

А.А. Куприянова, О.Н. Красноруцкая, Д.Ю. Бугримов

**Роль иммуномодуляции в коррекции дезадаптивного
иммунного ответа у пациентов с инфекционным обострением
хронической обструктивной болезни легких**

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Резюме. Дан анализ роли дезадаптивного тренированного иммунитета в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких и формировании антибиотикорезистентности при инфекционных обострениях заболевания. Представлены результаты проспективного сравнительного исследования с участием 60 пациентов с ХОБЛ II–III стадии, распределённых на основную и контрольную группы по 30 человек. Показано, что включение дезоксирибонуклеата натрия в стандартную схему терапии сопровождалось более выраженным клиническим улучшением: повышение сатурации до 97% против 95% в контроле ($p=0,015$), снижение интенсивности кашля ($p=0,001$) и нормализация реологии мокроты. Отмечена значимая коррекция иммунного ответа, проявлявшаяся снижением уровня ИЛ-8 с $12,5\pm 2,3$ до $5,4\pm 1,36$ пг/мл ($p<0,001$) и повышением α -интерферона с $6,6\pm 0,8$ до $8,8\pm 1,1$ пг/мл ($p<0,01$). Доля резистентных штаммов снизилась с 40% до 10,3% ($p<0,001$), а микробная нагрузка — с 10^6 до $5,5\times 10^3$ КОЕ/мл ($p<0,001$). Полученные данные подтверждают эффективность иммунокорригирующего подхода в комплексной терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), тренированный иммунитет, дезадаптивный иммунитет, дезоксирибонуклеат натрия, антибиотикорезистентность, иммуномодулирующая терапия.

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) занимает третье место в структуре смертности взрослого населения, уступая только сердечно-сосудистым и онкологии. Традиционно патогенез ХОБЛ связывают с развитием персистирующего воспаления в дыхательных путях под воздействием аэрополлютантов [1]. Согласно современным исследованиям, воспалительный процесс часто продолжается и после устранения первоначального триггера [2]. Это свидетельствует о формировании самоподдерживающегося воспаления, не зависящего от первичного внешнего воздействия.

Одной из перспективных концепций, рассматриваемых в рамках данного процесса, является теория дезадаптивного тренированного иммунитета — долговременного функционального перепрограммирования клеток врожденной иммунной системы (в первую очередь, моноцитов, макрофагов и нейтрофилов), приводящего к их гиперактивности в ответ на повторные стимулы [3,4,5]. При ХОБЛ постоянный контакт с ингаляционными поллютантами и регулярные инфекции респираторного тракта становятся причиной эпигенетических (в частности, триметилирования гистона H3K4me3) и метаболических (активация аэробного гликолиза) сдвигов в гемопоэтических стволовых клетках костного мозга [4]. Данные изменения обуславливают постоянное поступление в легкие макрофагов и нейтрофилов, исходно запрограммированных в костном мозге на чрезмерную провоспалительную реакцию [5]. В результате формируется парадоксальная ситуация: неэффективное уничтожение патогенов приводит к формированию состояния

постоянного воспаления в бронхиолах, что в результате приводит к формированию ХОБЛ [4].

Ключевым медиатором, связывающим тренированный (дезадаптивный) иммунитет, нейтрофильное воспаление и повреждение ткани бронхиол при ХОБЛ, является интерлейкин-8 (ИЛ-8, CXCL8) [6]. Стойкая экспрессия ИЛ-8 на макрофагах поддерживает постоянное воспаление бронхиол, которое вызывает бронхообструкцию и ремоделирование стенок дыхательных путей, формируя самоподдерживающийся патогенетический процесс. Это усугубляется формированием последовательно протекающих процессов: персистенция патогенов (таких как *Haemophilus influenzae* или *Pseudomonas aeruginosa*) в бронхиолах, что провоцирует обострение, требующих применения или частых курсов антибиотикотерапии или частой замены антибактериальных препаратов, что закономерно ведет к селекции резистентных штаммов и развитию антибиотикорезистентности [7]. В результате стандартная антибактериальная терапия теряет эффективность, а прогноз заболевания ухудшается. Поэтому стратегия, нацеленная только на уничтожение возбудителя, является недостаточной. Более перспективным представляется несколько иной патогенетический подход, который направлен на проведение антибиотикотерапии с одновременной коррекцией местного иммунного дисбаланса через «переобучение» иммунокомпетентных клеток.

Одним из перспективных препаратов для этой коррекции является дезоксирибонуклеат натрия т. к. он является эффективным иммуномодулятором. Его иммуномодулирующий эффект связан с эффектом опосредованного взаимодействия с Toll-подобным рецептором 9-го типа (TLR9) на клетках приобретенного иммунитета, в частности (Т- и В- клетках), что в результате стимулирует выработку специфических иммуноглобулинов [8]. Активация TLR9 данным препаратом позволяет модулировать функциональное состояние иммунокомпетентных клеток: снижать гиперактивность макрофагальной системы нормализовать продукцию про- и противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-8, а также улучшать кооперацию Т- и В-лимфоцитов, гармонизируя адаптивный иммунный ответ.

Материал и методы исследования. Исследование было проведено на базе пульмонологического отделения Воронежской областной клинической больницы № 1 в период с января по сентябрь 2025 года. Все пациенты предварительно подписали добровольное информированное согласие.

В исследование было включено 60 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ (стадия II–III, группа Е по GOLD) в фазе инфекционного обострения, характеризующегося усилением кашля с отделением гнойной мокроты, нарастанием одышки и признаками системного воспаления (лихорадка, лейкоцитоз, повышение СОЭ). Критериями исключения являлись: тяжелая декомпенсированная сопутствующая патология, онкологические заболевания, прием иммуносупрессивной терапии, а также индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Все пациенты были распределены на две группы. Основная группа (n=30) получала стандартную терапию ХОБЛ, согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ в сочетании с иммуномодулятором дезоксирибонуклеатом натрия. Группа сравнения (n=30) получала только стандартную терапию.

Стандартная терапия, единая для обеих групп, включала антибактериальные препараты, ингаляционные бронходилататоры, муколитики и системные глюкокортикоиды по показаниям. В основной группе дополнительно назначался дезоксирибонуклеат натрия внутримышечно по 75 мг/сут ежедневно в течение 5 дней, а затем 5 инъекций с интервалом 48 часов. Общий курс иммуномодулирующей терапии составил 15 дней (10 инъекций).

Оценка эффективности лечения проводилась на основании динамики клинико-лабораторных показателей. Пациенты проходили клинико-лабораторное обследование дважды: на момент поступления (до лечения) и через 15 суток после начала терапии. Оценивалась динамика ключевых симптомов обострения (выраженность кашля, характер и количество мокроты, одышка), показатели сатурации (SpO₂) и аускультативная картина.

Параллельно, в те же сроки, проводилось лабораторное исследование биоматериалов. Микробиологический анализ мокроты включал количественный посев с последующей идентификацией возбудителей методом масс-спектрометрии MALDI-TOF и определением минимальной ингибирующей концентрации (МИК) антибиотиков методом серийных разведений. Результаты интерпретировались по количеству колониеобразующих единиц (КОЕ/мл) и индексу резистентности (RSI). Лабораторный анализ крови состоял из общего клинического анализа (лейкоциты, нейтрофилы, СОЭ), определения уровня С-реактивного белка (СРБ) и исследования уровня отдельных маркеров иммунного ответа методом ИФА с определением концентрации цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-1 β , α -ИНФ) и иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM).

Обработка данных проводилась с использованием пакета прикладного статистического обеспечения. Для сравнения количественных показателей применялись непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни (между независимыми группами) и критерий Вилкоксона (для оценки динамики внутри группы). Сравнение качественных (частотных) признаков выполнялось с помощью критерия χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение. Проведённое исследование показало, что добавление дезоксирибонуклеата натрия к стандартной схеме лечения приводит к статистически значимому улучшению клинических показателей при обострении ХОБЛ. В частности, уровень сатурации достоверно увеличился в обеих группах, но в основной группе данный критерий был статистически значимо выше (97% [96; 98]) по сравнению с контрольной группой (95% [94; 96], $p = 0,015$).

Анализ динамики кашля показал статистически значимое снижение его интенсивности в основной группе ($p = 0,001$), что не было достигнуто в контроле ($p =$

0,056). Также в основной группе отмечено достоверное изменение частоты кашля: доля пациентов с редким кашлем увеличилась, а с частым — снизилась ($p = 0,036$).

При оценке реологических свойств мокроты было выявлено более выраженное улучшение у пациентов, получавших иммуномодулирующую терапию. Так, в основной группе доля лиц со слизистой мокротой увеличилась с 7% до 45% ($p < 0,01$), в то время как доля пациентов с гнойной мокротой сократилась с 20% до 5% ($p < 0,01$). В группе сравнения динамика была менее значимой: увеличение доли слизистой мокроты (с 5% до 20%; $p < 0,05$) и снижение доли гнойной (с 30% до 10%; $p < 0,05$).

Анализ лабораторных показателей выявил статистически значимые изменения в цитокиновом профиле, патогенетически связанные с коррекцией дезадаптивного иммунитета (табл 1).

Таблица 1 – Показатели цитокинового профиля до и после лечения.

Показатель	Контрольная группа (n=30), M $\pm$ SD		Основная группа (n=30), M $\pm$ SD		Статистическая значимость (p)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	P1	P2	P3
ИЛ-8	20.9 $\pm$ 3.2	13.1 $\pm$ 2.5	21.0 $\pm$ 3.3	5.3 $\pm$ 1.5	>0.05	<0.01 (K) / <0.001 (O)	<0.01
α -ИНФ	6.2 $\pm$ 1.15	7.0 $\pm$ 1.25	6.6 $\pm$ 0.8	8.8 $\pm$ 1.1	>0.05	>0.05 (K) / <0.01 (O)	<0.01
ИЛ-1 β	5.5 $\pm$ 0.85	4.8 $\pm$ 0.75	5.5 $\pm$ 1.1	2.9 $\pm$ 0.5	>0.05	>0.05 (K) / <0.05 (O)	<0.01
ИЛ-4	2.15 $\pm$ 0.65	1.75 $\pm$ 0.52	2.1 $\pm$ 0.6	0.7 $\pm$ 0.3	>0.05	<0.05 (K) / <0.01 (O)	<0.01

Наиболее значимым иммунологическим эффектом терапии явилось статистически значимое снижение концентрации интерлейкина-8 (ИЛ-8), выступающего ключевым медиатором дезадаптивного иммунного ответа. Его концентрация снизилась с 12.5 ± 2.3 пг/мл до 5.4 ± 1.36 пг/мл ($p < 0.001$). Учитывая ключевую роль ИЛ-8 в поддержании гиперактивности нейтрофилов и формировании феномена дезадаптивного иммунитета при ХОБЛ, данное снижение свидетельствует о прерывании патогенетического круга хронического нейтрофильного воспаления [3].

Параллельно наблюдалась значимая динамика других регуляторных цитокинов. В основной группе отмечено достоверное повышение уровня альфа-интерферона (α -ИНФ) с 6.6 ± 0.8 до 8.8 ± 1.1 пг/мл ($p < 0.01$), что указывает на активацию Th1-опосредованного иммунного ответа. Одновременно снизились концентрации провоспалительного ИЛ-1 β (с 5.5 ± 1.1 до 2.9 ± 0.5 пг/мл, $p < 0.05$) и цитокина Th2-профиля ИЛ-4 (с 2.1 ± 0.6 до 0.7 ± 0.3 пг/мл, $p < 0.01$), что указывает на подавление провоспалительного и Th2-опосредованного иммунного ответа. В контрольной группе изменения по этим показателям не достигли статистической значимости.

Таким образом, иммуномодулирующая терапия не только эффективно подавляет ключевое провоспалительное звено дезадаптивного ответа (ИЛ-8), но и способствует перестройке цитокинового баланса в сторону Th1-фенотипа, что патогенетически объясняет достигнутое клиническое улучшение.

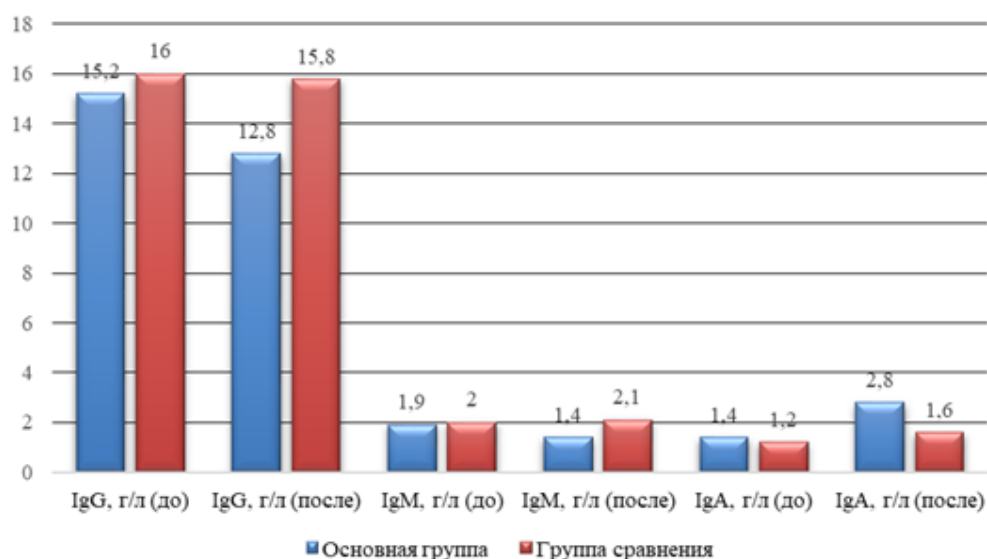


Рис. 1. Динамика показателей сывороточных иммуноглобулинов.

В основной группе отмечалось статистически значимое повышение уровня секреторного иммуноглобулина А (IgA) с 1,4 г/л до 2,8 г/л ($p < 0,05$), что указывает на усиление мукозальной защиты респираторного тракта — ключевого барьера на пути респираторных патогенов. Параллельно наблюдалось умеренное снижение концентраций циркулирующих иммуноглобулинов G и M (IgG с 15,2 до 12,8 г/л и IgM с 1,9 до 1,4 г/л, $p < 0,05$), что может отражать перераспределение ресурсов иммунной системы в пользу синтеза IgA и специфических антител. В контрольной группе значимых изменений в уровне иммуноглобулинов не выявлено.

Об эффективности проведённой иммунокоррекции также свидетельствуют значимые изменения микробиологических параметров. Анализ микробиологических показателей выявил статистически значимые различия между группами после лечения ($p < 0,001$). В основной группе эрадикация микроорганизмов достигнута в 19,9% случаев, тогда как в контрольной группе она отсутствовала (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение микроорганизмов по категориям чувствительности после лечения

Показатель		Чувствительность микроорганизма				
		Эрадицирован	R	I	S	Всего
Контрольная	абс.	0	38	14	43	95
	%	0	40	14,7	45,3	100
	стандартизир. остатки	-3,7	0,6	5	-1,2	
Основная	абс.	52	27	31	151	261
	%	19,9	10,3	11,9	57,9	100
	стандартизир. остатки	2,2	-0,3	-3	0,7	
Всего	абс.	52	45	65	194	356
	%	14,6	12,6	18,3	54,5	100
Значение критерия Фишера		59,797, при $p < 0,01^*$				

Доля резистентных (R) штаммов в основной группе снизилась до 10,3% (против 40% в контроле), а доля чувствительных (S) увеличилась до 57,9% (против 45,3%).

Оценка динамики чувствительности (SRI) показала статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,001$). Для контрольной группы типичными были варианты I-I и R-R, а для основной группы, напротив, были характерны сценарии эрадикации и перехода резистентных штаммов в чувствительные (таблица 3). Между переменными выявлена относительно сильная связь (V Крамера = 0,522; $p < 0,001$).

Таблица 3 – Динамика SRI в ходе лечения

	Контрольная			Основная			Всего		критерий Фишера
	абс	%	ст.ост	абс	%	ст.ост	абс	%	
I-0	0/0	0	-1,4	7	2,7	0,8	7	2	97,121 при $p < 0,001^*$
I-I	13	13,7	3,5	6	2,3	-2,1	19	5,3	
I-R	0	0	-0,5	1	0,4	0,3	1	0,3	
I-S	2	2,1	-2,2	29	11,1	1,3	31	8,7	
R-0	0	0	-2,3	19	7,3	1,4	19	5,3	
R-I	0	0	-2,5	23	8,8	1,5	23	6,5	
R-R	38	40	5,1	26	10	-3,1	64	18	
R-S	1	1,1	-2,7	33	12,6	1,6	34	6,9	
S-0	0	0	-2,6	26	10	1,6	26	7,3	
S-I	1	1,1	0,2	2	0,8	-0,1	3	0,8	
S-S	40	42,1	1	89	34,1	-0,6	129	36,2	
	95	100		261	100		356	100	

Анализ динамики минимальной ингибирующей концентрации (МИК) выявил статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$). В контрольной группе у 77,9% пациентов уровень МИК не изменился, в то время как в основной группе зафиксированы снижение МИК (49,8% пациентов) и полная эрадикация возбудителя (19,9%). Статистическая связь между групповой принадлежностью и динамикой МИК была оценена как относительно сильная (V Крамера = 0,489; $p < 0,001$).

Оценка общей микробной нагрузки (КОЕ/мл) также подтвердила выраженное антимикробное действие комбинированной терапии. У пациентов основной группы концентрация микроорганизмов в мокроте достоверно снизилась с 10^6 [10^5 ; 10^7] до $5,5 \times 10^3$ [10^3 ; 10^4] КОЕ/мл ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе значимых изменений выявлено не было.

Применение дезоксирибонуклеата натрия (раствор для внутримышечного введения, 15 мг/мл) не сопровождалось развитием побочных эффектов или нежелательных реакций, что указывает на потенциально благоприятный профиль безопасности.

Таким образом, исследование подтверждает, что терапевтический эффект дезоксирибонуклеата натрия при обострении ХОБЛ опосредован активацией толл-подобного рецептора 9 (TLR9) и заключается в коррекции иммунных нарушений. Иммуномодулирующее действие препарата приводит к значимому снижению уровня интерлейкина-8 (ИЛ-8) — ключевого хемокина, ответственного за нейтрофильную инфильтрацию легочной ткани. Снижение ИЛ-8 сопровождается уменьшением

деструктивного воспаления в бронхиальном эпителии и коррелирует с клиническим улучшением у пациентов.

Одновременно отмечена нормализация адаптивного иммунитета, которая выражалась повышением уровня α -интерферона (маркер Th1-ответа) на фоне снижения концентрации ИЛ-4 (Th2-цитокин). Параллельный рост уровня секреторного IgA указывает на усиление барьерной функции слизистой оболочки респираторного тракта, что затрудняет адгезию и колонизацию патогенов, снижая вероятность развития инфекции и персистенции бактерий.

Наиболее значимым с клинической точки зрения является опосредованное влияние данной иммунокоррекции на параметры антибиотикорезистентности. Восстановление адекватного иммунного надзора и устранение условий для хронической бактериальной персистенции создало среду, неблагоприятную для селекции резистентных штаммов. Это подтверждается полученными микробиологическими данными: значимым снижением доли резистентных изолятов, увеличением доли чувствительных штаммов, положительной динамикой МИК и снижением общей микробной нагрузки.

Таким образом, иммуномодулирующая терапия, направленная через активацию TLR9 на коррекцию дезадаптивного иммунитета, не только обеспечивает клиническое улучшение при обострении ХОБЛ, но и опосредованно повышает эффективность антибактериальной терапии.

Выводы. Добавление дезоксирибонуклеата натрия к стандартной терапии инфекционного обострения ХОБЛ статистически значимо улучшает клинические показатели: повышает сатурацию крови (до 97%, $p=0,015$), уменьшает интенсивность кашля и способствует нормализации реологии мокроты.

В результате лечения отмечена коррекция дезадаптивного иммунного ответа: подавлено ключевое звено нейтрофильного воспаления (снижение ИЛ-8, $p<0,001$), достигнут сдвиг цитокинового баланса в сторону Th1-фенотипа (рост α -ИНФ, $p<0,01$) и усилен местный мукозальный барьер (повышение секреторного IgA, $p<0,05$).

Данная иммунокоррекция оказала прямое влияние на преодоление антибиотикорезистентности, что подтверждается эрадикацией микроорганизмов у 19,9% пациентов ($p<0,001$), снижением доли резистентных штаммов до 10,3% ($p<0,001$), позитивной динамикой МИК и значимым снижением общей микробной нагрузки с 10^6 [10^5 ; 10^7] до $5,5 \times 10^3$ [10^3 ; 10^4] КОЕ/мл ($p<0,001$). Применение препарата не сопровождалось нежелательными реакциями.

Литература / References.

1. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2024 Report) URL: <https://goldcopd.org/> (дата обращения: 11.02.2026).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary / A. Agustí, B.R. Celli, G.J. Criner [et al.] // European Respiratory Journal. – 2023. – Vol. 61, № 4. – P. 2300239.
3. Advocating the role of trained immunity in the pathogenesis of ME/CFS: a mini review / B. Humer, W. A. Dik, M. A. Versnel // Frontiers in Immunology. – 2025. – Vol. 16. – P. 1483764. – DOI: 10.3389/fimmu.2025.1483764.

4. Trained immunity in the lung / E. Idiatullina, D. Parker // eLife. – 2025. – Vol. 14. – P. e104918. – DOI: 10.7554/eLife.104918.
5. Innate immune reprogramming in circulating neutrophils of COPD patients / B. Mariotti [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2025. – [In press].
6. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких / Е. Ю. Трушина, Е. М. Костина, Б. А. Молотилев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitokinov-il-4-il-6-il-8-il-10-v-immunopatogeneze-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih> (дата обращения: 11.02.2026).
7. Интерлейкин-8 способен поддерживать провоспалительную активность моноцитов (макрофагов) человека / М. Е. Меняйло, В. В. Малащенко, В. А. Шмаров [и др.] // Гены и клетки. – 2018. – Т. XIII, № 1. – С. 42-49. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/interleykin-8-sposoben-podderzhivat-provospalitelnuyu-aktivnost-monotsitov-makrofagov-cheloveka> (дата обращения: 11.02.2026).
8. Оценка уровня экспрессии TLR-9 рецепторов при введении препарата Деринат / Д. Ю. Бугримов, Д. В. Лядов, О. Н. Красноручская, А. А. Климович // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 2. – С. 102-103. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-urovnya-ekspressii-tlr-9-retseptorov-pri-vvedenii-preparata-derinat> (дата обращения: 11.02.2026).

Abstract.

A.A. Kupriyanova, O.N. Krasnorutskaya, D.Yu. Bugrimov

The role of immunomodulation in the correction of a disadaptive immune response in patients with infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Voronezh State Medical University named N.N. Burdenko

The article analyzes the role of disadaptive trained immunity in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and the formation of antibiotic resistance during infectious exacerbations of the disease. The results of a prospective comparative study involving 60 patients with stage II–III COPD, divided into a main group and a control group of 30 people each, are presented. It was shown that the inclusion of sodium deoxyribonucleate in the standard treatment regimen was accompanied by a more pronounced clinical improvement: an increase in saturation to 97% versus 95% in the control ($p=0.015$), a decrease in cough intensity ($p=0.001$), and normalization of sputum rheology. A significant correction of the immune response was noted, manifested by a decrease in IL-8 levels from 12.5 ± 2.3 to 5.4 ± 1.36 pg/ml ($p<0.001$) and an increase in α -interferon from 6.6 ± 0.8 to 8.8 ± 1.1 pg/ml ($p<0.01$). The proportion of resistant strains decreased from 40% to 10.3% ($p<0.001$), and the microbial load decreased from 10^6 to 5.5×10^3 CFU/ml ($p<0.001$). The obtained data confirm the effectiveness of the immunocorrective approach in the complex therapy of COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), trained immunity, maladaptive immunity, sodium deoxyribonucleate, antibiotic resistance, and immunomodulatory therapy.

Сведения об авторах: Куприянова Арина Анатольевна – ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, arina.kupriyanova.2000@mail.ru; Красноручская Ольга Николаевна – д.м.н, заведующая кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, lech@vrngmu.ru; Бугримов Даниил Юрьевич – к.м.н, доцент патологической анатомии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, patanat@vrngmu.ru.

Авторы заявляют отсутствие конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 16.12.2025; одобрена рецензентами и принята к публикации 20.01.2026