предшествующими словами «Информация об авторе (авторах)» (“Information about the author (authors)”).

**Дополнительные сведения об авторе** должны быть показаны в следующей последовательности: инициалы, фамилия, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, город, страна, ORCID, электронный адрес.

#### **Порядок принятия и продвижения статьи:**

1. Получение Редакцией авторского текстового оригинала статьи в 1 экземпляре, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, заключения об оригинальности текста (<http://www.antiplagiat.ru>), экспертного заключения по материалам, подготовленным для открытого опубликования, договора о передаче авторского права с согласием на обработку персональных данных.
2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.
4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,  
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Авторский оригинал текста статьи, скан-копии сопроводительных документов  
(первая страница экземпляра рукописи с визой «В печать», подписью руководителя,  
заверенной круглой печатью учреждения и последней страницы с подписями всех авторов)  
направлять на сайт <http://www.astmedj.ru>; e-mail: [astmedj@astgmu.ru](mailto:astmedj@astgmu.ru).

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

## RULES FOR THE AUTHORS SUBMITTING ARTICLES TO THE “ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL”

**Please note that the “Astrakhan Medical Journal” is included into the list of leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the Higher Attestation Committee of the RF, which should publish the main scientific results of dissertations for the scientific degree of a doctor and candidate of sciences.**

**To meet the requirements of the journal, authors should strictly observe the following rules**

1. These requirements are developed **to meet the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”** compiled by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and can be updated in the future.

2. **“Astrakhan Medical Journal” accepts for publication scientific reviews, original articles, observations from practice** that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media.

3. **The author guarantees having his exclusive right to use the material submitted to the Editorial Board as a result of intellectual activity** according to the current legislation regulating the circulation of rights to intellectual property results. In case of infringes upon the guarantee and claims to the editorial board in connection with these, the author agrees to settle all the claims on his own and at his own expense. The editorial board bears no third party liability for the breach of the author’s guarantees.

4. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in illegal use of another individual’s work or ideas under one’s own name, as well as fragment borrowing from other people’s works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author’s text. **In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected.** In this connection, when submitting a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a **certificate of its originality** in the accompanying documents (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. The article should be carefully verified by the authors and the copyright original text of the article should be signed by each of them. **The editorial board reserves the right to abridge and edit the materials of articles, regardless of their size, including changes in titles, terms and definitions.** Minor stylistic, nomenclature or formal corrections are made without coordination with the author. If the article was altered by the author in the process of preparing for publication, the date of submission of the copyright original text of the article is the day when the editorial board received the final text.

6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the copyright original text of the article should contain the visa “In print” and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and *the last page* should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).

7. **The copyright original text of the article should be submitted in 3 copies and in an electronic form.** The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left – 2 cm, right – 2 cm, top – 2 cm, bottom – 2.5 cm.

8. All **pages of the copyright original text of the article are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indentation of 1 cm.

9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information:**

1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);

2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11 pt; no full stop after the title);

3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);

4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia No. 118 of February 24, 2021):

1.5.11. Microbiology (medical sciences),

3.1.4. Obstetrics and gynecology (medical sciences),

3.1.18. Internal diseases (medical sciences),

3.1.20. Cardiology (medical sciences),

3.1.21. Pediatrics (medical sciences),

3.1.22. Infectious diseases (medical sciences),

3.1.26. Phthisiology (medical sciences),

3.1.9. Surgery (medical science),

3.1.28. Hematology and blood transfusion (medical sciences),

3.1.29. Pulmonology (medical sciences),

3.1.30. Gastroenterology and Dietetics (medical sciences),

3.3.1. Human anatomy (medical sciences),

3.3.6. Pharmacology, Clinical Pharmacology (medical sciences),

3.2.7. Allergology and immunology (medical sciences),

3.3.8. Clinical laboratory diagnostics (medical sciences),

3.1.33. Regenerative medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (medical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **key words** (8–10) (font size of 11 pt). The summary should be concise, informative, structured (for original articles) and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.

11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.

12. **The main text of the article** should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.

13. **The size of original articles** is to be 5–10 pages, **the size of review articles** – from 5 to 16 pages, **other types of articles and letters to the editor** – 3–5 pages, including tables, figures, and a list of references (10–15 sources – for original articles and 20–30 – for reviews).

14. **The copyright original text of the article** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.

15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.

16. **The organization of the study** (design) should be clearly and accurately described in **“Materials and methods”**:

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);
- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc.;
- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);
- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);
- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medicament use in clinical tests;
- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;
- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;
- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level  $p$  accepted in the study (e.g., “0.001 was considered the critical value of the significance level”). The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0.038), but not as an inequality ( $p < 0,05$  or  $p > 0,05$ ). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: “middle and high-quadratic deviation ( $M + \sigma$ )”; “median and quartiles of Me [Q1; Q3]”). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t-Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.

17. **In studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan (“Lozap”, firm-manufacturer “Zentiva”, Czech Republic.) Start the names of medicaments with a capital letter.

18. In research works devoted to the clinical stage of **the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use**, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board.

19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.

20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.

21. In **“Results and their discussion”** present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.

22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section “Conclusion” includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.

23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5–7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds – according to IUPAC recommendations.

24. The number of **tables, graphs, figures or photographs** with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. **References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.**

25. When **making tables** observe the following rules:

- tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word “Table” is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol No.);
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;
- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note*: \*the level of significance of changes is  $p < 0,05$  compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);
- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.

26. Graphs and diagrams in the article should be made using “Microsoft Graph”, numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating “Figure 1. Name”, 10 pt bold font, no full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, lg), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.

27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.

28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.

29. A single illustration should not be numbered.

30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».

31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.

32. The main text should be followed by “**References**” (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then – in the Roman characters.

#### **Use the following style and punctuation for references.**

**Reference to a journal publication:** Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. *African Journal of Biotechnology*. 2018; 17 (10): 306–310.

Uphoff E. P. Bird P. K., Antó J. M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *European Respiratory Journal. Open Research*. 2017; 3 (3): 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list. doi and/or PMID must be indicated if any!

**Reference to a book:** Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *European Association of Urology*; 2016: 62 p.

**Reference to a chapter in an edited book:** Meltzer P. S., Kallioniemi A., Trent J. M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K. W. Kinzler. New York: McGraw-Hill; 2002: 93–113.

**Media:** Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. *FDA Consumer magazine*. January – February 1996. URL: [http://www.fda.gov/fdac/features/196\\_test.html](http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html).

**Conferences and Meetings:** Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28<sup>th</sup> Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs). Ed. by M. J. Ferreira de Oliveira Jul 28-Aug 2 2002. Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; 2004: 287 p.

**Theses and Dissertations:** indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

*if the source is in the Cyrillic characters*

Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011: 38 p. (In Russ.).

*if the source is in the Latin characters*

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo; 2005: 276 p.

**Patents:**

*if the source is in the Cyrillic characters*

Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374; 2010 (In Russ.).

*if the source is in the Latin characters*

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc. 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. **The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.**

#### **Procedure for acceptance and promotion of an article:**

1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (<http://www.antiplagiat.ru>), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.

2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).

3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.

4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.

5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000, Astrakhan State Medical University, "Astrakhan Medical Journal", the editorial board.

Scanned copies of **accompanying documents, the first page** of one of the copies of the manuscript with the visa "In print", the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution, **the last page** with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please, send to **Website:** [https:// astmedj.ru](https://astmedj.ru); **e-mail:** [astmedj@astgmu.ru](mailto:astmedj@astgmu.ru)

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property is free of charge for the authors of the articles on the basis of the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

16+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический  
медицинский журнал**

2025

ТОМ 20

№ 4

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Главный редактор – А. Р. Умерова

Начальник редакционно-издательского отдела – Е. Н. Бирюкова  
Ответственный секретарь – Ю. Г. Назарова  
Литературное редактирование – И. В. Иванова  
Компьютерная правка и макетирование – С. Н. Лычагина

Дата выхода – 23.12.2025

Уч.-печ. л. 14,6.  
Заказ № 5687  
Тираж 500 экз. (первый завод – 92 экз.)  
Цена свободная

Отпечатано: ИП Теплый А.Д.,  
414024, г. Астрахань, ул. Ширяева, д. 3, кв. 130