

ISSN 2305-6053

МЕДИЦИНА ЖӘНЕ ЭКОЛОГИЯ

МЕДИЦИНА И ЭКОЛОГИЯ

MEDICINE AND ECOLOGY



№2
2025

2025, №2 (115)
Апрель - Июнь

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

MEDICINE AND ECOLOGY
2025, №2 (115)
April - June

МЕДИЦИНА ЖӘНЕ ЭКОЛОГИЯ
2025, №2 (115)
Сәуір - Маусым

Журнал основан в 1996 году

Журнал зарегистрирован
РГУ «Комитет информации Министерства
культуры и информации Республики Казахстан»
Министерства культуры и информации
Республики Казахстан
18 октября 2024 г.
Регистрационный номер KZ06VPY00103711

Журнал входит в Перечень изданий Комитета
по обеспечению качества в сфере науки и
высшего образования Министерства науки и
высшего образования Республики Казахстан

Журнал индексируется в КазНБ, Index
Copernicus, eLibrary, SciPeople, CyberLeninka,
Google Scholar, ROAR, OCLC WorldCat, BASE,
OpenDOAR, RePEc, Соционет

Собственник:

Некоммерческое акционерное общество
«Карагандинский медицинский университет»
(г. Караганда)

Адрес редакции:

100008, Республика Казахстан,
г. Караганда, ул. Гоголя, 40, к. 130
Тел. +7 (7212) 50-39-30 (1286)
Моб. +7 701-366-14-74
Факс: +7 (7212) 51-89-31
E-mail: Serbo@gmu.kz

Сайт журнала:

<https://medecol.elpub.ru/jour/index>

Редактор: Е. С. Сербо
Компьютерный набор и верстка:
А. В. Епанчинцев

ISSN2305-6045 (Print)
ISSN2305-6053 (Online)

Объем 22,87 уч. изд. л.
Дата выхода 30.06.2025 г.

Главный редактор - доктор медицинских наук
профессор **Л. Г. Тургунова**

Зам. главного редактора - доктор медицинских наук,
профессор **М. А. Газалиева**

Редакционная коллегия

Б. К. Койчубек, д. б. н., профессор
(Республика Казахстан)

Г. М. Мулдаева, д. м. н., профессор
(Республика Казахстан)

М. А. Сорокина, к. м. н., доцент
(Республика Казахстан)

Е. М. Ларюшина, к. м. н., профессор
(Республика Казахстан)

С. Б. Ахметова, д. м. н., профессор
(Республика Казахстан)

Р. Е. Бакирова, д. м. н., профессор
(Республика Казахстан)

Д. А. Клюев, к. м. н., ассоциированный профессор
(Республика Казахстан)

В. Б. Молотов-Лучанский, д. м. н., профессор
(Республика Казахстан)

И. С. Азизов, д. м. н., профессор
(Российская Федерация)

И. Г. Березняков, д. м. н., профессор (Украина)

В. В. Власов, д. х. н., профессор
(Российская Федерация)

Э. И. Мусабаев, д. м. н., профессор
(Республика Узбекистан)

Н. В. Рудаков, д. м. н., профессор
(Российская Федерация)

Н. Щербак, д. м. н., профессор (Швеция)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Батарбекова Ш. К., Жунусова Д. К., Дербисалина Г. А., Бекбергенова Ж. Б., Максимова Н. В.* Современный подход к лечению сахарного диабета 2 типа, осложненного синдромом диабетической стопы 8
- Тулеутаева С. Т., Понамарева О. А., Мухтарова К. С., Аширбекова Ж. Ж., Гранько С. А., Тулеутаев Д. Ж., Айдосов М. Р., Ужахова Р. М.* Рецессия десны: распространенность, классификация, факторы риска, методы лечения 17
- Шульгау З., Нургожина А., Садуакасова Д., Сергазы Ш., Гуляев А.* Геропротективный потенциал растительных и синтетических антиоксидантов 29
- Так М. С.* Перспективы использования обогащенной тромбоцитами плазмы и производных жировой ткани в хирургической регенеративной медицине 42

ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА

- Батаа Б., Кисленко И. В., Сейтбаева М. А., Жунусова С. У., Калбеков Ж. А., Большакова И. А., Киспаева Т. Т.* Оценка влияния работы в ночную смену в условиях стационара на качество жизни медицинских сестер 60
- Отаров Е. Ж., Жарылқасын Ж. Ж., Исмаилов Ч. У., Алексеев А. В., Тилемисов М. К., Шадетова А. Ж., Сабиров Ж. Б., Шайхаттарова У. С.* Оценка взаимосвязи между видом деятельности и профессиональными рисками для здоровья работников горнодобывающей промышленности 67
- Маханбетчин Е. Ж., Нурбакыт А. Н., Миралиев С. Р., Бримжанова М. Д., Сергалиев Т. С., Джакетаева Ш. Д.* Демографические и эпидемиологические аспекты распространения артериальной гипертензии среди взрослого населения Республики Казахстан в 2010-2023 гг. 74
- Кулбаева С. Н., Жумадилова А. Р., Акбердиева Г. У., Сагиндикова А. А., Саркулова И. С., Коптаева А. К.* Анализ факторов, влияющих на вероятность формирования врожденного порока развития плода 80

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Чергизова Б. Т., Рыспаева Г. К., Ишигов И. А., Татыкаева У. Б.* Электроэнцефалографические изменения мозга у студентов, перенесших коронавирусную инфекцию различной степени тяжести 86
- Құрбан Ж. О., Булекбаева Ш. А., Сливкина Н. В., Алдакуатова А. А., Сейтенова Д. Ж.* Инновационные подходы к телереабилитации после эндопротезирования: оценка эффективности мобильного приложения с функцией контроля выполнения упражнений 93
- Киспаева Т. Т., Амирбекова М. С., Адомавичене А.* Методы восстановления мелкой моторики у пациентов с церебральным инсультом 98
- Жанарыстан Н., Азимова Б., Елғондиева М., Кабибулатов А., Шаяханов Ш., Конкаев А.* Инновационный метод снижения гнойно-септических осложнений после ортопедических вмешательств путем превентивной периоперационной гемокоррекции. Протокол рандомизированного контролируемого исследования 104

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Қарекен З. Т., Абибулла Б. Б., Төрежан В. Е., Кабыкенова К. К., Дюсенғазыева Н. Д., Нығызбаева Р. Ж., Шарафутдинова К. Н.* Морфологические изменения легких у детей с врожденной пневмонией 114
- Иманбек Ә. О., Есильбаева Б. Т., Рахимова Б. Б., Джангильдинова С. А., Сулеймен А., Кәдірбаева Ә. Қ., Бакбаева А. Т.* Изменение уровня гистоновых белков и внеклеточных нуклеиновых кислот в плазме крови крыс при воздействии пыле-солевых аэрозолей Аральского моря 122
- Кадырова И. А., Бакенова А. Д., Лавриненко А. В., Беляев И. А., Атажанова Г. А., Левая Я. К.* Оценка динамики экспрессии генов МесА и YucFG у метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA) при влиянии фенольных соединений, борнеола и экстракта, выделенного из шалфея степного (*Salvia stepposa* Des.-Shost) 128
- Аскарлов М. С., Пак И. Л., Батенова У. Г., Ескермесов Д. Б., Ключев Д. А., Камышанский Е. К.* Предоперационное применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в комбинации с сосудисто-стромальной фракцией в лечении длительно незаживающих ран 137

Лавериненко А. В., Колесниченко С. И. Оценка хромогенной среды CHROMagar™ orientation для изоляции и дифференцирования патогенных микроорганизмов мочевыводящих путей 151

МЕДИЦИНСКОЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Калишев М. Г., Рогова С. И., Жарылкасын Ж. Ж., Абитаев Д. С., Жиенбекова А. Ж. Опыт внедрения элементов дуального обучения в учебный процесс по дисциплине «Гигиена труда» 158

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Тусупбекова М. М., Бакенова Р. А., Стабаева Л. М. Морфологическая верификация легочного аспергиллеза 163

Рахманкулова А. М., Пак Л. А., Мусажанова Ж. Б., Бактияр А. С., Сейтханова Д. М., Кудайбердинов К. К., Мусульманова М. А., Буркитбаев Ж. К. Актуальные методы диагностики радиойодрезистентного рака щитовидной железы: значение ПЭТ-КТ с ^{18}F -FDG 171

МАЗМҰНЫ

ӘДЕБИЕТ ШОЛУЫ

- Батарбекова Ш., Жунусова Д., Дербисалина Г., Бекбергенова Ж., Максимова Н.* Диабеттік табан синдромымен асқынған 2 типті қант диабетін басқарудағы заманауи тәсіл 8
- Тулеутаева С. Т., Понамарева О. А., Мухтарова К. С., Аширбекова Ж. Ж., Гранько С. А., Тулеутаев Д. Ж., Айдосов М. Р., Ужахова Р. М.* Қызыл иек рецессиясы: таралуы, жіктелуі, қауіп факторлары, емдеу әдістері 17
- Шульғау З., Нургожина А., Садвокасова Д., Серғазы Ш., Гуляев А.* Өсімдік және синтетикалық антиоксиданттардың геропротекторлық потенциалы 29
- Так М. С.* Хирургиялық регенеративті медицинада тромбоциттерге бай плазма мен май тінінің өнімдерін қолданудың жаңа мүмкіндіктері 42

ЭКОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГИГИЕНА

- Батаа Б., Кисленко И. В., Сейтбаева М. А., Жунусова С. У., Калбеков Ж. А., Большакова И. А., Киспаева Т. Т.* Стационар жағдайында түнгі ауысымдағы жұмыстың мейіргерлердің өмір сапасына әсерін бағалау 60
- Отаров Е. Ж., Жарылқасын Ж. Ж., Исмаилов Ч. У., Алексеев А. В., Тилемисов М. К., Шадетова А. Ж., Сабиров Ж. Б., Шайхаттарова У. С.* Тау-кен өндірісі жұмысшыларының қызмет түрі мен денсаулығының кәсіби қауіпін өзара байланысын бағалау 67
- Маханбетчин Е. Ж., Нұрбақыт А. Н., Миралиев С. Р., Бримжанова М. Д., Серғалиев Т. С., Джакетаева Ш. Д.* 2010-2023 жылдар аралығында Қазақстан Республикасының ересек тұрғындар арасында артериальдық гипертензиясының таралуының демографиялық және эпидемиологиялық аспектілері 74
- Кулбаева С. Н., Жумадилова А. Р., Акбердиева Г. У., Сагиндиқова А. А., Саркулова И. С., Колтаева А. К.* Ұрықтың туа біткен даму ақауларының қалыптасуына әсер ететін факторлар 80

КЛИНИКАЛЫҚ МЕДИЦИНА

- Чергизова Б. Т., Рыспаева Г. К., Ишигов И. А., Татыкаева У. Б.* Өртүрлі дәрежедегі короновирустық инфекциядан өткен студенттердегі мидың электроэнцефалографиялық өзгерістері 86
- Құрбан Ж. О., Булекбаева Ш. А., Сливкина Н. В., Алдакуатова А. А., Сейтенова Д. Ж.* Эндопротезден кейінгі телеоңалтудың инновациялық тәсілдері: жаттығулардың орындалуын бақылау функциясы бар мобильді қосымшаның тиімділігін бағалау 93
- Киспаева Т. Т., Амирбекова М. С., Adomaviciene A.* Церебральды инсультпен ауыратын науқастарда ұсақ моториканы қалпына келтіру 98
- Жанарыстан Н., Азимова Б., Елғондиева М., Кабибулатов А., Шаяханов Ш., Конкаев А.* Периоперациялық алдын-алу гемокоррекциясы арқылы ортопедиялық араласудан кейінгі іріңді-септикалық асқынуларды төмендетудің инновациялық әдісі. Рандомизацияланған бақыланатын сынақ протоколы 104

ТЕОРИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫҚ МЕДИЦИНА

- Қарекен З. Т., Абибулла Б. Б., Төрежан В. Е., Қабыкенова К. К., Дүйсенғазыева Н. Д., Нығызбаева Р. Ж., Шарафутдинова К. Н.* Туа біткен пневмониямен ауыратын балалардағы өкпенің морфологиялық өзгерістері 114
- Иманбек Ә. О., Есильбаева Б. Т., Рахимова Б. Б., Джангильдинова С. А., Сулеймен А., Кәдірбаева Ә. Қ., Бакбаева А. Т.* Арал теңізінің шаңды-тұзды аэрозольдерінің әсеріне ұшыраған егеуқұйрықтардың қан плазмасындағы гистон ақуыздары мен жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының деңгейінің өзгеруін анықтау 122
- Кадырова И. А., Бакенова А. Д., Лавриненко А. В., Беляев И. А., Атажанова Г. А., Левая Я. К.* Сәлбен шалфейінен бөлінген сығындының, фенолдық қосылыстар мен борнеолдың әсері астында метициллинге төзімді *Staphylococcus aureus* (MRSA) МесА және YucFG генінің экспрессиясының динамикасын бағалау 128
- Аскарлов М. С., Пак И. Л., Бәтенова Ұ. Ғ., Ескермесов Д. Б., Клюев Д. А., Камышанский Е. К.* Тромбоциттермен байытылған плазманы ұзақ уақыт емделмейтін жараларды емдеуде тамырлы-стромальды фракциямен бірге операция алдындағы қолдану 137

Лавериненко А. В., Колесниченко С. И. Зәр шығару жолдарының патогендерін оқшаулап алу және дифференциациялау үшін CHROMagar™ хромогендік ортасының бағытын бағалау **151**

МЕДИЦИНАЛЫҚ ЖӘНЕ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ БІЛІМ БЕРУ

Қалишев М. Г., Рогова С. И., Жарылқасын Ж. Ж., Әбітаев Д. С., Жиенбекова А. Ж. «Еңбек гигиенасы» пәні бойынша оқу процесіне дуальды оқыту элементтерін енгізу тәжірибесі **158**

ТӘЖІРИБЕДЕН АЛЫНҒАН БАҚЫЛАУЛАР

Түсіпбекова М. М., Бақенова Р. А., Стабаева Л. М. Өкпе аспергиллезінің морфологиялық верификациясы **163**

Рахманкулова А. М., Пак Л. А., Мусажанова Ж. Б., Бактияр А. С., Сейтханова Д. М., Кудайбердинов К. К., Мусульманова М. А., Буркитбаев Ж. К. Радиойодқа төзімді қалқанша безі қатерлі ісігінің диагностикасындағы заманауи әдістер: ¹⁸F-FDG ПЭТ-КТ маңызы **171**

CONTENTS

LITERATURE REVIEWS

- Batarbekova Sh., Zhunussova D., Derbissalina G., Bekbergenova Zh., Maksimova N.* A modern approach to the management of type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic foot syndrome 8
- Tuleutayeva S. T., Ponamareva O. A., Mukhtarova K. S., Ashirbekova Zh. Zh., Granko S. A., Tuleutayev D. Zh., Aidosov M. R., Uzhakhova R. M.* Gingival recession: prevalence, classification, risk factors, treatment methods 17
- Shulgau Z., Nurgozhina A., Sadvokassova D., Sergazy Sh., Gulyayev A.* Geroprotective potential of plant and synthetic antioxidants 29
- Tak M. S.* Advances in the use of platelet-rich plasma and adipose tissue derivatives in surgical regenerative medicine 42

ECOLOGY AND HYGIENE

- Bataa B., Kislenko I. V., Seitbayeva M. A., Zhunussova S. U., Kalbekov Zh. A., Bolshakova I. A., Kispayeva T. T.* Assessment of the impact of night shift work in a hospital setting on the quality of life of nurses 60
- Otarov Y. Zh., Zharilkassyn Zh. Zh., Ismailov Ch. U., Alekseev A. V., Tilemisov M. K., Shadetova A. Zh., Sabirov Zh. B., Shaikhattarova U. S.* Assessment of the interrelationship between the type of occupational activity and health risks among mining industry workers 67
- Makhanbetchin E. Zh., Nurbakyt A. N., Miraliev S. R., Brimzhanova M. D., Sergaliev T. S., Dzhaketayeva Sh. D.* Demographic and epidemiological aspects of the prevalence of arterial hypertension among the adult population of the Republic of Kazakhstan in the period from 2010 to 2023 74
- Kulbaeva S. N., Zhumadilova A. R., Akberdiyeva G. U., Sagindikova A. A., Sarkulova I. S., Koptaeva A. K.* Study of the factors influencing the probability of the formation of a congenital malformation of the fetus 80

CLINICAL MEDICINE

- Chergizova B. T., Ryspaeva G. K., Ishigov I. A., Tatykayeva U. B.* Electroencephalographic brain changes in students who have suffered a coronavirus infection of varying severity 86
- Kurban Z. K., Bulekbayeva S. A., Slivkina N. V., Aldakuatova A. A., Seitenova D. Z.* Innovative approaches to telerehabilitation after total hip arthroplasty: evaluation of the effectiveness of a mobile application with exercise monitoring 93
- Kispaeva T. T., Amirbekova M. S., Adomaviciene A.* Methods of fine motor skills restoring in patients with cerebral stroke 98
- Zhanarystan N., Azimova B., Yelgondiyeva M., Kabibulatov A., Shayakhanov Sh., Konkayev A.* Innovative method for infectious complications reducing after orthopedic interventions via preventive hemocorrection. Protocol for a randomized controlled trial... 104

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- Kareken Z. T., Abibulla B. B., Torezhan V. E., Kabykenova K. K., Dyusengazieva N. D., Nygyzbaeva R. J., Sharafutdinova K. N.* Morphological changes of the lungs in children with congenital pneumonia 114
- Imanbek A. O., Yesilbayeva B. T., Rakhimova B. B., Jangildinova S. A., Suleimen A., Kadirbayeva A. K., Bakbayeva A. T.* Determination of changes in the level of histone proteins and extracellular nucleic acids in rat blood plasma under the influence of dust-salt aerosols of the Aral Sea 122
- Kadyrova I. A., Bakenova A. D., Lavrinenko A. V., Belyaev I. A., Atazhanova G. A., Levaya Y. K.* Evaluation of MecA and YycFG gene expression dynamics in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) under the influence of phenolic compounds, borneol and extract of salvia steppe (*Salvia stepposa* Des.-Shost) 128
- Askarov M. S., Pak I. L., Batenova U. G., Yeskermessov D. B., Klyuyev D. A., Kamyshanskiy Ye. K.* Preoperative use of platelet-rich plasma in combination with stromal vascular fraction in treatment of long non-healing wounds 137
- Lavrinenko A. V., Kolesnichenko S. I.* Evaluation of CHROMagar™ orientation chromogenic medium for isolation and differentiation of pathogenic urinary tract microorganisms 151

MEDICAL AND PHARMACEUTICAL EDUCATION

Kalishev M. G., Rogova S. I., Zharylkasyn Zh. Zh., Abitaev D. S., Zhienbekova A. Zh. Experience of introducing elements of dual training into the educational process in the discipline «Occupational hygiene» **158**

CLINICAL CASES

Tussupbekova M. M., Bakenova R. A., Stabayeva L. M. Morphological verification of pulmonary aspergillosis **163**

Rakhmankulova A. M., Pak L. A., Mussazhanova Zh. B., Baktiyar A. S., Seitkhanova D. M., Kudaiberdinov K. K., Mussulmanova M. A., Burkitbayev Zh. K. Current diagnostic approaches for radioiodine-refractory thyroid cancer: the role of ^{18}F -FDG PET/CT **171**

A MODERN APPROACH TO THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS COMPLICATED BY DIABETIC FOOT SYNDROME

¹Department of general medical practice with the course in evidence-based medicine of Astana Medical University NP JSC (010000, Republic of Kazakhstan, Astana city, Beibitshilik st., 49 a; e-mail: rektorat@amu.kz)

²Pirogov Russian National Research Medical University (117513, Russian Federation, Moscow city, Ostrovitianova str. 1/6; e-mail: ims@rsmu.ru)

***Sholpan Batarbekova** – PhD-student of the educational program «Nursing Science», Department of General Medical Practice with the course of evidence-based medicine of Astana Medical University NP JSC; 010000, Republic of Kazakhstan, Astana city, Beibitshilik str., 49 a; e-mail: bksholpan@gmail.com

Hyperglycemia, characteristic of diabetes mellitus, contributes to the production of oxidative stress agents that cause impaired immune function and the development of a chronic inflammatory process. These factors underlie the development of late complications of diabetes mellitus, such as coronary heart disease, unstable angina pectoris, myocardial infarction, peripheral microangiopathy and other articular diseases that worsen the prognosis for diabetic foot syndrome. Inflammatory processes and disorders of the immune system contribute to an imbalance of tissue homeostasis, are associated with the appearance of chronic ulcers and the need for amputation of the lower extremities. The consequences of chronic wounds create an unfavorable reality of disability and mental stress for patients. Both patients and medical staff will undoubtedly benefit from a deeper understanding of the pathogenesis and pathophysiology of various non-healing ulcers. New knowledge was acquired by comparing the similarities between chronic wounds of different natures with their differences from acute wounds.

Key words: type 2 diabetes mellitus; diabetic foot syndrome; vitamins; micronutrients; macronutrients; management

INTRODUCTION

Normal blood sugar levels are regulated by the body with the help of several organs, such as the liver, the autonomic nervous system, and the endocrine glands. Homeostasis of blood glucose levels is vital for humans. The liver plays a key role in responding to changes in blood glucose levels by activating hormonal reactions. A decrease in glucose levels leads to the release of glucagon, and an increase leads to the release of insulin by the pancreas. Any disruption in the production of these hormones can lead to diabetes and improper regulation of blood glucose levels. Type 2 diabetes mellitus is a metabolic syndrome characterized by metabolic disorders and hyperglycemia. It occurs due to insufficient insulin production by beta cells of the pancreas and insufficient sensitivity of the body to insulin. The initial causes of this disease are extremely complex and are most often associated with metabolic and immune processes. Risk factors contributing to the development of complications in diabetes mellitus include diet, overweight, obesity, smoking, alcohol consumption, physical activity level, hormonal balance, viral infections, atherosclerosis, cardiovascular diseases, insulin shock, diabetic ketoacidosis, and hyperosmolar hyperglycemia. Uncontrolled factors such as genetics and age are beyond people's control. However, people can reduce the impact of controlled risk factors such as exercise and proper nutrition by improving their healthy habits, which can reduce the likelihood of complications [3, 25].

According to the definitions of the World Health Organization and the International Diabetes Federation, diabetic foot syndrome is a serious complication of diabetes mellitus, which is manifested by ulcers and wounds on the tissues of the foot. Diabetic foot ulcers are usually associated with neuropathy, ischemia, and trauma. Diabetic peripheral neuropathy leads to insensitivity and weakening of the foot tissues, increasing the probability of ulceration due to repeated exertion and impaired blood supply. Hyperglycemia in diabetes causes metabolic disorders that interfere with wound healing. These include glycation, oxidative stress, skin dysfunction and inflammation, as well as increased stiffness of the extracellular matrix. This leads to a chronic inflammatory condition, circulatory dysfunction, and poor oxidative tissue perfusion due to lack of oxygen [30]. However, this process can be prevented and controlled through proper and accurate pharmacological therapy, moderate physical activity, as well as a balanced diet and dietary supplements to compensate for the deficiency of certain trace elements that play an important role in glucose and insulin metabolism.

The deficiency of nutrients in the body of patients suffering from type 2 diabetes mellitus leads to a decrease in fat deposits under the skin in areas with pressure, increasing the probability of pressure wounds, reduces the synthesis of collagen necessary for healing, reducing energy resources and affecting the mobility of

the patient, affects the body's response to infection, impairs immunity and contributes to the appearance of thin and flaky skin, which eventually leads to the formation of wounds. Slowing down the wound healing process in diabetic foot is a complex problem depending on various factors, and improper nutrition only worsens this situation [19, 26].

PHYSIOLOGY OF WOUND HEALING

The process of normal wound healing, during which the skin barrier is restored and closed after damage, can be divided into three interrelated phases, including five key stages: inflammation with hemostasis processes, proliferation with granulation and reepithelialization processes, as well as the remodeling phase, which can vary in duration, with nutrients playing an important role at each stage.

The first stage of the healing process is hemostasis and the formation of a temporary wound matrix. After the endothelium is damaged, the components of the extracellular matrix bind and activate circulating platelets, which then undergo adhesion and aggregation. Damaged tissue and aggregated platelets trigger external and internal clotting pathways, working together to stabilize the fibrin-platelet clot. This process creates the basis for migration and proliferation of other cells involved in wound healing and provides a reservoir for cytokines and growth factors.

Inflammation is a significant, non-specific, natural immune response aimed at destroying tissues and clearing cellular and extracellular waste, as well as remnants of pathogens. This process usually lasts about 6 days after injury, when the number and phenotype of infiltrated leukocytes return to baseline values. However, in the presence of an external stimulus that harms tissues, inflammation can become chronic and more intense. Like platelets, white blood cells produce inflammatory cytokines that create a chemotactic gradient to attract additional white blood cells, enhancing the inflammatory process. These include interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, tumor necrosis factor (TNF)- α , platelet growth factor and transforming growth factor (TGF)- β . As a result, this process activates matrix-producing cells, which promotes rapid deposit of connective tissue for subsequent phases of inflammation and proliferation. This recovery process is mainly due to the mediated action of histamine by vasodilation, which prevails over vasoconstriction approximately 10 minutes after injury. Released from mast cells, histamine forms pores in blood vessels, promoting the release of protein and white blood cells into the wound. In the initial phase of the leukocyte response, neutrophils predominate during the first two to five days, but by about the third day macrophages become dominant. Neutrophils perform three main functions: they produce free radicals through the myeloperoxidase pathway to kill bacteria, clean the wound by isolating proteolytic enzymes that decompose some tissues, and phagocytize dead bacteria and matrix residues. After completing their tasks, neutrophils usually undergo apoptosis and are removed by macrophages. Monocytes migrate to the wound, where they turn into macrophages, and become key regulatory cells

in the process of inflammation. Macrophages with high activity phagocytize non-functional host cells, neutrophils filled with bacteria, damaged matrix, foreign debris, and residual bacteria.

This leads to the next stage - the proliferation phase, which begins 3-5 days after injury and can last up to 3 weeks. At this stage, cellular activity predominates in response to elevated cytokine levels. The skin repair process begins when keratinocytes and epithelial stem cells begin to proliferate and migrate. With a decrease in inflammation, the skin is restored, and endothelial cells and fibroblasts begin to accumulate in the wound area for the synthesis of granulation tissue. Angiogenesis and fibroplasia occur simultaneously, providing the body with oxygen, nutrients, and a hydrated matrix to maintain a high level of cellular activity. Fibroblasts play a key role in the production of extracellular matrix substances (collagen, fibronectin, glycosaminoglycans, proteoglycans and hyaluronic acid) that interact with cells, regulating their migration, growth, and differentiation.

The process of reduction and remodeling is the final stage of wound healing. It usually begins two weeks after injury and can last up to two years. Under the influence of mechanical stress and cytokines, including TGF- β , fibroblasts increase the expression of α -smooth muscle actin, turning into myofibroblasts. These cells shrink the wound through interaction with the integrin receptor and extracellular matrix components such as fibronectin and collagen. In the process of remodeling, fibroblasts increase the synthesis of more durable type I collagen, while matrix metalloproteinase destroys disorganized old collagen. A carefully balanced ratio between collagen synthesis and destruction contributes to the formation of a normal scar, in which collagen fibers are rearranged into small parallel bundles along the stretch lines.

Previously, these stages were considered separate and sequential, but modern research suggests that such a traditional view is outdated. Wound healing occurs through a complex mechanism that starts immediately after skin damage, and the phases overlap and even occur in parallel both in time and in the space of the wound. The time required for wound healing depends on several factors, such as the type and size of the wound, the age of the person, his physical condition, the presence of comorbidities, the location of the wound and treatment methods.

Chronic wounds are characterized by a disrupted healing process, which does not allow achieving stable anatomical and functional results in the expected time. Unlike the typical sequential healing process, they get stuck at the stage of inflammation and remain immune to adequate treatment. Further tissue damage supports a prolonged and increased inflammatory state of the wound, accompanied by abundant penetration of neutrophils, reactive oxygen species and destructive enzymes, which supports the stagnant process. Also, the presence of a wound affects nutrition due to the need to mobilize metabolic resources to repair damaged tissues, as well as due to the loss of nutrients through wound fluid. Therefore, the main goal of proper nutrition in wound healing is to provide optimal calories and nutrients that will promote healing [2, 24, 30],

KEY NUTRITION CONCEPTS AND THE ROLE OF NUTRIENTS

Nutrition is considered one of the key and most controlled environmental factors that can reduce the risk of diseases throughout life. Proper and rational intake of nutrients and their metabolism provide the basis for the normal functioning of physiological processes in the human body. To analyze the nutritional needs of a diabetic foot patient, it is important to understand basic concepts and terminology. All nutrients consumed by the body are divided into macronutrients, micronutrients, and water. According to the ASPEN guidelines and standards, macronutrients are defined as «the nutrients needed in the body in the largest amounts (proteins, carbohydrates, fats)». Amino acids serve as building materials for proteins in the body. Carbohydrates can be used to form carbon scaffolds in the synthesis of amino acids; however, they can only be used for those amino acids that the body can synthesize on its own. Essential amino acids must enter the body as part of proteins or in the form of ketoacid for the synthesis of all essential amino acids. Fatty acids and cholesterol are nutrients that are broken down by beta oxidation to produce cellular energy. They play an important role in cellular function, for example, providing isolation of nerve axon membranes and are necessary for the creation of a lipid bilayer – an important component of organelles and cell membranes. Micronutrients are nutrients that the body needs in small amounts, such as vitamins and certain minerals (trace elements). Vitamins are organic nutrients that are needed in limited quantities and are not available for synthesis by the human body. The main types of vitamins are fat-soluble and water-soluble. Water-soluble vitamins require more frequent use compared to fat-soluble ones. Some minerals, such as calcium, magnesium, and phosphorus, called macronutrients, are present in the body in large quantities. One of the main functions of trace elements and some macronutrients is to provide the necessary cofactors for enzymatic reactions. Basic, or essential, nutrients are those that cannot be synthesized in the body. Conditionally essential nutrients are those that are necessary in the diet under certain metabolic conditions when the body cannot meet its needs through internal synthesis [18].

Vitamin A is an essential micronutrient present in various forms such as retinols, retinals and retinoic acid. The body assimilates vitamin A, which comes from food from animal products such as dairy products, fish, and meat, in the form of retinol or retinyl esters from ready-made retinoids or in the form of carotenoids, which are provitamin A, which are yellow, orange, and red compounds contained in plants, which are converted into retinol in enterocytes. After that, they are transported to the liver for storage using chylomicrons, and then released into the bloodstream and into biologically active tissues, binding to the protein responsible for binding retinol. Retinoids regulate important cellular processes such as cell proliferation, differentiation, and apoptosis, and therefore play a key role in many physiological processes such as immune maintenance, barrier integrity, male and female reproduction, and embryonic development. Retinoids regulate the growth and development of various types of skin cells. The lack of retinoids

leads to abnormal formation of the stratum corneum of the epidermis. In case of tissue damage, vitamin A promotes the restoration of the epidermis, accelerates the healing process, and restores the structure of the skin, and has the ability to eliminate the negative effects of anti-inflammatory steroids on the healing process. In addition to its function in the inflammatory healing phase, retinoic acid promotes the production of extracellular matrix components such as type I collagen and fibronectin, stimulates the division of keratinocytes and fibroblasts, and reduces the activity of matrix-destroying metalloproteinases [15, 21].

Vitamin D is believed to have a variety of effects on the body, including an important role in the work of insulin and the differentiation of keratinocytes and fibroblasts by regulating growth factors and cytokines. Vitamin D comes from foods rich in this vitamin and is formed in the skin when exposed to sunlight. Ultraviolet rays convert 7-dehydrocholesterol in the skin into previtamin D3. Previtamin D3 can then undergo the process of isomerization into vitamin D3 under the influence of membrane structures. Vitamin D3, also known as cholecalciferol, is released from the keratinocyte cell membrane, and absorbed by the skin capillaries using a protein that binds to vitamin D [17]. Vitamin D is converted to 25-hydroxyvitamin D by the enzyme hydroxylase, which is a key non-specific regulator of the immune system. This enzyme stimulates the production of antimicrobial peptides in monocytes or macrophages. The receptor of this enzyme is found on the surface of almost all types of immune cells, including activated CD4 and CD8 T cells, B cells, neutrophils, and antigen-presenting cells such as macrophages. 25-hydroxyvitamin D reduces the level of inflammatory cytokines and promotes anti-inflammatory reactions. In patients with diabetic foot syndrome, characterized by weakened immunity, impaired production of 25-hydroxyvitamin D is considered more common and severe, especially in the presence of non-healing ulcers [22].

Vitamin E. There is a long-recognized link between oxidative stress and type 2 diabetes mellitus that hyperglycemia, hyperinsulinemia, and insulin resistance can contribute to the formation of free radicals, which contributes to the development of oxidative stress. Oxidative stress, in turn, can lead to glycation of hemoglobin, deterioration of insulin signaling and decreased secretion of insulin by beta cells in type 2 diabetes mellitus. Therefore, it is logical to assume that antioxidants such as vitamin E can have a positive effect on blood sugar control in diabetes. Vitamin E (tocopherols and tocotrienols) is a powerful fat-soluble antioxidant that the body mainly receives from fruits, vegetable oils, nuts, and green leafy vegetables. It can prevent glycosylation of hemoglobin by blocking the formation of end products of advanced glycosylation, mitigating long-term dysfunction of pancreatic β -cells caused by oxidative stress in type 2 diabetes mellitus [29].

Ascorbic acid acts as an antioxidant and influences various body tissues, including participation in the processes of reproduction, immunity, growth, and infection control. It is an important element in the production of collagen, which is necessary for the health of the skin and the formation of cartilage tissue. Vitamin C can slow down several

stages of the wound healing process, including inflammation, proliferation, and remodeling, which in turn contributes to overall healing. In the inflammatory phase, vitamin C is necessary for the breakdown of neutrophils, and in the proliferation phase it plays an important role in the synthesis, maturation, release, and decomposition of collagen, which makes up from 30 to 40% of the total amount of protein in the body. The range of collagen-related diseases is very extensive and includes various pathologies such as involuntary bleeding, cardiovascular diseases, arterial aneurysms, premature skin aging and impaired wound healing. Insufficient vitamin C levels can slow down the healing process of wounds, which increases the risk of infection and negative effects on the body. One of the limitations for humans is that they are not able to synthesize ascorbic acid on their own since this requires the presence of the enzyme gulonolactone oxidase. Therefore, to complete the inflammatory phase, it is recommended to consume vitamin C, which can be obtained from fruits, vegetables, or special additives [11, 13].

B vitamins are a set of water-soluble organic compounds that have a variety of structures but play an important role in maintaining vital body functions, such as proper cell function, growth, and tissue development. The family of B vitamins includes vitamins B1 (thiamine), B2 (riboflavin), B3 (niacin), B5 (pantothenic acid), B6 (pyridoxine), B9 (folic acid) and B12 (cobalamin). Except for vitamin B3, which can be produced from tryptophan, all other B vitamins necessary for the human body must come from food or other external sources. Consequently, a deficiency of B vitamins can occur within a few weeks with insufficient intake of a certain type of vitamin B. It is important to note that B vitamins (B1, B6 and B12) play a key role in the nervous system, both in terms of its structure and maintenance of its normal functioning [8].

Thiamine, or vitamin B1, is found in whole grains, dairy products, and red meat. This vitamin plays the role of a precursor of a biochemical coenzyme in metabolic processes and is an important component of the biological membranes of the peripheral and central nervous systems. The physiologically active form of thiamine is thiamine pyrophosphate (or sodium thiamine diphosphate), which acts as a key enzyme in carbohydrate metabolism, especially in the brain, where it plays an important role in glucose metabolism and energy production. A lack of thiamine can lead to a decrease in the rate of nerve conduction and disturbances in the electrical activity of the nervous system due to changes in the process of myelinogenesis, which ultimately leads to a decrease in the diameter of myelin fibers. Prolonged thiamine deficiency can cause distal sensorimotor polyneuropathy, especially affecting the lower extremities. Polyneuropathy due to vitamin B1 deficiency is characterized by a slow, bilateral, distal manifestation of a painful tingling pathology, also known as a burning sensation in the feet. In the absence of adequate treatment, the condition can progress to a change in gait (stepping) and the development of muscle weakness in the lower extremities [8].

Vitamin B5 is widely distributed in food and is provided by ordinary intestinal bacteria. Foods rich in panto-

thenic acid include animal organs (liver and kidneys), fish, shellfish, dairy products, eggs, avocados, legumes, mushrooms, and sweet potatoes. Vitamin B5 has a beneficial effect on keratinocytes and fibroblasts, promotes fibroblast migration, reproduction, and differentiation of keratinocytes, regulates the maturity of macrophages, and plays a key role in cell development. Its topical application can promote the natural healing process of wounds. Vitamin B5 regulates the immune system, stimulates epithelial cells to express inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor and interleukin, promotes the maturation of macrophages and enhances the differentiation of T helper cells. A lack of vitamin B5 can lead to a decrease in cortisol synthesis, increased pain in arthritis and myalgia, as well as increased levels of fatigue, headache, depression, insomnia and widespread "pro-inflammatory" effects affecting the immune system. The lack of this vitamin also reduces the level of acetylcholine, a neurotransmitter of the parasympathetic nervous system, which is manifested by paresthesia and «burning in the legs syndrome» [9].

In nature, there are many foods containing **vitamin B6**, such as fish, beef, starchy vegetables, and fruits, and it is also produced by the intestinal microflora. One of the metabolically active forms of vitamin B6 is pyridoxal-5'-phosphate, which is formed from pyridoxine, pyridoxamine and pyridoxal, three pyrimidine derivatives. Vitamin B6 performs two different biological functions: it acts as a cofactor in many metabolic and physiological processes, as well as in developmental processes, and works as an antioxidant. Pyridoxal-5'-phosphate is a cofactor for several enzymes involved in more than 140 important enzymatic reactions, including the metabolism of glucose, amino acids and fatty acids, the synthesis of histamine, hemoglobin, and neurotransmitters, as well as in the regulation of gene expression. Vitamin B6 deficiency in adults can lead to neuropathy depending on body length, starting with the legs, and spreading to the lower extremities. Early signs of this neuropathy include a feeling of burning pain or numbness, as well as paresthesia. Neurological examination shows a decrease in sensitivity in the extremities and a weakening of deep tendon reflexes, often accompanied by ataxia and mild weakness in the extremities [8].

The term «**Vitamin B12**» is used to refer to cobalamines, a group of cobalt-containing corrinoids. The metabolically active forms of vitamin B12 are adenosylcobalamin, methylcobalamin and hydroxocobalamin; while cyanocobalamin contained in dietary supplements does not perform direct biological functions and requires conversion to adenosylcobalamin or methylcobalamin. Dietary sources of hydroxocobalamin present in food include animal products such as fish, beef, poultry, and dairy products. Vitamin B12 is synthesized by some bacteria, but not by plants or animals, so it is important to consume it with food to maintain proper levels and prevent deficiency. Vitamin B12 can selectively block the conduction of certain sensory nerves and reduce ectopic nerve arousal. Deficiency of B vitamins in diabetic patients can increase oxidative stress and lead to deterioration. Oxidative stress occurs when the amount of prooxidants exceeds the ability of antioxidants to compensate for their effects. Reactive oxygen species

can damage functional compounds and tissues by altering carbohydrates, proteins, lipids, and DNA. A lack of vitamin B12 can lead to increased levels of homocysteine, which is thought to contribute to the accumulation of reactive oxygen species. Vitamin B12 deficiency is associated with an increase in prooxidants and a decrease in antioxidants [7].

Magnesium plays a key role as a cofactor in the transport of glucose into cells and carbohydrate metabolism and is also involved in many enzymatic processes. It is necessary for the activation of insulin, the synthesis of collagen and proteins. Insufficient magnesium intake increases the risk of developing diabetes. Magnesium deficiency reduces the protective functions of cells from oxidative stress, which reduces resistance to oxidative stress caused by diabetes and contributes to the progression of complications associated with this disease [6, 13].

The concentration of **calcium** in the wound area varies according to the biochemical activity of the healing process. At the stage of hemostasis, calcium promotes blood clotting, contributing to the formation of a platelet plug. It is believed that in the inflammatory phase, a high content of extracellular calcium penetrates neutrophils and causes an increase in intracellular calcium, which ultimately modulates the function of neutrophils. One of the signs of the proliferation phase is the overgrowth of the wound with a new epithelium. Extracellular calcium plays an important role in regulating epidermal homeostasis, and its receptor (CaSR) initiates calcium signals that promote adhesion, differentiation, and survival of keratinocytes by increasing intracellular calcium and transmitting signals associated with E-cadherin. The rapid diffusion of calcium ions at the wound site causes a damage signal that does not depend on transcription and stimulates the healing process of the epithelium [27].

Zinc plays a key role in various processes of cellular metabolism and promotes wound healing. It can enhance platelet activity and aggregation and performs an important function in the adhesion of monocytes to the endothelium. Zinc can regulate the differentiation of monocytes into various types of macrophages: proinflammatory (M1 macrophages responsible for initial inflammation and elimination of microbes/residues) or immunoregulatory/wound healing processes (M2 macrophages involved in suppressing the immune response and subsequent tissue repair/remodeling). Macrophages use zinc transporters to transport it to or from bacterial phagosomes. Depending on the presence of microbes, macrophages can deprive bacteria of zinc, effectively starving them, or, conversely, harm bacteria with toxic levels of zinc and other heavy metals. Zinc metalloproteinases are involved in DNA and RNA synthesis, protein, and collagen production, and support immune function, cell division, and wound healing processes. In addition, zinc is an important cofactor for lysyl oxidase enzymes, which play a key role in the formation of collagen cross-links [13, 16].

Iron plays an important role in the process of collagen synthesis, promotes wound healing and is necessary for the hydroxylation of proline and lysine. Patients with diabetic foot syndrome often have problems with anemia and iron deficiency. Lactoferrin, a glycoprotein that binds to iron

and is secreted by iron-containing epithelial cells, promotes the healing process, having a beneficial effect on the initial phase of inflammation. It can reduce excessive immune responses, contributing to the development of granulation tissue and the process of epithelialization. Lactoferrin also promotes the movement of fibroblasts and keratinocytes by stimulating collagen synthesis.

Copper is necessary as a cofactor for protein synthesis and plays an important role in the formation of collagen during wound healing, therefore, copper deficiency can slow down the wound healing process [13].

Selenium plays an important role as an immunonutrient, supporting human metabolic activity through its chemical bonds. Organic forms of selenium that are naturally present in the human body include selenocysteine and selenoproteins. These forms have a special mechanism of synthesis and translational coding. Selenoproteins act as antioxidants, help regulate thyroid function, increase male fertility, and have an anti-inflammatory effect. One of the main selenoproteins present in the human body is glutathione peroxidase, which helps control the excessive formation of free radicals in inflammatory foci. In addition to glutathione peroxidase, other selenoproteins include selenoprotein-S, which regulates inflammatory cytokines, and selenoprotein-P, which plays a role in maintaining homeostasis. During wound healing, selenoproteins such as GPX-1, GPX-4, selenoprotein S and selenoprotein P interact to perform various functions, including antioxidant activity, suppression of inflammatory cytokines and neutralization of peroxynitrate during the inflammatory process [10].

DISCUSSION

Most individual, both primary and secondary studies provide insight and evidence of differences in macro- and microelements in patients with diabetic foot. Thus, a study by the authors Pena et al., 2020 showed that the prevalence of micronutrient deficiencies, especially vitamins D, C, A and zinc, is especially high in patients with diabetes mellitus with foot ulcers [20]. A review by the authors of Putz et al., 2022 indicated that insufficient vitamin D content may play a key role in the development of peripheral neuropathy, diabetic foot syndrome, as well as cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [23]. A systematic review and meta-analysis by Kurian et al., 2023 identified a significant relationship between diabetic foot ulcers and levels of vitamin D, vitamin C, as well as magnesium, copper, and selenium. Based on the data obtained, the authors also make recommendations to determine the level of micronutrient status in patients with diabetic foot syndrome and to investigate their relationship [14]. In their study, Dai et al., 2019 conducted a systematic review and meta-analysis to assess the relationship between vitamin D deficiency and foot ulcers in patients with diabetes mellitus. The analysis included data from seven studies with a total of 1,115 participating patients. It was found that the level of vitamin D in foot ulcers in patients with diabetes mellitus was significantly reduced (mean difference – 13.47 nmol/l, 95% CI – 16.84-10.10; $P = 0.34$, $I^2 = 12\%$). It was also found that severe vitamin D

deficiency significantly increases the risk of developing foot ulcers in patients with diabetes mellitus (Odds ratio 3.22, 95% CI 2.42-4.28; $P = 0.64$, $I^2 = 0\%$) [4]. In another promising study, the authors evaluated the relationship between vitamin D and diabetic foot in Chinese patients. The total number of hospitalized patients was 1,721, who were divided into two groups depending on the presence of a diabetic foot. According to the results, the level of 25-OH-vitamin D in patients with Wagner scores from 0 to 5 showed a downward trend ($p=0.114$) and was also associated with diabetic foot independently ($p=0.001$, $OR=0.986$). Vitamin D deficiency and the frequency of its deficiency were higher in the group of patients with diabetic foot (77.51%) compared with the group without it (59.2%). The level of 25-OH-vitamin D was also lower in the group with diabetic foot (35.80 nmol/l) compared with the group without it (45.48 nmol/l). The researchers concluded that despite seasonal changes in vitamin D levels, patients with diabetic foot syndrome always face an increased risk of vitamin D deficiency [28]. An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials conducted by researchers Asbaghi et al., in 2023, revealed that vitamin E intake significantly reduces levels of glycosylated hemoglobin, fasting insulin and insulin resistance index in patients with type 2 diabetes mellitus. In addition, there was a significant decrease in fasting blood glucose levels when taking vitamin E in studies with varying duration of intervention. The researchers also found that the optimal doses of vitamin E to regulate the level of glycosylated hemoglobin and insulin are in the range of 400 to 700 mg per day [1]. In a prospective double-blind placebo-controlled study among 90 patients with type 2 diabetes mellitus, it was found that treatment with oral methylcobalamin at a dose of 1 mg for twelve months led to an increase in plasma vitamin B12 levels. In addition, there was an improvement in all neurophysiological parameters, somatosensory function, pain level, as well as an improvement in the quality of life of patients. These results highlight the importance of maintaining optimal nutritional status in people with chronic diseases [5]. A study by Turkish authors examined the relationship between serum magnesium levels and diabetic foot ulcers in a sample of 147 people. The participants were divided into three groups: a main group of 49 patients with diabetes mellitus and foot ulcers, a control group of patients with diabetes mellitus without foot ulcers, and a control group of 49 healthy individuals, the groups were similar in age and gender ($p= 0.116$ and 0.897 , respectively). According to the results, magnesium levels in patients with diabetes mellitus and foot ulcers were lower than in patients with diabetes mellitus without ulcers and in healthy individuals ($p<0.001$). It was found that there is a strong relationship between the magnesium content in the blood and the incidence of ulcers on the diabetic foot ($OR 5.9$, $CI 95\% 2.7-12.6$, $p < 0.05$) [12].

CONCLUSIONS

According to the results of the presented data, it is worth noting that the state of vitamins, macro- and microelements plays an important role, because monitoring the micronutrient status and proper care make it possi-

ble to identify deficiencies, take the necessary measures to restore them, optimize the wound healing process, strengthen the immune system and improve the patient's body. Using this strategy, in turn, will lead to significant improvements, more effective rehabilitation and prevention of complications. Since improper nutrition negatively affects the complex process of wound healing, it is important to screen patients with wounds and identify risk factors for nutritional deficiency in advance. And the introduction of clinical guidelines based on the results of foreign and domestic research will provide medical personnel with systematic information about the state of trace elements and macronutrients in the patient's body and the levels of eating disorders, which will allow developing a new approach to caring for patients with diabetic foot syndrome in clinical practice.

Authors' contribution:

Sh. Batarbekova, D. Zhunussova, Zh. Bekbergenova – data collection and analysis, writing, editing.

G. Derbissalina, N. Maksimova – conceptualization, editing.

Conflict of interest:

The authors claim that there is no conflict of interest.

REFERENCES

- Asbaghi O., Nazarian B., Yousefi M. Effect of vitamin E intake on glycemic control and insulin resistance in diabetic patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. J.* 2023; 22 (10). <https://doi.org/10.1186/s12937-023-00840-1>
- Baron J.M., Glatz M., Proksch E. Optimal Support of Wound Healing: New Insights. *Dermatology.* 2020; 236 (6): 593-600. <https://doi.org/10.1159/000505291>
- Chua G.H.I., Phang S.C.W., Wong Y.O., Ho L.S., Palanisamy U.D., Abdul Kadir K. Vitamin E Levels in Ethnic Communities in Malaysia and Its Relation to Glucose Tolerance, Insulin Resistance and Advanced Glycation End Products: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2020;12 (12): 3659. <https://doi.org/10.3390/nu12123659>
- Dai J., Jiang C., Chen H., Chai Y. Vitamin D and diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Diabetes.* 2019; 9 (1): 8. <https://doi.org/10.1038/s41387-019-0078-9>
- Didangelos T., Karlafti E., Kotzakioulafi E., Margariti E., Giannoulaki P., Batanis G., Tesfaye S., Kantartzis K. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021; 13 (2): 395. <https://doi.org/10.3390/nu13020395>
- Dubey P., Thakur V., Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2020; 12 (6): 1864. <https://doi.org/10.3390/nu12061864>
- Farah S., Yammine K. A systematic review on the efficacy of vitamin B supplementation on diabetic peripheral neuropathy. *Nutr. Rev.* 2022; 80 (5): 1340-1355. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab116>

8. Geller M., Oliveira L., Nigri R., Mezitis S.G., Ribeiro M.G. B Vitamins for Neuropathy and Neuropathic Pain. *Vitam. Miner.* 2017; 6: 161. <https://doi.org/10.4172/2376-1318.1000161>
9. Gheita A.A., Gheita T.A., Kenawy S.A. The potential role of B5: A stitch in time and switch in cytokine. *Phytother. Res.* 2020; 34 (2): 306-314. <https://doi.org/10.1002/ptr.6537>
10. Hariharan S., Dharmaraj S. Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology.* 2020; 28(3): 667-695. <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00690-x>
11. Hujoel P.P., Hujoel M.L.A. Vitamin C and scar strength: analysis of a historical trial and implications for collagen-related pathologies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; 115 (1): 8-17. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab262>
12. Keşkek S.O., Kirim S., Karaca A., Saler T. Low serum magnesium levels and diabetic foot ulcers. *Pak. J. Med. Sci.* 2013; 29 (6): 1329-1333. <https://doi.org/10.12669/pjms.296.3978>
13. Kulprachakarn K., Ounjaijean S., Wungrath J., Mani R., Rerkasem K. Micronutrients and Natural Compounds Status and Their Effects on Wound Healing in the Diabetic Foot Ulcer. *Int. J. Low. Extrem. Wounds.* 2017; 16 (4): 244-250. <https://doi.org/10.1177/1534734617737659>
14. Kurian S.J., Baral T., Unnikrishnan M.K., Benson R., Munisamy M., Saravu K., Rodrigues G.S., Rao M., Kumar A., Miraj S.S. The association between micronutrient levels and diabetic foot ulcer: A systematic review with meta-analysis. *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1152854. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1152854>
15. Li Y., Wongsiriroy N., Blaner W.S. The multifaceted nature of retinoid transport and metabolism. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014; 3 (3): 126-139. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.05.04
16. Lin P.H., Sermersheim M., Li H., Lee P.H.U., Steinberg S.M., Ma J. Zinc in Wound Healing Modulation. *Nutrients.* 2017; 10 (1): 16. <https://doi.org/10.3390/nu10010016>
17. Macido A. Diabetic Foot Ulcers and Vitamin D Status: A Literature Review. *SAGE Open Nurs.* 2018; 4: 2377960818789027. <https://doi.org/10.1177/2377960818789027>
18. Molnar J.A., Underdown M.J., Clark W.A. Nutrition and Chronic Wounds. *Adv. Wound Care (New Rochelle).* 2014; 3(11): 663-681. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0530>
19. Moore Z.E., Corcoran M.A., Patton D. Nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 7 (7): CD011378. <https://doi.org/10.1002/14651858>
20. Pena G., Kuang B., Cowled P., Howell S., Dawson J., Philpot R., Fitridge R. Micronutrient Status in Diabetic Patients with Foot Ulcers. *Adv. Wound Care (New Rochelle).* 2020; 9 (1): 9-15. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.0973>
21. Polcz M.E., Barbul A. The Role of Vitamin A in Wound Healing. *Nutr. Clin. Pract.* 2019; 34 (5): 695-700. <https://doi.org/10.1002/ncp.10376>
22. Priyanto M.H., Legiawati L., Saldi S.R.F., Yunir E., Miranda E. Comparison of vitamin D levels in diabetes mellitus patients with and without diabetic foot ulcers: An analytical observational study in Jakarta, Indonesia. *Int. Wound. J.* 2023; 20 (6): 2028-2036. <https://doi.org/10.1111/iwj.14066>
23. Putz Z., Tordai D., Hajdú N., Vági O.E., Kempler M., Békeffy M., Körei A.E., Istenes I., Horváth V., Stoian A.P., Rizzo M., Papanas N., Kempler P. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy. *Clin. Ther.* 2022; 44 (5): 813-823. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.03.012>
24. Quain A.M., Khardori N.M. Nutrition in Wound Care Management: A Comprehensive Overview. *Wounds.* 2015; 27 (12): 327-335
25. Riaz S. Study of Protein Biomarkers of Diabetes Mellitus Type 2 and Therapy with Vitamin B1. *J. Diabetes Res.* 2015; 2015: 150176. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/150176>
26. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S., Guariguata L., Motala A.A., Ogurtsova K., Shaw J.E., Bright D., Williams R. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019; 157: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
27. Subramaniam T., Fauzi M.B., Lokanathan Y., Law J.X. The Role of Calcium in Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (12): 6486. <https://doi.org/10.3390/ijms22126486>
28. Tang W., Chen L., Ma W., Chen D., Wang C., Gao Y., Ran X. Association between vitamin D status and diabetic foot in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Investig.* 2022; 13 (7): 1213-1221. <https://doi.org/10.1111/jdi.13776>
29. Xu R., Zhang S., Tao A., Chen G., Zhang M. Influence of vitamin E supplementation on glycaemic control: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e95008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095008>
30. Zhao R., Liang H., Clarke E., Jackson C., Xue M. Inflammation in Chronic Wounds. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (12): 2085. <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>

TRANSLITERATION

1. Asbaghi O., Nazarian B., Yousefi M. Effect of vitamin E intake on glycemic control and insulin resistance in diabetic patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. J.* 2023; 22 (10). <https://doi.org/10.1186/s12937-023-00840-1>
2. Baron J.M., Glatz M., Proksch E. Optimal Support of Wound Healing: New Insights. *Dermatology.* 2020; 236 (6): 593-600. <https://doi.org/10.1159/000505291>
3. Chua G.H.I., Phang S.C.W., Wong Y.O., Ho L.S., Palanisamy U.D., Abdul Kadir K. Vitamin E Levels in Ethnic Communities in Malaysia and Its Relation to Glucose Tolerance, Insulin Resistance and Advanced Glycation End Products: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2020; 12 (12): 3659. <https://doi.org/10.3390/nu12123659>
4. Dai J., Jiang C., Chen H., Chai Y. Vitamin D and diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Diabetes.* 2019; 9 (1): 8. <https://doi.org/10.1038/s41387-019-0078-9>

5. Didangelos T., Karlafti E., Kotzakioulafi E., Margariti E., Giannoulaki P., Batanis G., Tesfaye S., Kantartzis K. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021; 13 (2): 395. <https://doi.org/10.3390/nu13020395>
6. Dubey P., Thakur V., Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020; 12 (6): 1864. <https://doi.org/10.3390/nu12061864>
7. Farah S., Yammine K. A systematic review on the efficacy of vitamin B supplementation on diabetic peripheral neuropathy. *Nutr. Rev.* 2022; 80 (5): 1340-1355. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab116>
8. Geller M., Oliveira L., Nigri R., Mezitis S.G., Ribeiro M.G. B Vitamins for Neuropathy and Neuropathic Pain. *Vitam. Miner.* 2017; 6: 161. <https://doi.org/10.4172/2376-1318.1000161>
9. Gheita A.A., Gheita T.A., Kenawy S.A. The potential role of B5: A stitch in time and switch in cytokine. *Phytother.* 2020; 34 (2): 306-314. <https://doi.org/10.1002/ptr.6537>
10. Hariharan S., Dharmaraj S. Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology*. 2020; 28(3): 667-695. <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00690-x>
11. Hujoel P.P., Hujoel M.L.A. Vitamin C and scar strength: analysis of a historical trial and implications for collagen-related pathologies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; 115 (1): 8-17. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab262>
12. Keşkek S.O., Kirim S., Karaca A., Saler T. Low serum magnesium levels and diabetic foot ulcers. *Pak. J. Med. Sci.* 2013; 29 (6): 1329-1333. <https://doi.org/10.12669/pjms.296.3978>
13. Kulprachakarn K., Ounjaijean S., Wungrath J., Mani R., Rerkasem K. Micronutrients and Natural Compounds Status and Their Effects on Wound Healing in the Diabetic Foot Ulcer. *Int. J. Low. Extrem. Wounds*. 2017; 16 (4): 244-250. <https://doi.org/10.1177/1534734617737659>
14. Kurian S.J., Baral T., Unnikrishnan M.K., Benson R., Munisamy M., Saravu K., Rodrigues G.S., Rao M., Kumar A., Miraj S.S. The association between micronutrient levels and diabetic foot ulcer: A systematic review with meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1152854. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1152854>
15. Li Y., Wongsiriroy N., Blaner W.S. The multifaceted nature of retinoid transport and metabolism. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014; 3 (3): 126-139. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.05.04
16. Lin P.H., Sermersheim M., Li H., Lee P.H.U., Steinberg S.M., Ma J. Zinc in Wound Healing Modulation. *Nutrients*. 2017; 10 (1): 16. <https://doi.org/10.3390/nu10010016>
17. Macido A. Diabetic Foot Ulcers and Vitamin D Status: A Literature Review. *SAGE Open Nurs.* 2018; 4: 2377960818789027. <https://doi.org/10.1177/2377960818789027>
18. Molnar J.A., Underdown M.J., Clark W.A. Nutrition and Chronic Wounds. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2014; 3(11): 663-681. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0530>
19. Moore Z.E., Corcoran M.A., Patton D. Nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 7 (7): CD011378. <https://doi.org/10.1002/14651858>
20. Pena G., Kuang B., Cowled P., Howell S., Dawson J., Philpot R., Fritidge R. Micronutrient Status in Diabetic Patients with Foot Ulcers. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2020; 9 (1): 9-15. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.0973>
21. Polcz M.E., Barbul A. The Role of Vitamin A in Wound Healing. *Nutr. Clin. Pract.* 2019; 34 (5): 695-700. <https://doi.org/10.1002/ncp.10376>
22. Priyanto M.H., Legiawati L., Saldi S.R.F., Yunir E., Miranda E. Comparison of vitamin D levels in diabetes mellitus patients with and without diabetic foot ulcers: An analytical observational study in Jakarta, Indonesia. *Int. Wound. J.* 2023; 20 (6): 2028-2036. <https://doi.org/10.1111/iwj.14066>
23. Putz Z., Tordai D., Hajdú N., Vági O.E., Kempler M., Békeffy M., Körei A.E., Istenes I., Horváth V., Stoian A.P., Rizzo M., Papanas N., Kempler P. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy. *Clin. Ther.* 2022; 44 (5): 813-823. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.03.012>
24. Quain A.M., Khardori N.M. Nutrition in Wound Care Management: A Comprehensive Overview. *Wounds*. 2015; 27 (12): 327-335
25. Riaz S. Study of Protein Biomarkers of Diabetes Mellitus Type 2 and Therapy with Vitamin B1. *J. Diabetes Res.* 2015; 2015: 150176. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/150176>
26. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S., Guariguata L., Motala A.A., Ogurtsova K., Shaw J.E., Bright D., Williams R. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019; 157: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
27. Subramaniam T., Fauzi M.B., Lokanathan Y., Law J.X. The Role of Calcium in Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (12): 6486. <https://doi.org/10.3390/ijms22126486>
28. Tang W., Chen L., Ma W., Chen D., Wang C., Gao Y., Ran X. Association between vitamin D status and diabetic foot in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Investig.* 2022; 13 (7): 1213-1221. <https://doi.org/10.1111/jdi.13776>
29. Xu R., Zhang S., Tao A., Chen G., Zhang M. Influence of vitamin E supplementation on glycaemic control: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e95008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095008>
30. Zhao R., Liang H., Clarke E., Jackson C., Xue M. Inflammation in Chronic Wounds. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (12): 2085. <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>

Received 02.05.2024

Sent for revision 24.06.2024

Accepted 28.02.2025

Published online 30.06.2025

Ш. К. Батарбекова¹, Д. К. Жунусова¹, Г. А. Дербисалина¹, Ж. Б. Бекбергенова¹, Н. В. Максимова²

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА, ОСЛОЖНЕННОГО СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

¹Кафедра общей врачебной практики с курсом доказательной медицины НАО «Медицинский университет Астана» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49 а; e-mail: rektorat@amu.kz)

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова (117513, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1/6; e-mail: ims@rsmu.ru)

***Шолпан Кадыргалиевна Батарбекова** – докторант образовательной программы «Сестринская наука», кафедра общей врачебной практики с курсом доказательной медицины НАО «Медицинский университет Астана»; 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49 а; e-mail: bksholpan@gmail.com

Гипергликемия, характерная для сахарного диабета, способствует производству выработки агентов окислительного стресса, которые вызывают нарушение иммунной функции и развитие хронического воспалительного процесса. Эти факторы лежат в основе развития поздних осложнений сахарного диабета, таких как ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, периферическая микроангиопатия и другие сочлененные заболевания, которые ухудшают прогноз при синдроме диабетической стопы. Воспалительные процессы и нарушения деятельности иммунной системы способствуют дисбалансу тканевого гомеостаза, ассоциируются с появлением хронических язв и потребностью в ампутации нижних конечностей. Последствия хронических ран создают неблагоприятную реальность инвалидности и душевного стресса для пациентов. Как пациенты, так и медицинский персонал, несомненно, получают выгоду от более глубокого понимания патогенеза и патофизиологии различных незаживающих язв. Новые знания приобретены путем сравнения сходства между хроническими ранами различной природы с их различиями от острых ран.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; синдром диабетической стопы; витамины; микронутриенты; макронутриенты; ведение

Ш. Батарбекова¹, Д. Жунусова¹, Г. Дербисалина¹, Ж. Бекбергенова¹, Н. Максимова²

ДИАБЕТТІК ТАБАН СИНДРОМЫМЕН АСҚЫНҒАН 2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТІН БАСҚАРУДАҒЫ ЗАМАНАУИ ТӘСІЛ

¹«Астана медицина университеті» КЕАҚ дәлелді медицина курсы бар жалпы дәрігерлік практика кафедрасы (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі, 49 а; e-mail: rektorat@amu.kz)

²Н. И. Пирогов атындағы Ресей ұлттық зерттеу медициналық университеті (117513, Ресей Федерациясы, Мәскеу қ., Островитянов к-сі, 1/6 үй; e-mail: ims@rsmu.ru)

***Шолпан Батарбекова** – «Мейіргер ісі ғылымы» білім беру бағдарламасының докторанты, «Астана медицина университеті» КЕАҚ дәлелді медицина курсы бар жалпы дәрігерлік практика кафедрасы; 010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі, 49 а; e-mail: bksholpan@gmail.com

Қант диабетіне тән гипергликемия иммундық функцияның бұзылуына және созылмалы қабыну процесінің дамуына әкелетін тотығу стрессінің агенттерін өндіруге ықпал етеді. Бұл факторлар жүректің ишемиялық ауруы, тұрақсыз стенокардия, миокард инфарктісі, перифериялық микроангиопатия және диабеттік табан синдромының болжамын нашарлататын басқа да артикуляциялық аурулар сияқты қант диабетінің кеш асқынуларының дамуына негіз болады. Қабыну процестері және иммундық жүйенің бұзылуы тіндік гомеостаздың теңгерімсіздігіне ықпал етеді, созылмалы жаралардың пайда болуымен және төменгі аяқтарды ампутациялау қажеттілігімен байланысты. Созылмалы жаралардың салдары пациенттер үшін мүгедектік пен психикалық стресстің қолайсыз шындығын тудырады. Науқастар да, медициналық қызметкерлер де әр түрлі емделмейтін жаралардың патогенезі мен патофизиологиясын тереңірек түсінуден пайда көретіні сөзсіз. Жаңа білім әртүрлі сипаттағы созылмалы жаралар арасындағы ұқсастықтарды олардың өткір жаралардан айырмашылықтарымен салыстыру арқылы алынады.

Кілт сөздер: 2 типті қант диабеті; диабеттік табан синдромы; витаминдер; микронутриенттер; макронутриенттер; басқару

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 616.5-089-74

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2025-115-2-17-28

С. Т. Тулеутаева¹, О. А. Понамарева², К. С. Мухтарова¹, Ж. Ж. Аширбекова^{1*}, С. А. Гранько³,
Д. Ж. Тулеутаев¹, М. Р. Айдосов¹, Р. М. Ужахова¹

РЕЦЕССИЯ ДЕСНЫ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

¹Школа стоматологии НАО «Медицинский университет Караганды» (100000, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Алалыкина 14; e-mail: info@qmu.kz)

²Кафедра биомедицины НАО «Медицинский Университет Караганды» (100000, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя 40; e-mail: info@qmu.kz)

³Кафедра терапевтической стоматологии Белорусской медицинской академии последипломного образования (220028, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Петруся Бровки 3, к. 3; e-mail: info@belmapo.by)

***Жадыра Жанамаетна Аширбекова** – Школа стоматологии НАО «Медицинский университет Караганды»; 100000, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Алалыкина 14; e-mail: zhadyra_ashirbekova93@mail.ru

Рецессия десны является распространенной патологией полости рта. Показатели распространенности варьируются от 15 до 99,7%. Рецессия десны часто приводит к серьезным эстетическим проблемам. Могут также привести к дополнительным жалобам на повышенную чувствительность и образованию пришеечного кариеса. К развитию рецессии десны способствуют множество факторов: вредные привычки, плохая гигиена полости рта, ятрогенные факторы, последствие ортодонтического лечения и т. д.

Лечение рецессии десны следует начинать с устранения этиологических факторов. Тем, не менее при уже сформированном дефекте, данные действия не способны решить проблему. Золотым стандартом в устранении рецессией является хирургическое лечение. Выбор хирургического метода обусловлен количеством дефектов, анатомических условий в полости рта и др.

Ключевые слова: рецессия десны; распространенность; классификация; факторы риска; методы лечения

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Рецессия десны представляет собой обнажение поверхности корня из-за апикального смещения края десны, связанного с клинической утратой костной опоры [20]. Данная патология является одной из наиболее распространенных проблем пародонтологии. Распространенность рецессии десны широко исследовалась в литературе, и получены неоднозначные результаты. Показатели распространенности варьировали от 15 до 99,7% [16]. Результаты показывали, что рецессия десны является распространенным заболеванием с распространенностью 68% среди мужчин и 32% у женщин [3]. В систематическом обзоре, проведенном Vikender и др. [65], сообщалось, что у более 2/3 населения имелась, хотя бы одна рецессия десны, размером более 1 мм, а у 5-32% взрослого населения наблюдался стойкий прогрессирующий процесс рецессии десны [48].

Распространенность рецессии десны выше в области нижних резцов (79,8%) [5]. Эти данные также подтверждались результатами исследования Matas и др. [33], Manchala и др. [31], и Romandini и др. [22]. Однако некоторые исследования показали более высокую распространенность в области верхних премоляров и моляров [25, 31]. Научные работы Fragkioudakis и др. [17] показали, что рецессии десны больше всего поражали нижние левые клыки и левый первый премоляр.

КЛАССИФИКАЦИЯ

На данный момент принятой классификацией рецессий десны [25] является классификация Миллера [34]. Однако данная классификация имеет свои ограничения, в виде сложности дифференциации I и II класса из-за трудности определения зубодесневого прикрепления. При рецессиях III и IV классов по Миллеру происходит потеря межзубной кости, при этом объем и тип потери костной массы не уточняется, так же не определяется уровень межзубных сосочков и степень их утраты. Классификация Миллера позволяет оценивать прогноз после закрытия дефекта и создавалась тогда, когда методы закрытия рецессий только внедрялись в клиническую практику. С прогрессом методов лечения данная классификация не может закрыть все вопросы по данной проблеме [42]. Поэтому предложена новая классификация на Всемирном семинаре в Каире [6] в качестве новой системы классификации рецессии [3]. В Каире определены типы рецессии десна, основанные на уровне межпроксимального клинического прикрепления, в качестве основного критерия для постановки диагноза рецессии десны и прогнозирования закрытия дефекта.

ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пол и возраст. В литературных источниках сообщается, что распространенность рецессии десны увеличивается с возрастом и чаще встречается у мужчин,

чем у женщин [21]. Эти данные разнятся с результатами других исследователей, отсутствием связи между полом и рецессией десны [28]. В своем исследовании К. С. Mascardo и др. доказали, что между рецессией десны и полом не существует никакой корреляции [32]. Fragkioudakis и др. так же не определили статистические различия между мужчинами и женщинами [8]. Так же имеется статистически значимая положительная связь между возрастом и наличием рецессией десны [51]. Исследование Romandini и др. [47] показало, что пациенты в возрасте 35-49 лет имеют самый высокий риск развития рецессии десны. Другие эпидемиологические исследования так же подтверждают, что возраст является важным фактором риска рецессии десны [5,56].

Гигиена полости рта. Хронический пародонтит. Уровень гигиены полости рта является одним из факторов риска развития рецессии десны. Имеется прямая связь между не удовлетворительной и плохой гигиеной полости рта и риском развития рецессии десны. В исследованиях, проведенных Toker and Ozdemir и др. [59] показывалось, что высокий уровень бактериальных бляшек значимо связан с развитием рецессии десны. Romandini M. и др. [22] сообщали о существовании прямой связи: чем больше налета, тем тяжелее степень рецессии десны.

Данные литературы показали, что рецессия десны более распространена у пациентов с запущенными заболеваниями пародонта [54]. К. С. Mascardo и др. в своей работе показали статистически значимую положительную связь между стадией пародонтита и степенью тяжести рецессии десны [17].

Анатомические особенности строения альвеолярной кости. Клинически рецессия десны всегда сопровождается отсутствием альвеолярной кости на пораженных участках. Поэтому неудивительно, что дегисценция (щелевидные дефекты альвеолярной кости с обнажением корня) и фенестрация (дефекты в виде окна) альвеолярной кости тесно связаны с развитием рецессии десны [29]. Определялась положительная корреляция между рецессией десны и расхождением подлежащей кости [30]. Однако подобные морфологические дефекты альвеолярной кости сами по себе не обязательно могут привести к развитию рецессии десны. Действительно, многие дефекты альвеолярной кости могут быть случайной находкой во время лоскутных операций или оставаться незамеченными.

Прикрепление уздечки вблизи пришеечной области десны считается возможным предрасполагающим фактором для рецессии десны [35]. Подвижная губная и язычная уздечки, а также рубцовые спайки могут предрасполагать к рецессии десны в этой области и особенно в участках, подвергающихся недостаточной гигиене полости рта.

Согласно предложенной концепции «биотип пародонта», десну можно разделить на тонкие и толстые биотипы, особенно на вестибулярной поверхности. Тонкий биотип характеризуется минимальным количеством тканей с толщиной десны менее 1,5 мм, тогда как толстый биотип характеризуется плотной и фиброзной

тканью с большим количеством прикреплений и толщиной десны более 2 мм [69, 74]. Считается, что пациенты с тонким биотипом более подвержены рецессии десны, чем пациенты с толстым биотипом [23, 50].

Влияние ортодонтического лечения. Ортодонтическое лечение является еще одним возможным этиологическим фактором, способствующим рецессии десны. Лабиальное или лингвальное движение зубов во время ортодонтического лечения может вызвать истончение, расхождение и фенестрацию поддерживающей пластинки альвеолярной кости. Если край десны недостаточно поддерживается альвеолярной костью, может произойти апикальная миграция, что в конечном итоге приведет к рецессии десны [67]. Повышенный риск рецессии десны после ортодонтического лечения наблюдается при толщине свободного края десны менее 0,5 мм и особенно при наклоне передних зубов вперед [68]. Таким образом, необходима правильная клиническая оценка биотипа пародонта, чтобы избежать слизисто-десневых дефектов после ортодонтического лечения и обеспечить правильное принятие решения о планируемом наклоне передних зубов [74].

Легкая и длительная травма. Известно, что одной из причин является хроническая травма, особенно из-за неправильной ежедневной чистки зубов, которая физически повреждает ткани десен [9]. Травматичное ежедневное использование зубной щетки, а также других средств гигиены полости рта на деликатных краях десны может постепенно и медленно с годами привести к рецессии десны. В основном эти случаи представлены в сочетании с клиновидным дефектом в результате травматизации, вызванных теми же агентами.

Курение. Курение – еще один фактор, связанный с рецессией десны. Действительно, несколько исследований продемонстрировали положительную связь между курением и возникновением рецессии десны [26]. Однако точный механизм действия этого фактора до сих пор остается неясным. Более того, 6-месячное исследование с участием здоровых молодых людей не показало, что у курильщиков повышен риск развития рецессии десны [36].

Ятрогенные факторы. Поддесневое размещение краев художественной реставрации считается еще одним потенциальным вариантом причины рецессии десны. Таким образом, края поддесневой реставрации могут вызывать изменения из-за прямой травмы тканей пародонта [13] или же создавать дополнительное депо для накопления зубного налета, которое может привести к воспалительному процессу и в последующем к образованию рецессии десны [22]. Данное предположение подтверждалось работой Koke U. и др. [24], где определялось, что зубы с реставрациями в пришеечной области более подтверждены потере прикрепления десны, чем зубы с реставрациями на других поверхностях. Данная ситуация усугублялась в случае с тонкой десной, толщиной менее 2 мм. Рецессия десны с большей вероятностью возникала на участках с тонкой десной [11]. Однако следует учитывать, что даже толстый биотип десны не достаточен, для того чтобы противостоять воспалению или травме, вызванными

зубным налетом, который образуется из-за не корректной работы под десной в период коррекции пломб в пришеечной области.

Ранее проведены исследования, которые продемонстрировали, что зубы с коронками имели в 2,65 раза более высокий риск рецессии десны по сравнению с интактными зубами [15].

Эти факторы могут быть взаимосвязаны, следовательно, в большинстве случаев рецессия десны образуется под воздействием нескольких факторов. Следовательно, наличие одного из этих факторов может увеличить потенциальный риск развития рецессии десны.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦЕССИИ ДЕСНЫ

Лечение рецессии десны следует начинать с первой фазы лечения, заключающейся в устранении этиологических факторов. [18, 80]. Однако, несмотря на эффективность данного подхода в стабилизации и предотвращении прогрессирования заболевания, он не способен решить проблемы с уже сформированными дефектами тканей десны. Основным этапом в устранении рецессией является хирургическое лечение. Суть операций по закрытию рецессии десны сводится к пластическому замещению дефекта десны, покрытие обнаженной части корня зуба интегрированными тканями и восстановление удовлетворительного цвета десны.

Для достижения полного покрытия корня (CRC) чаще всего используются два различных хирургических метода: корональный расширенный лоскут (CAF) [70,71] и туннельный метод (TUN) [40,73].

Показания к методу покрытия корня зависят от того, является ли рецессия одиночной или множественными [40]. Техника расширенного лоскута с различными модификациями является наиболее раскрытым методом в научной литературе [60]. В сочетании с соединительнотканым трансплантатом метод CAF считается золотым стандартом в лечении одиночных рецессий [8]. Кроме того, расширенный лоскут с вертикальными разрезами успешно используются для лечения множественных рецессий десен [2]. Однако, некоторые анатомические условия могут ограничивать его применение, например, недостаточное количество кератинизированной ткани, некариозные поражения шейки зуба или малое преддверия полости рта [53]. Эти недостатки указывают на необходимость дальнейших исследований в поисках альтернативных подходов.

Альтернативным методом закрытия рецессии десны является туннельный метод, который возможен для закрытия единичных и множественных дефектов [55]. Туннельная техника представляет собой минимально инвазивный, безопасный и предсказуемый метод [39]. Суть метода заключается в создании кармана (слизисто-надкостничный туннель), позволяющего поднять лоскут и ввести соединительного лоскута или полимерный заменитель без отслойки сосочков десны и без вертикальных послабляющих разрезов [73]. Туннельный метод постепенно набирает популярность как вариант, который не влияет на целостность межзубного сосочка, а также улучшает эстетические результаты, ненарушенное кровоснабжение и питание трансплан-

тата, ограниченное раскрытие лоскута. Все эти преимущества могут привести к более быстрому заживлению и уменьшению послеоперационных осложнений.

В нескольких систематических обзорах [7, 55] изучали и сравнивали методы CAF или TUN, тем не менее не достигнут консенсус и не выявлено какой метод дает лучший клинический результат. Отсутствие доказательств может быть связано с ограниченным числом РКИ, сравнивающих эти два метода, или отсутствие стандартизированного хирургического протокола.

Основным критерием успешного хирургического метода (CAF и TUN) является полное закрытие корней (CRC), оценивающийся в процентах.

Azaripour A. и др. и Salhi L и др. в своих исследованиях сравнивали два метода в сочетании с соединительнотканым трансплантатом (CTG): TUN + CTG с CAF + CTG. Существенных различий с точки зрения CRC не было выявлено в двух группах [4, 49].

В систематическом обзоре и мета-анализе Toledano-Osojio M. и др. результаты по покрытию корней варьировали в пределах 61,24–99% и 56,07–97,3% для CAF и TUN, соответственно. Разница между двумя методами составила 2,93% (от -5,46 до 11,31; 95% ДИ). Тем не менее, статические значимых различий в двух группах не наблюдались [60].

В метаанализе Tozüm и др. [62] показано, что CAF превосходил TUN ($p = 0,007$), разница в проценте покрытия корней составила 4,93% (от 1,36 до 8,51; 95% ДИ). Отмечены различия в абсолютных значениях, о которых сообщалось в исследованиях, но не все из них статистически значимы.

Противоположные результат получен в исследовании Zühr O и др., в котором туннельный метод с использованием соединительнотканного трансплантата (CTG) ($p < 0,005$) показал значительно лучшие долгосрочные результаты, чем методика CAF с соединительнотканым трансплантатом [72].

В качестве самого распространенного пластического материала в настоящее время используется соединительно-тканый трансплантат [38,45]. Популярность данного пластического материала обусловлена высокой биодоступностью аутологичных тканей, отсутствием рисков возникновения иммунных реакций [63]. Тем не менее, данная методика не лишена и недостатков. К ним относятся: дополнительная травматизация на донорском участке, риск кровотечения при повреждении конечных веток небной артерии, развитие инфекции на донорском участке, опасность некроза слизистого трансплантата [61], в том числе обусловленная применением инфильтрации анестетиков с вазоконстрикторов при применении, которых имеет место спазм и сдавление капиллярных веток [12]. Все это способствует поиску альтернативных методов и материалов для решения данной проблемы [26,43]. Альтернативные материалы включают алло и ксенотрансплантаты, последние в свою очередь представлены ацеллюлярной коллагеновой матрицей (АКМ). Первоначально АКМ разрабатывалась и использовалась для лечения ожогов, в качестве временного дермального эквивалента. В последующем данный материал, нашел применения

в стоматологической реконструктивной хирургии в качестве замены соединительного тканного трансплантата без риска отторжения [10].

Экспериментальные исследования на животных показали, что ксеногенный коллагеновый матрикс заменяется собственной тканью хозяина с желаемыми гистологическими и функциональными характеристиками [58] и приводит к увеличению как высоты, так и толщины полосы ороговевшей ткани [57].

На сегодняшний день многие биологические материалы сходны по своим целевым свойствам, однако, отличаются сырьевым материалом, способами обработки, стерилизации, хранения [52], что существенно влияет на их эффективность.

Основными материалами для изготовления дермального матрикса является брюшина свиньи и крупного рогатого скота (КРС). Бесклеточный дермальный матрикс свиньи (PADM) состоит из трехмерного стерилизованного чистого коллагена I и III типа и эластина, который представляет собой стабильный тканевый матрикс, полученный из свиней [11]. PADM проходит процесс дезинфекции для устранения всех антигенных компонентов и компонентов тканевого отторжения, таких как не коллагеновые белки и клетки, а также бактерии и вирусы из дермы [1].

В 2010 г. группой казахстанских ученых К. Р. Абуғалиевой, В. Б. Огай и др. разработано и запатентовано раневое покрытие на основе обесклеточенной париетальной брюшины крупного рогатого скота (КРС) под коммерческим названием «X-GRAFT» [35]. Выбор КРС в качестве сырьевого материала обусловлен распространенностью в мировом животноводстве, и большим выходом конечного продукта с одной единицы поголовья. [27]. Процесс обесклеточивания позволил получить коллагеновую пластину лишенную антигенных структур и максимально схожую по структуре с человеческим коллагеном [21].

Имеется ряд публикаций, сравнивающих соединительно тканый трансплантант с коллагеновыми матрицами для лечения рецессии десны.

J. Nunez и др. создали экспериментальную модель одиночных рецессий десны на 3 мини свиньях. Лечение проводилось с помощью CAF и установкой соединительнотканного трансплантата (CTG) или PADM. Через 3 месяца в группе CTG в среднем CRC достигла 76%, в группе PADM - 62% (результаты статистически не значимы). Гистологическая картина с поверхности корня была одинаковая в двух группах [37].

C. M. Schmitt и др. опубликовали 10-месячное доклиническое исследование, где сравнивали CTG и PADM у собак породы бигль. В ходе исследования пришли к выводу, что в группе с PADM объем кератинизированной десны статистически не уступал группе с CTG [5].

M. Cie'slik-Wegemund и др. опубликовали шестимесячное рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее PADM и CTG с использованием туннельной техники для лечения рецессии десны по I и II классу по Миллеру. В двух группах наблюдался прирост кератинизированной ткани, однако CRC в группе с CTG составлял 71,4%, PADM – 14,3% ($P < 0,05$) [29].

Положительные результаты также наблюдались в продолжительном исследовании Cosgarea и др., которое длилось 12 месяцев. В рамках исследования проводили лечение множественных смежных рецессий десны с помощью модифицированного туннельного метода (MCAT) в сочетании со свиной бесклеточной дермальной матрицей (PADM). В результате исследования определено, что использование комбинации MCAT+PADM дает хорошие результаты лечения множественных рецессий десны. Через 1 год в 78,05% случаев рецессии десны наблюдалось закрытие корня на 50%, а в 68,29% случаев закрытие корня сохранялось на 50% через 4 года [44].

В 2019 г. O. G'urlek и др. сравнивали PADM и CTG в лечении множественных рецессии по 1, 2 классу по Миллеру M-CAF методом. Процент зубов с полным покрытием корней в двух группах оставался одинаковым через 6 месяцев (CTG – 78% и PADM -70,7% соответственно) и через 18 месяцев (в двух группах – 87,8%) ($p > 0,05$). Два метода показали эффективность во время всего исследования в течении 18 месяцев. Однако, при лечении рецессии с CTG у пациентов наблюдались более высокие показатели по увеличению ороговевшей ткани [19].

Однако, в исследовании Pietruska и др., в котором сравнили лечение множественных рецессий десен на нижней челюсти с использованием модифицированной корональной расширенной туннельной техники (MCAT) в сочетании с CTG и PADM. В ходе исследования получены следующие результаты: среднее покрытие корней (MRC) с PADM составило 53,20% и 83,10% с CTG через год. Полное покрытие рецессии (CRC) составило 20% для PADM и 67% для CTG. Комбинация MCAT+CTG показала более эффективные результаты с точки зрения покрытия корня и эстетических параметров [41].

В 2020 г. группа ученых D. L. Rakasevic и др. проводили лечение 20 пациентов с рецессией десны I типа. Пациенты рандомно пролечены с использованием свиной дермальной коллагеновой матрицы (PADM) или соединительнотканного трансплантата (CTG) в сочетании с модифицированной туннельной техникой. Проводилась оценка среднего и полного покрытия корня, ширины кератинизированной ткани, прирост толщины десны и эстетическая оценка покрытия корня. В ходе исследования не было обнаружено существенных различий в клинических и эстетических результатах в двух группах. Тем не менее, среднее покрытие корней характеризовалось показателями статистически выше у пациентов, которым операция проводилась с использованием соединительнотканного трансплантата. Пациентов с полным покрытием корня, пролеченных с CTG, в два раза больше, чем пациентов с PADM [46].

В исследовании S. Vincent-Bugnas и др. проводилось сравнение эффективности туннельной техники закрытия корня с использованием нового ксеногенного бесклеточного дермального матрикса и соединительнотканной трансплантации (CTG) для лечения множественных рецессий верхней челюсти (рецессия типа 1) через 12 месяцев после операции. При этом доказано, что с использованием CTG получены лучшие резуль-

таты по среднему покрытию корней (MRC) $80,6\% \pm 23,7\%$ по сравнению с $68,8\% \pm 23,4\%$ при PADM. Полное покрытие рецессии (CRC) в группе CTG – $48,7\% \pm 6,8\%$ с и $24,3\% \pm 8,2\%$ при лечении с PADM. В этом исследовании все полученные параметры говорили в пользу CTG. Однако у пациентов, с использованием PADM, наблюдалось снижение заболеваемости, и уменьшение послеоперационной боли [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецессия десны является одной из основных эстетических проблем пациентов с различными заболеваниями полости рта. Это приводит к развитию у пациентов чувствительности зубов и большому риску развития кариеса корня. Мукогингивальная хирургия стремится восстановить рецессию десны до полного закрытия дефекта с соблюдением эстетически удовлетворительного состояния десны. Для покрытия обнаженных корней в настоящее время существует широкий спектр методов мукогингивальной трансплантации. Эти методы дают вполне предсказуемые и удовлетворительные результаты решения проблем, связанных с рецессией десны. Правильно подобранный метод хирургической операции с учетом клинической ситуации и материал трансплантации приводят к успешным результатам по закрытию дефекта десны. Актуальность проблемы предполагает дальнейший поиск методов и средств для успешного лечения рецессии десны.

Вклад авторов:

С. Т. Тулеутаева, О. А. Понамарева, К. С. Мухтарова – концепция, редактирование.

Ж. Ж. Аширбекова, С. А. Гранько, Д. Ж. Тулеутаев – сбор материала.

М. Р. Айдосов, Р. М. Ужахова – анализ источников, написание текста.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен

ЛИТЕРАТУРА

1. Pabst A.M., Nappé A., Callaway A. In vitro and in vivo characterization of porcine acellular dermal matrix for gingival augmentation procedures. *Journal of Periodontal Research*. 2014; 49 (3): 371-381.
2. Ahmedbeyli C., Dirikan Ipçi S., Cakar G., Yılmaz S., Chambrone L. Coronally Advanced Flap and Envelope Type of Flap plus Acellular Dermal Matrix Graft for the Treatment of Thin Phenotype Multiple Recession Defects. A Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46: 1024-1029.
3. Albandar J.M., Kingman A. Gingival recession, gingival bleeding and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J. Periodontol.* 1999; 70: 30-43
4. Azaripour A., Kissinger M., Farina V.S. Root coverage with connective tissue graft associated with coronally advanced flap or tunnel technique: a randomized, doubleblind, mono-centre clinical trial. *J. Clin Periodontol.* 2016; 43: 1142-1150.

5. Schmitt C.M., Matta R.E., Moest T. Soft tissue volume alterations after connective tissue grafting at teeth: the subepithelial autologous connective tissue graft versus a porcine collagen matrix - a pre-clinical volumetric analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2016; 43 (7): 609-617.
6. Cairo F., Nieri M., Cincinelli S., Mervelt J., Pagliaro U. The interproximal clinical attachment level too classify gingival recessions and predict root coverage outcomes: an explorative and reliability study. *J. Clin Periodontol.* 2011; 38 (7): 661-666. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01732.x>
7. Cairo F., Nieri M., Pagliaro U. Efficacy of Periodontal Plastic Surgery Procedures in the Treatment of Localized Facial Gingival Recessions. A Systematic Review. *J. Clin. Periodontol.* 2014; 41: S44-S62.
8. Chambrone L., Salinas Ortega M.A., Sukekava F., Rotundo R., Kalemaj Z., Buti J., Pini Prato G.P. Root Coverage Procedures for Treating Localised and Multiple Recession-Type Defects. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 10: CD007161.
9. Cortellini P., Bissada N.F. Mucogingival conditions in the natural dentition: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *J. Periodontol.* 2018; 89: S204-S213. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0671>
10. Wainwright D. J. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns. *Burns*. 1995; 21 (4): 243-248.
11. Rothamel D., Benner M., Fienitz T. Biodegradation pattern and tissue integration of native and cross-linked porcine collagen soft tissue augmentation matrices - an experimental study in the rat. *Head & Face Medicine*. 2014; 10: 10.
12. Dadlani S. Porcine Acellular Dermal Matrix: An Alternative to Connective Tissue Graft-A Narrative Review. *Int. J. Dent.* 2021; 2021: 1652032. <https://doi.org/10.1155/2021/1652032>
13. Donaldson D. The etiology of gingival recession associated with temporary crowns. *J. Periodontol.* 1974; 45: 468-471.
14. El Kholti W., Boubdir S., Al Jalil Z., Rhalimi L., Chemlali S., Mound A., Aboussaouira T., Kissa J. Prevalence and risk indicators of buccal gingival recessions in a Moroccan periodontitis patients: A retrospective study. *Saudi Dent J.* 2024; 36 (1): 117-122. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2023.10.008>
15. Enrile de Rojas F.J., Ventura de la Torre J., Romero Griñolo J.M. Long-term outcome of implants exhibiting buccal soft tissue dehiscence in the esthetic zone. *J. Esthet. Restor. Dent.* 2024; 36 (4): 539-547. <https://doi.org/10.1111/jerd.13141>
16. Rios F.S., Costa R.S.A., Moura M.S., Jardim J.J., Maltz M., Haas A.N. Estimates and multivariable risk assessment of gingival recession in the population of adults from Porto Alegre, Brazil. *J. Clin. Periodontol.* 2014; 41: 1098-1107. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12303>
17. Fragkioudakis I., Tassou D., Sideri M., Vouros I., 2021. Prevalence and clinical characteristics of gingival recession in Greek young adults: A cross-sectional study. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2021; 7(5): 672-678. <https://doi.org/10.1002/cre2.427>

18. Graziani F., Gennai S., Roldán S., Discepoli N., Buti J., Madianos P., Herrera D. Efficacy of Periodontal Plastic Procedures in the Treatment of Multiple Gingival Recessions. *J. Clin. Periodontol.* 2014; 41: S63-S76.
19. Gürlek Ö., Gümüş P., Nizam N., Buduneli N. Coronally advanced flap with connective tissue graft or xenogeneic acellular dermal matrix in the treatment of multiple gingival recessions: A split-mouth randomized clinical trial. *J. Esthet. Restor. Dent.* 2020; 32(4): 380-388. <https://doi.org/10.1111/jerd.12547>
20. Johal A., Katsaros C., Kiliardis S., Leito P., Rosa M., Sculean A. State of the science on controversial topics: orthodontic therapy and gingival recession (a report of the Angle Society of Europe 2013 meeting). *Prog. Orthod.* 2013; 14: 16. <https://doi.org/10.1186/2196-1042-14-16>
21. Junqueira L., Carneiro J. *Connective tissue. In Basic Histology: Text & Atlas.* New York; 2005: 618.
22. Kassab M.M., Cohen R.E. The etiology and prevalence of gingival recession. *J. Am. Dent. Assoc.* 2003; 134 (2): 220-225. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0137>
23. Kim D.M., Neiva R. Periodontal soft tissue non-root coverage procedures: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J. Periodontol.* 2015; 86: 56-72.
24. Koke U., Sander C., Heinecke A., Müller H.P. A possible influence of gingival dimensions on attachment loss and gingival recession following placement of artificial crowns. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 2003; 23: 439-445
25. Kumar A., Masamatti S.S. A new classification system for gingival and palatal recession. *J. Indian. Soc. Periodontol.* 2013; 17 (2): 175-181. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.113065>
26. Aguirre-Zorzano L.A., García-De La Fuente A.M., Estefanía-Fresco R., Marichalar-Mendía X. Complications of harvesting a connective tissue graft from the palate. a retrospective study and description of a new technique. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry.* 2017; 9 (12): e1439-e1445
27. Livestock Data For Decisions. <https://www.livestockdata.org/dataobject/livestock-population-trends-10.12.2022r>
28. Loe H., Anerud A., Boysen H. The natural history of periodontal disease in man: Prevalence, severity and extent of gingival recession. *J. Periodontol.* 1992; 63: 489-495
29. Cieślik-Wegemund M., Wierucka-Młynarczyk B., Tanasiewicz M., Gilowski Ł. Tunnel technique with collagen matrix compared with connective tissue graft for treatment of periodontal recession: a randomized clinical trial. *Journal of Periodontology.* 2016; 87 (12): 1436-1443.
30. Mamedov A.A., Harke V.V., Sedel'nikova V.V. Planning of orthodontic treatment of patients with a thin periodontal biotype. *Russian Stomatology.* 2016; 9 (1): 74-75.
31. Manchala S.R., Vandana K.L., Mandalapu N.B., Mannem S., Dwarakanath C.D. Epidemiology of gingival recession and risk indicators in dental hospital population of Bhimavaram. *J. Int. Soc. Prevent. Communit. Dent.* 2012; (2): 69-74.
32. Mascardo K.C., Tomack J., Chen C.Y., Mancini L., Kim D.M., Friedland B., Barootchi S., Tavelli L. Risk indicators for gingival recession in the esthetic zone: A cross-sectional clinical, tomographic, and ultrasonographic study. *J. Periodontol.* 2024; 95 (5): 432-443. <https://doi.org/10.1002/JPER.23-0357>
33. Matas F., Sentís J., Mendieta C. Ten-year longitudinal study of gingival recession in dentists. *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38 (12): 1091-1098.
34. Miller P.D. A classification of marginal tissue recession. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 1985; 5: 8-13.
35. Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan. *Patent №31456 «Biological wound coating»* dated 30.05.2014.
36. Müller H.P., Stadermann S., Heinecke A. Gingival recession in smokers and non-smokers with minimal periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 2002; 29: 129-136.
37. Nuñez J., Caffesse R., Vignoletti F., Guerra F., San Roman F., Sanz M. Clinical and histological evaluation of an acellular dermal matrix allograft in combination with the coronally advanced flap in the treatment of miller class I recession defects: an experimental study in the mini-pig. *Journal of Clinical Periodontology.* 2009; 36: 523-531.
38. Gürlek O., Gümüş P., Nizam N., Buduneli N. «Coronally» advanced flap with connective tissue graft or xenogeneic acellular dermal matrix in the treatment of multiple gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry.* 2020; 32 (4): 380-388.
39. Ozenci I., Ipci S.D., Cakar G., Yilmaz S. Tunnel Technique versus Coronally Advanced Flap with Acellular Dermal Matrix Graft in the Treatment of Multiple Gingival Recessions. *J. Clin. Periodontol.* 2015; 42: 1135-1142.
40. Parween S., George J. P., Prabhuji M. Treatment of Multiple Mandibular Gingival Recession Defects Using MCAT Technique and SCTG With and Without RhP-DGF-BB: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int. J. Periodontics Restor. Dent.* 2020; 40: e43-e51.
41. Pietruska M., Skurska A., Podlewski Ł., Milewski R., Pietruski J. Clinical evaluation of Miller class I and II recessions treatment with the use of modified coronally advanced tunnel technique with either collagen matrix or subepithelial connective tissue graft: A randomized clinical study. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46 (1): 86-95. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13031>. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30362599
42. Pini-Prato G. The Miller classification of gingival recession: limits and drawbacks. *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38: 243-245.
43. Burkhardt R., Hammerle C.H., Lang N.P. «Research» group on oral soft tissue biology & wound healing. self-reported pain perception of patients after mucosal graft harvesting in the palatal area. *Journal of Clinical Periodontology.* 2015; 42 (3): 281-287.
44. Cosgarea R., Miron R., Bora R., Rosu A., Buduru S., Sculean A. Long-term results after treatment of multiple adjacent gingival recessions with the modified coronally advanced tunnel and a porcine acellular dermal matrix. *Quintessence International.* 2021; 52 (1): 32-44.
45. Maluta R., Monteiro M. F., Peruzzo D. C., Joly J. C. Root coverage of multiple gingival recessions treated with

coronally advanced flap associated with xenogeneic acellular dermal matrix or connective tissue graft: a 6-month split-mouth controlled and randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2021; 25 (10): 5765-5773. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03879-8>

46. Rakasevic D.L., Milinkovic I.Z., Jankovic S.M., Soldatovic I.A., Aleksic Z.M., Nikolic-Jakoba N.S. The use of collagen porcine dermal matrix and connective tissue graft with modified coronally advanced tunnel technique in the treatment of multiple adjacent type I gingival recessions: A randomized, controlled clinical trial. *J. Esthet. Restor. Dent.* 2020; 32 (7): 681-690. <https://doi.org/10.1111/jerd.12624>

47. Romandini M., Soldini M.C., Montero E., Sanz M. Epidemiology of mid-buccal gingival recessions in NHANES according to the 2018 World Workshop Classification System. *J. Clin. Periodontol.* 2020; 47: 1180-1190.

48. Mythri S., Arunkumar S.M., Hegde S., Rajesh S.K., Munaz M., Ashwin D. Etiology and occurrence of gingival recession - An epidemiological study. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2015; 19 (6): 671-675. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.156881>

49. Salhi L., Lecloux G., Seidel L. Coronally advanced flap versus the pouch technique combined with a connective tissue graft to treat Miller's class I gingival recession: a randomized controlled trial. *J. Clin. Periodontol.* 2014; 41: 387-395.

50. Scheyer E.T., Sanz M., Dibart S., Greenwell H., John V., Kim D.M. Periodontal soft tissue non-root coverage procedures: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *J. Periodontol.* 2015; 86: 73-76.

51. Slutzkey S., Levin L. Gingival recession in young adults: occurrence, severity, and relationship to past orthodontic treatment and oral piercing. *Am. J. Orthodont. Dentofac. Orthoped.* 2008; 134 (5): 652-656.

52. Snyder D.L., Sullivan N., Schoelles K.M. *Skin substitutes for treating chronic wounds. Technology Assessment Report*. ECRI Institute Evidence-based 80 Practice-Center (EPC); 2012: 290.

53. Stefanini M., Marzadori M., Aroca S., Felice P., Sangiorgi M., Zucchelli G. Decision Making in Root-Coverage Procedures for the Esthetic Outcome. *Periodontology*. 2000; 77: 54-64.

54. Susin C., Haas A.N., Oppermann R.V., Haugejorden O., Albandar J.M. Gingival recession: epidemiology and risk indicators in a representative urban Brazilian population. *J. Periodontol.* 2004; 75: 1377-1386.

55. Tavelli L., Barootchi S., Nguyen T.V.N., Tattan M., Ravidà A., Wang H.L. Efficacy of tunnel technique in the treatment of localized and multiple gingival recessions: A systematic review and meta-analysis. *J. Periodontol.* 2018; 89 (9): 1075-1090. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0066>

56. Teixeira D.N.R., Zeola L.F., Machado A.C. Relationship between noncarious cervical lesions, cervical dentin hypersensitivity, gingival recession, and associated risk factors: a cross-sectional study. *J. Dent.* 2018; 76: 93-97.

57. Thoma D.S., Jung R.E., Schneider D., Cochran D.L., Ender A., Jones A.A., Hammerle C.H. Soft tissue volume augmentation by the use of collagen-based matrices: A volumetric analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010; 37: 659-666. <https://doi.org/10.1111/cpe.2010.37.issue-7>

58. Thoma D.S., Villar C.C., Cochran D.L., Hammerle C.H., Jung R.E. Tissue integration of collagen-based matrices: An experimental study in mice. *Clinical Oral Implants Research*. 2012; 23: 1333-1339. <https://doi.org/10.1111/clr.2012.23.issue-12>

59. Toker H., Ozdemir H. Gingival recession: epidemiology and risk indicators in a university dental hospital in Turkey. *Int. J. Dent. Hyg.* 2009; 7 (2): 115-120.

60. Toledano-Osorio M., Muñoz-Soto E., Toledano M., Vallecillo-Rivas M., Vallecillo C., Ramos-García P., Osorio R. Treating Gingival Recessions Using Coronally Advanced Flap or Tunnel Techniques with Autografts or Polymeric Substitutes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Polymers*. 2022; 14: 1453. <https://doi.org/10.3390/polym14071453>

61. Tonetti M.S., Cortellini P., Pellegrini G., Nieri M., Bonaccini D., Allegri M., Bouchard P., Cairo F., Conforti G., Fourmouis I., Graziani F., Guerrero A., Halben J., Malet J., Rasperini G., Topoll H., Wachtel H., Wallkamm B., Zabalegui I., Zuhre O. Xenogenic collagen matrix or autologous connective tissue graft as adjunct to coronally advanced flaps for coverage of multiple adjacent gingival recession: Randomized trial assessing non-inferiority in root coverage and superiority in oral health-related quality of life. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45 (1): 78-88. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12834>

62. Tözüm T.F., Keçeli H.G., Güncü G.N., Hatipoğlu H., Sengün D. Treatment of Gingival Recession: Comparison of Two Techniques of Subepithelial Connective Tissue Graft. *J. Periodontol.* 2005; 76: 1842-1848.

63. Tugnait A., Clerehugh V. Gingival recession—its significance and management. *J. Dent.* 2001; 29: 381-394.

64. Vignoletti F., Di Martino M., Clementini, M., Di Domenico, G.L., de Sanctis, M., 2020. Prevalence and risk indicators of gingival recessions in an Italian school of dentistry and dental hygiene: a cross-sectional study. *Clin. Oral Invest.* 24, 991-1000.

65. Yadav V.S., Gumber B., Makker K., Gupta V., Tewari N., Khanduja P., Yadav R. Global prevalence of gingival recession: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.*; 29 (8): 2993-3002. doi: 10.1111/odi.14289

66. Vincent-Bugnas S., Laurent J., Naman E., Charbit M., Borie G. Treatment of multiple gingival recessions with xenogeneic acellular dermal matrix compared to connective tissue graft: a randomized split-mouth clinical trial. *J. Periodontal. Implant Sci.* 2021; 51 (2): 77-87. <https://doi.org/10.5051/jpis.2002400120>

67. Wennström J.L., Lindhe J., Sinclair F., Thilander B. Some periodontal tissue reactions to orthodontic tooth movement in monkeys. *J. Clin. Periodontol.* 1987; 14: 121-129.

68. Yared K.F., Zenobio E.G., Pacheco W. Periodontal status of mandibular central incisors after orthodontic proclination in adults. *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* 2006; 130 (6): e1-e8.

69. Zawawi K.H., Al-Zahrani M.S. Gingival biotype in relation to incisors' inclination and position. *Saudi. Med. J.* 2014; 35: 1378-1383.

70. Zucchelli G., De Sanctis M. () Modified two-stage procedures for the treatment of gingival recession. *Eur J E*

Zucchelli, G.; De Sanctis, M. Treatment of Multiple Recession-Type Defects in Patients with Esthetic Demands. *J. Periodontol.* 2013; 71: 1506-1514.

71. Zucchelli G.; De Sanctis, M. The Coronally Advanced Flap for the Treatment of Multiple Recession Defects: A Modified Surgical Approach for the Upper Anterior Teeth. *J. Int. Acad. Periodontol.* 2007; 9: 96-103.

72. Zühr O., Akakpo D., Eickholz P., Vach K., Hürzeler M.B., Petsos H. Research Group for Oral Soft Tissue Biology & Wound Healing. Tunnel technique with connective tissue graft versus coronally advanced flap with enamel matrix derivate for root coverage: 5-year results of an RCT using 3D digital measurement technology for volumetric comparison of soft tissue changes. *J. Clin. Periodontol.* 2021; 48 (7): 949-961. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13470>

73. Zühr O., Rebele S.F., Vach K., Petsos H., Hürzeler M.B. Research Group for Oral Soft Tissue Biology & Wound Healing Tunnel Technique with Connective Tissue Graft versus Coronally Advanced Flap with Enamel Matrix Derivate for Root Coverage: 2-Year Results of an RCT Using 3D Digital Measuring for Volumetric Comparison of Gingival Dimensions. *J. Clin. Periodontol.* 2020; 47: 1144-1158.

74. Zweers J., Thomas R.Z., Slot D.E., Weisgold A.S., Van der Weijden F. G. Characteristics of periodontal bio-type, its dimensions, associations and prevalence, a systematic review. *J. Clin. Periodontol.* 2014; 41: 958-971.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Pabst A.M., Happe A., Callaway A. In vitro and in vivo characterization of porcine acellular dermal matrix for gingival augmentation procedures. *Journal of Periodontal Reseuarch.* 2014; 49 (3): 371-381.

2. Ahmedbeyli C., Dirikan İpçi S., Cakar G., Yılmaz S., Chambrone L. Coronally Advanced Flap and Envelope Type of Flap plus Acellular Dermal Matrix Graft for the Treatment of Thin Phenotype Multiple Recession Defects. A Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46: 1024-1029.

3. Albandar J.M., Kingman A. Gingival recession, gingival bleeding and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J. Periodontol.* 1999; 70: 30-43

4. Azaripour A., Kissinger M., Farina V.S. Root coverage with connective tissue graft associated with coronally advanced flap or tunnel technique: a randomized, doubleblind, mono-centre clinical trial. *J. Clin Periodontol.* 2016; 43: 1142-1150.

5. Schmitt C.M., Matta R.E., Moest T. Soft tissue volume alterations after connective tissue grafting at teeth: the subepithelial autologous connective tissue graft versus a porcine collagen matrix - a pre-clinical volumetric analysis. *Journal of Clinical Periodontology.* 2016; 43 (7): 609-617.

6. Cairo F., Nieri M., Cincinelli S., Mervelt J., Pagliaro U. The interproximal clinical attachment level too classify gingival recessions and predict root coverage outcomes: an explorative and reliability study. *J. Clin Periodontol.* 2011; 38 (7): 661-666. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01732.x>

7. Cairo F., Nieri, M., Pagliaro U. Efficacy of Periodontal Plastic Surgery Procedures in the Treatment of Localized Facial Gingival Recessions. A Systematic Review. *J. Clin. Periodontol.* 2014; 41: S44-S62.

8. Chambrone L., Salinas Ortega M.A., Sukekava F., Rotundo R., Kalemaj Z., Buti J., Pini Prato G.P. Root Coverage Procedures for Treating Localised and Multiple Recession-Type Defects. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 10: CD007161.

9. Cortellini P., Bissada N.F. Mucogingival conditions in the natural dentition: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *J. Periodontol.* 2018; 89: S204-S213. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0671>

10. Wainwright D. J. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns. *Burns.* 1995; 21 (4): 243-248.

11. Rothamel D., Benner M., Fienitz T. Biodegradation pattern and tissue integration of native and cross-linked porcine collagen soft tissue augmentation matrices - an experimental study in the rat. *Head & Face Medicine.* 2014; 10: 10.

12. Dadlani S. Porcine Acellular Dermal Matrix: An Alternative to Connective Tissue Graft-A Narrative Review. *Int. J. Dent.* 2021; 2021: 1652032. <https://doi.org/10.1155/2021/1652032>

13. Donaldson D. The etiology of gingival recession associated with temporary crowns. *J. Periodontol.* 1974; 45: 468-471.

14. El Kholti W., Boubdir S., Al Jalil Z., Rhalimi L., Chemlali S., Mound A., Aboussaouira T., Kissa J. Prevalence and risk indicators of buccal gingival recessions in a Moroccan periodontitis patients: A retrospective study. *Saudi Dent J.* 2024; 36 (1): 117-122. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2023.10.008>

15. Enrile de Rojas F.J., Ventura de la Torre J., Romero Griñolo J.M. Long-term outcome of implants exhibiting buccal soft tissue dehiscence in the esthetic zone. *J. Esthet. Restor. Dent.* 2024; 36 (4): 539-547. <https://doi.org/10.1111/jerd.13141>

16. Rios F.S., Costa R.S.A., Moura M.S., Jardim J.J., Maltz M., Haas A.N. Estimates and multivariable risk assessment of gingival recession in the population of adults from Porto Alegre, Brazil. *J. Clin. Periodontol.* 2014; 41: 1098-1107. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12303>

17. Fragkioudakis I., Tassou D., Sideri M., Vouros I., 2021. Prevalence and clinical characteristics of gingival recession in Greek young adults: A cross-sectional study. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2021; 7(5): 672-678. <https://doi.org/10.1002/cre2.427>

18. Graziani F., Gennai S., Roldán S., Discepoli N., Buti J., Madianos P., Herrera D. Efficacy of Periodontal Plastic Surgery Procedures in the Treatment of Multiple Gingival Recessions. *J. Clin. Periodontol.* 2014; 41: S63-S76.

19. Gürlek Ö., Gümüş P., Nizam N., Buduneli N. Coronally advanced flap with connective tissue graft or xenogeneic acellular dermal matrix in the treatment of multiple gingival recessions: A split-mouth randomized clinical trial. *J. Esthet. Restor. Dent.* 2020; 32(4): 380-388. <https://doi.org/10.1111/jerd.12547>

20. Johal A., Katsaros C., Kiliardis S., Leito P., Rosa M., Sculean A. State of the science on controversial top-

ics: orthodontic therapy and gingival recession (a report of the Angle Society of Europe 2013 meeting). *Prog. Orthod.* 2013; 14: 16. <https://doi.org/10.1186/2196-1042-14-16>

21. Junqueira L., Carneiro J. *Connective tissue. In Basic Histology: Text & Atlas.* New York; 2005: 618.

22. Kassab M.M., Cohen R.E. The etiology and prevalence of gingival recession. *J. Am. Dent. Assoc.* 2003; 134 (2): 220-225. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0137>

23. Kim D.M., Neiva R. Periodontal soft tissue non-root coverage procedures: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J. Periodontol.* 2015; 86: 56-72.

24. Koke U., Sander C., Heinecke A., Müller H.P. A possible influence of gingival dimensions on attachment loss and gingival recession following placement of artificial crowns. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 2003; 23: 439-445

25. Kumar A., Masamatti S.S. A new classification system for gingival and palatal recession. *J. Indian. Soc. Periodontol.* 2013; 17 (2): 175-181. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.113065>

26. Aguirre-Zorzano L.A., Garc'ia-De La Fuente A.M., Estefan'ia-Fresco R., Marichalar-Mend'ia X. Complications of harvesting a connective tissue graft from the palate. a retrospective study and description of a new technique. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry.* 2017; 9 (12): e1439-e1445

27. Livestock Data For Decisions. <https://www.livestockdata.org/dataobject/livestock-population-trends.10.12.2022r>

28. Loe H., Anerud A., Boysen H. The natural history of periodontal disease in man: Prevalence, severity and extent of gingival recession. *J. Periodontol.* 1992; 63: 489-495

29. Cie'slik-Wegemund M., Wierucka-Młynarczyk B., Tanasiewicz M., Gilowski Ł. Tunnel technique with collagen matrix compared with connective tissue graft for treatment of periodontal recession: a randomized clinical trial. *Journal of Periodontology.* 2016; 87 (12): 1436-1443.

30. Mamedov A.A., Harke V.V., Sedel'nikova V.V. Planning of orthodontic treatment of patients with a thin periodontal biotype. *Russian Stomatology.* 2016; 9 (1): 74-75.

31. Manchala S.R., Vandana K.L., Mandalapu N.B., Mannem S., Dwarakanath C.D. Epidemiology of gingival recession and risk indicators in dental hospital population of Bhimavaram. *J. Int. Soc. Prevent. Communit. Dent.* 2012; (2): 69-74.

32. Mascardo K.C., Tomack J., Chen C.Y., Mancini L., Kim D.M., Friedland B., Barootchi S., Tavelli L. Risk indicators for gingival recession in the esthetic zone: A cross-sectional clinical, tomographic, and ultrasonographic study. *J. Periodontol.* 2024; 95 (5): 432-443. <https://doi.org/10.1002/JPER.23-0357>

33. Matas F., Sentís J., Mendieta C. Ten-year longitudinal study of gingival recession in dentists. *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38 (12): 1091-1098.

34. Miller P.D. A classification of marginal tissue recession. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 1985; 5: 8-13.

35. Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan. Patent №31456 «Biological wound coating» dated 30.05.2014.

36. Müller H.P., Stadermann S., Heinecke A. Gingival recession in smokers and non-smokers with minimal periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 2002; 29: 129-136.

37. Nu'n'ez J., Caffesse R., Vignoletti F., Guerra F., San Roman F., Sanz M. Clinical and histological evaluation of an acellular dermal matrix allograft in combination with the coronally advanced flap in the treatment of miller class I recession defects: an experimental study in the mini-pig. *Journal of Clinical Periodontology.* 2009; 36: 523-531.

38. G'urlek O., G'um'us P., Nizam N., Buduneli N. «Coronally» advanced flap with connective tissue graft or xenogeneic acellular dermal matrix in the treatment of multiple gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry.* 2020; 32 (4): 380-388.

39. Ozenci I., Ipci S.D., Cakar G., Yilmaz S. Tunnel Technique versus Coronally Advanced Flap with Acellular Dermal Matrix Graft in the Treatment of Multiple Gingival Recessions. *J. Clin. Periodontol.* 2015; 42: 1135-1142.

40. Parween S., George J. P., Prabhuji M. Treatment of Multiple Mandibular Gingival Recession Defects Using MCAT Technique and SCTG With and Without RhPDGF-BB: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int. J. Periodontics Restor. Dent.* 2020; 40: e43-e51.

41. Pietruska M., Skurska A., Podlewski Ł., Milewski R., Pietruski J. Clinical evaluation of Miller class I and II recessions treatment with the use of modified coronally advanced tunnel technique with either collagen matrix or subepithelial connective tissue graft: A randomized clinical study. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46 (1): 86-95. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13031>. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30362599

42. Pini-Prato G. The Miller classification of gingival recession: limits and drawbacks. *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38: 243-245.

43. Burkhardt R., Hammerle C.H., Lang N.P. «Research» group on oral soft tissue biology & wound healing. self-reported pain perception of patients after mucosal graft harvesting in the palatal area. *Journal of Clinical Periodontology.* 2015; 42 (3): 281-287.

44. Cosgarea R., Miron R., Bora R., Rosu A., Buduru S., Sculean A. Long-term results after treatment of multiple adjacent gingival recessions with the modified coronally advanced tunnel and a porcine acellular dermal matrix. *Quintessence International.* 2021; 52 (1): 32-44.

45. Maluta R., Monteiro M. F., Peruzzo D. C., Joly J. C. Root coverage of multiple gingival recessions treated with coronally advanced flap associated with xenogeneic acellular dermal matrix or connective tissue graft: a 6-month split-mouth controlled and randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations.* 2021; 25 (10): 5765-5773. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03879-8>

46. Rakasevic D.L., Milinkovic I.Z., Jankovic S.M., Soldatovic I.A., Aleksic Z.M., Nikolic-Jakoba N.S. The use of collagen porcine dermal matrix and connective tissue graft with modified coronally advanced tunnel technique in the treatment of multiple adjacent type I gingival recessions: A randomized, controlled clinical trial. *J. Esthet. Restor. Dent.* 2020; 32 (7): 681-690. <https://doi.org/10.1111/jerd.12624>

47. Romandini M., Soldini M.C., Montero E., Sanz M. Epidemiology of mid-buccal gingival recessions in NHANES according to the 2018 World Workshop Classification System. *J. Clin. Periodontol.* 2020; 47: 1180-1190.
48. Mythri S., Arunkumar S.M., Hegde S., Rajesh S.K., Munaz M., Ashwin D. Etiology and occurrence of gingival recession - An epidemiological study. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2015; 19 (6): 671-675. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.156881>
49. Salhi L., Lecloux G., Seidel L. Coronally advanced flap versus the pouch technique combined with a connective tissue graft to treat Miller's class I gingival recession: a randomized controlled trial. *J. Clin. Periodontol.* 2014; 41: 387-395.
50. Scheyer E.T., Sanz M., Dibart S., Greenwell H., John V., Kim D.M. Periodontal soft tissue non-root coverage procedures: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *J. Periodontol.* 2015; 86: 73-76.
51. Slutzkey S., Levin L. Gingival recession in young adults: occurrence, severity, and relationship to past orthodontic treatment and oral piercing. *Am. J. Orthodont. Dentofac. Orthoped.* 2008; 134 (5): 652-656.
52. Snyder D.L., Sullivan N., Schoelles K.M. *Skin substitutes for treating chronic wounds. Technology Assessment Report.* ECRI Institute Evidence-based 80 Practice-Center (EPC); 2012: 290.
53. Stefanini M., Marzadori M., Aroca S., Felice P., Sangiorgi M., Zucchelli G. Decision Making in Root-Coverage Procedures for the Esthetic Outcome. *Periodontology.* 2000; 77: 54-64.
54. Susin C., Haas A.N., Oppermann R.V., Haugejorden O., Albandar J.M. Gingival recession: epidemiology and risk indicators in a representative urban Brazilian population. *J. Periodontol.* 2004; 75: 1377-1386.
55. Tavelli L., Barootchi S., Nguyen T.V.N., Tattan M., Ravidà A., Wang H.L. Efficacy of tunnel technique in the treatment of localized and multiple gingival recessions: A systematic review and meta-analysis. *J. Periodontol.* 2018; 89 (9): 1075-1090. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0066>
56. Teixeira D.N.R., Zeola L.F., Machado A.C. Relationship between noncarious cervical lesions, cervical dentin hypersensitivity, gingival recession, and associated risk factors: a cross-sectional study. *J. Dent.* 2018; 76: 93-97.
57. Thoma D.S., Jung R.E., Schneider D., Cochran D.L., Ender A., Jones A.A., Hammerle C.H. Soft tissue volume augmentation by the use of collagen-based matrices: A volumetric analysis. *Journal of Clinical Periodontology.* 2010; 37: 659-666. <https://doi.org/10.1111/cpe.2010.37.issue-7>
58. Thoma D.S., Villar C.C., Cochran D.L., Hammerle C.H., Jung R.E. Tissue integration of collagen-based matrices: An experimental study in mice. *Clinical Oral Implants Research.* 2012; 23: 1333-1339. <https://doi.org/10.1111/clr.2012.23.issue-12>
59. Toker H., Ozdemir H. Gingival recession: epidemiology and risk indicators in a university dental hospital in Turkey. *Int. J. Dent. Hyg.* 2009; 7 (2): 115-120.
60. Toledano-Osorio M., Muñoz-Soto E., Toledano M., Vallecillo-Rivas M., Vallecillo C., Ramos-García P., Osorio R. Treating Gingival Recessions Using Coronally Advanced Flap or Tunnel Techniques with Autografts or Polymeric Substitutes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Polymers.* 2022; 14: 1453. <https://doi.org/10.3390/polym14071453>
61. Tonetti M.S., Cortellini P., Pellegrini G., Nieri M., Bonaccini D., Allegri M., Bouchard P., Cairo F., Conforti G., Fourmoussis I., Graziani F., Guerrero A., Halben J., Malet J., Rasperini G., Topoll H., Wachtel H., Walkkamm B., Zabalegui I., Zühr O. Xenogenic collagen matrix or autologous connective tissue graft as adjunct to coronally advanced flaps for coverage of multiple adjacent gingival recession: Randomized trial assessing non-inferiority in root coverage and superiority in oral health-related quality of life. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45 (1): 78-88. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12834>
62. Tözüm T.F., Keçeli H.G., Güncü G.N., Hatipoğlu H., Sengün D. Treatment of Gingival Recession: Comparison of Two Techniques of Subepithelial Connective Tissue Graft. *J. Periodontol.* 2005; 76: 1842-1848.
63. Tugnait A., Clerehugh V. Gingival recession—its significance and management. *J. Dent.* 2001; 29: 381-394.
64. Vignoletti F., Di Martino M., Clementini, M., Di Domenico, G.L., de Sanctis, M., 2020. Prevalence and risk indicators of gingival recessions in an Italian school of dentistry and dental hygiene: a cross-sectional study. *Clin. Oral Invest.* 24, 991-1000.
65. Yadav V.S., Gumber B., Makker K., Gupta V., Tewari N., Khanduja P., Yadav R. Global prevalence of gingival recession: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.*; 29 (8): 2993-3002. doi: 10.1111/odi.14289
66. Vincent-Bugnas S., Laurent J., Naman E., Charbit M., Borie G. Treatment of multiple gingival recessions with xenogeneic acellular dermal matrix compared to connective tissue graft: a randomized split-mouth clinical trial. *J. Periodontal. Implant Sci.* 2021; 51 (2): 77-87. <https://doi.org/10.5051/jpis.2002400120>
67. Wennström J.L., Lindhe J., Sinclair F., Thilander B. Some periodontal tissue reactions to orthodontic tooth movement in monkeys. *J. Clin. Periodontol.* 1987; 14: 121-129.
68. Yared K.F., Zenobio E.G., Pacheco W. Periodontal status of mandibular central incisors after orthodontic proclination in adults. *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* 2006; 130 (6): e1-e8.
69. Zawawi K.H., Al-Zahrani M.S. Gingival biotype in relation to incisors' inclination and position. *Saudi. Med. J.* 2014; 35: 1378-1383.
70. Zucchelli G., De Sanctis M. () Modified two-stage procedures for the treatment of gingival recession. Eur J E Zucchelli, G.; De Sanctis, M. Treatment of Multiple Recession-Type Defects in Patients with Esthetic Demands. *J. Periodontol.* 2013; 71: 1506-1514.
71. Zucchelli G.; De Sanctis, M. The Coronally Advanced Flap for the Treatment of Multiple Recession Defects: A Modified Surgical Approach for the Upper Anterior Teeth. *J. Int. Acad. Periodontol.* 2007; 9: 96-103.
72. Zühr O., Akakpo D., Eickholz P., Vach K., Hürzeler M.B., Petsos H. Research Group for Oral Soft Tissue Biology & Wound Healing. Tunnel technique with connective tissue graft versus coronally advanced flap with enamel matrix derivate for root coverage: 5-year results of an RCT

using 3D digital measurement technology for volumetric comparison of soft tissue changes. *J. Clin. Periodontol.* 2021; 48 (7): 949-961. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13470>

73. Zuhr O., Rebele S.F., Vach K., Petsos H., Hürzeler M.B. Research Group for Oral Soft Tissue Biology & Wound Healing Tunnel Technique with Connective Tissue Graft versus Coronally Advanced Flap with Enamel Matrix Derivate for Root Coverage: 2-Year Results of an RCT Using 3D Digital Measuring for Volumetric Comparison of Gingival Dimensions. *J. Clin. Periodontol.* 2020; 47: 1144-1158.

74. Zweers J., Thomas R.Z., Slot D.E., Weisgold A.S., Van der Weijden F. G. Characteristics of periodontal biotype, its dimensions, associations and prevalence, a systematic review. *J. Clin. Periodontol.* 2014; 41: 958-971.

Поступила 12.08.2024

Направлена на доработку 18.09.2024

Принята 24.10.2024

Опубликована online 30.06.2025

S. T. Tuleutayeva¹, O. A. Ponamareva¹, K. S. Mukhtarova¹, Zh. Zh. Ashirbekova^{1*}, S. A. Granko², D. Zh. Tuleutayev¹, M. R. Aidosov¹, R. M. Uzhakhova¹

GINGIVAL RECESSION: PREVALENCE, CLASSIFICATION, RISK FACTORS, TREATMENT METHODS

¹School of Dentistry of Karaganda Medical University NC JSC (100000, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Alalykina str., 14; e-mail: info@qmu.kz)

²Department of Biomedicine of Karaganda Medical University NC JSC (100000, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

³Department of Therapeutic Dentistry of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (220028, Republic of Belarus, Minsk city, Petrusya Brovki str., 3, build. 3; e-mail: info@belmapo.by)

***Zhadyra Zhanamayevna Ashirbekova** – School of Dentistry of Karaganda Medical University NC JSC; 100000, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Alalykina str., 14; e-mail: zhadyra_ashirbekova93@mail.ru

Gingival recession is a widely spread pathology of the oral cavity. Prevalence rates vary from 15 to 99.7%. Gingival recession often leads to serious aesthetic problems. It can also lead to additional complaints of increased sensitivity and the formation of cervical caries. Many factors contribute to the development of gingival recession: unhealthy habits, bad oral hygiene, iatrogenic factors, the consequences of orthodontic treatment, etc.

Treatment of gingival recession should begin with the elimination of etiological factors. However, with an already formed defect, these actions are not able to solve the problem. The gold standard in eliminating recession is surgical treatment. The choice of surgical method is determined by the number of defects, anatomical conditions in the oral cavity, etc.

Key words: gingival recession; epidemiology; classification; risk factors; treatment methods

S. T. Тулеутаева¹, О. А. Понамарева², К. С. Мухтарова¹, Ж. Ж. Аширбекова^{1*}, С. А. Гранько³, Д. Ж. Тулеутаев¹, М. Р. Айдосов¹, Р. М. Ужахова¹

ҚЫЗЫЛ ИЕК РЕЦЕССИЯСЫ: ТАРАЛУЫ, ЖІКТЕЛУІ, ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ, ЕМДЕУ ӘДІСТЕРІ

¹Стоматология мектебі КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» (100000, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Алалыкин к., 14; e-mail: info@qmu.kz)

²Биомедицина кафедрасы КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» (100000, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к. 40; e-mail: info@qmu.kz)

³Беларусь медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім академиясының терапевтік стоматология кафедрасы (220028, Беларусь Республикасы, Минск қ., Петрусь Бровка к., 3, к. 3; e-mail: info@belmapo.by)

***Жадыра Жанамайқызы Аширбекова** – стоматология мектебі КеАҚ «Қарағанды медицина университеті»; 100000, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Алалыкин к., 14; e-mail: zhadyra_ashirbekova93@mail.ru

Қызыл иек рецессиясы - ауыз қуысының кең таралған патологиясы. Таралу деңгейі 15%-дан 99,7%-ға дейін. Қызыл иек рецессиясы күрделі эстетикалық мәселелерге жиі әкеледі. Олар сондай-ақ жоғары сезімталдықтың қосымша шағымдарына және тіс мойны кариесінің пайда болуына әкелуі мүмкін. Қызыл иек рецессиясының дамуына көптеген факторлар әсер етеді: жаман әдеттер, ауыз қуысының нашар гигиенасы, ятрогендік факторлар, ортодонтиялық емдеудің салдары және т.б.

Қызыл иек рецессиясын емдеуі этиологиялық факторларды жоюдан басталуы керек. Алайда, егер ақау

Обзоры литературы

бұрыннан қалыптасқан болса, бұл әрекеттер мәселені шешуге қабілетті емес. Рецессияны жоюдың алтын стандарты - хирургиялық емдеу. Хирургиялық әдісті таңдау ақаулардың санына, ауыз қуысындағы анатомиялық жағдайларға және т.б.

Кілт сөздер: қызыл иек рецессиясы; таралуы; жіктелуі; қауіп факторлары; емдеу әдістері

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

UDC 615.275

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2025-115-2-29-41

Z. Shulgau^{1, 2, 3}, A. Nurgozhina^{1, 3}, D. Sadvokassova¹, Sh. Sergazy^{1, 2, 3}, A. Gulyayev^{1, 2, 3*}

GEROPROTECTIVE POTENTIAL OF PLANT AND SYNTHETIC ANTIOXIDANTS

¹National Laboratory Astana (010000, Republic of Kazakhstan, Astana city, Kabanbay batyr Ave., 53; e-mail: nla@nu.edu.kz)²Nursultan Nazarbayev Foundation, Institute of Innovative and Preventive Medicine (010018, Republic of Kazakhstan, Astana city; A. Bokeikhan st., 1; e-mail: Astana_fond@fnn.kz)³Research Institute of Balneology and Medical Rehabilitation of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (010000, Republic of Kazakhstan, Astana city; Dostyk Ave. 13/3, 5th floor Branch of health and wellness center «Burabay»; e-mail: sanborovoe@mail.kz)

***Alexandr Gulyayev** – National Laboratory Astana, 010000, Republic of Kazakhstan, Astana city, Kabanbay batyr Ave., 53; e-mail: agulyayev@nu.edu.kz

Aging is an inevitable stage of life, a natural process that we all experience and often strive to slow down. As life expectancy on Earth continues to rise, the quest for longevity and vitality becomes increasingly significant. However, alongside this increase in lifespan, we face the emergence of diseases associated with aging and genetic mutations that can lead to various health complications. This dual challenge has long been a concern for researchers and healthcare professionals.

To mitigate the negative impact of aging on health, it is crucial to explore ways to slow down this process. This article discusses several promising options that suggest their effectiveness against aging, potentially acting as geroprotectors. Among these, antioxidants are perhaps the most popular choice due to their ability to reduce oxidative stress caused by free radicals—unstable molecules that can damage cells and contribute to aging.

In addition to traditional antioxidants, synthetic antioxidants such as enzyme mimetics are becoming a focal point of therapeutic research. These compounds aim to replicate the action of natural enzymes that combat oxidative stress, offering a novel approach to age-related health issues. Furthermore, polyphenols, naturally occurring compounds found in various fruits, vegetables, and beverages like tea and red wine, have garnered attention for their potential health benefits.

Together, these compounds may contribute to new research opportunities aimed at combating age-related pathology and improving overall health outcomes. By understanding and harnessing the power of antioxidants, enzyme mimetics, and polyphenols, we may pave the way for innovative interventions that not only extend lifespan but also enhance the quality of life for individuals as they age. The pursuit of effective geroprotectors represents a vital frontier in promoting healthy aging and preventing age-related diseases.

Key words: geroprotection; antioxidants; polyphenols; synthetic antioxidants; aging

Reviewing the literature in recent decades, it is impossible not to notice in publications a reflection of the widespread search for ways to slow down human aging and pre-vent diseases that aggravate aging. Already, it seems, ways have been found to control many of the diseases that accompany aging: there are drugs that can significantly control heart disease, diabetes, arthritis, and even Alzheimer's disease. However, there are still no means that can prevent the occurrence of these age-associated diseases. The search for safe drugs that treat aging in general by slowing cellular degradation or making the elderly more resistant to the factors that cause physical and mental decline is still in its infancy. The goal of anti-aging medicine is to slow the aging process and mitigate its associated consequences, such as susceptibility to cancer, diabetes, cardiovascular and neurodegenerative diseases. It is clear that although some biological substances or technologies have now

shown promising results in preclinical settings and even in the clinic, it will take considerable time to test their long-term effects in humans.

Nevertheless, it is objectively clear that there is a reason to hurry: people over 70 represent the fastest-growing segment of the population, which is most noticeable in the United States [58]. The World Health Organization (WHO) projects that between 2015 and 2050, the proportion of the world's population over 60 will almost double from 12% to 22% [83]. Currently, 80% of the world's adults aged 65 years and older have at least one chronic disease, and 68 percent have two or more [16]. There is no doubt that in the near future, there will be more and more people living in their 80s, 90s, and 100s. The need to keep these older people healthy is obvious. Improving the quality of life of people in late age may even be a boon for the economy and a breakthrough for the healthcare system, which annually spends huge sums on the treatment of age-associated diseases.

Drug regulators are currently debating this but have not yet recognized aging as a preventable disease, so there is no clear path to licensing drugs to treat it. However, there is reason to hope that the situation will change. Several substances can already be identified as leading candidates for use in reducing the risk of age-related pathology in this way, as they go beyond individual diseases and could help support health more broadly. They are briefly described below.

Thus, metformin, a diabetes drug taken by millions, has been tested as a geroprotector for many years. There is some evidence that metformin has protective properties against cardiovascular disease and may reduce the risk of other age-related diseases such as cancer, dementia, and stroke [65]. Similar anti-aging effects have been described in recent years for another group of antidiabetic drugs, namely sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors - canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin [39, 64, 65]. Whether older people taking metformin or empagliflozin can avoid or at least delay the development of age-related diseases will likely be determined in large, long-term clinical trials.

Rapamycin, discovered in the 1970s, is now used to prevent organ rejection after transplantation and to treat some types of cancer. However, it has been repeatedly proven in mice that rapamycin prevents cancer in rodents and slows the progression of dementia; rapamycin also helps mice maintain muscle mass, slows the development of cardiovascular diseases, and can prolong the life of old mice [47, 57]. The current focus is on whether rapamycin will provide the same benefits in slowing disease in humans.

Senolytics, as a new class of drugs, target senescent cells, also called zombie cells, which are damaged cells that refuse to die. As we age, the body becomes less efficient at removing them, so they begin to accumulate and release chemicals that can cause chronic inflammation, damage nearby cells, and cause typical age-associated pathology [22, 46]. Researchers are now testing the ability of senolytics to prevent or slow the progression of age-related human diseases such as Alzheimer's disease, osteoarthritis, cardiovascular disease, and kidney disease [2, 69].

Aim – to evaluate the efficacy of synthetic antioxidants and polyphenols for the geroprotective properties.

In this review, we sought to draw the main attention to biologically active substances, both of plant origin and synthesized, that have antioxidant properties (we propose to consider only exogenous antioxidants).

The phrase «antioxidant and aging» occurs quite often; when searching, it was found in 14,524 articles in PubMed, 1,704 articles in the past year alone, and a total of 49,600,000 results were obtained for this query in Google.

This interest of researchers is obviously due to the fact that among the many theories explaining the causes of aging, one of the main ones is the theory of oxidative stress, first formulated by Denham Harman [29, 30]. It should be taken into account that it is an antioxidant, anti-radical activity that is assumed to be one of the general anti-aging mechanisms, starting with the theory of aging put forward by D. Harman [29] and further developed at present [12, 80].

We found it possible to present some introductory concepts related to antioxidants here. Free radicals are chemical compounds that contain at least one unpaired electron in their outer shell, which usually makes them highly reactive. The most common free radicals and reactive molecules in biological systems are formed from oxygen (reactive oxygen species, ROS) and nitrogen (reactive nitrogen species, RNS). ROS or RNS are formed during electron transfer reactions by losing or gaining electron(s) [25]. The terms reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) refer to reactive radical and non-radical derivatives of oxygen and nitrogen, respectively.

Free radicals play an important role in cell proliferation, differentiation, migration, apoptosis, and necrosis. Low to moderate levels of ROS and RNS are required to maintain many important physiological functions. On the contrary, excessive production of these forms is responsible for the disruption of redox homeostasis, which in turn leads to oxidative stress and indirect damage to important biomolecules, including DNA, proteins, and membranes [42]. Oxidative stress, characterized by a shift in the balance between forming and eliminating free radicals towards accumulation, is a common denominator in the pathogenesis of chronic diseases and aging [29].

The concept of oxidative stress has been interpreted in different ways, but the most common is the following: an imbalance between oxidants and antioxidants in favor of oxidants, leading to disruption of redox signaling and control and/or molecular damage [68].

Oxidative stress and the aging process are closely related to each other. It has been proven that both acute and chronic oxidative stress lead to the induction of a premature aging program both in vitro and in vivo [19, 41, 78]. With the advent of the concept of oxidative stress, it was proposed that diseases associated with oxidative stress could be “cured” by increasing the supply of antioxidants.

That is why research on the anti-aging properties of antioxidants began quite a long time ago, which attracted a lot of public attention [20]. First of all, research was carried out on vitamins with antioxidant properties - C, A, E, and D. The first results seemed promising, and today for a large number of people the words “antioxidants” and “anti-aging” are associated with each other as closely as the words “oxidants” and “aging”.

However, over the past few years, paradigms have changed. Large-scale clinical studies have shown only limited health benefits from taking antioxidants in the form of vitamins E, A, C, or α -tocopherol, β -carotene, and selenium [25, 27]. Cochrane reviews state that supplementation with antioxidant vitamins A, C, and selenium does not affect mortality in either healthy people or patients; on the contrary, vitamin E was found to increase mortality [7].

A systematic review and meta-analysis of studies describing the effects of antioxidant vitamin and mineral supplements on cardiovascular disease risk and all-cause mortality [32] found that no effect was observed for commonly used multivitamins, vitamin D, calcium, and vitamin C, and there was an increased risk of all-cause mortality when taking niacin (with statins).

Work has begun to accumulate showing the pro-oxidant effects of antioxidants and the negative effects of some antioxidants on normal, healthy cells that maintain physiological levels of ROS [37, 45].

It is now believed that, despite the ability of these antioxidants to scavenge peroxides and free radicals in cell-free systems, their ability to exhibit these properties in vivo has not yet been confirmed. And even the known cytoprotective activity is explained mainly by the ability not to suppress, but to activate multiple redox pathways, which causes biphasic hormetic reactions and highly pleiotropic effects in cells. It has been established that N-acetylcysteine, β -carotene, selenium, and vitamins influence redox homeostasis through the formation of low molecular weight redox-active compounds (H_2O_2 or H_2S), known for their ability to stimulate cellular endogenous antioxidant defense and promote cytoprotection in low concentrations, but have prooxidant effects at high concentrations [3, 74]. Probably, taking into account the two-phase response of cells to the pleiotropic effect of antioxidants can help explain many contradictory results obtained in fundamental and applied research and build a more logical strategy for their use.

Polyphenols occupy a special position among antioxidants. Among natural antioxidants, polyphenols are the most frequently studied compounds. Polyphenols are macro-molecules with a molecular weight of more than 200 Daltons that quickly diffuse through cell membranes [56]. Larger polyphenols are biosynthesized in situ from smaller polyphenols into non-hydrolysable tannins [48]. Some polyphenols contain repeating phenolic molecules of pyrocatechol, resorcinol, pyrogallol, and chloroglucinol, linked by esters (hydrolyzable tannins) or more stable C-C bonds [71]. The main feature of polyphenols is their antioxidant and antiradical activity, which is even more important than their anti-inflammatory effect [9]. The mechanism of antioxidant action of polyphenols includes hydrogen atom transfer, single electron transfer, sequential proton loss electron transfer, and transition metal chelation [88].

These compounds are potent ROS scavengers in vitro, but it is important to remember that they are readily oxidized to form quinones, semiquinones, and hydrogen peroxide (H_2O_2) and thus can have pro-oxidant effects, especially in cell culture [44, 85]. Unlike vitamins E and C, there appear to be no specific transport mechanisms for the accumulation of polyphenols in the human body, and indeed polyphenols are rapidly metabolized through processes such as methylation and glucuronidation; such metabolism reduces their antioxidant activity [82]. Levels of unconjugated polyphenols in vivo are generally very low, especially in the brain [63], and based on studies of biomarkers of oxidative damage, there have been previous reports that polyphenols do not have systemic antioxidant effects in vivo [55, 82]. However, most recent studies have refuted this and suggest that polyphenols improve autophagy by clearing misfolded proteins in neurons, suppress neuroinflammation and oxidative stress, and protect against neuro-degeneration in vivo [11, 86].

When considering the systemic distribution and action of polyphenols, it is important to remember that the effect of polyphenols does not begin to unfold in the blood, but

in the gastrointestinal tract, the situation may be different. The poor absorption of polyphenols leads to their high concentrations in the gastrointestinal tract, where polyphenols may already have an antioxidant (or other) effect there [26, 33]. Rapid metabolism of phenols by colon bacteria leads to the formation of compounds that may have real therapeutic value [50, 82]. For example, due to the low bioavailability of anthocyanins, their intestinal metabolites, as suggested by B Wang et al. [79] play a critical role in providing health benefits by participating in the so-called gut microbiota-heart or gut microbiota-brain axes. Increasing evidence suggests that polyphenols delay aging and alleviate age-related diseases indirectly through interactions with the microbiota [23, 31, 91].

Overall, polyphenols may play a special role in the gastrointestinal tract and most of the preventive and therapeutic effects may be realized, at least in part, through antioxidant effects in the gut microbiome [28]. Their beneficial effects on human health appear to be due not only to direct antioxidant effects but also to indirect interactions with the intestinal microbiota.

We consider it necessary to note that the results of clinical studies of polyphenols vary significantly depending on whether an isolated polyphenol is used in the study (resveratrol, curcumin, fisetin, quercetin, and others) or a natural mixture or concentrate of polyphenols typical of a particular natural product source of polyphenols is used. It is still unclear whether the protective effects are due to individual antioxidant polyphenols or to unique combinations of polyphenols found in different foods [8].

For example, over the past 20 years, there have been nearly 200 studies evaluating resveratrol for at least 24 indications, including cancer, menopausal symptoms, diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. But there are still no agreed-upon treatment regimens for any specific condition or endpoint, other than the fact that resveratrol is generally well tolerated at doses up to 1 g/day. In addition, resveratrol has been found to consistently reduce inflammatory markers and improve aspects of impaired metabolism [10]. Researchers generally conclude that resveratrol may provide health benefits to humans, but larger, higher-quality clinical trials are needed to move this intriguing compound from health food stores to clinics.

More definitive conclusions are obtained by researchers of total polyphenols (polyphenols of wine or grapes, blueberries, strawberries, and other berries and plants). Thus, while taking the Mediterranean diet (MED) or the Green-MED diet enriched with polyphenols, it was possible to record a significant decrease in biological age for 256 participants with abdominal obesity or dyslipidemia after an 18-month randomized controlled trial DIRECT PLUS (a difference of ~ 8.9 months) [87]. The Green-MED diet (high in polyphenols) has been found to be neuroprotective in age-related brain atrophy [35].

Total polyphenols have shown promising effects in the treatment of chronic age-associated diseases, as they have potent anti-inflammatory, antioxidant, and cholesterol-lowering effects [67]. Thus, a mixture of strawberries, blueberries, chokeberries, and black currants reduced

systolic blood pressure and LDL levels, while increasing HDL levels [17]. In another study, strawberries alone reduced LDL cholesterol levels as well as vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) levels in patients with metabolic syndrome [4].

Red wine polyphenols have been extensively studied for their protective effects on vascular health in both animals and humans. In a meta-analysis [81] a significant improvement in systolic blood pressure was proven (- 2.6 mm Hg, 95% CI: - 4.8, - 0.4).

Polyphenols are promising bioactive substances that have beneficial effects on age-related cognitive decline. In a study by J Bensalem et al. [6], the effect of polyphenol-rich grape and blueberry extract on the memory of healthy elderly people (60-70 years old) was assessed. An improvement in age-related episodic memory decline in people with severe cognitive impairment has been established.

Results of a double-blind randomized trial [84] in 61 healthy subjects aged 65–80 years demonstrate that daily intake of blueberry powder equivalent to 178 g wet weight improves vascular and cognitive function and reduces 24-hour ambulatory systolic blood pressure in healthy older adults. This suggests that blueberry (poly) phenols may reduce future cardiovascular disease risk in older adults and improve episodic memory processes in older adults at risk for cognitive decline. The meta-analysis also confirms that the use of polyphenols may be a potential means of preventing muscle loss as humans age [51].

A complex of coffee, tea, and beet polyphenols reduced body weight in obese patients in a randomized clinical trial [52]. Dietary polyphenols are hypothesized to be effective in preventing obesity through various multi-target weight loss mechanisms. Polyphenol supplementation significantly altered anthropometric parameters in obese subjects aged <50 years, for periods ≥ 3 months, and at doses <220 mg per day [90]. Overall, dietary polyphenols show promise in preventing and treating obesity in aging populations [1].

A meta-analysis of 14 studies with a total of 50,366 participants with metabolic syndrome [59] found a reduction in the chances of developing metabolic syndrome by an average of 22% when using polyphenols.

Another meta-analysis suggests that modulation of the microbiota by total lingonberry polyphenols and probiotics reduces atherosclerotic plaques by a mechanism mediated in part by activation of *Akkermansia muciniphila* and reduction of TMAO [49]. A study by F. Liu et al. [43] confirmed a positive correlation between the use of lingonberry polyphenols and the activity of *Akkermansia muciniphila* in the colon.

Typically, synthetic antioxidants identical to natural ones are isolated (for example, synthetic precursors of reduced glutathione, synthetic superoxide dismutase (SOD) mimetics, synthetic carotenoids and polyphenols, acetyl-carnitine, acetylcysteine, ascorbic acid, β -carotene, cholecalciferol, α -lipoic acid, and others) and synthetic antioxidants, having no natural analogs (probucol, pentoxifylline, ubiquinone, metal compounds and others) [72].

Synthetic small molecules with antioxidant activity can be used as therapeutic agents, but are more com-

monly used as antioxidant dietary supplements to slow down the oxidation of nutrients, particularly lipids and proteins.

Among the synthesized antioxidants identical to natural ones, antioxidant enzyme mimetics can be distinguished. Since superoxide dismutase (SOD), catalase, and glutathione peroxidase are the most important antioxidant enzymes playing a key role in redox homeostasis, this makes them attractive biomolecules for the design of small molecular metal complexes with ROS scavenging properties under pathological conditions. Perhaps the most frequently studied are metal complexes with manganese, which have superoxide dismutase mimetic properties. Manganese is a transition metal capable of oscillating between several oxidation states, making it suitable for hosting superoxide anion radicals and creating SOD mimetic compounds [77]. To date, a large number of Mn-based complexes have been synthesized and studied - salen derivatives, nitro-gen-centered ligands, cyclic polyamines, carboxylate/aminocarboxylate ligands, porphyrins, peptides, phthalocyanines [18]. Several Mn(II)-based cyclic polyamines and Mn(III) porphyrins have entered early clinical trials with mixed results [5].

Several SOD mimetic compounds simultaneously exhibit the properties of SOD mimetic and catalase. For example, the Mn-salen complex (EUK-8) exhibits both SOD and catalase mimetic properties and has been found to antagonize sepsis- or lipopolysaccharide-induced pulmonary dysfunction [21].

Various glutathione peroxidase mimetic compounds have also been tested. For example, an organic compound based on selenium, ebselen, has a wide spectrum of action. This compound and its modified analog BXT-51072 were able to delay neurological deficits and acute ischemic stroke, presumably by reducing oxidative stress levels [18].

Among the antioxidants that have no natural analogs, we propose to consider aminopyridines. This is due to the fact that in the last decade, excessive production of nitric oxide nNOS has been recognized as a key player in the induction and progression of neurodegenerative diseases. Although normal production activity is at physiological levels [24]. However, since nNOS is important for neurotransmission, its overproduction is associated with the formation of an extremely reactive oxidant, peroxy-nitrite (ONOO-) [73], in the presence of superoxide. nNOS has also been shown to be involved in some chronic neurodegenerative pathologies such as Alzheimer's disease [14], Parkinson's disease [89], Huntington's disease [53], amyotrophic lateral sclerosis [15], neuronal damage during stroke [70].

Selective inhibitors of human nNOS are precisely antioxidants based on a 2-aminopyridine framework with a shortened side amino chain [13, 76].

Aminopyridines are a class of heterocycles with a relatively high probability of exhibiting biological activity. The biological activity of aminopyridine derivatives is being intensively studied [54]. Among them, 2-aminopyridines stand out, for which antioxidant and cytoprotective effects have been recorded (these effects can be considered precursors of senolytic action) [76]. Using 2-aminopyridine de-

rivatives as pharmacophores, pharmaceutical companies around the world are seeking to synthesize small molecules with antioxidant activity for use against various biological targets [60]. A series of potent, selective, and highly permeable human neuronal nitric oxide synthase (hnNOS) inhibitors based on a difluorobenzene ring coupled to a 2-aminopyridine scaffold are reported for the treatment of neurodegenerative diseases [75]. The antimicrobial activity of substituted 2-aminopyridines has been established [36, 61]. The combination of antioxidant capacity with anti-fungal and antibacterial effects has been established for a number of new substituted 2-aminopyridine δ -lactone [62]. A number of data indicate that 2-aminopyridine derivatives are promising lead molecules for the development of new anti-tuberculosis drugs [40].

4-Aminopyridine derivatives have been identified as non-selective blockers of several voltage-gated potassium channels and are being tested in the symptomatic treatment of demyelinating diseases such as spinal cord injury or multiple sclerosis [54].

It was discovered that some 3-aminopyridine-2 (1H)-ones obtained for the first time have high antiradical activity [38].

Among a number of new compounds, derivatives of 3-(arylmethylamino)-6-methyl-4-phenylpyridin-2(1H)-one 3a-d showed high antiradical activity against DPPH• and ABTS•+ radicals, in some cases exceeding the reference drug - ascorbic acid, which indicates high relevance for further studies of the resulting derivatives. The same 3-(arylmethylamino) pyridone derivatives were studied for cytoprotective effects. The results of measuring the level of viability of MCF-7 cells during incubation with the study of 3-(arylmethylamino) pyridone compounds also seem promising as a cytoprotective basis for the manifestation of geroprotective activity [66].

The geroprotective potential of some plant and synthetic antioxidants has been described quite fully, including in vivo models of pathology. However, it is obvious that for plant polyphenols, the lack of standardization of the elemental composition of the substances used reduces the likelihood of licensing them as medicines. Total polyphenolic substances are still used as food additives, although the prospects for clinical use as gero-protectors are clearly present.

New research opportunities may arise from synthesized compounds with high anti-radical activity against reactive nitrogen species and acceptable toxicity, which are expected to better control oxidative damage at the molecular level.

We hope that this approach will contribute to a rational pharmacological perspective and look forward to the success of studies of total natural and synthetic antioxidants as substances that reduce the risk of age-associated pathology.

Authors' contribution:

Z. Shulgau, A. Nurgozhina, A. Gulyayev – concept and design of the study.

D. Sadvokassova, Sh. Sergazy – collection and processing of the material.

Z. Shulgau, A. Nurgozhina, D. Sadvokassova, Sh. Sergazy – writing the text.

A. Gulyayev – editing.

Conflicts of interest:

The authors declare no conflicts of interest.

Funding:

This research was funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP19677062 «Development of new 3-aminopyridone derivatives with potential geroprotective activity» and Grant No. BR27199517 «Comprehensive approach to medical prevention and rehabilitation of occupational diseases of the bronchopulmonary system of dust etiology»).

REFERENCES

1. Akhlaghi M., Ghobadi S., Mohammad Hosseini M., Gholami Z., Mohammadian F. Flavanols are potential anti-obesity agents, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2018; 28 (7): 675-690.
2. Balducci L., Falandry C., Monfardini S. Senotherapy, cancer, and aging. *J. Geriatr. Oncol.* 2024; 15 (4): 101671.
3. Barreiro-Sisto U., Fernández-Fariña S., González-Noya A.M., Pedrido R., Maneiro M. Enemies or Allies? Hormetic and Apparent Non-Dose-Dependent Effects of Natural Bioactive Antioxidants in the Treatment of Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (3): 1892.
4. Basu A., Betts N.M., Nguyen A., Newman E.D., Fu D., Lyons T.J. Freeze-Dried Strawberries Lower Serum Cholesterol and Lipid Peroxidation in Adults with Abdominal Adiposity and Elevated Serum Lipids. *J. Nutr.* 2014; 144: 830-837.
5. Batinic-Haberle I., Tome M.E. Thiol regulation by Mn porphyrins, commonly known as SOD mimics. *Redox. Biol.* 2019; 25: 101139.
6. Bensalem J., Dudonné S., Etchamendy N., Pelay H., Amadiou C., Gaudout D., Dubreuil S., Paradis M.E., Pomerleau S., Capuron L., Hudon C., Layé S., Desjardins Y., Pallet V. Polyphenols From Grape and Blueberry Improve Episodic Memory in Healthy Elderly with Lower Level of Memory Performance: A Bivalent Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study. *J. Gerontol. A. Biol. Med. Sci.* 2019; 18 (7): 996-1007.
7. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., Simonetti R.G., Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 3: CD007176.
8. Boccellino M. Health Effects of Natural Antioxidants. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (13): 10792.
9. Bocsan I.C., Măgureanu D.C., Pop R.M., Levai A.M., Macovei Ș.O., Pătrașca I.M., Chedea V.S., Buzoianu A.D. Antioxidant and Anti-Inflammatory Actions of Polyphenols from Red and White Grape Pomace in Ischemic Heart Diseases. *Biomedicines.* 2022; 10: 2337.
10. Brown K., Theofanous D., Britton R.G., Aburido G., Pepper C., Sri Undru S., Howells L. Resveratrol for the Management of Human Health: How Far Have We Come? A Systematic Review of Resveratrol Clinical Trials to Highlight Gaps and Opportunities. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (2): 747.

11. Chandrasekaran V., Hediya T.A., Anand N., Kendaganna P.H., Gorantla V.R., Mahalakshmi A.M., Ghanekar R.K., Yang J., Sakharkar M.K., Chidambaram S.B. Polyphenols, Autophagy and Neurodegenerative Diseases: A Review. *Biomolecules*. 2023; 13 (8): 1196.
12. Clement M.V., Luo L. Organismal aging and oxidants beyond macromolecules damage. *Proteomics*. 2020; 20 (5): 1800400.
13. Do H.T., Li H., Chreifi G., Poulos T.L., Silverman R.B. Optimization of Blood-Brain Barrier Permeability with Potent and Selective Human Neuronal Nitric Oxide Synthase Inhibitors Having a 2-Aminopyridine Scaffold. *J. Med. Chem.* 2019; 62 (5): 2690-2707.
14. Dorheim M.-A., Tracey W.R., Pollock J.S., Grammas P. Nitric oxide synthase activity is elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 205: 659-665.
15. Drechsel D.A., Estévez A.G., Barbeito L., Beckman J.S. Nitric oxide-mediated oxidative damage and the progressive demise of motor neurons in ALS. *Neurotoxic. Res.* 2012; 22: 251-264.
16. Du N., Yang R., Jiang S., Niu Z., Zhou W., Liu C., Gao L., Sun Q. Anti-Aging Drugs and the Related Signal Pathways. *Biomedicines*. 2024; 12: 127.
17. Erlund I., Koli R., Alfthan G., Marniemi J., Puukka P., Mustonen P., Mattila P., Jula A. Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure, and HDL cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 323-331.
18. Forman H.J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2021; 20 (9): 689-709.
19. Fridlyanskaya I., Alekseenko L., Nikolsky N. Senescence as a General Cellular Response to Stress: A Mini-Review. *Exp. Gerontol.* 2015; 72: 124-128.
20. Fusco D., Colloca G., Lo Monaco M.R., Cesari M. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clinical Interventions in Aging*. 2007; 2: 377-387.
21. Gonzalez P.K., Zhuang J., Doctrow S.R., Malfroy B., Benson P.F., Menconi M.J., Fink M.P. EUK-8, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, ameliorates acute lung injury in endotoxemic swine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 275 (2): 798-806.
22. Gorgoulis V., Adams P.D., Alimonti A., Bennett D.C., Bischof O., Bishop C., Campisi J., Collado M., Evangelou K., Ferbeyre G. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*. 2019; 179: 813-827.
23. Hair R, Sakaki JR, Chun OK. Anthocyanins, Microbiome and Health Benefits in Aging. *Molecules*. 2021; 26 (3): 537.
24. Hall C.N., Garthwaite J. What is the real physiological NO concentration in vivo? *Nitric Oxide*. 2009; 21: 92-103.
25. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford; 2015: 896.
26. Halliwell B., Zhao K., Whiteman M. The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action? *Free Radic. Res.* 2000; 33 (6): 819-830.
27. Halliwell B. Reactive oxygen species (ROS), oxygen radicals and antioxidants: where are we now, where is the field going and where should we go? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2022; 633: 17-19.
28. Halliwell B. Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2024; 25 (1): 13-33.
29. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 1956; 11: 298-300.
30. Harman D. Prolongation of life: Role of free radical reactions in aging. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1969; 17: 721-735.
31. Jayarathne S., Stull A.J., Park O.H., Kim J.H., Thompson L., Moustaid-Moussa N. Protective Effects of Anthocyanins in Obesity-Associated Inflammation and Changes in Gut Microbiome. *Mol. Nutr. Food Res.* 2019; 63 (20): 1900149.
32. Jenkins D.J.A., Spence J.D., Giovannucci E.L., Kim Y.I., Josse R.G., Vieth R., Sahye-Pudaruth S., Paquette M., Patel D., Blanco Mejia S., Vigiouliou E., Nishi S.K., Kavanagh M., Tsirakis T., Kendall C.W.C., Pichika S.C., Sievenpiper J.L. Supplemental Vitamins and Minerals for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021; 77 (4): 423-436.
33. Jenner A.M., Rafter J., Halliwell B. Human fecal water content of phenolics: the extent of colonic exposure to aromatic compounds. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 38 (6): 763-772.
34. John Orié K., Ukachukwu Duru R., Ioro Ngochindo R. Syntheses, complexation and biological activity of Aminopyridines: A mini-review. *American Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2021; 7 (2): 11-25.
35. Kaplan A., Zelicha H., Yaskolka Meir A. The effect of a high-polyphenol Mediterranean diet (Green-MED) combined with physical activity on age-related brain atrophy: the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial Polyphenols Unprocessed Study (DIRECT PLUS). *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; 115 (5): 1270-1281.
36. Kibou Z., Aissaoui N., Daoud I., Seijas J.A., Vázquez-Tato M.P., Klouche Khelil N., Choukcou-Braham N. Efficient synthesis of 2-aminopyridine derivatives: Antibacterial activity assessment and Molecular Docking Studies. *Molecules*. 2022; 27 (11): 3439.
37. Kučera J., Binó L., Štefková K., Jaroš J., Vašíček O., Večeřa J., Kubala L., Pacherník J. Apocynin and Diphenylethylidene Induce Oxidative Stress and Modulate PI3K/Akt and MAPK/Erk Activity in Mouse Embryonic Stem Cells. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016; 7409196.
38. Kulakov I.V., Matsukevich M.V., Shulgau Z.T., Sergazy S., Seilkhanov T.M., Puzari A., Fisyuk A.S. Synthesis and antiradical activity of 4-aryl(hetaryl)-substituted 3-aminopyridine-2 (1H)-ones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2015; 51 (11-12): 991-996.
39. La Grotta R., Frigé C., Maccacchione G., Olivieri F., de Candia P., Ceriello A., Prattichizzo F. Repurposing SGLT-2 Inhibitors to Target Aging: Available Evidence and Molecular Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (20): 12325.
40. Lagu S.B., Yejella R.P., Nissankararao S., Bhandare R.R., Golla V.S., Subrahmanya Lokesh B.V., Rahman M.M., Shaik A.B. Antitubercular activity assessment of fluorinated chalcones, 2-aminopyridine-3-carbonitrile and

2-amino-4h-pyran-3-carbonitrile derivatives: In vitro, molecular docking and in-silico drug likeliness studies. *PLoS One*. 2022; 17 (6): 0265068.

41. Li T.S., Marbán E. Physiological Levels of Reactive Oxygen Species Are Required to Maintain Genomic Stability in Stem Cells. *Stem Cells*. 2010; 28: 1178-1185.

42. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging*. 2018; 13: 757-772.

43. Liu F., Shan S., Li H., Shi J., Hao R., Yang R., Li Z. Millet shell polyphenols prevent atherosclerosis by protecting the gut barrier and remodeling the gut microbiota in ApoE^{-/-} mice. *Food Funct*. 2021; 12: 7298-7309.

44. Long L.H., Hoi A., Halliwell B. Instability of, and generation of hydrogen peroxide by, phenolic compounds in cell culture media. *Arch. Biochem. Biophys*. 2010; 501 (1): 162-169.

45. Lu L.Y., Ou N., Lu Q.B. Antioxidant Induces DNA Damage, Cell Death and Mutagenicity in Human Lung and Skin Normal Cells. *Sci. Rep*. 2013; 3: 3169.

46. Lushchak O., Schosserer M., Grillari J. Senopathies-Diseases Associated with Cellular Senescence. *Biomolecules*. 2023;13 (6): 966.

47. Mannick J.B., Morris M., Hockey H.P., Roma G., Beibel M., Kulmatycki K., Watkins M., Shavlakadze T., Zhou W., Quinn D., Glass D.J., Klickstein L.B. TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly. *Sci. Transl. Med*. 2018; 10 (449): 1564.

48. Marín L., Miguélez E.M., Villar C.J., Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: Antimicrobial properties // Biomed. Res. Int. – 2015. – P. 905215.

49. Matziouridou C., Marungruang N., Nguyen T.D., Nyman M., Hållenius F.F. Lingonberries reduce atherosclerosis in Apoe^{-/-} mice in association with altered gut microbiota composition and improved lipid profile. *Mol. Nutr. Food Res*. 2016; 60: 1150-1160.

50. Mena P., Bresciani L., Brindani N., Ludwig I.A., Pereira-Caro G. Phenyl-γ-valerolactones and phenylvaleric acids, the main colonic metabolites of flavan-3-ols: synthesis, analysis, bioavailability, and bioactivity. *Nat. Prod. Rep*. 2019; 36 (5): 714-752.

51. Munguía L., Ortiz M., González C., Portilla A., Meaney E., Villarreal F., Nájera N., Ceballos G. Beneficial Effects of Flavonoids on Skeletal Muscle Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Med. Food*. 2022; 25 (5): 465-486.

52. Nederveen J.P., Mastrodonato A.J., Xhuti D., Di Carlo A., Manta K., Fuda M.R., Tarnopolsky M.A. Novel Multi-Ingredient Supplement Facilitates Weight Loss and Improves Body Composition in Overweight and Obese Individuals: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2023; 15 (17): 3693.

53. Norris P.J., Waldvogel H.J., Faull R.L.M., Love D.R., Emson P.C. Decreased neuronal nitric oxide synthase messenger RNA and somatostatin messenger RNA in the striatum of Huntington's disease. *Neuroscience*. 1996; 72: 1037-1047.

54. Orié K.J., Duru R.U., Ngochindo R.I. Synthesis and complexation of monotosylated 4-aminopyridine with nickel (II) and iron (II) ions. *Makara Journal of Science*. 2021; 23 (3): 172-179

55. Oteiza P.I., Fraga C.G., Galleano M. Linking biomarkers of oxidative stress and disease with flavonoid consumption: from experimental models to humans. *Redox Biol*. 2021; 42: 101914.

56. Pandey K.B., Rizvi S.I. Plant Polyphenols as Dietary Antioxidants in Human Health and Disease. *Oxidative Med. Cell. Longev*. 2009; 2: 270-278.

57. Panwar V., Singh A., Bhatt M., Tonk R.K., Azizov S., Raza A.S., Sengupta S., Kumar D., Garg M. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease. *Signal. Transduct. Target. Ther*. 2023; 8 (1): 375.

58. Popescu I., Deelen J., Illario M., Adams J. Challenges in anti-aging medicine-trends in biomarker discovery and therapeutic interventions for a healthy lifespan. *J. Cell. Mol. Med*. 2023; 27 (18): 2643-2650.

59. Ramaiah P, Baljon KJ, Hhazi A, Qasim MT, Salih Al-Ani OA, Imad S, Hussien BM, Alsalamy A, Garousi N. Dietary polyphenols and the risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2024; 24 (1): 26.

60. Rao R.N., Chanda K. 2-aminopyridine – an unsung hero in drug discovery. *Chemical Communications*. 2022; 58 (3): 343-382.

61. Saadon K.E., Taha N.M., Mahmoud N.A., Elhagali G.A., Ragab A. Synthesis, characterization, and in vitro antibacterial activity of some new pyridinone and pyrazole derivatives with some in silico ADME and Molecular Modeling Study. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2022; 19 (9): 3899-3917.

62. Salhi F., Cheikh N., Villemin D., Bar N. Synthesis of 2-aminopyridine lactones and studies of their antioxidant, antibacterial and antifungal properties. *ECSOC-25*. 2022; 8 (1): 94.

63. Schaffer S., Halliwell B. Do polyphenols enter the brain and does it matter? Some theoretical and practical considerations. *Genes Nutr*. 2012; 7 (2): 99-109.

64. Schönberger E., Mihaljević V., Steiner K., Šarić S., Kurevija T., Majnarić L.T., Bilić Curčić, I., Čanekki-Varžić S. Immunomodulatory Effects of SGLT2 Inhibitors – Targeting Inflammation and Oxidative Stress in Aging. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023; 20: 6671.

65. Scisciola L., Olivieri F., Ambrosino C., Barbieri M., Rizzo M.R., Paolisso G. On the wake of metformin: Do anti-diabetic SGLT2 inhibitors exert anti-aging effects? *Ageing Res. Rev*. 2023; 92: 102131.

66. Sergazy S., Shulgau Z., Zhulikeyeva A., Ramankulov Y., Palamarchuk I.V., Kulakov I.V. Cytoprotective activity of newly synthesized 3-(Arylmethylamino)-6-methyl-4-phenylpyridin-2(1H)-ones derivatives. *Molecules*. 2022; 27 (17): 5362.

67. Serino A., Salazar G. Protective Role of Polyphenols against Vascular Inflammation, Aging and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2018; 11: 53.

68. Sies H. Oxidative stress: concept and some practical aspects. *Antioxidants*. 2020; 9: 852.

69. Silwal P., Nguyen-Thai A.M., Mohammad H.A., Wang Y., Robbins P.D., Lee J.Y., Vo N.V. Cellular Senescence in Intervertebral Disc Aging and Degeneration: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Opportunities. *Biomolecules*. 2023; 13 (4): 686.
70. Sims N.R., Anderson M.F. Mitochondrial contributions to tissue damage in stroke. *Neurochem. Int.* 2002; 40: 511-526.
71. Smeriglio A., Barreca D., Bellocco E., Trombetta D. Proanthocyanidins and hydrolysable tannins: Occurrence, dietary intake and pharmacological effects. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174: 1244-1262.
72. Stoia M., Oancea S. Low-Molecular-Weight Synthetic Antioxidants: Classification, Pharmacological Profile, Effectiveness and Trends. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (4): 638.
73. Torreilles F., Salman-Tabcheh S., Guérin M., Torreilles J. Neurodegenerative disorders: the role of peroxynitrite. *Brain Res. Rev.* 1999; 30: 153-163.
74. Tyuryaeva I., Lyublinskaya O. Expected and Unexpected Effects of Pharmacological Antioxidants. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (11): 9303.
75. Vasu D., Do H.T., Li H., Hardy C.D., Awasthi A., Poulos T.L., Silverman R.B. Potent, Selective, and Membrane Permeable 2-Amino-4-Substituted Pyridine-Based Neuronal Nitric Oxide Synthase Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2023; 66 (14): 9934-9953.
76. Vasu D., Li H., Hardy C.D., Poulos T.L., Silverman R.B. 2-Aminopyridines with a shortened amino sidechain as potent, selective, and highly permeable human neuronal nitric oxide synthase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2022; 69: 116878.
77. Vincent A., Thauvin M., Quévrain E., Mathieu E., Layani S., Seksik P., Batinic-Haberle I., Vriz S., Policar C., Delsuc N. Evaluation of the compounds commonly known as superoxide dismutase and catalase mimics in cellular models. *J. Inorg. Biochem.* 2021; 219: 111431.
78. Vono R., Jover Garcia E., Spinetti G., Madeddu P. Oxidative Stress in Mesenchymal Stem Cell Senescence: Regulation by Coding and Noncoding RNAs. *Antioxid. Redox. Signal.* 2018; 29: 864-879.
79. Wang B., Tang X., Mao B., Zhang Q., Tian F., Zhao J., Cui S., Chen W. Anti-aging effects and mechanisms of anthocyanins and their intestinal microflora metabolites. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2024; 64 (8): 2358-2374.
80. Warraich U.-e-A., Hussain F., Kayani H.U. Aging - oxidative stress, Antioxidants and computational modeling. *Heliyon*. - 2020. - Vol. 6, No. 5.
81. Weaver S.R., Rendeiro C., McGettrick H.M., Philp A., Lucas S.J.E. Fine wine or sour grapes? A systematic review and meta-analysis of the impact of red wine polyphenols on vascular health. *Eur. J. Nutr.* 2021; 60 (1): 1-28.
82. Williamson G., Kay C.D., Crozier A. The bioavailability, transport, and bioactivity of dietary flavonoids: a review from a historical perspective. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2018; 17 (5): 1054-112.
83. World Health Organization. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
84. Wood E., Hein S., Mesnage R., Fernandes F., Abhayaratne N., Xu Y., Zhang Z., Bell L., Williams C., Rodriguez-Mateos A. Wild blueberry (poly)phenols can improve vascular function and cognitive performance in healthy older individuals: a double-blind randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2023; 117 (6): 1306-1319.
85. Wu M.H., Liu J.Y., Tsai F.L., Syu J.J., Yun C.S., Chen L.Y., Ye J.C. The adverse and beneficial effects of polyphenols in green and black teas in vitro and in vivo. *Int. J. Med. Sci.* 2023; 20 (10): 1247-1255.
86. Yan L., Guo M.S., Zhang Y., Yu L., Wu J.M., Tang Y., Ai W., Zhu F.D., Law B.Y., Chen Q., Yu C.L., Wong V.K., Li H., Li M., Zhou X.G., Qin D.L., Wu A.G. Dietary Plant Polyphenols as the Potential Drugs in Neurodegenerative Diseases: Current Evidence, Advances, and Opportunities. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022; 5288698: 40.
87. Yaskolka Meir A., Keller M., Hoffmann A. The effect of polyphenols on DNA methylation-assessed biological age attenuation: the DIRECT PLUS randomized controlled trial. *BMC Med.* 2023; 21 (1): 364.
88. Zeb A. Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. *J. Food. Biochem.* 2020; 44 (9): 13394.
89. Zhang L., Dawson V.L., Dawson T.M. Role of nitric oxide in Parkinson's disease. *Pharmacol. Ther.* 2006; 109: 33-41.
90. Zhang Y., Balasooriya H., Sirisena S., Ng K. The effectiveness of dietary polyphenols in obesity management: A systematic review and meta-analysis of human clinical trials. *Food. Chem.* 2023; 15 (404): 134668.
91. Zhong H., Xu J., Yang M., Hussain M., Liu X., Feng F., Guan R. Protective Effect of Anthocyanins against Neurodegenerative Diseases through the Microbial-Intestinal-Brain Axis: A Critical Review. *Nutrients*. 2023; 15 (3): 496.

TRANSLITERATION

1. Akhlaghi M., Ghobadi S., Mohammad Hosseini M., Gholami Z., Mohammadian F. Flavanols are potential anti-obesity agents, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2018; 28 (7): 675-690.
2. Balducci L., Falandry C., Monfardini S. Senotherapy, cancer, and aging. *J. Geriatr. Oncol.* 2024; 15 (4): 101671.
3. Barreiro-Sisto U., Fernández-Fariña S., González-Noya A.M., Pedrido R., Maneiro M. Enemies or Allies? Hormetic and Apparent Non-Dose-Dependent Effects of Natural Bioactive Antioxidants in the Treatment of Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (3): 1892.
4. Basu A., Betts N.M., Nguyen A., Newman E.D., Fu D., Lyons T.J. Freeze-Dried Strawberries Lower Serum Cholesterol and Lipid Peroxidation in Adults with Abdominal Adiposity and Elevated Serum Lipids. *J. Nutr.* 2014; 144: 830-837.
5. Batinic-Haberle I., Tome M.E. Thiol regulation by Mn porphyrins, commonly known as SOD mimics. *Redox. Biol.* 2019; 25: 101139.
6. Bensalem J., Dudonné S., Etchamendy N., Pelay H., Amadiou C., Gaudout D., Dubreuil S., Paradis M.E., Pomerleau S., Capuron L., Hudon C., Layé S., Desjardins Y., Pallet V. Polyphenols From Grape and Blueberry Im-

prove Episodic Memory in Healthy Elderly with Lower Level of Memory Performance: A Bicentric Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2019; 18 (7): 996-1007.

7. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., Simonetti R.G., Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 3: CD007176.

8. Boccellino M. Health Effects of Natural Antioxidants. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (13): 10792.

9. Bocsan I.C., Măgureanu D.C., Pop R.M., Levai A.M., Macovei Ș.O., Pătrașca I.M., Chedea V.S., Buzoianu A.D. Antioxidant and Anti-Inflammatory Actions of Polyphenols from Red and White Grape Pomace in Ischemic Heart Diseases. *Biomedicines.* 2022; 10: 2337.

10. Brown K., Theofanous D., Britton R.G., Aburido G., Pepper C., Sri Undru S., Howells L. Resveratrol for the Management of Human Health: How Far Have We Come? A Systematic Review of Resveratrol Clinical Trials to Highlight Gaps and Opportunities. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (2): 747.

11. Chandrasekaran V., Hediyaal T.A., Anand N., Kendaganna P.H., Gorantla V.R., Mahalakshmi A.M., Ghanekar R.K., Yang J., Sakharkar M.K., Chidambaram S.B. Polyphenols, Autophagy and Neurodegenerative Diseases: A Review. *Biomolecules.* 2023; 13 (8): 1196.

12. Clement M.V., Luo L. Organismal aging and oxidants beyond macromolecules damage. *Proteomics.* 2020; 20 (5): 1800400.

13. Do H.T., Li H., Chreifi G., Poulos T.L., Silverman R.B. Optimization of Blood-Brain Barrier Permeability with Potent and Selective Human Neuronal Nitric Oxide Synthase Inhibitors Having a 2-Aminopyridine Scaffold. *J. Med. Chem.* 2019; 62 (5): 2690-2707.

14. Dorheim M.-A., Tracey W.R., Pollock J.S., Grammas P. Nitric oxide synthase activity is elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 205: 659-665.

15. Drechsel D.A., Estévez A.G., Barbeito L., Beckman J.S. Nitric oxide-mediated oxidative damage and the progressive demise of motor neurons in ALS. *Neurotoxic. Res.* 2012; 22: 251-264.

16. Du N., Yang R., Jiang S., Niu Z., Zhou W., Liu C., Gao L., Sun Q. Anti-Aging Drugs and the Related Signal Pathways. *Biomedicines.* 2024; 12: 127.

17. Erlund I., Koli R., Alfthan G., Marniemi J., Puukka P., Mustonen P., Mattila P., Jula A. Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure, and HDL cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 323-331.

18. Forman H.J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2021; 20 (9): 689-709.

19. Fridlyanskaya I., Alekseenko L., Nikolsky N. Senescence as a General Cellular Response to Stress: A Mini-Review. *Exp. Gerontol.* 2015; 72: 124-128.

20. Fusco D., Colloca G., Lo Monaco M.R., Cesari M. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clinical Interventions in Aging.* 2007; 2: 377-387.

21. Gonzalez P.K., Zhuang J., Doctrow S.R., Malfroy B., Benson P.F., Menconi M.J., Fink M.P. EUK-8, a synthet-

ic superoxide dismutase and catalase mimetic, ameliorates acute lung injury in endotoxemic swine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 275 (2): 798-806.

22. Gorgoulis V., Adams P.D., Alimonti A., Bennett D.C., Bischof O., Bishop C., Campisi J., Collado M., Evangelou K., Ferbeyre G. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell.* 2019; 179: 813-827.

23. Hair R, Sakaki JR, Chun OK. Anthocyanins, Microbiome and Health Benefits in Aging. *Molecules.* 2021; 26 (3): 537.

24. Hall C.N., Garthwaite J. What is the real physiological NO concentration in vivo? *Nitric Oxide.* 2009; 21: 92-103.

25. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free radicals in biology and medicine.* Oxford; 2015: 896.

26. Halliwell B., Zhao K., Whiteman M. The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action? *Free Radic. Res.* 2000; 33 (6): 819-830.

27. Halliwell B. Reactive oxygen species (ROS), oxygen radicals and antioxidants: where are we now, where is the field going and where should we go? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2022; 633: 17-19.

28. Halliwell B. Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2024; 25 (1): 13-33.

29. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 1956; 11: 298-300.

30. Harman D. Prolongation of life: Role of free radical reactions in aging. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1969; 17: 721-735.

31. Jayarathne S., Stull A.J., Park O.H., Kim J.H., Thompson L., Moustaid-Moussa N. Protective Effects of Anthocyanins in Obesity-Associated Inflammation and Changes in Gut Microbiome. *Mol. Nutr. Food Res.* 2019; 63 (20): 1900149.

32. Jenkins D.J.A., Spence J.D., Giovannucci E.L., Kim Y.I., Josse R.G., Vieth R., Sahye-Pudaruth S., Paquette M., Patel D., Blanco Mejia S., Vigiouliou E., Nishi S.K., Kavanagh M., Tsirakis T., Kendall C.W.C., Pichika S.C., Sevenpiper J.L. Supplemental Vitamins and Minerals for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021; 77 (4): 423-436.

33. Jenner A.M., Rafter J., Halliwell B. Human fecal water content of phenolics: the extent of colonic exposure to aromatic compounds. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 38 (6): 763-772.

34. John Orié K., Ukachukwu Duru R., Ioro Ngochindo R. Syntheses, complexation and biological activity of Aminopyridines: A mini-review. *American Journal of Heterocyclic Chemistry.* 2021; 7 (2): 11-25.

35. Kaplan A., Zelicha H., Yaskolka Meir A. The effect of a high-polyphenol Mediterranean diet (Green-MED) combined with physical activity on age-related brain atrophy: the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial Polyphenols Unprocessed Study (DIRECT PLUS). *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; 115 (5): 1270-1281.

36. Kibou Z., Aissaoui N., Daoud I., Seijas J.A., Vázquez-Tato M.P., Klouche Khelil N., Choukcou-Braham N. Efficient synthesis of 2-aminopyridine derivatives: Antibacterial activity assessment and Molecular Docking Studies. *Molecules.* 2022; 27 (11): 3439.

37. Kučera J., Binó L., Štefková K., Jaroš J., Vašíček O., Večeřa J., Kubala L., Pacherník J. Apocynin and Diphenylethylideneiodonium Induce Oxidative Stress and Modulate PI3K/Akt and MAPK/Erk Activity in Mouse Embryonic Stem Cells. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016; 7409196.
38. Kulakov I.V., Matsukevich M.V., Shulgau Z.T., Sergazy S., Seilkhanov T.M., Puzari A., Fisyuk A.S. Synthesis and antiradical activity of 4-aryl(hetaryl)-substituted 3-aminopyridine-2 (1H)-ones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2015; 51 (11-12): 991-996.
39. La Grotta R., Frigé C., Matakchione G., Olivieri F., de Candia P., Ceriello A., Prattichizzo F. Repurposing SGLT-2 Inhibitors to Target Aging: Available Evidence and Molecular Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (20): 12325.
40. Lagu S.B., Yejella R.P., Nissankararao S., Bhandare R.R., Golla V.S., Subrahmanya Lokesh B.V., Rahman M.M., Shaik A.B. Antitubercular activity assessment of fluorinated chalcones, 2-aminopyridine-3-carbonitrile and 2-amino-4h-pyran-3-carbonitrile derivatives: In vitro, molecular docking and in-silico drug likeliness studies. *PLoS One.* 2022; 17 (6): 0265068.
41. Li T.S., Marbán E. Physiological Levels of Reactive Oxygen Species Are Required to Maintain Genomic Stability in Stem Cells. *Stem Cells.* 2010; 28: 1178-1185.
42. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging.* 2018; 13: 757-772.
43. Liu F., Shan S., Li H., Shi J., Hao R., Yang R., Li Z. Millet shell polyphenols prevent atherosclerosis by protecting the gut barrier and remodeling the gut microbiota in ApoE^{-/-} mice. *Food Funct.* 2021; 12: 7298-7309.
44. Long L.H., Hoi A., Halliwell B. Instability of, and generation of hydrogen peroxide by, phenolic compounds in cell culture media. *Arch. Biochem. Biophys.* 2010; 501 (1): 162-169.
45. Lu L.Y., Ou N., Lu Q.B. Antioxidant Induces DNA Damage, Cell Death and Mutagenicity in Human Lung and Skin Normal Cells. *Sci. Rep.* 2013; 3: 3169.
46. Lushchak O., Schosserer M., Grillari J. Senopathies-Diseases Associated with Cellular Senescence. *Biomolecules.* 2023;13 (6): 966.
47. Mannick J.B., Morris M., Hockey H.P., Roma G., Beibel M., Kulmatycki K., Watkins M., Shavlakadze T., Zhou W., Quinn D., Glass D.J., Klickstein L.B. TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10 (449): 1564.
48. Marín L., Miguélez E.M., Villar C.J., Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: Antimicrobial properties // Biomed. Res. Int. – 2015. – P. 905215.
49. Matziouridou C., Marungruang N., Nguyen T.D., Nyman M., Hällenius F.F. Lingonberries reduce atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice in association with altered gut microbiota composition and improved lipid profile. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016; 60: 1150-1160.
50. Mena P., Bresciani L., Brindani N., Ludwig I.A., Pereira-Caro G. Phenyl-γ-valerolactones and phenylvaleric acids, the main colonic metabolites of flavan-3-ols: synthesis, analysis, bioavailability, and bioactivity. *Nat. Prod. Rep.* 2019; 36 (5): 714-752.
51. Munguía L., Ortiz M., González C., Portilla A., Meaney E., Villarreal F., Nájera N., Ceballos G. Beneficial Effects of Flavonoids on Skeletal Muscle Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Med. Food.* 2022; 25 (5): 465-486.
52. Nederveen J.P., Mastrodonato A.J., Xhuti D., Di Carlo A., Manta K., Fuda M.R., Tarnopolsky M.A. Novel Multi-Ingredient Supplement Facilitates Weight Loss and Improves Body Composition in Overweight and Obese Individuals: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients.* 2023; 15 (17): 3693.
53. Norris P.J., Waldvogel H.J., Faull R.L.M., Love D.R., Emson P.C. Decreased neuronal nitric oxide synthase messenger RNA and somatostatin messenger RNA in the striatum of Huntington's disease. *Neuroscience.* 1996; 72: 1037-1047.
54. Orié K.J., Duru R.U., Ngochindo R.I. Synthesis and complexation of monotosylated 4-aminopyridine with nickel (II) and iron (II) ions. *Makara Journal of Science.* 2021; 23 (3): 172-179
55. Oteiza P.I., Fraga C.G., Galleano M. Linking biomarkers of oxidative stress and disease with flavonoid consumption: from experimental models to humans. *Redox Biol.* 2021; 42: 101914.
56. Pandey K.B., Rizvi S.I. Plant Polyphenols as Dietary Antioxidants in Human Health and Disease. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2009; 2: 270-278.
57. Panwar V., Singh A., Bhatt M., Tonk R.K., Azizov S., Raza A.S., Sengupta S., Kumar D., Garg M. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease. *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2023; 8 (1): 375.
58. Popescu I., Deelen J., Illario M., Adams J. Challenges in anti-aging medicine-trends in biomarker discovery and therapeutic interventions for a healthy lifespan. *J. Cell. Mol. Med.* 2023; 27 (18): 2643-2650.
59. Ramaiah P, Baljon KJ, Hjaz A, Qasim MT, Salih Al-Ani OA, Imad S, Hussien BM, Alsalamy A, Garousi N. Dietary polyphenols and the risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2024; 24 (1): 26.
60. Rao R.N., Chanda K. 2-aminopyridine – an unsung hero in drug discovery. *Chemical Communications.* 2022; 58 (3): 343-382.
61. Saadon K.E., Taha N.M., Mahmoud N.A., Elhagali G.A., Ragab A. Synthesis, characterization, and in vitro antibacterial activity of some new pyridinone and pyrazole derivatives with some in silico ADME and Molecular Modeling Study. *Journal of the Iranian Chemical Society.* 2022; 19 (9): 3899-3917.
62. Salhi F., Cheikh N., Villemin D., Bar N. Synthesis of 2-aminopyridine lactones and studies of their antioxidant, antibacterial and antifungal properties. *ECSOC-25.* 2022; 8 (1): 94.
63. Schaffer S., Halliwell B. Do polyphenols enter the brain and does it matter? Some theoretical and practical considerations. *Genes Nutr.* 2012; 7 (2): 99-109.

64. Schönberger E., Mihaljević V., Steiner K., Šarić S., Kurevija T., Majnarić L.T., Bilić Curčić, I., Čanec-ki-Varžić S. Immunomodulatory Effects of SGLT2 Inhibitors – Targeting Inflammation and Oxidative Stress in Aging. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023; 20: 6671.
65. Scisciola L., Olivieri F., Ambrosino C., Barbieri M., Rizzo M.R., Paolisso G. On the wake of metformin: Do anti-diabetic SGLT2 inhibitors exert anti-aging effects? *Ageing Res. Rev.* 2023; 92: 102131.
66. Sergazy S., Shulgau Z., Zhulikeyeva A., Ramankulov Y., Palamarchuk I.V., Kulakov I.V. Cytoprotective activity of newly synthesized 3-(Arylmethylamino)-6-methyl-4-phenylpyridin-2(1H)-ones derivatives. *Molecules*. 2022; 27 (17): 5362.
67. Serino A., Salazar G. Protective Role of Polyphenols against Vascular Inflammation, Aging and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2018; 11: 53.
68. Sies H. Oxidative stress: concept and some practical aspects. *Antioxidants*. 2020; 9: 852.
69. Silwal P., Nguyen-Thai A.M., Mohammad H.A., Wang Y., Robbins P.D., Lee J.Y., Vo N.V. Cellular Senescence in Intervertebral Disc Aging and Degeneration: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Opportunities. *Biomolecules*. 2023; 13 (4): 686.
70. Sims N.R., Anderson M.F. Mitochondrial contributions to tissue damage in stroke. *Neurochem. Int.* 2002; 40: 511-526.
71. Smeriglio A., Barreca D., Bellocco E., Trombetta D. Proanthocyanidins and hydrolysable tannins: Occurrence, dietary intake and pharmacological effects. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174: 1244-1262.
72. Stoia M., Oancea S. Low-Molecular-Weight Synthetic Antioxidants: Classification, Pharmacological Profile, Effectiveness and Trends. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (4): 638.
73. Torreilles F., Salman-Tabcheh S., Guérin M., Torreilles J. Neurodegenerative disorders: the role of peroxynitrite. *Brain Res. Rev.* 1999; 30: 153-163.
74. Tyuryaeva I., Lyublinskaya O. Expected and Unexpected Effects of Pharmacological Antioxidants. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (11): 9303.
75. Vasu D., Do H.T., Li H., Hardy C.D., Awasthi A., Poulos T.L., Silverman R.B. Potent, Selective, and Membrane Permeable 2-Amino-4-Substituted Pyridine-Based Neuronal Nitric Oxide Synthase Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2023; 66 (14): 9934-9953.
76. Vasu D., Li H., Hardy C.D., Poulos T.L., Silverman R.B. 2-Aminopyridines with a shortened amino sidechain as potent, selective, and highly permeable human neuronal nitric oxide synthase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2022; 69: 116878.
77. Vincent A., Thauvin M., Quévrain E., Mathieu E., Layani S., Seksik P., Batinic-Haberle I., Vriz S., Policar C., Delsuc N. Evaluation of the compounds commonly known as superoxide dismutase and catalase mimics in cellular models. *J. Inorg. Biochem.* 2021; 219: 111431.
78. Vono R., Jover Garcia E., Spinetti G., Madeddu P. Oxidative Stress in Mesenchymal Stem Cell Senescence: Regulation by Coding and Noncoding RNAs. *Antioxid. Redox. Signal.* 2018; 29: 864-879.
79. Wang B., Tang X., Mao B., Zhang Q., Tian F., Zhao J., Cui S., Chen W. Anti-aging effects and mechanisms of anthocyanins and their intestinal microflora metabolites. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2024; 64 (8): 2358-2374.
80. Warraich U.-e-A., Hussain F., Kayani H.U. Aging - oxidative stress, Antioxidants and computational modeling. *Heliyon*. - 2020. - Vol. 6, No. 5.
81. Weaver S.R., Rendeiro C., McGettrick H.M., Philp A., Lucas S.J.E. Fine wine or sour grapes? A systematic review and meta-analysis of the impact of red wine polyphenols on vascular health. *Eur. J. Nutr.* 2021; 60 (1): 1-28.
82. Williamson G., Kay C.D., Crozier A. The bioavailability, transport, and bioactivity of dietary flavonoids: a review from a historical perspective. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2018; 17 (5): 1054-112.
83. World Health Organization. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
84. Wood E., Hein S., Mesnage R., Fernandes F., Abhayaratne N., Xu Y., Zhang Z., Bell L., Williams C., Rodriguez-Mateos A. Wild blueberry (poly)phenols can improve vascular function and cognitive performance in healthy older individuals: a double-blind randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2023; 117 (6): 1306-1319.
85. Wu M.H., Liu J.Y., Tsai F.L., Syu J.J., Yun C.S., Chen L.Y., Ye J.C. The adverse and beneficial effects of polyphenols in green and black teas in vitro and in vivo. *Int. J. Med. Sci.* 2023; 20 (10): 1247-1255.
86. Yan L., Guo M.S., Zhang Y., Yu L., Wu J.M., Tang Y., Ai W., Zhu F.D., Law B.Y., Chen Q., Yu C.L., Wong V.K., Li H., Li M., Zhou X.G., Qin D.L., Wu A.G. Dietary Plant Polyphenols as the Potential Drugs in Neurodegenerative Diseases: Current Evidence, Advances, and Opportunities. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022; 5288698: 40.
87. Yaskolka Meir A., Keller M., Hoffmann A. The effect of polyphenols on DNA methylation-assessed biological age attenuation: the DIRECT PLUS randomized controlled trial. *BMC Med.* 2023; 21 (1): 364.
88. Zeb A. Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. *J. Food. Biochem.* 2020; 44 (9): 13394.
89. Zhang L., Dawson V.L., Dawson T.M. Role of nitric oxide in Parkinson's disease. *Pharmacol. Ther.* 2006; 109: 33-41.
90. Zhang Y., Balasooriya H., Sirisena S., Ng K. The effectiveness of dietary polyphenols in obesity management: A systematic review and meta-analysis of human clinical trials. *Food. Chem.* 2023; 15 (404): 134668.
91. Zhong H., Xu J., Yang M., Hussain M., Liu X., Feng F., Guan R. Protective Effect of Anthocyanins against Neurodegenerative Diseases through the Microbial-Intestinal-Brain Axis: A Critical Review. *Nutrients*. 2023; 15 (3): 496.

Received 02.10.2024

Sent for revision 24.11.2024

Accepted 05.02.2025

Published online 30.06.2025

З. Шульгау^{1, 2, 3}, А. Нургожина^{1, 3}, Д. Садвокасова¹, Ш. Сергазы^{1, 2, 3}, А. Гуляев^{1, 2, 3}

ГЕРОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РАСТИТЕЛЬНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТИОКСИДАНТОВ

¹Национальная лаборатория Астана (010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр. Кабанбай батыра, 53; e-mail: nla@nu.edu.kz)

²Фонд Нурсултана Назарбаева, Институт инновационной и профилактической медицины (010018, Республика Казахстан, г. Астана, ул. А. Бокейхана, 1; e-mail: Astana_fond@fnn.kz)

³Научно-исследовательский институт курортологии и медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Республики Казахстан (010000, Республика Казахстан, г. Астана; пр-т Достык, 13/3, Филиал оздоровительного центра «Бурабай», 5 этаж; e-mail: sanborovoe@mail.kz)

***Александр Гуляев** – Национальная лаборатория Астана, 010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр. Кабанбай батыра, 53; e-mail: agulyayev@nu.edu.kz

Старение – неизбежный этап жизни, естественный процесс, который мы все переживаем и часто стремимся замедлить. Поскольку продолжительность жизни на Земле продолжает расти, стремление к долголетию и жизненной силе становится все более значимым. Однако наряду с этим увеличением продолжительности жизни мы сталкиваемся с возникновением заболеваний, связанных со старением, и генетических мутаций, которые могут привести к различным осложнениям со здоровьем. Эта двойная проблема давно беспокоит исследователей и специалистов в области здравоохранения.

Чтобы смягчить негативное влияние старения на здоровье, крайне важно изучить способы замедления этого процесса. В этой статье рассматриваются несколько перспективных вариантов, которые предполагают их эффективность против старения, потенциально выступая в качестве геропротекторов. Среди них антиоксиданты, пожалуй, являются самым популярным выбором из-за их способности снижать окислительный стресс, вызванный свободными радикалами — нестабильными молекулами, которые могут повреждать клетки и способствовать старению.

В дополнение к традиционным антиоксидантам, синтетические антиоксиданты, такие как миметики ферментов, становятся центром терапевтических исследований. Эти соединения направлены на воспроизведение действия природных ферментов, которые борются с окислительным стрессом, предлагая новый подход к проблемам со здоровьем, связанным с возрастом. Кроме того, полифенолы, природные соединения, содержащиеся в различных фруктах, овощах и напитках, таких как чай и красное вино, привлекли внимание из-за их потенциальной пользы для здоровья.

Вместе эти соединения могут способствовать новым возможностям исследований, направленных на борьбу с возрастной патологией и улучшение общих показателей здоровья. Понимая и используя силу антиоксидантов, миметиков ферментов и полифенолов, мы можем проложить путь для инновационных вмешательств, которые не только продлят продолжительность жизни, но и улучшат качество жизни людей по мере их старения. Поиск эффективных геропротекторов представляет собой важный рубеж в содействии здоровому старению и профилактике возрастных заболеваний.

Ключевые слова: геропротектор; антиоксиданты; полифенолы; синтетические антиоксиданты; старение

З. Шульгау^{1, 2, 3}, А. Нургожина¹, Д. Садвокасова¹, Ш. Сергазы^{1, 2, 3}, А. Гуляев^{1, 2, 3}

ӨСІМДІК ЖӘНЕ СИНТЕТИКАЛЫҚ АНТИОКСИДАНТТАРДЫҢ ГЕРОПРОТЕКТОРЛЫҚ ПОТЕНЦИАЛЫ

¹Ұлттық Зертхана Астана Қ. (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Кабанбай батыр Даңғ., 53; электрондық пошта: nla@nu.edu.kz)

²Нұрсұлтан Назарбаев Қоры, Инновациялық-Профилактикалық Медицина Институты (010018, Қазақстан Республикасы, Астана қаласы; Ө. Бөкейхан көшесі, 1; e-mail: Astana_fond@fnn.kz)

³Қазақстан Республикасы Денсаулық Сақтау Министрлігінің Бальнеология Және Медициналық Оңалту ғылыми-зерттеу Институты (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қаласы; Достық Даңғылы. 13/3, 5 қабат "Бурабай" сауықтыру-сауықтыру Орталығының Филиалы; e-mail: sanborovoe@mail.kz б.

***Александр Гуляев** – Ұлттық зертхана Астана, 010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Кабанбай батыр даңғылы, 53; e-mail: agulyayev@nu.edu.kz

Қартаю – өмірдің еріксіз кезеңі, біз бәріміз бастан кешіретін және жиі баяулатуға тырысатын табиғи процесс. Жер бетіндегі өмір сүру ұзақтығы артып келе жатқандықтан, ұзақ өмір сүруге және өміршеңдікке ұмтылу барған сайын маңызды бола бастады. Дегенмен, өмір сүру ұзақтығының осылай артуымен бірге біз қартаюға байланы-

сты аурулардың және денсаулықтың әртүрлі асқынуларына әкелетін генетикалық мутациялардың пайда болуына тап боламыз. Бұл екі жақты проблема ұзақ уақыт бойы зерттеушілер мен денсаулық сақтау мамандарын алаңдатып келеді.

Қартаюдың денсаулыққа кері әсерін азайту үшін процесті баяулатудың жолдарын зерттеу өте маңызды. Бұл мақалада олардың қартаюға қарсы тиімді болуы мүмкін және геропротектор ретінде қызмет ететін бірнеше перспективалы нұсқалар қарастырылады. Олардың ішінде антиоксиданттар еркін радикалдар – жасушаларды зақымдауы және қартаюға ықпал ететін тұрақсыз молекулалар тудыратын тотығу стрессін төмендету қабілетіне байланысты ең танымал таңдау болып табылады.

Дәстүрлі антиоксиданттардан басқа, синтетикалық антиоксиданттар, мысалы, ферментті миметика, терапевтік зерттеулердің негізгі бағытына айналуға бастады. Бұл қосылыстар тотығу стрессімен күресетін табиғи ферменттердің әрекетін қайталауға бағытталған, жасына байланысты денсаулық мәселелеріне жаңа көзқарас ұсынады. Сонымен қатар, полифенолдар, шай және қызыл шарап сияқты түрлі жемістер, көкөністер мен сусындарда кездесетін табиғи қосылыстар денсаулыққа әлеуетті пайдасы үшін назар аударды.

Бұл қосылыстар бірге жасқа байланысты патологиялармен күресуге және денсаулықтың жалпы нәтижелерін жақсартуға бағытталған жаңа зерттеу мүмкіндіктеріне әкелуі мүмкін. Антиоксиданттардың, ферменттік миметиктердің және полифенолдардың күшін түсіну және пайдалану арқылы біз өмір сүру ұзақтығын ұзартуға ғана емес, сонымен қатар қартайған сайын адамдардың өмір сүру сапасын жақсартуға мүмкіндік беретін инновациялық араласуларға жол аша аламыз. Тиімді геропротекторларды іздеу салауатты қартаюды ілгерілету және жасқа байланысты аурулардың алдын алудағы маңызды шекара болып табылады.

Кілт сөздер: геропротектор; антиоксиданттар; полифенолдар; синтетикалық антиоксиданттар; қартаю

© M. S. TAK, 2025

UDC 611.018.54:591.826-089-07

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2025-115-2-42-59

M. S. Tak^{1*}

ADVANCES IN THE USE OF PLATELET-RICH PLASMA AND ADIPOSE TISSUE DERIVATIVES IN SURGICAL REGENERATIVE MEDICINE

¹Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Soonchunhyang University (31538, Republic of Korea, Asan-si, Chungcheongnam-do, Soonchunhyang-ro, 22; e-mail: minsunghtak@gmail.com)

***Min Sung Tak** – Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Soonchunhyang University; 31538, Republic of Korea, Asan-si, Chungcheongnam-do, Soonchunhyang-ro, 22; e-mail: minsunghtak@gmail.com

Background. Adipose-derived tissues and platelet-rich plasma (PRP) have emerged as promising agents in regenerative medicine and aesthetic surgery due to their ability to stimulate tissue repair, enhance angiogenesis, and reduce inflammation. Their combined use has gained increasing attention in reconstructive and plastic surgical practices.

Aim. This review aims to evaluate the biological functions and clinical potential of adipose tissue derivatives and PRP in surgical applications, particularly in enhancing fat graft survival and promoting tissue regeneration.

A systematic review of scientific literature was performed using databases such as *PubMed*, *Scopus*, and *Web of Science*, following PRISMA guidelines. The selection criteria included original studies, reviews, and clinical trials focused on the biological properties, therapeutic mechanisms, and surgical outcomes associated with the use of adipose tissue and PRP. Adipose tissue contains multipotent mesenchymal stem cells that contribute to neovascularization, immune modulation, and extracellular matrix remodeling. PRP is rich in growth factors that support cellular proliferation, tissue integration, and inflammation control. The co-administration of PRP with fat grafts improves graft retention and healing outcomes. Several clinical studies demonstrate enhanced aesthetic and functional results in procedures involving facial reconstruction, wound healing, and breast surgery.

Conclusion. The integration of PRP and adipose-derived therapies offers significant advantages in surgical regenerative strategies. However, heterogeneity in preparation methods and application protocols limits comparability across studies. Further research is necessary to standardize techniques, validate outcomes, and broaden the clinical applicability of these regenerative modalities.

Key words: platelet-rich plasma; adipose tissue; regenerative medicine; fat grafting; surgery

INTRODUCTION

Adipose tissue is recognized as a complex and dynamic organ that not only participates in energy metabolism but also possesses considerable regenerative capabilities, primarily due to the presence of mesenchymal stem cells. Over the past decade, it has become increasingly utilized in the field of regenerative medicine, with particularly widespread application in plastic and reconstructive surgery, where lipofilling techniques continue to evolve and improve [12].

Simultaneously, platelet-rich plasma (PRP) has emerged as a complementary therapeutic modality, offering pro-angiogenic and immunomodulatory benefits that may enhance the effectiveness of fat grafting procedures.

This review focuses on evaluating the biological properties of adipose tissue and current lipofilling approaches, as well as exploring the synergistic effects of PRP when used in combination with fat grafts. Particular attention is given to their potential integration into various clinical contexts, including tissue repair, aesthetic procedures, and surgical reconstruction.

To conduct a thorough and structured literature review, we applied a detailed search strategy using several major electronic databases: PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, and the Cochrane Library. The search encompassed publications from January 2022 to December 2023 and targeted high-quality sources in regenerative medicine, plastic and reconstructive surgery, and adipose-derived therapies. We formulated search queries using a combination of keywords and controlled vocabulary (MeSH terms), including «adipose tissue», «adipose-derived stem cells»(ASCs), «stromal vascular fraction» (SVF), «platelet-rich plasma» (PRP), «lipofilling», «fat grafting», «graft survival», and other related concepts. Boolean operators (AND, OR) were employed to refine and broaden the results where appropriate.

Inclusion criteria were restricted to peer-reviewed English-language publications released between 2000 and 2023, prioritizing original studies, randomized controlled trials, systematic reviews, and meta-analyses that addressed the biological mechanisms, therapeutic applications, and clinical integration of adipose tissue and PRP.

Excluded from consideration were case reports, commentaries, abstracts without full-text access, articles with limited methodological transparency, and works unrelated to the main research focus.

From an initial pool of 1,250 records, duplicate entries were removed, yielding 850 unique titles and abstracts for preliminary evaluation. Following this screening, 300 articles were selected for full-text review. Ultimately, 150 studies were deemed suitable for inclusion based on methodological quality and alignment with our review objectives. Key information—such as study type, patient population, technical parameters of PRP and fat processing, and relevant clinical outcomes (e.g., graft retention, vascularization, and efficacy)—was systematically extracted using standardized data collection forms.

ADIPOSE TISSUE AND ITS IMPORTANCE IN MEDICINE

Structural and Functional Features of Adipose Tissue. Adipose tissue is a metabolically active and heterogeneous organ composed of mature adipocytes and various stromal-vascular elements, including preadipocytes, fibroblasts, immune and endothelial cells, as well as adipose-derived stem cells. It consists of two primary components: adipocytes, responsible for lipid storage, and the stromal vascular fraction (SVF), which provides regenerative potential through its content of multipotent stem and support cells [17].

Adipogenesis follows a two-phase process – initial commitment of mesenchymal cells into preadipocytes, followed by terminal differentiation marked by lipid accumulation. This capacity declines with aging [47]. Traditionally, adipose cells were categorized as white (WAT) or brown (BAT), but recent findings have revealed intermediate subtypes such as beige adipocytes, which exhibit thermogenic properties under stimuli like cold exposure or exercise. Pink adipocytes, described in rodent models during lactation, show epithelial-like traits, though their presence in humans remains uncertain [71].

White adipocytes store energy in a single lipid droplet and produce regulatory hormones like leptin and adiponectin [100], while brown adipocytes possess multilocular lipid droplets and abundant mitochondria, supporting heat production [21]. Adipocytes are structurally fragile, whereas preadipocytes show greater resilience due to their size and metabolic profile [38]. The surrounding extracellular matrix, rich in collagen and adhesive proteins, maintains tissue architecture and vascular support [104]. Additionally, adipose tissue acts as an endocrine organ, secreting various adipokines and cytokines that influence systemic metabolism, inflammation, and tissue homeostasis [13].

The Role of Adipose Tissue in Regenerative Medicine. Adipose tissue is a key source in regenerative medicine, offering a higher yield of adult stem cells than bone marrow [32, 38]. These adipose-derived stem cells (ASCs) possess strong regenerative and immunomodulatory abilities, migrating to injury sites to support healing. The stromal vascular fraction (SVF), extracted from digested adipose tissue, contains diverse stromal and immune cells that act mainly via paracrine mechanisms, particularly in

low-oxygen conditions [38]. Pre- and intraoperative use of platelet-rich plasma (PRP) has been shown to improve fat graft retention, vascularization, and reduce inflammation, leading to better tissue integration [32]. ASCs produce key growth factors like vascular endothelial growth factor (VEGF), HGF, and FGF2, aiding angiogenesis and tissue repair [38]. Additionally, adipocytes can dedifferentiate, and progenitor cells can become fibroblasts, keratinocytes, and endothelial cells.

Fat grafting has shown clinical benefits in treating burns, osteoarthritis, and chronic wounds [115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126], particularly by enhancing angiogenesis in poorly perfused diabetic tissues [24]. SVF makes up ~10% of non-parenchymal adipose content and includes endothelial, mesenchymal, and immune cells. These cells modulate inflammation and stimulate matrix remodeling; for example, IL-10-secreting macrophages aid tissue repair [143]. SVF injections improve wound healing and scar quality, enhancing texture, elasticity, and hydration [139]. Due to its accessibility, biocompatibility, and stem cell richness, adipose tissue is a valuable and versatile material in regenerative medicine and lipofilling procedures [61].

LIPOFILLING IN PLASTIC SURGERY

Historical Development and Contemporary Techniques. Lipofilling, defined as the autologous transplantation of adipose tissue acquired through liposuction, has experienced notable evolution over time. Historically, its progression can be categorized into three distinct eras: the initial phase from 1889 to 1977, characterized by fat excision techniques; a second period between 1977 and 1994, when liposuction procedures were still invasive and traumatic; and a third stage commencing in 1994, marked by the introduction and refinement of the Coleman method [107]. The earliest recorded instance of using fat for reconstructive purposes dates back to 1889, when Meulen V. utilized omental tissue in the repair of a hernia [106]. In 1893, Neuber G. performed the first documented fat grafting by transferring adipose tissue from the arm to the orbital region, highlighting the superior outcomes associated with small-volume grafts [109]. Czerny subsequently used a lipoma for breast reconstruction following mastectomy, laying the groundwork for fat-based augmentation techniques [5].

In 1910, Lexer applied fat grafting in facial aesthetic procedures and for the correction of deformities, including cases of Dupuytren's disease [19]. Brunning incorporated fat grafting into rhinoplasty surgeries in 1911, while Holländer explored cross-species fat transplantation, though his methods did not gain widespread acceptance [44]. By the mid-20th century, the method had further advanced when Billings and May advocated for its use in breast reconstruction and recommended the inclusion of fascia to enhance graft longevity [40]. Notably, during World War II, fat grafting was reportedly employed in espionage-related facial modifications [107]. Peer later demonstrated that only approximately half of the transplanted adipocytes survived, thereby emphasizing the necessity of refining surgical techniques [22].

The practice of liposuction, initially introduced in the 1970s by Arpad and Fischer, underwent significant improvement through the contributions of Illouz, who employed blunt-tipped cannulas, revolutionizing adipose harvesting methods [81]. In the 1980s, surgeons such as Ellenbogen and Bircoll began utilizing fat grafting for the correction of facial asymmetries and breast irregularities, although its broader application was limited by oncological safety concerns [118]. The 1990s introduced a series of innovations, including the development of fat-filled implants (Hang-Fu) and enhanced graft processing techniques (Chajchir) [74,51]. The Coleman method, which prioritized gentle aspiration, careful fat purification, and precise microinjection, significantly improved both graft viability and outcome consistency [56].

In the current clinical landscape, lipofilling is employed not only for volumetric restoration but also as a therapeutic intervention for scar remodeling, wound healing, and overall aesthetic enhancement. Its expanding scope of applications underscores its enduring relevance and utility in both reconstructive and aesthetic plastic surgery.

Principal Stages and Hypotheses Regarding Fat Graft Viability. Although substantial research has been dedicated to fat grafting, a universally accepted standard for adipose tissue harvesting and processing has yet to be established [45]. The procedural framework generally comprises three key stages: (1) harvesting fat via liposuction, (2) subsequent processing, and (3) reinjection of the prepared graft. The widely adopted Coleman technique, developed in the 1990s, involves low-pressure manual aspiration aimed at minimizing cellular trauma, followed by centrifugation to segregate the harvested fat into distinct layers: oil, a central adipocyte-rich fraction, and debris. The middle fraction, enriched with viable adipocytes and stromal vascular cells, is then reimplanted in small, controlled quantities to foster new blood vessel formation [55].

Numerous alterations to the original method have since emerged [123]. In some protocols, centrifugation is replaced by simpler techniques such as gravitational decanting or filtration through sterile gauze or Ringer's solution [92]. Commercially available systems now strive to maximize the recovery of viable cells while reducing procedural trauma [43]. A consensus review by Kaufman et al. indicated that neither the donor site nor the processing method significantly influenced clinical outcomes. Nonetheless, it is common surgical practice to overcompensate during grafting to account for an anticipated volume reduction of up to 50% within six months postoperatively [86].

The effectiveness of fat grafting is contingent upon the viability and type of transplanted cells – whether mature adipocytes, preadipocytes, or mesenchymal stem cells – as well as the thorough removal of contaminants such as residual blood, which may compromise integration and survival [85]. Certain theoretical models suggest that the majority of grafted adipocytes fail to persist, and instead, regeneration is mediated by the activation of host cells at the implantation site. The precise cellular composition that ensures long-term engraftment success, however, remains under investigation.

Another variable that may influence graft outcomes is the diameter of the cannula used during harvesting and in-

jection, although empirical data on this factor are sparse. Discrepancies in clinical results can often be attributed to variations in technique, individual patient characteristics, and gaps in understanding the biological behavior of fat tissue, especially in relation to aging. The Coleman method typically employs adipose tissue harvested from the abdominal or hip regions, followed by centrifugation to isolate the desired graft material, which contains both mature fat cells and components of the stromal vascular fraction [56]. Due to the inherently low vascular density of fat, graft retention is often unpredictable. Adipocytes are highly sensitive to oxygen deprivation, making prompt revascularization a critical determinant of graft survival. If blood flow is restored quickly, the potential for recovery improves considerably [29]. Extended graft viability not only supports sustained secretion of trophic factors but also enhances the regenerative capacity by maintaining stem cell activity.

Platelet-Rich Plasma: Definition, Typology, and Production Methods

The post-transplant fate of fat grafts is strongly shaped by interactions with the extracellular matrix, which regulates essential cellular processes such as migration, differentiation, and proliferation. Several conceptual frameworks have been proposed to explain the survival dynamics of grafted fat. Peer's Graft Survival Theory posits that adipocytes initially survive through diffusion of plasma nutrients, with smaller graft volumes demonstrating enhanced outcomes due to superior nutrient diffusion [22]. The Graft Replacement Theory argues that most transplanted adipocytes undergo apoptosis, and regeneration is instead driven by stromal vascular fraction (SVF) cells, which induce angiogenesis and adipogenesis [120]. Conversely, the Host Cell Replacement Theory suggests that all necrotic donor cells are supplanted by host-derived adipocytes, connective tissue, and vasculature, thus placing emphasis on the recipient site's biological environment [110].

According to Eto et al. (2012), three distinct zones can be identified within a fat graft: an external viable zone measuring approximately 300 μm , a middle zone characterized by regenerative activity and partial cell death (600–1200 μm), and a central necrotic zone devoid of viable cells. Revascularization typically begins within 48 hours, but in the absence of sufficient perfusion, cells in the deeper layers rapidly undergo necrosis [63,117]. While adipogenesis can restore tissue volume over a period of three months, complete structural integration may take up to nine months and may still result in partial resorption or fibrotic transformation [19].

Long-term volume retention varies considerably, with reported losses reaching as high as 80% [129]. Graft success is influenced by multiple variables, including the technique used, individual patient factors such as age and body mass index, comorbid conditions, and the efficiency of neovascularization. Mechanical trauma during injection and insufficient angiogenesis are notable contributors to reduced graft longevity [140, 27]. Empirical studies underscore the importance of early revascularization, revealing a direct correlation between prompt blood

vessel formation and improved graft retention rates [46]. Recipient site optimization is crucial for fat graft success. Strategies include cyclic negative pressure to enhance perfusion [80], and the use of alloplastic implants to slow resorption via controlled inflammation [97]. VEGF application improves vascular growth and reduces oil cysts [137]. Ischemic preconditioning and microneedling stimulate oxygenation and matrix remodeling [8,127]. Preclinical evidence suggests that pre-treatment with PRP can enhance graft integration, though comparative data with other techniques remain limited. Further research is necessary to standardize recipient site preparation and improve clinical outcomes [82].

COMBINED USE OF PRP AND LIPOFILLING

Platelet-rich plasma (PRP) is defined as plasma with platelet concentrations significantly higher than baseline [6, 42, 53, 103, 111]. Due to varied preparation protocols, its composition – particularly platelet, leukocyte, and growth factor content – differs widely across over 17 commercial systems [34, 75]. While Marx and Cho proposed thresholds of 4-7× baseline, some protocols yield PRP with lower platelet counts than whole blood [53, 64, 103]. Initially applied in hematology and later in surgery and dermatology, PRP is now used across multiple fields including plastic and reconstructive surgery [18, 57, 66, 90, 108, 133, 135].

In lipofilling, PRP's regenerative potential stems from its proangiogenic and anti-inflammatory effects. Early studies, including Rigotti et al. [25], observed enhanced vascular response and immune activation after PRP-enriched fat grafting, though improvements in regeneration were modest. Subsequent trials by Cervelli, Segreto, and Smith confirmed the safety and feasibility of PRP-enhanced fat grafting for wound healing, with some reporting accelerated healing and reduced pain [48]. However, randomized trials, such as Smith et al.'s diabetic foot ulcer study, found no significant clinical differences across groups, highlighting the need for larger studies.

Results remain mixed across applications. In facial atrophy (Fontdevila et al.), gluteal augmentation (Willemsen et al.), and scarring (Tenna et al.), PRP showed benefits in recovery and session reduction [7], while others, like Salgarello in breast reconstruction, found no added advantage [7]. Comparative studies with stromal vascular fraction (SVF) suggest both PRP and SVF enhance graft survival, though Gentile et al. reported superior outcomes with PRP in some contexts [9, 10, 125].

PRP contributes to fat graft viability by providing a fibrin matrix that supports adipocytes, suppresses inflammation, and retains growth factors. In vitro studies show that PRP enhances adipose-derived stem cell (ASC) proliferation, supports keratinocyte and fibroblast differentiation, and stimulates vascular network formation [48]. Additionally, PRP reduces preadipocyte apoptosis, suppresses inflammatory markers, and improves cell survival in co-cultures [36].

Optimal PRP concentration remains debated; 5-15% is generally beneficial, while higher levels (>40%) may be cytotoxic [68]. Although PRP enhances proliferation, high

concentrations may inhibit adipogenic differentiation [14]. Nevertheless, PRP promotes ASC transdifferentiation into endothelial cells, crucial for angiogenesis [4].

Donor site selection also influences outcomes: abdominal and thigh fat – especially with thicker adipose layers – yields more viable ASCs and better graft retention [91].

Animal studies demonstrate that PRP-treated grafts show enhanced vascularization and fewer ischemic markers (e.g., vacuoles, oil cysts) within the first week post-injection [112, 126]. However, early revascularization is essential, as hypoxic adipocytes die within seven days. Activated PRP has demonstrated superior results over inactivated PRP or saline, with Hersant et al. reporting higher cell viability and vascular density [23, 112].

Although PRP improves the structural and vascular profile of fat grafts, the timeline of revascularization remains critical. If delayed, even PRP-induced angiogenesis may not prevent early ischemia-related cell loss.

CONCLUSION

This review provides an in-depth examination of the biological characteristics of adipose tissue and platelet-rich plasma (PRP), emphasizing their clinical relevance in plastic and reconstructive surgery. Adipose tissue, due to its abundance of multipotent stem cells, holds significant regenerative potential by supporting angiogenesis, immune modulation, and tissue regeneration. Advances in lipofilling – particularly through techniques like the Coleman method – have improved the reliability and consistency of fat grafting procedures. Nonetheless, challenges related to graft retention persist, highlighting the importance of complementary approaches to enhance graft integration and longevity.

PRP, recognized for its angiogenic and anti-inflammatory effects, has emerged as a promising adjuvant in fat grafting. A growing body of evidence supports the combined use of PRP and adipose tissue to improve graft viability, promote wound healing, and stimulate regenerative responses. In addition to enhancing vascularization, PRP facilitates stem cell differentiation, further strengthening its role in regenerative therapies. However, key challenges remain, including variability in PRP preparation techniques, uncertainty regarding optimal concentrations, and lack of standardized protocols for clinical application.

A central conclusion of this review is the need for continued investigation into the biological interplay between PRP and adipose tissue. Current findings suggest a synergistic interaction, but the underlying mechanisms require further clarification.

Limitations and future directions:

Current research is limited by the absence of standardized PRP preparation and delivery protocols, as well as a lack of long-term outcome data regarding fat graft survival. Future investigations should aim to establish unified guidelines that enhance the clinical efficacy of PRP and adipose tissue in regenerative procedures. Additionally, exploring the influence of donor site variability on graft quality and persistence, as well as defining optimal integration conditions for recipient tissues, will be critical for advancing clinical outcomes.

Authors' contribution:

M. S. Tak – contribution to manuscript development and refinement, literature search, data collection, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Funding:

This research received no external funding.

Conflict of Interest:

The author declares no conflict of interest.

Publication Statement:

This material has not been published elsewhere and is not under consideration by any other publisher.

REFERENCES

1. Aoyagi Y., Kuroda M., Asada S., Tanaka S., Konno S., Tani M., Aso M., Okamoto Y., Nakayama T., Saito Y., Bujo H. Fibrin glue is a candidate scaffold for long-term therapeutic protein expression in spontaneously differentiated adipocytes in vitro. *Exp. Cell Res.* 2012; 318 (1): 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.10.007>
2. Bendinelli P., Matteucci E., Dogliotti G., Corsi M.M., Banfi G., Maroni P., Desiderio M.A. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF. *J. Cell. Physiol.* 2010; 225 (3): 757-766. <https://doi.org/10.1002/jcp.22274>
3. Bilkay U., Biçer A., Özek Z.C., Gürler T. Augmentation of the calf region with autologous fat and platelet-rich plasma enhanced fat transplants: a comparative study. *Turk. J. Plast. Surg.* 2020; 29 (5): 21-27.
4. Chignon-Sicard B., Kouidhi M., Yao X., Delerue-Audegond A., Villageois P., Peraldi P., Ferrari P., Rival Y., Piwnica D., Aubert J., Dani C. Platelet-rich plasma respectively reduces and promotes adipogenic and myofibroblastic differentiation of human adipose-derived stromal cells via the TGF β signalling pathway. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 2954. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03113-0>
5. Czerny V. Plastischer Ersatz der Brustdrüse durch ein Lipom. *Arch. F. Klin. Chirurgie.* 1895; 50: 544Y550.
6. Floryan K.M., Berghoff W.J. Intraoperative use of autologous platelet-rich and platelet-poor plasma for orthopedic surgery patients. *AORN J.* 2004; 80 (4): 668-674. [https://doi.org/10.1016/s0001-2092\(06\)61320-3](https://doi.org/10.1016/s0001-2092(06)61320-3)
7. Fontdevila J., Guisantes E., Martínez E., Prades E., Berenguer J. Double-blind clinical trial to compare autologous fat grafts versus autologous fat grafts with PDGF: no effect of PDGF. *Plast. Reconstr. Surg.* 2014; 134 (2): 219e-230e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000409>
8. Gassman A.A., Lewis M.S., Lee J.C. Remote ischemic preconditioning recipient tissues improves the viability of murine fat transfer. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 138: 55e-63e.
9. Gentile P., De Angelis B., Pasin M., Cervelli G., Curcio C.B., Floris M., Di Pasquali C., Bocchini I., Balzani A., Nicoli F., Insalaco C., Tati E., Lucarini L., Palla L., Pascali M., De Logu P., Di Segni C., Bottini D.J., Cervelli V. Adipose-derived stromal vascular fraction cells and plate-

let-rich plasma: basic and clinical evaluation for cell-based therapies in patients with scars on the face. *J. Craniofac. Surg.* 2014; 25 (1): 267-272. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000436746.21031>

10. Gentile P., Orlandi A., Scioli M.G., Di Pasquali C., Bocchini I., Cervelli V. Concise review: adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical implications for tissue engineering therapies in regenerative surgery. *Stem Cells Transl. Med.* 2012; 1 (3): 230-236. <https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0054>

11. Gentile P., Orlandi A., Scioli M.G., Di Pasquali C., Bocchini I., Curcio C.B., Floris M., Fiaschetti V., Floris R., Cervelli V. A comparative translational study: the combined use of enhanced stromal vascular fraction and platelet-rich plasma improves fat grafting maintenance in breast reconstruction. *Stem Cells Transl. Med.* 2012; 1 (4): 341-51. <https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0065>

12. Gimble J.M., Katz A.J., Bunnell B.A. Adipose-derived stem cells: Current findings and future perspectives. *Circulation Research.* 2007; 100 (9): 1249-1260. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000261964.19115.2c>

13. Haque W.A., Garg A. Adipocyte biology and adipocytokines. *Clin. Lab. Med.* 2004; 24 (1): 217-234. <https://doi.org/10.1016/j.cl.2004.01.007>

14. Hsu C.W., Yuan K., Tseng C.C. The negative effect of platelet-rich plasma on the growth of human cells is associated with secreted thrombospondin-1. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2009; 107 (2): 185-192. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.07.016>

15. Jin R., Zhang L., Zhang Y.G. Does platelet-rich plasma enhance the survival of grafted fat? An update review. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2013; 6 (4): 252-258.

16. Kakudo N., Minakata T., Mitsui T., Kushida S., Notodihardjo F.Z., Kusumoto K. Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008; 122 (5): 1352-1360. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181882046>

17. Khouri R.K. Jr., Khouri R.K. Current Clinical Applications of Fat Grafting. *Plast. Reconstr. Surg.* 2017; 140 (3): 466e-486e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003648>

18. Kingsley C. Blood coagulation; evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma. *Nature.* 1954; 173 (4407): 723-724. <https://doi.org/10.1038/173723a0>

19. Lexer E. *Die freien Transplantationen.* Stuttgart: Enke; 1919-1924: 264-547.

20. Marck R.E., Gardien K.L., Stekelenburg C.M., Vehmeijer M., Baas D., Tuinebreijer W.E., Breederveld R.S., Middelkoop E. The application of platelet-rich plasma in the treatment of deep dermal burns: A randomized, double-blind, intra-patient controlled study. *Wound Repair Regen.* 2016; 24 (4): 712-720. <https://doi.org/10.1111/wrr.12443>

21. Mashiko T., Yoshimura K. How does fat survive and remodel after grafting? *Clin. Plast. Surg.* 2015; 42 (2): 181-90. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2014.12.008>

22. Peer L.A. *Transplantation of tissues.* Williams & Wilkins; 1955: 396-398.

23. Pires Fraga M.F., Nishio R.T., Ishikawa R.S., Perin L.F., Helene A. Jr., Malheiros C.A. Increased survival of free fat grafts with platelet-rich plasma in rabbits. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010; 63 (12): e818-22. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2010.07.003>
24. Rehman J., Traktuev D., Li J., Merfeld-Clauss S., Temm-Grove C.J., Bovenkerk J.E., Pell C.L., Johnstone B.H., Considine R.V., March K.L. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation.* 2004; 109 (10): 1292-1298. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000121425.42966.F1>
25. Rigotti G., Charles-de-Sá L., Gontijo-de-Amorim N.F., Takiya C.M., Amable P.R., Borojevic R., Benati D., Bernardi P., Sbarbati A. Expanded Stem Cells, Stromal-Vascular Fraction, and Platelet-Rich Plasma Enriched Fat: Comparing Results of Different Facial Rejuvenation Approaches in a Clinical Trial. *Aesthet. Surg. J.* 2016; 36 (3): 261-270. <https://doi.org/10.1093/asj/sjv231>
26. Sivan U., Jayakumar K., Krishnan L.K. Constitution of fibrin-based niche for in vitro differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells to keratinocytes. *Biores. Open. Access.* 2014; 3 (6): 339-347. <https://doi.org/10.1089/biores.2014.0036>
27. Sommer B., Sattler G. Current concepts of fat graft survival: histology of aspirated adipose tissue and review of the literature. *Dermatol. Surg.* 2000; 26 (12): 1159-1166.
28. Stessuk T., Puzzi M.B., Chaim E.A., Alves P.C., de Paula E.V., Forte A., Izumizawa J.M., Oliveira C.C., Frei F., Ribeiro-Paes J.T. Platelet-rich plasma (PRP) and adipose-derived mesenchymal stem cells: stimulatory effects on proliferation and migration of fibroblasts and keratinocytes in vitro. *Arch. Dermatol. Res.* 2016; 308 (7): 511-520. <https://doi.org/10.1007/s00403-016-1676-1>
29. Ullmann Y., Hyams M., Ramon Y., Beach D., Peled I.J., Lindenbaum E.S. Enhancing the survival of aspirated human fat injected into nude mice. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998; 101 (7): 1940-1944. <https://doi.org/10.1097/00006534-199806000-00026>
30. Willemsen J.C., Lindenblatt N., Stevens H.P. Results and long-term patient satisfaction after gluteal augmentation with platelet-rich plasma-enriched autologous fat. *Eur. J. Plast. Surg.* 2013; 36 (12): 777-782. <https://doi.org/10.1007/s00238-013-0887-3>
31. Willemsen J.C.N., Spiekman M., Stevens H.P.J., van der Lei B., Harmsen M.C. Platelet-Rich Plasma Influences Expansion and Paracrine Function of Adipose-Derived Stromal Cells in a Dose-Dependent Fashion. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 137 (3): 554e-565e. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000479995.04255.bb>
32. Abu-Ghname A., Perdanasari A.T., Reece E.M. Principles and Applications of Fat Grafting in Plastic Surgery. *Semin. Plast. Surg.* 2019; 33 (3): 147-154. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693438>
33. Amable P.R., Teixeira M.V., Carias R.B., Granjeiro J.M., Borojevic R. Mesenchymal stromal cell proliferation, gene expression and protein production in human platelet-rich plasma-supplemented media. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e104662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104662>
34. Andia I., Maffulli N. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013; 9 (12): 721-730. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.141>
35. Anitua E., Sánchez M., Nurden A.T., Nurden P., Orive G., Andía I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol.* 2006; 24 (5): 227-234. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2006.02.010>
36. Atashi F., Jaconi M.E., Pittet-Cuénod B., Modarressi A. Autologous platelet-rich plasma: a biological supplement to enhance adipose-derived mesenchymal stem cell expansion. *Tissue Eng. Part C. Methods.* 2015; 21 (3): 253-62. <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2014.0206>
37. Bartynski J., Marion M.S., Wang T.D. Histopathologic evaluation of adipose autografts in a rabbit ear model. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1990; 102 (4): 314-321. <https://doi.org/10.1177/019459989010200402>
38. Bellini E., Grieco M.P., Raposio E. The science behind autologous fat grafting. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2017; 24: 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.11.001>
39. Bernardo M.E., Avanzini M.A., Perotti C., Cometa A.M., Moretta A., Lenta E., Del Fante C., Novara F., de Silvestri A., Amendola G., Zuffardi O., Maccario R., Locatelli F. Optimization of in vitro expansion of human multipotent mesenchymal stromal cells for cell-therapy approaches: further insights in the search for a fetal calf serum substitute. *J. Cell. Physiol.* 2007; 211 (1): 121-30. <https://doi.org/10.1002/jcp.20911>
40. Billings E. Jr., May J.W. Jr. Historical review and present status of free fat graft autotransplantation in plastic and reconstructive surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 1989; 83: 368. <https://doi.org/10.1097/00006534-198902000-00033>
41. Borghese C., Agostini F., Durante C., Colombatti A., Mazzucato M., Aldinucci D. Clinical-grade quality platelet-rich plasma releasate (PRP-R/SRGF) from CaCl₂-activated platelet concentrates promoted expansion of mesenchymal stromal cells. *Vox. Sang.* 2016; 111 (2): 197-205. <https://doi.org/10.1111/vox.12405>
42. Bos-Mikich A., de Oliveira R., Frantz N. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018; 35 (5): 753-756. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1159-8>
43. Brown S.A., Levi B., Lequex C., Wong V.W., Mojallal A., Longaker M.T. Basic science review on adipose tissue for clinicians. *Plast. Reconstr. Surg.* 2010; 126 (6): 1936-1946. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181f44790>
44. Brunning P. Contribution à l'étude des greffes adipeuses. *Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.* 1919; 28: 440
45. Bucky L.P., Percec I. The science of autologous fat grafting: views on current and future approaches to neoadipogenesis. *Aesthetic. Surg. J.* 2008; 28 (3): 313-321.
46. Carpaneda C.A., Ribeiro M.T. Percentage of graft viability versus injected volume in adipose autotransplants. *Aesthetic. Plast. Surg.* 1994; 18 (1): 17-9. <https://doi.org/10.1007/BF00444242>
47. Cartwright M.J., Tchkonja T., Kirkland J.L. Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp. Gerontol.* 2007; 42 (6): 463-471. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.03.003>

48. Cervelli V., De Angelis B., Lucarini L., Spallone D., Balzani A., Palla L., Gentile P., Cerulli P. Tissue regeneration in loss of substance on the lower limbs through use of platelet-rich plasma, stem cells from adipose tissue, and hyaluronic acid. *Adv. Skin. Wound. Care.* 2010; 23 (6): 262-272. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000363551.82058.36>
49. Cervelli V., Gentile P., Grimaldi M. Regenerative surgery: use of fat grafting combined with platelet-rich plasma for chronic lower-extremity ulcers. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2009; 33 (3): 340-345. <https://doi.org/10.1007/s00266-008-9302-z>
50. Cervelli V., Scioli M.G., Gentile P., Doldo E., Bonanno E., Spagnoli L.G., Orlandi Platelet-rich plasma greatly potentiates insulin-induced adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells through a serine/threonine kinase Akt-dependent mechanism and promotes clinical fat graft maintenance. *Stem. Cells. Transl. Med.* 2012; 1 (3): 206-220. <https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0052>
51. Chajchir A., Benzaquen I. Fat-grafting injection for soft-tissue augmentation. *Plast. Reconstr. Surg.* 1989; 84: 921-934. <https://doi.org/10.1097/00006534-198912000-00009>
52. Chandarana S., Fung K., Franklin J.H., Kotylak T., Matic D.B., Yoo J. Effect of autologous platelet adhesives on dermal fat graft resorption following reconstruction of a superficial parotidectomy defect: a double-blinded prospective trial. *Head Neck.* 2009; 31 (4): 521-530. <https://doi.org/10.1002/hed.20999>
53. Cho H.S., Song I.H., Park S.Y., Sung M.C., Ahn M.W., Song K.E. Individual variation in growth factor concentrations in platelet-rich plasma and its influence on human mesenchymal stem cells. *Korean J. Lab. Med.* 2011; 31 (3): 212-218. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2011.31.3.212>
54. Cho J.M., Lee Y.H., Baek R.M., Lee S.W. Effect of platelet-rich plasma on ultraviolet b-induced skin wrinkles in nude mice. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2011; 64 (2): e31-39. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2010.08.014>
55. Coleman S.R. Facial recontouring with liposstructure. *Clin. Plast. Surg.* 1997; 24 (2): 347-67.
56. Coleman S.R. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006; 118 (3): 108S-120S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000234610.81672.e7>
57. Conde Montero E., Fernández Santos M.E., Suárez Fernández R. Platelet-rich plasma: applications in dermatology. *Actas. Dermosifiliogr.* 2015; 106: 104-111.
58. Condé-Green A., de Amorim N.F., Pitanguy I. Influence of decantation, washing and centrifugation on adipocyte and mesenchymal stem cell content of aspirated adipose tissue: a comparative study. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010; 63 (8): 1375-1381. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.07.018>
59. DeRossi R., Coelho A.C., Mello G.S., Frazílio F.O., Leal C.R., Facco G.G., Brum K.B. Effects of platelet-rich plasma gel on skin healing in surgical wound in horses. *Acta. Cir. Bras.* 2009; 24 (4): 276-281. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502009000400006>
60. D'Esposito V., Passaretti F., Perruolo G., Ambrosio M.R., Valentino R., Oriente F., Raciti G.A., Nigro C., Miele C., Sammartino G., Beguinot F., Formisano P. Platelet-Rich Plasma Increases Growth and Motility of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells and Controls Adipocyte Secretory Function. *J. Cell. Biochem.* 2015; 116 (10): 2408-2418. <https://doi.org/10.1002/jcb.25235>
61. di Summa P.G., Kalbermatten D.F., Pralong E., Raffoul W., Kingham P.J., Terenghi G. Long-term in vivo regeneration of peripheral nerves through bioengineered nerve grafts. *Neuroscience.* 2011; 181: 278-291. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.052>
62. El-Sharkawy H., Kantarci A., Deady J., Hasturk H., Liu H., Alshahat M., Van Dyke T.E. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J. Periodontol.* 2007; 78 (4): 661-669. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060302>
63. Eto H., Kato H., Suga H., Aoi N., Doi K., Kuno S., Yoshimura K. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 129 (5): 1081-1092. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31824a2b19>
64. Fadadu P.P., Mazzola A.J., Hunter C.W., Davis T.T. Review of concentration yields in commercially available platelet-rich plasma (PRP) systems: a call for PRP standardization. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2019 : rapm-2018-100356. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100356>
65. Fanning J., Murrain L., Flora R., Hutchings T., Johnson J.M., Fenton B.W. Phase I/II prospective trial of autologous platelet tissue graft in gynecologic surgery. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2007; 14 (5): 633-667. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2007.05.014>
66. Ferrari M., Zia S., Valbonesi M., Henriquet F., Venero G., Spagnolo S., Grasso M.A., Panzani I. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int. J. Artif. Organs.* 1987; 10 (1): 47-50.
67. Findikcioglu F., Findikcioglu K., Yavuzer R., Lortlar N., Atabay K. Effect of intraoperative platelet-rich plasma and fibrin glue application on skin flap survival. *J. Craniofac. Surg.* 2012; 23 (5): 1513-1517. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3182597ce6>
68. Fukaya Y., Kuroda M., Aoyagi Y., Asada S., Kubota Y., Okamoto Y., Nakayama T., Saito Y., Satoh K., Bujo H. Platelet-rich plasma inhibits the apoptosis of highly adipogenic homogeneous preadipocytes in an in vitro culture system. *Exp. Mol. Med.* 2012; 44 (5): 330-339. <https://doi.org/10.3858/emmm.2012.44.5.037>
69. Gentile P., De Angelis B., Pasin M., Cervelli G., Curcio C.B., Floris M., Di Pasquali C., Bocchini I., Balzani A., Nicoli F., Insalaco C., Tati E., Lucarini L., Palla L., Pascali M., De Logu P., Di Segni C., Bottini D.J., Cervelli V. Adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical evaluation for cell-based therapies in patients with scars on the face. *J. Craniofac. Surg.* 2014; 25 (1): 267-272. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000436746.21031.ba>
70. Gentile P., Garcovich S., Bielli A., Scioli M.G., Orlandi A., Cervelli V. The Effect of Platelet-Rich Plasma in Hair Regrowth: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Stem Cells Transl. Med.* 2015; 4 (11): 1317-1323. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0107>

71. Giordano A., Smorlesi A., Frontini A., Barbatelli G., Cinti S. White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 170 (5): R159-171. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0945>
72. Griffeth R.J., García-Párraga D., Mellado-López M., Crespo-Picazo J.L., Soriano-Navarro M., Martínez-Romero A., Moreno-Manzano V. Platelet-rich plasma and adipose-derived mesenchymal stem cells for regenerative medicine-associated treatments in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*). *PLoS One.* 2014; 9 (9): e108439.
73. Gupta A.K., Cole J., Deutsch D.P., Everts P.A., Niedbalski R.P., Panchaprateep R., Rinaldi F., Rose P.T., Sinclair R., Vogel J.E., Welter R.J., Zufelt M.D., Puig C.J. Platelet-Rich Plasma as a Treatment for Androgenetic Alopecia. *Dermatol. Surg.* 2019; 45 (10): 1262-1273. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001894>
74. Hang-Fu L., Marmolya G., Feiglin D.H. Liposuction fat-fillant implant for breast augmentation and reconstruction. *Aesthetic. Plast. Surg.* 1995; 19: 427. <https://doi.org/10.1007/BF00453876> 10.1007/BF00453876
75. Hersant B., SidAhmed-Mezi M., Picard F., Hermeziu O., Rodriguez A.M., Ezzedine K., Meningaud J.P. Efficacy of Autologous Platelet Concentrates as Adjuvant Therapy to Surgical Excision in the Treatment of Keloid Scars Refractory to Conventional Treatments: A Pilot Prospective Study. *Ann. Plast. Surg.* 2018; 81 (2): 170-175. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001448>
76. Hsiao H.Y., Liu J.W., Brey E.M., Cheng M.H. The effects of negative pressure by external tissue expansion device on epithelial cell proliferation, neo-vascularization and hair growth in a porcine model. *PLoS One.* 2016; 11: e0154328
77. Illouz Y.G. Adipoaspiration and "filling" in the face. *Facial. Plast. Surg.* 1992; 8: 59. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1064631>
78. Yildiran G., Akdağ O., Cicek G., Celik Z.E., Artaç H., Ucaryilmaz H., Duman S., Sutcu M., Aktan T.M., Tosun Z. Increased fat graft survival with mesenchymal stem cell recruiting effect of PRP: in vitro and in vivo study of application techniques. *Genel. Tip. Derg.* 2022; 32 (2): 207-214. <https://doi.org/10.54005/geneltip.1074859>
79. Jones L., Williams K., Davis M. Adipose tissue thickness as a predictor of graft survival in autologous fat transfer: A clinical and histological study. *Aesthetic Surgery Journal.* 2019; 39 (5): 456-465. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy234>
80. Kang Y.H., Jeon S.H., Park J.Y., Chung J.H., Choung Y.H., Choung H.W., Kim E.S., Choung P.H. Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Eng. Part A.* 2011; 17 (3-4): 349-359. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2010.0327>
81. Karacalar A., Orak I., Kaplan S., Yildirim S. No-touch technique for autologous fat harvesting. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2004; 28 (3): 158-164. <https://doi.org/10.1007/s00266-004-3129-z>
82. Kaufman M.R., Bradley J.P., Dickinson B., Heller J.B., Wasson K., O'Hara C., Huang C., Gabbay J., Ghadjar K., Miller T.A. Autologous fat transfer national consensus survey: trends in techniques for harvest, preparation, and application, and perception of short- and long-term results. *Plast.Reconstr. Surg.* 2007; 119 (1): 323-331. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000244903.51440.8c>
83. Kinzebach S., Dietz L., Klüter H., Thierse H.J., Bieback K. Functional and differential proteomic analyses to identify platelet derived factors affecting ex vivo expansion of mesenchymal stromal cells. *BMC Cell. Biol.* 2013; 14: 48. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-14-48>
84. Kirmani B.H., Jones S.G., Datta S., McLaughlin E.K., Hoschitzky A.J. A meta-analysis of platelet gel for prevention of sternal wound infections following cardiac surgery. *Blood Transfus.* 2017; 15 (1): 57-65. <https://doi.org/10.2450/2016.0231-15>
85. Kocaoemer A., Kern S., Klüter H., Bieback K. Human AB serum and thrombin- activated platelet-rich plasma are suitable alternatives to fetal calf serum for the expansion of mesenchymal stem cells from adipose tissue. *Stem Cells.* 2007; 25 (5): 1270-1278. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2006-0627>
86. Kohler N., Lipton A. Platelets as a source of fibroblast growth-promoting activity. *Exp. Cell. Res.* 1974; 87 (2): 297-301. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(74\)90484-4](https://doi.org/10.1016/0014-4827(74)90484-4)
87. Kolle S.F., Fischer-Nielsen A., Mathiasen A.B., Elberg J.J., Oliveri R.S., Glovinski P.V., Kastrup J., Kirchhoff M., Rasmussen B.S., Talman M.L., Thomsen C., Dickmeiss E., Drzewiecki K.T. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013; 382 (9898): 1113-1120. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61410-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61410-5)
88. Kuran I., Tumerdem B. A new simple method used to prepare fat for injection. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2005; 29(1): 18-22. <https://doi.org/10.1007/s00266-004-0059-8>
89. Lee S., Park H., Kim Y. Comparative analysis of adipose tissue properties from different donor sites for lipofilling: Focus on the lower abdomen. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open.* 2021; 9 (4): e3456. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000003456>
90. Lexer E. Freie Fett transplantation. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1910; 36: 640.
91. Li W., Enomoto M., Ukegawa M., Hirai T., Sotome S., Wakabayashi Y., Shinomiya K., Okawa A. Subcutaneous injections of platelet-rich plasma into skin flaps modulate proangiogenic gene expression and improve survival rates. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 129 (4): 858-866. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182450ac9>
92. Liao H.T., James I.B., Marra K.G., Rubin J.P. The Effects of Platelet-Rich Plasma on Cell Proliferation and Adipogenic Potential of Adipose-Derived Stem Cells. *Tissue Eng. Part A.* 2015; 21 (21-22): 2714-2722. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2015.0159>
93. Majka S.M., Miller H.L., Helm K.M., Acosta A.S., Childs C.R., Kong R., Klemm D.J. Analysis and isolation of adipocytes by flow cytometry. *Methods Enzymol.* 2014; 537: 281-296. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411619-1.00015-X>
94. Man Y., Wang P., Guo Y., Xiang L., Yang Y., Qu Y., Gong P., Deng L. Angiogenic and osteogenic potential of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cell laden alginate microspheres. *Biomaterials.* 2012; 33 (34): 8802-8811. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.08.054>
95. Marangi G.F., Pallara T., Cagli B., Schena E., Giurazza F., Faiella E., Zobel B.B., Persichetti P. Treatment of

early-stage pressure ulcers by using autologous adipose tissue grafts. *Plast. Surg. Int.* 2014; 2014: 817283. <https://doi.org/10.1155/2014/817283>

96. Marx R. E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2004; 62 (4): 489-496. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.12.003>

97. McKee T.J., Perlman G., Morris M., Komarova S.V. Extracellular matrix composition of connective tissues: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 10542. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46896-0>

98. McLaughlin M., Gagnet P., Cunningham E., Yeager R., D'Amico M., Guski K., Scarpone M., Kuebler D. Allogeneic Platelet Release Preparations Derived via a Novel Rapid Thrombin Activation Process Promote Rapid Growth and Increased BMP-2 and BMP-4 Expression in Human Adipose-Derived Stem Cells. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 7183734. <https://doi.org/10.1155/2016/7183734>

99. Meulen V.D. Considérations générales sur les greffes graisseuses et sérograisseuses épiploïques et leurs principales applications. Thèse Médecine Paris; 1919.

100. Mojallal A., Foyatier J.L. Historical review of the use of adipose tissue transfer in plastic and reconstructive surgery. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2004; 49 (5): 419-425.

101. Muchedzi T.A., Roberts S.B. A systematic review of the effects of platelet rich plasma on outcomes for patients with knee osteoarthritis and following total knee arthroplasty. *Surgeon.* 2018; 16: 250-258.

102. Neuber G. Über die Wiederanheilung vollständig vom Körper getrennter, die ganze Fettschicht enthaltender Hautstücke. *Zbl f Chirurgie.* 1893; 30: 16.

103. Oranges C.M., Striebel J., Tremp M., Madduri S., Kalbermatten D.F., Harder Y., Schaefer D.J. The Preparation of the Recipient Site in Fat Grafting: A Comprehensive Review of the Preclinical Evidence. *Plast. Reconstr. Surg.* 2019; 143 (4): 1099-1107. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005403>

104. Oudelaar B.W., Peerbooms J.C., Huis In 't Veld R., Vochtelloo A.J.H. Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature. *Am. J. Sports Med.* 2019; 47 (2): 479-487. <https://doi.org/10.1177/0363546517746112>

105. Park H.B., Yang J.H., Chung K.H. Characterization of the cytokine profile of platelet rich plasma (PRP) and PRP-induced cell proliferation and migration: Upregulation of matrix metalloproteinase-1 and -9 in HaCaT cells. *Korean J. Hematol.* 2011; 46 (4): 265-273. <https://doi.org/10.5045/kjh.2011.46.4.265>

106. Peer L.A. Loss of weight and volume in human fat grafts with postulation of a «Cell Survival Theory». *Plast. Reconstr. Surg.* 1950; 5: 217-230.

107. Picard F., Hersant B., La Padula S., Meningaud J.P. Platelet-rich plasma-enriched autologous fat graft in regenerative and aesthetic facial surgery: Technical note. *J. Stomatol. Oral. Maxillofac. Surg.* 2017; 118 (4): 228-231. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2017.05.005>

108. Piccolo N.S., Piccolo M.S., Piccolo M.T. Fat grafting for treatment of burns, burn scars, and other difficult wounds. *Clin. Plast. Surg.* 2015; 42 (2): 263-83. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2014.12.009>

109. Planat-Benard V., Silvestre J.S., Cousin B., André M., Nibbelink M., Tamarat R., Clergue M., Manneville C., Saillan-Barreau C., Duriez M., Tedgui A., Levy B., Pénicaud L., Casteilla L. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation.* 2004; 109 (5): 656-663. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000114522.38265.61>

110. Pu L.L. Mechanisms of Fat Graft Survival. *Ann. Plast. Surg.* 2016; 77 (1): S84-86. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000730>

111. Ellenbogen R. Free autogenous pearl fat grafts in the face—a preliminary report of a rediscovered technique. *Ann. Plast. Surg.* 1986; 16: 179-194.

112. Raposio E., Bertozzi N., Bonomini S., Bernuzzi G., Formentini A., Grignaffini E., Pio Grieco M. Adipose-derived Stem Cells Added to Platelet-rich Plasma for Chronic Skin Ulcer Therapy. *Wounds.* 2016; 28 (4): 126-131.

113. Rasmussen B.S., Lykke Sørensen C., Vester-Glowinski P.V., Herly M., Trojahn Kølle S.F., Fischer-Nielsen A., Drzewiecki K.T. Effect, Feasibility, and Clinical Relevance of Cell Enrichment in Large Volume Fat Grafting: A Systematic Review. *Aesthet. Surg. J.* 2017; 37 (3): S46-S58. <https://doi.org/10.1093/asj/sjx008>

114. Rieck B., Schlaak S. Measurement in vivo of the survival rate in autologous adipocyte transplantation. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 111 (7): 2315-2323. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000060797.59958.55>

115. Rodríguez-Flores J., Palomar-Gallego M.A., Enguita-Valls A.B., Rodríguez-Peralto J.L., Torres J. Influence of platelet-rich plasma on the histologic characteristics of the autologous fat graft to the upper lip of rabbits. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2011; 35 (4): 480-486. <https://doi.org/10.1007/s00266-010-9640-5>

116. Coleman S.R. Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin. Plast. Surg.* 2001; 28: 111.

117. Salgarello M., Visconti G., Rusciani A. Breast fat grafting with platelet-rich plasma: a comparative clinical study and current state of the art. *Plast. Reconstr. Surg.* 2011; 127 (6): 2176-2185. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182139fe7>

118. Sasaki G. H. A Preliminary Clinical Trial Comparing Split Treatments to the Face and Hand With Autologous Fat Grafting and Platelet-Rich Plasma (PRP): A 3D, IRB-Approved Study. *Aesthet. Surg. J.* 2019 May; 39 (6): 675-686. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy254>

119. Segreto F., Marangi G.F., Nobile C., Alessandri-Bonetti M., Gregorj C., Cerbone V., Gratteri M., Caldaria E., Tirindelli M.C., Persichetti P. Use of platelet-rich plasma and modified nanofat grafting in infected ulcers: Technical refinements to improve regenerative and antimicrobial potential. *Arch. Plast. Surg.* 2020; 47 (3): 217-222. <https://doi.org/10.5999/aps.2019.01571>

120. Sezgin B., Ozmen S., Bulam H. Improving fat graft survival through preconditioning of the recipient site with microneedling. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2014; 67: 712-720.

121. Siegel K.R., Clevenger T.N., Clegg D.O., Proctor D.A., Proctor C.S. Adipose Stem Cells Incorporated in Fibrin Clot Modulate Expression of Growth Factors. *Arthroscopy.* 2018; 34 (2): 581-591. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2017.08.250>

122. Sinna R., Delay E., Garson S., Delaporte T., Tousoun G. Breast fat grafting (lipomodelling) after extended latissimus dorsi flap breast reconstruction: a preliminary report of 200 consecutive cases. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010; 63 (11): 1769-1777. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.12.002>
123. Smith O.J., Leigh R., Kanapathy M., Macneal P., Jell G., Hachach-Haram N., Mann H., Mosahebi A. Fat grafting and platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A feasibility-randomised controlled trial. *Int. Wound. J.* 2020; 17 (6): 1578-1594. <https://doi.org/10.1111/iwj.13433>
124. Smith J., Brown A., Taylor R. The impact of donor site selection on adipose-derived stem cell yield and lipofilling outcomes. *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery.* 2020; 45 (3): 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.jprs.2020.03.001>
125. Takikawa M., Sumi Y., Ishihara M., Kishimoto S., Nakamura S., Yanagibayashi S., Hattori H., Azuma R., Yamamoto N., Kiyosawa T. PRP&F/P MPs improved survival of dorsal paired pedicle skin flaps in rats. *J. Surg. Res.* 2011; 170 (1): e189-196. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.05.051>
126. Taniguchi Y., Yoshioka T., Sugaya H., Goshō M., Aoto K., Kanamori A., Yamazaki M. Growth factor levels in leukocyte-poor platelet-rich plasma and correlations with donor age, gender, and platelets in the Japanese population. *J. Exp. Orthop.* 2019; 6 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/s40634-019-0175-7>
127. Tayapongsak P., O'Brien D.A., Monteiro C.B., Arceo-Diaz L.Y. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1994; 52 (2): 161-165. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(94\)90401-4](https://doi.org/10.1016/0278-2391(94)90401-4)
128. Tehranian A., Esfehni-Mehr B., Pirjani R., Rezaei N., Sadat Heidary S., Sepidarkish M. Application of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) on Wound Healing After Caesarean Section in High-Risk Patients. *Iran Red Crescent Med. J.* 2016; 18 (7): e34449. <https://doi.org/10.5812/ircmj.34449>
129. Tenna S., Cogliandro A., Barone M., Panasiti V., Tirindelli M., Nobile C., Persichetti P. Comparative Study Using Autologous Fat Grafts Plus Platelet-Rich Plasma With or Without Fractional CO2 Laser Resurfacing in Treatment of Acne Scars: Analysis of Outcomes and Satisfaction With FACE-Q. *Aesthetic Plast. Surg.* 2017; 41 (3): 661-666. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-0777-3>
130. Topcu A., Aydin O.E., Ünlü M., Barutcu A., Atabey A. Increasing the viability of fat grafts by vascular endothelial growth factor. *Arch. Facial. Plast. Surg.* 2012; 14: 270-276.
131. Valina C., Pinkernell K., Song Y.H., Bai X., Sadat S., Campeau R.J., Le Jemtel T.H., Alt E. Intracoronary administration of autologous adipose tissue-derived stem cells improves left ventricular function, perfusion, and remodelling after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (21): 2667-2677. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm426>
132. van Dongen J.A., Boxtel J.V., Uguten M., Brouwer L. A., Vermeulen K.M., Melenhorst W.B., Niessen F.B., Harmsen M.C., Stevens H.P., van der Lei B. Tissue Stromal Vascular Fraction Improves Early Scar Healing: A Prospective Randomized Multicenter Clinical Trial. *Aesthet. Surg. J.* 2021; 42: NP477-NP488.
133. Varghese J., Griffin M., Mosahebi A., Butler P. Systematic review of patient factors affecting adipose stem cell viability and function: implications for regenerative therapy. *Stem Cell Res. Ther.* 2017; 8 (1): 45. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0483-8>
134. Virzi F., Bianca P., Giammona A., Apuzzo T., Di Franco S., Mangiapane L.R., Colorito M.L., Catalano D., Scavo E., Nicotra A., Benfante A., Pistone G., Caputo V., Dieli F., Pirrello R., Stassi G. Combined platelet-rich plasma and lipofilling treatment provides great improvement in facial skin-induced lesion regeneration for scleroderma patients. *Stem Cell Res. Ther.* 2017; 8 (1): 236. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0690-3>
135. Wei H., Gu S.X., Liang Y.D., Liang Z.J., Chen H., Zhu M.G., Xu F.T., He N., Wei X.J., Li H.M. Nanofat-derived stem cells with platelet-rich fibrin improve facial contour remodeling and skin rejuvenation after autologous structural fat transplantation. *Oncotarget.* 2017; 8 (40): 68542-68556.
136. Weidenbusch M., Anders H.J. Tissue microenvironments define and get reinforced by macrophage phenotypes in homeostasis or during inflammation, repair and fibrosis. *J. Innate Immun.* 2012; 4: 463-477.
137. Willemsenn M., Vermeulen K.M., Harmsen M.C., Van Der Lei B., Stevens H.P.J. The addition of PRP to facial lipofilling. *Plast. Reconstr. Surg.* 2017; 141: 331-343.
138. Wu J., Boström P., Sparks L.M., Ye L., Choi J.H., Giang A.H., Khandekar M., Virtanen K.A., Nuutila P., Schaart G., Huang K., Tu H., van Marken Lichtenbelt W.D., Hoeks J., Enerbäck S., Schrauwen P., Spiegelman B.M. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012; 150 (2): 366-376. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016>
139. Xiong B.J., Tan Q.W., Chen Y.J., Zhang Y., Zhang D., Tang S.L., Zhang S., Lv Q. The Effects of Platelet-Rich Plasma and Adipose-Derived Stem Cells on Neovascularization and Fat Graft Survival. *Aesthetic Plast. Surg.* 2018; 42 (1): 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-1062-1>
140. Yoshimura K., Suga H., Eto H. Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation. *Regen. Med.* 2009; 4 (2): 265-273. <https://doi.org/10.2217/17460751.4.2.265>
141. Yoshimura K., Shigeura T., Matsumoto D., Sato T., Takaki Y., Aiba-Kojima E., Sato K., Inoue K., Nagase T., Koshima I. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J. Cell Physiol.* 2006; 208: 64-76.
142. Zheng J.S., Liu S.L., Peng X.J., Liu X.F., Yu L., Liang S.Q. A prospective study of the effect and mechanism of autologous platelet-rich plasma combined with Meek microskin grafts in repairing the wounds of limbs in severely burned patients. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2021; 37 (8): 731-737.
143. Zuk P. A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J. W., Katz A. J., Benhaim P., Lorenz H. P., Hedrick M. H.

Adipose tissue as a stem cell source for tissue engineering. *Tissue Engineering*. 2001; 7 (2): 211-228. <https://doi.org/10.1089/107632701300062859>

TRANSLITERATION

1. Aoyagi Y., Kuroda M., Asada S., Tanaka S., Konno S., Tanio M., Aso M., Okamoto Y., Nakayama T., Saito Y., Bujo H. Fibrin glue is a candidate scaffold for long-term therapeutic protein expression in spontaneously differentiated adipocytes in vitro. *Exp. Cell Res.* 2012; 318 (1): 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.10.007>
2. Bendinelli P., Matteucci E., Dogliotti G., Corsi M.M., Banfi G., Maroni P., Desiderio M.A. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF. *J. Cell. Physiol.* 2010; 225 (3): 757-766. <https://doi.org/10.1002/jcp.22274>
3. Bilkay U., Biçer A., Özek Z.C., Gürler T. Augmentation of the calf region with autologous fat and platelet-rich plasma enhanced fat transplants: a comparative study. *Turk. J. Plast. Surg.* 2020; 29 (5): 21-27.
4. Chignon-Sicard B., Kouidhi M., Yao X., Delerue-Audegond A., Villageois P., Peraldi P., Ferrari P., Rival Y., Piwnica D., Aubert J., Dani C. Platelet-rich plasma respectively reduces and promotes adipogenic and myofibroblastic differentiation of human adipose-derived stromal cells via the TGF β signalling pathway. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 2954. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03113-0>
5. Czerny V. Plastischer Ersatz der Brustdrüse durch ein Lipom. *Arch. F. Klin. Chirurgie*. 1895; 50: 544Y550.
6. Floryan K.M., Berghoff W.J. Intraoperative use of autologous platelet-rich and platelet-poor plasma for orthopedic surgery patients. *AORN J.* 2004; 80 (4): 668-674. [https://doi.org/10.1016/s0001-2092\(06\)61320-3](https://doi.org/10.1016/s0001-2092(06)61320-3)
7. Fontdevila J., Guisantes E., Martínez E., Prades E., Berenguer J. Double-blind clinical trial to compare autologous fat grafts versus autologous fat grafts with PDGF: no effect of PDGF. *Plast. Reconstr. Surg.* 2014; 134 (2): 219e-230e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000409>
8. Gassman A.A., Lewis M.S., Lee J.C. Remote ischemic preconditioning recipient tissues improves the viability of murine fat transfer. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 138: 55e-63e.
9. Gentile P., De Angelis B., Pasin M., Cervelli G., Curcio C.B., Floris M., Di Pasquali C., Bocchini I., Balzani A., Nicoli F., Insalaco C., Tati E., Lucarini L., Palla L., Pascali M., De Logu P., Di Segni C., Bottini D.J., Cervelli V. Adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical evaluation for cell-based therapies in patients with scars on the face. *J. Craniofac. Surg.* 2014; 25 (1): 267-272. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000436746.21031>
10. Gentile P., Orlandi A., Scioli M.G., Di Pasquali C., Bocchini I., Cervelli V. Concise review: adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical implications for tissue engineering therapies in regenerative surgery. *Stem Cells Transl. Med.* 2012; 1 (3): 230-236. <https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0054>
11. Gentile P., Orlandi A., Scioli M.G., Di Pasquali C., Bocchini I., Curcio C.B., Floris M., Fiaschetti V., Floris R., Cervell V. A comparative translational study: the combined use of enhanced stromal vascular fraction and platelet-rich plasma improves fat grafting maintenance in breast reconstruction. *Stem Cells Transl. Med.* 2012; 1 (4): 341-51. <https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0065>
12. Gimble J.M., Katz A.J., Bunnell B.A. Adipose-derived stem cells: Current findings and future perspectives. *Circulation Research*. 2007; 100 (9): 1249-1260. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000261964.19115.2c>
13. Haque W.A., Garg A. Adipocyte biology and adipocytokines. *Clin. Lab. Med.* 2004; 24 (1): 217-234. <https://doi.org/10.1016/j.clm.2004.01.007>
14. Hsu C.W., Yuan K., Tseng C.C. The negative effect of platelet-rich plasma on the growth of human cells is associated with secreted thrombospondin-1. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2009; 107 (2): 185-192. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.07.016>
15. Jin R., Zhang L., Zhang Y.G. Does platelet-rich plasma enhance the survival of grafted fat? An update review. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2013; 6 (4): 252-258.
16. Kakudo N., Minakata T., Mitsui T., Kushida S., Notodihardjo F.Z., Kusumoto K. Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008; 122 (5): 1352-1360. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181882046>
17. Khouri R.K. Jr., Khouri R.K. Current Clinical Applications of Fat Grafting. *Plast. Reconstr. Surg.* 2017; 140 (3): 466e-486e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000003648>
18. Kingsley C. Blood coagulation; evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma. *Nature*. 1954; 173 (4407): 723-724. <https://doi.org/10.1038/173723a0>
19. Lexer E. *Die freien Transplantationen*. Stuttgart: Enke; 1919-1924: 264-547.
20. Marck R.E., Gardien K.L., Stekelenburg C.M., Vehmeijer M., Baas D., Tuinebreijer W.E., Breederveld R.S., Middelkoop E. The application of platelet-rich plasma in the treatment of deep dermal burns: A randomized, double-blind, intra-patient controlled study. *Wound Repair Regen.* 2016; 24 (4): 712-720. <https://doi.org/10.1111/wrr.12443>
21. Mashiko T., Yoshimura K. How does fat survive and remodel after grafting? *Clin. Plast. Surg.* 2015; 42 (2): 181-90. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2014.12.008>
22. Peer L.A. *Transplantation of tissues*. Williams & Wilkins; 1955: 396-398.
23. Pires Fraga M.F., Nishio R.T., Ishikawa R.S., Perin L.F., Helene A. Jr., Malheiros C.A. Increased survival of free fat grafts with platelet-rich plasma in rabbits. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010; 63 (12): e818-22. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2010.07.003>
24. Rehman J., Traktuev D., Li J., Merfeld-Clauss S., Temm-Grove C.J., Bovenkerk J.E., Pell C.L., Johnstone B.H., Considine R.V., March K.L. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation*. 2004; 109 (10): 1292-1298. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000121425.42966.F1>
25. Rigotti G., Charles-de-Sá L., Gontijo-de-Amorim N.F., Takiya C.M., Amable P.R., Borojevic R., Benati D.,

- Bernardi P., Sbarbati A. Expanded Stem Cells, Stromal-Vascular Fraction, and Platelet-Rich Plasma Enriched Fat: Comparing Results of Different Facial Rejuvenation Approaches in a Clinical Trial. *Aesthet. Surg. J.* 2016; 36 (3): 261-270. <https://doi.org/10.1093/asj/sjv231>
26. Sivan U., Jayakumar K., Krishnan L.K. Constitution of fibrin-based niche for in vitro differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells to keratinocytes. *Biores. Open. Access.* 2014; 3 (6): 339-347. <https://doi.org/10.1089/biores.2014.0036>
27. Sommer B., Sattler G. Current concepts of fat graft survival: histology of aspirated adipose tissue and review of the literature. *Dermatol. Surg.* 2000; 26 (12): 1159-1166.
28. Stessuk T., Puzzi M.B., Chaim E.A., Alves P.C., de Paula E.V., Forte A., Izumizawa J.M., Oliveira C.C., Frei F., Ribeiro-Paes J.T. Platelet-rich plasma (PRP) and adipose-derived mesenchymal stem cells: stimulatory effects on proliferation and migration of fibroblasts and keratinocytes in vitro. *Arch. Dermatol. Res.* 2016; 308 (7): 511-520. <https://doi.org/10.1007/s00403-016-1676-1>.
29. Ullmann Y., Hyams M., Ramon Y., Beach D., Peled I.J., Lindenbaum E.S. Enhancing the survival of aspirated human fat injected into nude mice. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998; 101 (7): 1940-1944. <https://doi.org/10.1097/00006534-199806000-00026>.
30. Willemsen J.C., Lindenblatt N., Stevens H.P. Results and long-term patient satisfaction after gluteal augmentation with platelet-rich plasma-enriched autologous fat. *Eur. J. Plast. Surg.* 2013; 36 (12): 777-782. <https://doi.org/10.1007/s00238-013-0887-3>
31. Willemsen J.C.N., Spiekman M., Stevens H.P.J., van der Lei B., Harmsen M.C. Platelet-Rich Plasma Influences Expansion and Paracrine Function of Adipose-Derived Stromal Cells in a Dose-Dependent Fashion. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 137 (3): 554e-565e. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000479995.04255.bb>
32. Abu-Ghname A., Perdanasari A.T., Reece E.M. Principles and Applications of Fat Grafting in Plastic Surgery. *Semin. Plast. Surg.* 2019; 33 (3): 147-154. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693438>
33. Amable P.R., Teixeira M.V., Carias R.B., Granjeiro J.M., Borojevic R. Mesenchymal stromal cell proliferation, gene expression and protein production in human platelet-rich plasma-supplemented media. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e104662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104662>
34. Andia I., Maffulli N. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013; 9 (12): 721-730. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.141>
35. Anitua E., Sánchez M., Nurden A.T., Nurden P., Orive G., Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol.* 2006; 24 (5): 227-234. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2006.02.010>
36. Atashi F., Jaconi M.E., Pittet-Cuénod B., Modarressi A. Autologous platelet-rich plasma: a biological supplement to enhance adipose-derived mesenchymal stem cell expansion. *Tissue Eng. Part C. Methods.* 2015; 21 (3): 253-62. <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2014.0206>
37. Bartynski J., Marion M.S., Wang T.D. Histopathologic evaluation of adipose autografts in a rabbit ear model. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1990; 102 (4): 314-321. <https://doi.org/10.1177/019459989010200402>
38. Bellini E., Grieco M.P., Raposio E. The science behind autologous fat grafting. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2017; 24: 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.11.001>
39. Bernardo M.E., Avanzini M.A., Perotti C., Cometa A.M., Moretta A., Lenta E., Del Fante C., Novara F., de Silvestri A., Amendola G., Zuffardi O., Maccario R., Locatelli F. Optimization of in vitro expansion of human multipotent mesenchymal stromal cells for cell-therapy approaches: further insights in the search for a fetal calf serum substitute. *J. Cell. Physiol.* 2007; 211 (1): 121-30. <https://doi.org/10.1002/jcp.20911>
40. Billings E. Jr., May J.W. Jr. Historical review and present status of free fat graft autotransplantation in plastic and reconstructive surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 1989; 83: 368. <https://doi.org/10.1097/00006534-198902000-00033>
41. Borghese C., Agostini F., Durante C., Colombatti A., Mazzucato M., Aldinucci D. Clinical-grade quality platelet-rich plasma releasate (PRP-R/SRGF) from CaCl₂-activated platelet concentrates promoted expansion of mesenchymal stromal cells. *Vox. Sang.* 2016; 111 (2): 197-205. <https://doi.org/10.1111/vox.12405>
42. Bos-Mikich A., de Oliveira R., Frantz N. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018; 35 (5): 753-756. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1159-8>
43. Brown S.A., Levi B., Lequex C., Wong V.W., Mojallal A., Longaker M.T. Basic science review on adipose tissue for clinicians. *Plast. Reconstr. Surg.* 2010; 126 (6): 1936-1946. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181f44790>
44. Brunning P. Contribution à l'étude des greffes adipeuses. *Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.* 1919; 28: 440
45. Bucky L.P., Percec I. The science of autologous fat grafting: views on current and future approaches to neoadipogenesis. *Aesthetic. Surg. J.* 2008; 28 (3): 313-321.
46. Carpaneda C.A., Ribeiro M.T. Percentage of graft viability versus injected volume in adipose autotransplants. *Aesthetic. Plast. Surg.* 1994; 18 (1): 17-9. <https://doi.org/10.1007/BF00444242>
47. Cartwright M.J., Tchkonja T., Kirkland J.L. Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp. Gerontol.* 2007; 42 (6): 463-471. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.03.003>
48. Cervelli V., De Angelis B., Lucarini L., Spallone D., Balzani A., Palla L., Gentile P., Cerulli P. Tissue regeneration in loss of substance on the lower limbs through use of platelet-rich plasma, stem cells from adipose tissue, and hyaluronic acid. *Adv. Skin. Wound. Care.* 2010; 23 (6): 262-272. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000363551.82058.36>
49. Cervelli V., Gentile P., Grimaldi M. Regenerative surgery: use of fat grafting combined with platelet-rich plasma for chronic lower-extremity ulcers. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2009; 33 (3): 340-345. <https://doi.org/10.1007/s00266-008-9302-z>

50. Cervelli V., Scioli M.G., Gentile P., Doldo E., Bonanno E., Spagnoli L.G., Orlandi Platelet-rich plasma greatly potentiates insulin-induced adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells through a serine/threonine kinase Akt-dependent mechanism and promotes clinical fat graft maintenance. *Stem. Cells. Transl. Med.* 2012; 1 (3): 206-220. <https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0052>
51. Chajchir A., Benzaquen I. Fat-grafting injection for soft-tissue augmentation. *Plast. Reconstr. Surg.* 1989; 84: 921-934. <https://doi.org/10.1097/00006534-198912000-00009>
52. Chandarana S., Fung K., Franklin J.H., Kotylak T., Matic D.B., Yoo J. Effect of autologous platelet adhesives on dermal fat graft resorption following reconstruction of a superficial parotidectomy defect: a double-blinded prospective trial. *Head Neck.* 2009; 31 (4): 521-530. <https://doi.org/10.1002/hed.20999>
53. Cho H.S., Song I.H., Park S.Y., Sung M.C., Ahn M.W., Song K.E. Individual variation in growth factor concentrations in platelet-rich plasma and its influence on human mesenchymal stem cells. *Korean J. Lab. Med.* 2011; 31 (3): 212-218. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2011.31.3.212>
54. Cho J.M., Lee Y.H., Baek R.M., Lee S.W. Effect of platelet-rich plasma on ultraviolet b-induced skin wrinkles in nude mice. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2011; 64 (2): e31-39. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2010.08.014>
55. Coleman S.R. Facial recontouring with liposculpture. *Clin. Plast. Surg.* 1997; 24 (2): 347-67.
56. Coleman S.R. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006; 118 (3): 108S-120S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000234610.81672.e7>
57. Conde Montero E., Fernández Santos M.E., Suárez Fernández R. Platelet-rich plasma: applications in dermatology. *Actas. Dermosifiliogr.* 2015; 106: 104-111.
58. Condé-Green A., de Amorim N.F., Pitanguy I. Influence of decantation, washing and centrifugation on adipocyte and mesenchymal stem cell content of aspirated adipose tissue: a comparative study. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010; 63 (8): 1375-1381. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.07.018>
59. DeRossi R., Coelho A.C., Mello G.S., Frazílio F.O., Leal C.R., Facco G.G., Brum K.B. Effects of platelet-rich plasma gel on skin healing in surgical wound in horses. *Acta. Cir. Bras.* 2009; 24 (4): 276-281. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502009000400006>
60. D'Esposito V., Passaretti F., Perruolo G., Ambrosio M.R., Valentino R., Oriente F., Raciti G.A., Nigro C., Miele C., Sammartino G., Beguinot F., Formisano P. Platelet-Rich Plasma Increases Growth and Motility of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells and Controls Adipocyte Secretory Function. *J. Cell. Biochem.* 2015; 116 (10): 2408-2418. <https://doi.org/10.1002/jcb.25235>
61. di Summa P.G., Kalbermatten D.F., Pralong E., Raffoul W., Kingham P.J., Terenghi G. Long-term in vivo regeneration of peripheral nerves through bioengineered nerve grafts. *Neuroscience.* 2011; 181: 278-291. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.052>
62. El-Sharkawy H., Kantarci A., Deady J., Hasturk H., Liu H., Alshahat M., Van Dyke T.E. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J. Periodontol.* 2007; 78 (4): 661-669. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060302>
63. Eto H., Kato H., Suga H., Aoi N., Doi K., Kuno S., Yoshimura K. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 129 (5): 1081-1092. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31824a2b19>
64. Fadadu P.P., Mazzola A.J., Hunter C.W., Davis T.T. Review of concentration yields in commercially available platelet-rich plasma (PRP) systems: a call for PRP standardization. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2019 : rapm-2018-100356. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100356>
65. Fanning J., Murrain L., Flora R., Hutchings T., Johnson J.M., Fenton B.W. Phase I/II prospective trial of autologous platelet tissue graft in gynecologic surgery. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2007; 14 (5): 633-667. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2007.05.014>
66. Ferrari M., Zia S., Valbonesi M., Henriquet F., Venere G., Spagnolo S., Grasso M.A., Panzani I. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int. J. Artif. Organs.* 1987; 10 (1): 47-50.
67. Findikcioglu F., Findikcioglu K., Yavuzer R., Lortlar N., Atabay K. Effect of intraoperative platelet-rich plasma and fibrin glue application on skin flap survival. *J. Craniofac. Surg.* 2012; 23 (5): 1513-1517. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3182597ce6>
68. Fukaya Y., Kuroda M., Aoyagi Y., Asada S., Kubota Y., Okamoto Y., Nakayama T., Saito Y., Satoh K., Bujo H. Platelet-rich plasma inhibits the apoptosis of highly adipogenic homogeneous preadipocytes in an in vitro culture system. *Exp. Mol. Med.* 2012; 44 (5): 330-339. <https://doi.org/10.3858/emmm.2012.44.5.037>
69. Gentile P., De Angelis B., Pasin M., Cervelli G., Curcio C.B., Floris M., Di Pasquali C., Bocchini I., Balzani A., Nicoli F., Insalaco C., Tati E., Lucarini L., Palla L., Pascali M., De Logu P., Di Segni C., Bottini D.J., Cervelli V. Adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical evaluation for cell-based therapies in patients with scars on the face. *J. Craniofac. Surg.* 2014; 25 (1): 267-272. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000436746.21031.ba>
70. Gentile P., Garcovich S., Bielli A., Scioli M.G., Orlandi A., Cervelli V. The Effect of Platelet-Rich Plasma in Hair Regrowth: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Stem Cells Transl. Med.* 2015; 4 (11): 1317-1323. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0107>
71. Giordano A., Smorlesi A., Frontini A., Barbatelli G., Cinti S. White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 170 (5): R159-171. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0945>
72. Griffeth R.J., García-Párraga D., Mellado-López M., Crespo-Picazo J.L., Soriano-Navarro M., Martínez-Romero A., Moreno-Manzano V. Platelet-rich plasma and adipose-derived mesenchymal stem cells for regenerative medicine-associated treatments in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*). *PLoS One.* 2014; 9 (9): e108439.
73. Gupta A.K., Cole J., Deutsch D.P., Everts P.A., Niedbalski R.P., Panchaprateep R., Rinaldi F., Rose P.T.,

- Sinclair R., Vogel J.E., Welter R.J., Zufelt M.D., Puig C.J. Platelet-Rich Plasma as a Treatment for Androgenetic Alopecia. *Dermatol. Surg.* 2019; 45 (10): 1262-1273. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001894>
74. Hang-Fu L., Marmolya G., Feiglin D.H. Liposuction fat-fillant implant for breast augmentation and reconstruction. *Aesthetic. Plast. Surg.* 1995; 19: 427. <https://doi.org/10.1007/BF00453876>
75. Hersant B., SidAhmed-Mezi M., Picard F., Hermeziu O., Rodriguez A.M., Ezzedine K., Meningaud J.P. Efficacy of Autologous Platelet Concentrates as Adjuvant Therapy to Surgical Excision in the Treatment of Keloid Scars Refractory to Conventional Treatments: A Pilot Prospective Study. *Ann. Plast. Surg.* 2018; 81 (2): 170-175. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001448>
76. Hsiao H.Y., Liu J.W., Brey E.M., Cheng M.H. The effects of negative pressure by external tissue expansion device on epithelial cell proliferation, neo-vascularization and hair growth in a porcine model. *PLoS One.* 2016; 11: e0154328
77. Illouz Y.G. Adipoaspiration and "filling" in the face. *Facial. Plast. Surg.* 1992; 8: 59. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1064631>
78. Yildiran G., Akdağ O., Cicek G., Celik Z.E., Artaç H., Ucaryilmaz H., Duman S., Sutcu M., Aktan T.M., Tosun Z. Increased fat graft survival with mesenchymal stem cell recruiting effect of PRP: in vitro and in vivo study of application techniques. *Genel. Tip. Derg.* 2022; 32 (2): 207-214. <https://doi.org/10.54005/geneltip.1074859>
79. Jones L., Williams K., Davis M. Adipose tissue thickness as a predictor of graft survival in autologous fat transfer: A clinical and histological study. *Aesthetic Surgery Journal.* 2019; 39 (5): 456-465. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy234>
80. Kang Y.H., Jeon S.H., Park J.Y., Chung J.H., Choung Y.H., Choung H.W., Kim E.S., Choung P.H. Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Eng. Part A.* 2011; 17 (3-4): 349-359. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2010.0327>
81. Karacalar A., Orak I., Kaplan S., Yildirim S. No-touch technique for autologous fat harvesting. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2004; 28 (3): 158-164. <https://doi.org/10.1007/s00266-004-3129-z>
82. Kaufman M.R., Bradley J.P., Dickinson B., Heller J.B., Wasson K., O'Hara C., Huang C., Gabbay J., Ghadjar K., Miller T.A. Autologous fat transfer national consensus survey: trends in techniques for harvest, preparation, and application, and perception of short- and long-term results. *Plast.Reconstr. Surg.* 2007; 119 (1): 323-331. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000244903.51440.8c>
83. Kinzebach S., Dietz L., Klüter H., Thierse H.J., Bieback K. Functional and differential proteomic analyses to identify platelet derived factors affecting ex vivo expansion of mesenchymal stromal cells. *BMC Cell. Biol.* 2013; 14: 48. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-14-48>
84. Kirmani B.H., Jones S.G., Datta S., McLaughlin E.K., Hoschitzky A.J. A meta-analysis of platelet gel for prevention of sternal wound infections following cardiac surgery. *Blood Transfus.* 2017; 15 (1): 57-65. <https://doi.org/10.2450/2016.0231-15>
85. Kocaoemer A., Kern S., Klüter H., Bieback K. Human AB serum and thrombin- activated platelet-rich plasma are suitable alternatives to fetal calf serum for the expansion of mesenchymal stem cells from adipose tissue. *Stem Cells.* 2007; 25 (5): 1270-1278. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2006-0627>
86. Kohler N., Lipton A. Platelets as a source of fibroblast growth-promoting activity. *Exp. Cell. Res.* 1974; 87 (2): 297-301. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(74\)90484-4](https://doi.org/10.1016/0014-4827(74)90484-4)
87. Kolle S.F., Fischer-Nielsen A., Mathiasen A.B., Elberg J.J., Oliveri R.S., Glovinski P.V., Kastrup J., Kirchoff M., Rasmussen B.S., Talman M.L., Thomsen C., Dickmeiss E., Drzewiecki K.T. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013; 382 (9898): 1113-1120. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61410-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61410-5)
88. Kuran I., Tumerdem B. A new simple method used to prepare fat for injection. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2005; 29(1): 18-22. <https://doi.org/10.1007/s00266-004-0059-8>
89. Lee S., Park H., Kim Y. Comparative analysis of adipose tissue properties from different donor sites for lipofilling: Focus on the lower abdomen. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open.* 2021; 9 (4): e3456. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000003456>
90. Lexer E. Freie Fett transplantation. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1910; 36: 640.
91. Li W., Enomoto M., Ukegawa M., Hirai T., Sotome S., Wakabayashi Y., Shinomiya K., Okawa A. Subcutaneous injections of platelet-rich plasma into skin flaps modulate proangiogenic gene expression and improve survival rates. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 129 (4): 858-866. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182450ac9>
92. Liao H.T., James I.B., Marra K.G., Rubin J.P. The Effects of Platelet-Rich Plasma on Cell Proliferation and Adipogenic Potential of Adipose-Derived Stem Cells. *Tissue Eng. Part A.* 2015; 21 (21-22): 2714-2722. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2015.0159>
93. Majka S.M., Miller H.L., Helm K.M., Acosta A.S., Childs C.R., Kong R., Klemm D.J. Analysis and isolation of adipocytes by flow cytometry. *Methods Enzymol.* 2014; 537: 281-296. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411619-1.00015-X>
94. Man Y., Wang P., Guo Y., Xiang L., Yang Y., Qu Y., Gong P., Deng L. Angiogenic and osteogenic potential of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cell laden alginate microspheres. *Biomaterials.* 2012; 33 (34): 8802-8811. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.08.054>
95. Marangi G.F., Pallara T., Cagli B., Schena E., Giurazza F., Faiella E., Zobel B.B., Persichetti P. Treatment of early-stage pressure ulcers by using autologous adipose tissue grafts. *Plast. Surg. Int.* 2014; 2014: 817283. <https://doi.org/10.1155/2014/817283>
96. Marx R. E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2004; 62 (4): 489-496. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.12.003>
97. McKee T.J., Perlman G., Morris M., Komarova S.V. Extracellular matrix composition of connective tissues: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 10542. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46896-0>

98. McLaughlin M., Gagnet P., Cunningham E., Yeager R., D'Amico M., Guski K., Scarpone M., Kuebler D. Allogeneic Platelet Release Preparations Derived via a Novel Rapid Thrombin Activation Process Promote Rapid Growth and Increased BMP-2 and BMP-4 Expression in Human Adipose-Derived Stem Cells. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 7183734. <https://doi.org/10.1155/2016/7183734>
99. Meulen V.D. Considérations générales sur les greffes graisseuses et sérograisseuses épiloïques et leurs principales applications. Thèse Médecine Paris; 1919.
100. Mojallal A., Foyatier J.L. Historical review of the use of adipose tissue transfer in plastic and reconstructive surgery. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2004; 49 (5): 419-425.
101. Muchedzi T.A., Roberts S.B. A systematic review of the effects of platelet rich plasma on outcomes for patients with knee osteoarthritis and following total knee arthroplasty. *Surgeon.* 2018; 16: 250-258.
102. Neuber G. Über die Wiederanheilung vollständig vom Körper getrennter, die ganze Fettschicht enthaltender Hautstücke. *Zbl f Chirurgie.* 1893; 30: 16.
103. Oranges C.M., Striebel J., Tremp M., Madduri S., Kalbermatten D.F., Harder Y., Schaefer D.J. The Preparation of the Recipient Site in Fat Grafting: A Comprehensive Review of the Preclinical Evidence. *Plast. Reconstr. Surg.* 2019; 143 (4): 1099-1107. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005403>
104. Oudelaar B.W., Peerbooms J.C., Huis In 't Veld R., Vochteloo A.J.H. Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature. *Am. J. Sports Med.* 2019; 47 (2): 479-487. <https://doi.org/10.1177/0363546517746112>
105. Park H.B., Yang J.H., Chung K.H. Characterization of the cytokine profile of platelet rich plasma (PRP) and PRP-induced cell proliferation and migration: Upregulation of matrix metalloproteinase-1 and -9 in HaCaT cells. *Korean J. Hematol.* 2011; 46 (4): 265-273. <https://doi.org/10.5045/kjh.2011.46.4.265>
106. Peer L.A. Loss of weight and volume in human fat grafts with postulation of a «Cell Survival Theory». *Plast. Reconstr. Surg.* 1950; 5: 217-230.
107. Picard F., Hersant B., La Padula S., Meningaud J.P. Platelet-rich plasma-enriched autologous fat graft in regenerative and aesthetic facial surgery: Technical note. *J. Stomatol. Oral. Maxillofac. Surg.* 2017; 118 (4): 228-231. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2017.05.005>
108. Piccolo N.S., Piccolo M.S., Piccolo M.T. Fat grafting for treatment of burns, burn scars, and other difficult wounds. *Clin. Plast. Surg.* 2015; 42 (2): 263-83. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2014.12.009>
109. Planat-Benard V., Silvestre J.S., Cousin B., André M., Nibbelink M., Tamarat R., Clergue M., Manneville C., Saillan-Barreau C., Duriez M., Tedgui A., Levy B., Pénicaud L., Casteilla L. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation.* 2004; 109 (5): 656-663. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000114522.38265.61>
110. Pu L.L. Mechanisms of Fat Graft Survival. *Ann. Plast. Surg.* 2016; 77 (1): S84-86. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000730>
111. Ellenbogen R. Free autogenous pearl fat grafts in the face—a preliminary report of a rediscovered technique. *Ann. Plast. Surg.* 1986; 16: 179-194.
112. Raposio E., Bertozzi N., Bonomini S., Bernuzzi G., Formentini A., Grignaffini E., Pio Grieco M. Adipose-derived Stem Cells Added to Platelet-rich Plasma for Chronic Skin Ulcer Therapy. *Wounds.* 2016; 28 (4): 126-131.
113. Rasmussen B.S., Lykke Sørensen C., Vester-Glowinski P.V., Herly M., Trojahn Kølle S.F., Fischer-Nielsen A., Drzewiecki K.T. Effect, Feasibility, and Clinical Relevance of Cell Enrichment in Large Volume Fat Grafting: A Systematic Review. *Aesthet. Surg. J.* 2017; 37 (3): S46-S58. <https://doi.org/10.1093/asj/sjx008>
114. Rieck B., Schlaak S. Measurement in vivo of the survival rate in autologous adipocyte transplantation. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 111 (7): 2315-2323. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000060797.59958.55>
115. Rodríguez-Flores J., Palomar-Gallego M.A., Enguita-Valls A.B., Rodríguez-Peralto J.L., Torres J. Influence of platelet-rich plasma on the histologic characteristics of the autologous fat graft to the upper lip of rabbits. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2011; 35 (4): 480-486. <https://doi.org/10.1007/s00266-010-9640-5>
116. Coleman S.R. Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin. Plast. Surg.* 2001; 28: 111.
117. Salgarello M., Visconti G., Rusciani A. Breast fat grafting with platelet-rich plasma: a comparative clinical study and current state of the art. *Plast. Reconstr. Surg.* 2011; 127 (6): 2176-2185. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182139fe7>
118. Sasaki G. H. A Preliminary Clinical Trial Comparing Split Treatments to the Face and Hand With Autologous Fat Grafting and Platelet-Rich Plasma (PRP): A 3D, IRB-Approved Study. *Aesthet. Surg. J.* 2019 May; 39 (6): 675-686. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy254>
119. Segreto F., Marangi G.F., Nobile C., Alessandri-Bonetti M., Gregorj C., Cerbone V., Gratterer M., Caldaria E., Tirindelli M.C., Persichetti P. Use of platelet-rich plasma and modified nanofat grafting in infected ulcers: Technical refinements to improve regenerative and antimicrobial potential. *Arch. Plast. Surg.* 2020; 47 (3): 217-222. <https://doi.org/10.5999/aps.2019.01571>
120. Sezgin B., Ozmen S., Bulam H. Improving fat graft survival through preconditioning of the recipient site with microneedling. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2014; 67: 712-720.
121. Siegel K.R., Clevenger T.N., Clegg D.O., Proctor D.A., Proctor C.S. Adipose Stem Cells Incorporated in Fibrin Clot Modulate Expression of Growth Factors. *Arthroscopy.* 2018; 34 (2): 581-591. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2017.08.250>
122. Sinna R., Delay E., Garson S., Delaporte T., Tousoun G. Breast fat grafting (lipomodelling) after extended latissimus dorsi flap breast reconstruction: a preliminary report of 200 consecutive cases. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010; 63 (11): 1769-1777. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.12.002>
123. Smith O.J., Leigh R., Kanapathy M., Macneal P., Jell G., Hachach-Haram N., Mann H., Mosahebi A. Fat grafting and platelet-rich plasma for the treatment of

diabetic foot ulcers: A feasibility-randomised controlled trial. *Int. Wound. J.* 2020; 17 (6): 1578-1594. <https://doi.org/10.1111/iwj.13433>

124. Smith J., Brown A., Taylor R. The impact of donor site selection on adipose-derived stem cell yield and lipofilling outcomes. *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery.* 2020; 45 (3): 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.jprs.2020.03.001>

125. Takikawa M., Sumi Y., Ishihara M., Kishimoto S., Nakamura S., Yanagibayashi S., Hattori H., Azuma R., Yamamoto N., Kiyosawa T. PRP&F/P MPs improved survival of dorsal paired pedicle skin flaps in rats. *J. Surg. Res.* 2011; 170 (1): e189-196. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.05.051>

126. Taniguchi Y., Yoshioka T., Sugaya H., Goshō M., Aoto K., Kanamori A., Yamazaki M. Growth factor levels in leukocyte-poor platelet-rich plasma and correlations with donor age, gender, and platelets in the Japanese population. *J. Exp. Orthop.* 2019; 6 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/s40634-019-0175-7>

127. Tayapongsak P., O'Brien D.A., Monteiro C.B., Arceo-Diaz L.Y. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1994; 52 (2): 161-165. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(94\)90401-4](https://doi.org/10.1016/0278-2391(94)90401-4)

128. Tehranian A., Esfehni-Mehr B., Pirjani R., Rezaei N., Sadat Heidary S., Sepidarkish M. Application of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) on Wound Healing After Caesarean Section in High-Risk Patients. *Iran Red Crescent Med. J.* 2016; 18 (7): e34449. <https://doi.org/10.5812/ircmj.34449>

129. Tenna S., Cogliandro A., Barone M., Panasiti V., Tirindelli M., Nobile C., Persichetti P. Comparative Study Using Autologous Fat Grafts Plus Platelet-Rich Plasma With or Without Fractional CO2 Laser Resurfacing in Treatment of Acne Scars: Analysis of Outcomes and Satisfaction With FACE-Q. *Aesthetic Plast. Surg.* 2017; 41 (3): 661-666. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-0777-3>

130. Topcu A., Aydin O.E., Ünlü M., Barutcu A., Atabey A. Increasing the viability of fat grafts by vascular endothelial growth factor. *Arch. Facial. Plast. Surg.* 2012; 14: 270-276.

131. Valina C., Pinkernell K., Song Y.H., Bai X., Sadat S., Campeau R.J., Le Jemtel T.H., Alt E. Intracoronary administration of autologous adipose tissue-derived stem cells improves left ventricular function, perfusion, and remodelling after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (21): 2667-2677. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm426>

132. van Dongen J.A., Boxel J.V., Uguten M., Brouwer L. A., Vermeulen K.M., Melenhorst W.B., Niessen F.B., Harmsen M.C., Stevens H.P., van der Lei B. Tissue Stromal Vascular Fraction Improves Early Scar Healing: A Prospective Randomized Multicenter Clinical Trial. *Aesthet. Surg. J.* 2021; 42: NP477-NP488.

133. Varghese J., Griffin M., Mosahebi A., Butler P. Systematic review of patient factors affecting adipose stem cell viability and function: implications for regenerative therapy. *Stem Cell Res. Ther.* 2017; 8 (1): 45. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0483-8>

134. Virzi F., Bianca P., Giammona A., Apuzzo T., Di Franco S., Mangiapane L.R., Colorito M.L., Catalano D., Scavo E., Nicotra A., Benfante A., Pistone G., Caputo V., Dieli F., Pirrello R., Stassi G. Combined platelet-rich plasma and lipofilling treatment provides great improvement in facial skin-induced lesion regeneration for scleroderma patients. *Stem Cell Res. Ther.* 2017; 8 (1): 236. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0690-3>

135. Wei H., Gu S.X., Liang Y.D., Liang Z.J., Chen H., Zhu M.G., Xu F.T., He N., Wei X.J., Li H.M. Nanofat-derived stem cells with platelet-rich fibrin improve facial contour remodeling and skin rejuvenation after autologous structural fat transplantation. *Oncotarget.* 2017; 8 (40): 68542-68556.

136. Weidenbusch M., Anders H.J. Tissue microenvironments define and get reinforced by macrophage phenotypes in homeostasis or during inflammation, repair and fibrosis. *J. Innate Immun.* 2012; 4: 463-477.

137. Willemsen M., Vermeulen K.M., Harmsen M.C., Van Der Lei B., Stevens H.P.J. The addition of PRP to facial lipofilling. *Plast. Reconstr. Surg.* 2017; 141: 331-343.

138. Wu J., Boström P., Sparks L.M., Ye L., Choi J.H., Giang A.H., Khandekar M., Virtanen K.A., Nuutila P., Schaart G., Huang K., Tu H., van Marken Lichtenbelt W.D., Hoeks J., Enerbäck S., Schrauwen P., Spiegelman B.M. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012; 150 (2): 366-376. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016>

139. Xiong B.J., Tan Q.W., Chen Y.J., Zhang Y., Zhang D., Tang S.L., Zhang S., Lv Q. The Effects of Platelet-Rich Plasma and Adipose-Derived Stem Cells on Neovascularization and Fat Graft Survival. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2018; 42 (1): 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-1062-1>

140. Yoshimura K., Suga H., Eto H. Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation. *Regen. Med.* 2009; 4 (2): 265-273. <https://doi.org/10.2217/17460751.4.2.265>

141. Yoshimura K., Shigeura T., Matsumoto D., Sato T., Takaki Y., Aiba-Kojima E., Sato K., Inoue K., Nagase T., Koshima I. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J. Cell Physiol.* 2006; 208: 64-76.

142. Zheng J.S., Liu S.L., Peng X.J., Liu X.F., Yu L., Liang S.Q. A prospective study of the effect and mechanism of autologous platelet-rich plasma combined with Meek microskin grafts in repairing the wounds of limbs in severely burned patients. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2021; 37 (8): 731-737.

143. Zuk P. A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J. W., Katz A. J., Benhaim P., Lorenz H. P., Hedrick M. H. Adipose tissue as a stem cell source for tissue engineering. *Tissue Engineering.* 2001; 7 (2): 211-228. <https://doi.org/10.1089/107632701300062859>

Received 02.12.2024

Sent for revision 14.01.2024

Accepted 28.03.2025

Published online 30.06.2025

М. С. Так^{1*}

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ И ПРОИЗВОДНЫХ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

¹Кафедра пластической и реконструктивной хирургии, Больница Сунчонхянского университета, Медицинский колледж Сунчонхянского университета, Университет Сунчонхян (31538, Республика Корея, Асан-си, Чхунчхоннам, Сунчунхян, 22; e-mail: minsunghtak@gmail.com)

***Мин Сон Так** – Кафедра пластической и реконструктивной хирургии, Больница Сунчонхянского университета, Медицинский колледж Сунчонхянского университета, Университет Сунчонхян; 31538, Республика Корея, Асан-си, Чхунчхоннам, Сунчунхян, 22; e-mail: minsunghtak@gmail.com

Введение. Производные жировой ткани и плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), представляют собой перспективные средства регенеративной медицины и эстетической хирургии благодаря способности стимулировать восстановление тканей, усиливать ангиогенез и снижать воспаление. Их комбинированное применение активно внедряется в реконструктивной и пластической хирургии.

Цель. Оценить биологические функции и клинический потенциал производных жировой ткани и PRP в хирургии, особенно в контексте увеличения выживаемости жировых трансплантатов и регенерации тканей.

Проведён систематический обзор литературы с использованием баз данных *PubMed*, *Scopus* и *Web of Science* по протоколу PRISMA. Включались оригинальные исследования, обзоры и клинические испытания, посвящённые биологическим свойствам, механизмам действия и хирургическим результатам применения жировой ткани и PRP.

Жировая ткань содержит мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки, способствующие ангиогенезу, иммуномодуляции и ремоделированию внеклеточного матрикса. PRP богат факторами роста, которые поддерживают клеточную пролиферацию, интеграцию трансплантата и контроль воспаления. Совместное использование PRP и жира улучшает приживление трансплантата и результаты заживления. Клинико-экспериментальные данные подтверждают улучшенные функциональные и эстетические результаты при реконструкции лица, заживлении ран и операциях на молочной железе.

Заключение. Комбинация PRP и жировых производных открывает значительные перспективы в хирургической регенеративной медицине. Однако разнообразие методов подготовки и применения затрудняет сравнение результатов. Необходимы дальнейшие исследования для стандартизации подходов и расширения клинического применения.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма; жировая ткань; регенеративная медицина; липофилинг; хирургия

М. С. Так^{1*}

ХИРУРГИЯЛЫҚ РЕГЕНЕРАТИВТІ МЕДИЦИНАДА ТРОМБОЦИТТЕРГЕ БАЙ ПЛАЗМА МЕН МАЙ ТІНІНІҢ ӨНІМДЕРІН ҚОЛДАНУДЫҢ ЖАҢА МҮМКІНДІКТЕРІ

¹Пластикалық және реконструктивті хирургия кафедрасы, Сунчонхян университетінің ауруханасы, Сунчонхян университетінің медициналық колледжі, Сунчонхян университеті (31538, Корея Республикасы, Асан-си, Чунчхоннам, Сунчунхян, 22; e-mail: minsunghtak@gmail.com)

***Мин Сон Так** – Пластикалық және реконструктивті хирургия кафедрасы, Сунчонхян университетінің ауруханасы, Сунчонхян университетінің медициналық колледжі, Сунчонхян университеті; 31538, Корея Республикасы, Асан-си, Чунчхоннам, Сунчунхян, 22; e-mail: minsunghtak@gmail.com

Кіріспе. Май тіні мен тромбоциттерге бай плазма (PRP) регенеративті медицина мен эстетикалық хирургияда тіндердің қалпына келуін ынталандыру, ангиогенезді күшейту және қабынуды төмендету қабілетімен ерекшеленеді. Бұл компоненттердің біріктірілген қолданылуы пластикалық және реконструктивтік хирургияда белсенді түрде зерттеледі.

Мақсаты. Май тінінің туындылары мен PRP-нің хирургиялық қолданудағы биологиялық әсерлерін және клиникалық әлеуетін бағалау.

PubMed, *Scopus* және *Web of Science* дерекқорларынан PRISMA стандарттарына сәйкес жүйелі әдеби шолу жүргізілді. Қарауға бастапқы зерттеулер, шолулар және клиникалық зерттеулер енгізілді.

Май тінінде ангиогенезге, иммуномодуляцияға және матриксті қайта құруға ықпал ететін мезенхималық дің жасушалары бар. PRP жасушалық пролиферацияны, тіндік интеграцияны және қабынуды бақылауды қамтамасыз

ететін өсу факторларына бай. PRP мен май трансплантатын бірлесіп қолдану трансплантаттың тіршілік етуін жақсартады. Клиникалық зерттеулер PRP қолданумен бет құрылымын қалпына келтіру, жараны емдеу және омырау хирургиясы кезінде функционалдық және эстетикалық нәтижелердің жақсарғанын көрсетеді.

Қорытынды. PRP және май тініне негізделген терапияларды біріктіру регенеративті хирургияда елеулі артықшылықтар береді. Алайда дайындау әдістерінің әртүрлілігі нәтижелерді салыстыруды қиындатады. Осы бағыттағы клиникалық қолдануды кеңейту үшін стандарттау мен қосымша зерттеулер қажет.

Кілт сөздер: тромбоциттерге бай плазма; май тіні; регенеративті медицина; липофилинг; хирургия

Б. Батаа¹, И. В. Кисленко¹, М. А. Сейтбаева¹, С. У. Жунусова¹, Ж. А. Калбеков¹, И. А. Большакова¹, Т. Т. Киспаева¹

СТАЦИОНАР ЖАҒДАЙЫНДА ТҮНГІ АУЫСЫМДАҒЫ ЖҰМЫСТЫҢ МЕЙІРГЕРЛЕРДІҢ ӨМІР САПАСЫНА ӘСЕРІН БАҒАЛАУ

¹Мейіргерлік білім беру мектебі КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қаласы, Гоголь көшесі 40, info@qmu.kz)

***Ботагөз Батаа** – Мейіргерлік білім беру мектебі КеАҚ «Қарағанды медицина университеті»; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қаласы, Гоголь көшесі 40; e-mail: Bataa@qmu.kz

Зерттеудің мақсаты. Түнгі ауысымдағы жұмыстың мейіргерлердің өмір сапасына әсерін бағалау.

Материалдар және әдістер. «Көпбейінді облыстық балалар ауруханасы» КМК ауысым бойынша жұмыс істейтін 175 мейіргердің өмір сапасы зерттелді. Зерттеуге 31 (17,7%) ер мейіргерлер, 144 (82,3%) әйел мейіргерлер қатысты. WHOQOL- BREF сауалнамасы бойынша сипаттамалық статистиканы пайдалана отырып, көпбейінді облыстық балалар ауруханасының мейіргерлерінің өмір сапасын бағалаудың орташа мәндері мен стандарттық ауытқулары, жасы, жынысы, еңбек өтілі бойынша есептеліп ұсынылды және модасы, медианасы, минимум және максимум көрсеткіштері есептелді.

Нәтижелер және талқылау. Жалпы физикалық денсаулықтың орташа көрсеткіші – 54,22. Бұл өмір сапасының орташа көрсеткішін білдіреді. Психикалық денсаулық – 63,47; әлеуметтік қарым-қатынастар – 68,61; қоршаған орта сферасы – 65,37 көрсетіп тұр. Бұл мейіргерлердің осы үш сфера бойынша өмір сапасының орташадан жоғары екенін көрсетеді.

Қорытынды. Көпбейінді облыстық балалар ауруханасының түнгі ауысым бойынша жұмыс істейтін мейіргерлердің өмір сапасы орташа және орташадан жоғары деңгейді көрсетеді. Түнгі ауысымдағы жұмыс мейіргерлердің өмір сапасына, соның ішінде ұйқы, демалыс, ауырсынулар мен жұмысқа қабілеттілігіне, күнделікті міндеттерін атқару мүмкіндігіне айтарлықтай әсер етеді.

Кілт сөздер: мейіргер; түнгі ауысым; өмір сапасы; физикалық денсаулық

КІРІСПЕ

Мейіргер ісі – бұл күрделі мамандық, өйткені ол жауапкершіліктің жоғары деңгейін, күрделі жұмыстарды орындауды және ауысыммен жұмыс істеуді талап етеді. Мейіргер ісі мамандығы көбінесе түнгі ауысымда жұмыс істеуді қамтиды, бұл мейіргер ісінің ерекшелігі, оны өзгерту өте қиын [3].

Ауысымдық жұмыс көбінесе ауруханаларда, палаталарда, жедел қызметтерде және пациенттерге үздіксіз қызмет көрсету мен күтімді қамтамасыз етудің жалғыз жолы болып табылатын маңызды аймақтарда денсаулық сақтау қызметтерін көрсетудің ерекше және қажетті шарты болып табылады [5].

Соңғы онжылдықтарда жұмыс үлгілері айтарлықтай өзгерді, ал «24 сағаттық қоғам» өмір салты әлеуметтік құрылымды тудырды. Онда уақыт шектеулері адам қажеттіліктері мен күнделікті іс-әрекеттеріне шектеу қоймайды. Жақында еуропалық жұмысшылардың шамамен 20% ауысымдық жұмыста жұмыс істейтіні анықталды, ал мейіргерлер денсаулық сақтау жүйесіндегі негізгі күштердің бірі ретінде алдыңғы қатарда. Мұндай ауысымдық жұмыс (әсіресе түнгі ауысым) жұмысшының денсаулығы мен әл-ауқатына теріс әсер етуі мүмкін, өйткені адам биологиясы жарық пен қараңғылықтың синхронды цикліне жақсы бейімделген. Ауысымдық жұ-

мыс біздің ішкі сағаттарымыз бен қоршаған орта арасындағы байланысты үзетіні белгілі. Теріс салдарларға жалпы денсаулықтың нашарлауы, физиологиялық қызметтің циркадиялық ырғақтарының бұзылуы, тамақтану мен ұйқы режимінің бұзылуы, жүрек-қан тамырлары, асқазан-ішек жолдары және нейрофизиологиялық функцияларға әсер ететін әртүрлі күрделі бұзылулар жатады [1, 4, 7].

Осы тақырыпта жүргізілген зерттеуде зерттеуге қатысқан және түнгі ауысымда жұмыс істейтін мейіргерлердің 44,8%-да ұйқының сапасы нашар екендігі анықталды. Ұйқының сапасының бұзылуы мейіргерлердің физикалық функцияларына, психологиялық жағдайына, отбасындағы және одан тыс жерлердегі әлеуметтік қатынастарына теріс әсер ету арқылы олардың өмір сүру сапасының төмендеуіне әкелуі мүмкін. Бұдан бөлек түнгі ауысымда жұмыс істейтін мейіргерлерде жиі кездесетін стресс – өмір сапасына теріс әсер ететін негізгі факторлардың бірі болып саналады. Стресс – стресс сигналы арқылы пайда болады және мидағы стрессті қабылдауға жауап береді. Ал одан кейін иммундық, эндокриндік және жүйке жүйелері сияқты физиологиялық жүйелер стресске реакция береді [6].

Зерттеулер көрсеткендей, ауысымдық жұмысқа қатысатын адамдар көбінесе жүйке-психикалық саланың

жағдайына байланысты психосоматикалық ауруларды дамытады. Бұл, мысалы, созылмалы гастрит, асқазан жарасы, гипертония, бронх демікпесі. Созылмалы ұйқысы қанбаған адамдардың иммунитеті нашар екендігі көрсетілген – олар респираторлық вирустық аурулардың маусымдық эпидемиясы кезінде жиі ауырады. Ірі зерттеулерде ауысымдық режимде жұмыс істейтін әйелдердің сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупі 30-60%-ға жоғары екендігі көрсетілген, бұл режимдегі жұмыс уақытымен бірге қауіп артады [2, 8].

Түнгі ауысымдардың осы параметрлерге әсерін бірге бағалай отырып, барлық осы параметрлер арасында байланыс орнатуға болады. Бұл түнгі ауысымда мейіргерлер жұмыс істеген кезде туындайтын мәселелердің этиологиясына анықтауға көмектеседі.

Зерттеудің мақсаты – түнгі ауысымдағы жұмыстың мейіргерлердің өмір сапасына әсерін бағалау және денсаулыққа кері әсерін төмендетуге бағытталған шараларды әзірлеу.

МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ӘДІСТЕР

Осы зерттеуді жүргізу барысында зерттеу объектісі ретінде «Көпбейінді облыстық балалар ауруханасы» коммуналдық мемлекеттік кәсіпорыны қарастырылды. «Көпбейінді облыстық балалар ауруханасы» КМК Қарағанды қаласы және Қарағанды облысы балаларына мамандандырылған, жоғары кәсіби медициналық көмек көрсететін көпбейінді емдеу-профилактикалық мекемесі.

Көпбейінді облыстық балалар ауруханасында түнгі ауысыммен жұмыс істейтін мейіргерлердің өмір сапасын анықтау мақсатында ДДҰ «Өмір сапасы» сауалнамасының қысқартылған түрі (WHOQOL-BREF) сауалнамасы пайдаланылды. WHOQOL-BREF сауалнамасының нәтижелері төрт шкалаға топтастырылған (физикалық денсаулық, психикалық денсаулық, әлеуметтік қарым-қатынастар және қоршаған орта). Сонымен қатар алғашқы екі сұрақ (Q1, Q2) жеке түрде есепке алынады. Бірінші сұрақ сауалнамаға қатысушының өзінің өмір сапасын қаншалықты бағалайтыны туралы. Ал екінші сұрақ өзінің денсаулық жағдайына қаншалықты қанағаттанатыны туралы. Алғашқы екі сұрақта 5 балл – ең жоғарғы көрсеткіш, ал 1 балл – ең төменгі көрсеткіш. Төрт шкала 100 баллмен бағаланады. 0 балл – ең төменгі өмір сапасын көрсетсе, 100 балл – өмір сапасының өте жақсы екендігін білдіреді. 0-20 балл – өмір сапасының төменгі көрсеткішін білдіреді, 21-40 балл – орташадан төмен көрсеткіш, 41-60 балл – орташа көрсеткіш, 61-80 балл – орташадан жоғары көрсеткіш, 81-100 балл – өмір сапасының жоғары көрсеткіші. Сауалнама ерікті түрде анонимді жүргізілді. Қатысушылардың ақпараттарымен жұмыс істеуде қатаң құпиялылық пен этикалық нормалар сақталды.

Зерттеу барысында көпбейінді облыстық балалар ауруханасында ауысым бойынша жұмыс істейтін мейіргерлердің өмір сапасын анықтау мақсатында АҚШ және Еуропа елдерінде кеңінен қолданылатын ДДҰ «Өмір сапасы» WHOQOL-BREF сауалнамасын қолдана отырып, мейіргерлер арасында сауалнама жүргізілді. Сауалнамаға «Көпбейінді облыстық балалар ауруханасы»

КМК ауысым бойынша жұмыс істейтін 228 мейіргер арасынан 175 мейіргер қатысты. Бұл деректер түнгі ауысымда жұмыс істейтін мейіргерлердің өмір сапасын бағалау үшін құнды ақпарат береді.

Таңдама сипаттамасы: 1) таңдамаға 18 жастан 60 жасқа дейінгі мейіргерлер кірді; 2) жынысы бойынша: 17,7% ер мейіргерлер, 82,3% әйел мейіргерлер.

Көпбейінді облыстық балалар ауруханасының мейіргерлерінің өмір сапасын кеңінен талдау мақсатында респонденттерді жынысына, жасына, жұмыс өтіліне қарап кіші топтарға бөлдік.

Респонденттердің жынысы бойынша әйелдердің үлес салмағы 82,3%-ды құраса, ал ерлердің үлес салмағы 17,7%-ды құрады. Жас бойынша мейіргерлер төмендегідей төрт топқа бөлінді: 18-25 жас, 26-34 жас, 35-45 жас және 45-60 жас (1 кесте).

Көпбейінді облыстық балалар ауруханасындағы мейіргерлердің еңбек өтілі бойынша келесідей топтарға бөлінді: 1 жылдан 5 жылға дейін, 5 жылдан 10 жылға дейін, 15 жылдан 20 жылға дейін, 20 жылдан артық (2 кесте).

Респонденттердің өмір сапасын, жасын, жынысын, еңбек өтілі бойынша зерттеу мақсатында мейіргерлерді топтарға бөлу әдісі қолданылды. Сонымен қатар WHOQOL-BREF сауалнамасы бойынша сипаттамалық статистиканы пайдалана отырып, көпбейінді облыстық балалар ауруханасының мейіргерлерінің өмір сапасын бағалаудың орташа мәндері мен стандарттық ауытқулары жасы, жынысы, еңбек өтілі бойынша есептеліп, ұсынылды және модасы, медианасы, минимум және максимум көрсеткіштері есептелді.

Зерттеу нәтижесінде қол жеткізген деректерді статистикалық өңдеу үшін Microsoft Office Excel бағдарламасы қолданылды.

НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУ

WHOQOL-BREF сауалнамасынан өткен түнгі ауысымда жұмыс істейтін 175 мейіргердің нәтижелері 3-кестеде көрсетілген. Мейіргерлер арасында бірінші сұрақ (Q1) бойынша (Сіз өзіңіздің өміріңіздің сапасын қаншалықты бағалайсыз?) жалпы орташа көрсеткіш – 3,78; стандарттық ауытқу – 0,78. Ал екінші сұрақ (Q2) бойынша (Сіз өзіңіздің денсаулық жағдайыңызға қаншалықты қанағаттанасыз?) орташа көрсеткіш – 3,79; ал стандарттық ауытқу – 0,75. Бірінші мен екінші сұрақтардың нәтижесі мейіргерлердің өмір сапасына және денсаулық жағдайына қанағаттануының орташа деңгейін көрсетеді. Жалпы физикалық денсаулықтың орташа көрсеткіші – 54,22; стандарттық ауытқу – 9,66. Бұл мейіргерлерде физикалық денсаулық бойынша өмір сапасының орташа деңгейде екенін көрсетеді, яғни 41-60 аралығында. Ал психикалық денсаулық бойынша орташа көрсеткіш – 63,47; стандарттық ауытқу – 11,18. Әлеуметтік қарым-қатынас шкаласы бойынша орташа көрсеткіш – 68,61; стандарттық ауытқу – 16,58. Ал қоршаған орта шкаласы бойынша орташа көрсеткіш – 65,37; стандарттық ауытқу – 15,49. Бұл нәтижелер көпбейінді облыстық балалар ауруханасының мейіргерлерінің психикалық денсаулық, әлеуметтік қарым-қатынас және қоршаған орта шкалалары бойынша өмір

1 кесте – Респонденттердің жыныс және жасы бойынша пайыздық көрсеткіштер

Жас ерекшелігі	Ерлер		Әйелдер		Барлығы	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18-25 жас	27	87	36	25	63	36
26-34 жас	3	9,7	27	18,7	30	17,1
35-45 жас	1	3,2	37	25,7	38	26,4
45-60 жас	0	0	44	30,5	44	30,5
Барлығы	31	17,7	144	82,3	175	100

2 кесте – Респонденттердің жынысы және еңбек өтілі бойынша пайыздық көрсеткіштер

Еңбек өтілі	Ерлер		Әйелдер		Барлығы	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-5 жыл	27	87	39	22,3	66	37,7
5-10 жыл	3	9,7	33	22,9	36	20,6
15-20жыл	1	3,2	30	20,8	31	17,7
20+ жыл	0	0	42	29,1	42	24
Барлығы	31	17,7	144	82,3	175	100

3 кесте – Өмір сапасы сауалнамасы көрсеткіштері

Сала	Орташа көрсеткіш	Стандарттық ауытқу	Мода	Медиана	Минимум	Максимум
Q1	3,78	0,78	4	4	1	5
Q2	3,79	0,75	4	4	1	5
Физикалық денсаулық	54,22	9,66	53,57	53,57	17,85	96,42
Психикалық денсаулық	63,47	11,18	66,66	66,66	12,5	100
Әлеуметтік қарым-қатынас	68,61	16,58	75	75	0	100
Қоршаған орта	65,37	15,49	71,87	68,75	15,62	100

сапасының орташадан жоғары екендігін білдіреді, яғни 61-80 аралығында орташадан жоғары деңгейде. Салыстырмалы түрде ең жоғары деңгей әлеуметтік қарым-қатынас шкаласы бойынша, одан соң қоршаған орта шкаласы, психикалық денсаулық шкаласы. Ал ең төменгі көрсеткіш физикалық денсаулық шкаласы бойынша, яғни мейіргерлер ұйқы, демалыс, ауырсынулар мен жұмысқа қабілеттілігіне, күнделікті міндеттерін атқару мүмкіндігіне байланысты сұрақтарға орташа жауап берген, олардың арасында бұл сұрақтардың жауабын «нашар» деп белгілегендер де болды.

WHOQOL-BREF сауалнамасынан өткен түнгі ауысымда жұмыс істейтін мейіргерлер жынысы бойынша екі топқа бөлініп зерттелді. Сауалнама бойынша сауалнамадан өткен ер мейіргерлер саны – 31, пайыздық көрсеткіші – 17,7%. Ал әйел мейіргерлер саны – 144, пайыздық көрсеткіші – 82,3%-ды құрайды. Q1 бойынша ерлерде орташа көрсеткіш – 3,77; стандарттық ауытқу – 0,78. Ал әйелдерде орташа көрсеткіш мәні – 3,78; стандарттық ауытқу – 0,77. Q2 бойынша ерлерде орташа көрсеткіш – 3,79; стандарттық ауытқу – 0,75; әйелдерде орташа көрсеткіш – 3,79; стандарттық ауытқу – 0,75. Яғни, жалпы өмір сапасын бағалау бойынша ерлер мен әйелдер арасында айтарлықтай айырмашылық жоқ. Ал денсаулық жағдайын бағалау бойынша ерлер мен әйелдердің нәтижелері бойынша мүлдем айырмашылық жоқ. Q1

және Q2 нәтижелері ерлерде де, әйелдерде де орташа деңгейді көрсетіп тұр. Физикалық денсаулық шкаласы бойынша ер мейіргерлер нәтижесінің орташа көрсеткіші – 54,36; стандарттық ауытқуы – 9,66; әйел мейіргерлерде орташа көрсеткіш – 54,22; стандарттық ауытқу – 9,66. Психикалық денсаулық шкаласы нәтижелері бойынша ерлерде орташа көрсеткіш – 63,46; стандарттық ауытқу – 11,24; әйелдерде орташа көрсеткіш – 63,47; стандарттық ауытқу – 11,18. Ал әлеуметтік қарым-қатынас шкаласының нәтижелері бойынша ерлер нәтижесінің орташа көрсеткіші – 68,6; стандарттық ауытқуы – 16,72; ал әйелдерде орташа көрсеткіш – 68,61; стандарттық ауытқуы – 16,58. Қоршаған орта шкаласы бойынша ерлерде орташа көрсеткіш – 63,33; стандарттық ауытқуы – 15,62; әйелдерде орташа көрсеткіш – 65,37; стандарттық ауытқуы – 15,49. Бұл көрсеткіштер көпбейінді облыстық балалар ауруханасында түнгі ауысымда жұмыс істейтін ер және әйел мейіргерлердің арасында өмір сапасы сауалнамасы нәтижелері бойынша жынысқа байланысты айтарлықтай айырмашылықтың жоқ екенін айқындайды.

Сонымен қатар сауалнамадан өткен мейіргерлер жас санаты бойынша төрт топқа бөлініп қарастырылды. Жасы бойынша мейіргерлер 18-25 жас аралығы, 26-34 жас аралығы, 35-45 жас аралығы және 45-60 жас аралығына бөлінді. Q1 бойынша бірінші топтың,

яғни 18-25 жас аралығындағы мейіргерлердің сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 3,77; стандарттық ауытқуы – 0,78. 26-34 жас аралығындағы нәтижелердің орташа көрсеткіші – 3,73; стандарттық ауытқуы – 0,72. 35-45 жас санаты бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 3,75; стандарттық ауытқуы – 0,72. Ал 45- 60 жас тобы бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 3,78; стандарттық ауытқуы – 0,77. Q2 бойынша 18-25 жас аралығындағы мейіргерлердің сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 3,79; стандарттық ауытқуы – 0,75. 26-34 жас аралығындағы нәтижелердің орташа көрсеткіші – 3,75; стандарттық ауытқуы – 0,76. 35-45 жас санаты бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 3,76; стандарттық ауытқуы – 0,75. Ал 45- 60 жас тобы бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 3,79; стандарттық ауытқуы – 0,79 ұпайды көрсетті. Бұл көрсеткіштер орташа деңгейді білдіреді.

Физикалық денсаулық шкаласы бойынша 18-25 жас аралығындағы мейіргерлердің сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 54,36; стандарттық ауытқуы – 9,66. 26-34 жас аралығындағы нәтижелердің орташа көрсеткіші – 54,09; стандарттық ауытқуы – 8,14. 35-45 жас санаты бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 53,92; стандарттық ауытқуы – 8,1. Ал 45-60 жас тобы бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 54,22; стандарттық ауытқуы – 9,66.

Психикалық денсаулық шкаласы бойынша сауалнама нәтижесі мынадай: 18-25 жас аралығындағы мейіргерлердің сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 63,46; стандарттық ауытқуы – 11,24. 26-34 жас аралығындағы нәтижелердің орташа көрсеткіші – 63,32; стандарттық ауытқуы – 9,67. 35-45 жас санаты бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 63,26; стандарттық ауытқуы – 9,61. Ал 45-60 жас тобы бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 63,47; стандарттық ауытқуы – 11,18.

Әлеуметтік қарым-қатынастар шкаласы бойынша 18-25 жас аралығындағы мейіргерлердің сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 68,6; стандарттық ауытқуы – 16,72. 26-34 жас аралығындағы нәтижелердің орташа көрсеткіші – 68,76; стандарттық ауытқуы – 15,75. 35-45 жас санаты бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 68,85; стандарттық ауытқуы – 15,69. Ал 45- 60 жас тобы бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 68,61; стандарттық ауытқуы – 16,58- ді көрсетті.

Қоршаған орта шкаласы бойынша 18-25 жас аралығындағы мейіргерлердің сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 65,33; стандарттық ауытқуы – 15,62. 26-34 жас аралығындағы нәтижелердің орташа көрсеткіші – 65,64; стандарттық ауытқуы – 14,52. 35-45 жас санаты бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 65,7; стандарттық ауытқуы – 14,51. Ал 45-60 жас тобы бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 65,37; стандарттық ауытқуы – 15,49 көрсетті.

Сауалнама нәтижелері бойынша мейіргерлердің жас топтары арасында сәл айырмашылықтың барын байқаймыз. Салыстырмалы түрде Q1 және Q2 бой-

ынша ең төменгі көрсеткіш 26- 34 жас тобында, 35-45 жас тобы нәтижесі одан сәл жоғары, одан соң 35-45 және 45- 60 жас тобы сәл жоғары деңгейді көрсеткен. Бұл нәтижелер өмір сапасының орташа деңгейін білдіреді. Ал физикалық денсаулық, психикалық денсаулық, әлеуметтік қарым- қатынастар және қоршаған орта шкаласы бойынша сауалнамаға қатысушылардың жас топтары арасында айтарлықтай айырмашылық жоқ ауруханасындағы мейіргерлер төрт топқа бөлініп қарастырылды: 1 жылдан 5 жылға дейін, 5 жылдан 10 жылға дейін, 15 жылдан 20 жылға дейін және одан артық. Q1 бойынша бірінші топтың, яғни 1- 5 жылдық еңбек өтілі бар мейіргерлердің сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 3,77; стандарттық ауытқуы – 0,78. 5-10 жылдық еңбек өтілі бар мейіргерлер нәтижелерінің орташа көрсеткіші – 3,73; стандарттық ауытқуы – 0,74. 10-15 жыл санаты бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 3,75; стандарттық ауытқуы – 0,76. Ал 15-20+ жыл тобы бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 3,78; стандарттық ауытқуы- 0,77. Ал Q2 бойынша бірінші топтың, яғни 1-5 жылдық еңбек өтілі бар мейіргерлердің сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 3,77; стандарттық ауытқуы – 0,78. 5-10 жылдық еңбек өтілі бар мейіргерлер нәтижелерінің орташа көрсеткіші – 3,74; стандарттық ауытқуы – 0,77. 10-15 санаты бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 3,76; стандарттық ауытқуы – 0,76. Ал 15-20+ жас тобы бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 3,79; стандарттық ауытқуы – 0,75. Бұл нәтижелер Q1 және Q2 бойынша орташа деңгейді көрсетеді.

Физикалық денсаулық шкаласы бойынша бірінші топтың, яғни 1-5 жылдық еңбек өтілі бар мейіргерлердің сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 54,36; стандарттық ауытқуы – 9,66. 5-10 жылдық еңбек өтілі бар мейіргерлер нәтижелерінің орташа көрсеткіші – 53,8; стандарттық ауытқуы – 8,77. 10-15 жыл санаты бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 53,87; стандарттық ауытқуы – 8,76. Ал 15-20+ жас тобы бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 54,22; стандарттық ауытқуы – 9,66 деген нәтижені көрсетті.

Психикалық денсаулық шкаласы бойынша бірінші топтың, яғни 1-5 жылдық еңбек өтілі бар мейіргерлердің сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 63,46; стандарттық ауытқуы – 11,24. 5-10 жылдық еңбек өтілі бар мейіргерлер нәтижелерінің орташа көрсеткіші – 63,0; стандарттық ауытқуы – 10,55. 10-15 жыл санаты бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 63,03; стандарттық ауытқуы – 10,76. Ал 15-20+ жас тобы бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 63,47; стандарттық ауытқуы – 11,18.

Әлеуметтік қарым- қатынас шкаласы бойынша бірінші топтың, яғни 1-5 жылдық еңбек өтілі бар мейіргерлердің сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 68,6; стандарттық ауытқуы – 16,72. 5-10 жылдық еңбек өтілі бар мейіргерлер нәтижелерінің орташа көрсеткіші – 68,21; стандарттық ауытқуы – 16,68. 10-15 жыл санаты бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 68,45; стандарттық ауытқуы – 16,47. Ал 15-20+ жас тобы бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 68,61; стандарттық ауытқуы – 16,58.

Қоршаған орта бойынша бірінші топтың, яғни 1-5 жылдық еңбек өтілі бар мейіргерлердің сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 65,33; стандарттық ауытқуы – 15,62. 5-10 жылдық еңбек өтілі бар мейіргерлер нәтижелерінің орташа көрсеткіші – 65,32; стандарттық ауытқуы – 15,21. 10-15 жыл санаты бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 65,41; стандарттық ауытқуы – 15,23. Ал 15-20+ жас тобы бойынша сауалнама нәтижесінің орташа көрсеткіші – 65,37; стандарттық ауытқуы – 15,49.

Сауалнама нәтижелері бойынша салыстырмалы түрде мейіргерлердің еңбек өтілі бойынша бөлінген топтардың арасында Q1 және Q2 бойынша сәл айырмашылық бар. Q1 және Q2 бойынша ең төменгі көрсеткіш 5-10 жыл еңбек өтілі тобында, 10-15 жыл тобы нәтижесі одан сәл жоғары, одан соң 1-5 жыл және одан соң 15-20+жас тобы сәл жоғары деңгейді көрсеткен. Бұл нәтижелер өмір сапасының орташа деңгейін білдіреді. Ал физикалық денсаулық, психикалық денсаулық, әлеуметтік қарым-қатынастар және қоршаған орта шкаласы бойынша зерттеу базасы мейіргерлерінің еңбек өтілі бойынша топтары арасында айтарлықтай айырмашылық жоқ. Физикалық денсаулық шкаласы барлық топта орташа деңгейді көрсетсе, қалған үш шкала орташадан жоғары деңгейді көрсетеді.

ҚОРЫТЫНДЫ

Зерттеу барысында көпбейінді облыстық балалар ауруханасында ауысым бойынша жұмыс істейтін мейіргерлердің өмір сапасын анықтау мақсатында ДДҰ «Өмір сапасы» сауалнамасын (WHOQOL) қолдана отырып, мейіргерлер арасында сауалнама жүргізілді. Сауалнамаға ауысым бойынша жұмыс істейтін 228 мейіргер арасынан 175 мейіргер қатысты. Бұл деректер арқылы түнгі ауысымда жұмыс істейтін мейіргерлердің өмір сапасын бағалау үшін маңызды ақпараттарға қол жеткіздік. Жүргізілген зерттеу нәтижелері бойынша жалпы сауалнамаға қатысқан мейіргерлердің жалпы өмір сапасы мен денсаулық жағдайы және физикалық денсаулық жағдайы орташа көрсеткішті көрсетеді, ал психикалық, әлеуметтік және қоршаған орта салалары бойынша орташадан жоғары көрсеткіш көрсетеді. Қорытындылайтын болсақ Облыстық балалар клиникалық ауруханасында түнгі ауысым бойынша жұмыс істейтін мейіргерлердің өмір сапасы орташа және орташадан жоғары деңгейді көрсетеді. Түнгі ауысымдағы жұмыс мейіргерлердің өмір сапасына, соның ішінде ұйқы, демалыс, ауырсынулар мен жұмысқа қабілеттілігіне, күнделікті міндеттерін атқару мүмкіндігіне (физикалық денсаулыққа) айтарлықтай әсер етеді.

Авторлардың қосқан үлесі:

Т. Т. Киспаева – зерттеу тұжырымдамасы және дизайны.

Б. Батаа, И. В. Кисленко – материалды жинау және өңдеу.

Ж. А. Калбеков, З. К. Канатбаева – статистикалық өңдеу.

М. А. Сейтбаева – редакциялау.

Мүдделер қақтығысы:

Мүдделер қақтығысы жарияланбаған.

ӘДЕБИЕТ

1. Антонова А.А., Яманова Г.А., Лычагина П.А. Оценка показателей качества жизни медицинских работников. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022; 1 (115): 68-70.

2. Полуэктов М.Г., Полуэктов М.Г., Голеньков А.В. Нарушения сна у медсестер при сменной работе. *Медицинская сестра*. 2011; 7: 33-35.

3. Özyürek P., Çevik C., Kılıç İ., Aslan A. Effects of Day and Night Shifts on Stress, Anxiety, Quality of Life, and Oxidative Stress Parameters in Nurses. *Florence Nightingale J. Nurs.* 2021; 29 (1): 81-92. <https://doi.org/10.5152/FNJN.2021.19141>

4. Zhang L., Sun D.M., Li C.B., Tao M.F. Influencing Factors for Sleep Quality Among Shift-working Nurses: A Cross-Sectional Study in China Using 3-factor Pittsburgh Sleep Quality Index. *Asian. Nurs. Res. (Korean. Soc. Nurs. Sci)*. 2016; 10 (4): 277-282. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2016.09.002>

5. Turchi V., Verzuri A., Nante N., Napolitani M., Bugnoli G., Severi F.M., Quercioli C., Messina G. Night work and quality of life. A study on the health of nurses. *Ann. Ist Super Sanita*. 2019; 55 (2): 161-169. https://doi.org/10.4415/ANN_19_02_08

6. Palhares Vde C., Corrente J.E., Matsubara B.B. Association between sleep quality and quality of life in nursing professionals working rotating shifts. *Rev. Saude. Publica*. 2014; 48 (4): 594-601. <https://doi.org/10.1590/s0034-8910.2014048004939>

7. Ljevak I., Vasilj I., Čurlin M. The Impact of Shift Work on Psychosocial Functioning and Quality of Life Among Hospital-Employed Nurses: A Cross-Sectional Comparative Study. *Psychiatr. Danub*. 2020; 32 (2): 262-268.

8. Gu F., Han J., Laden F. Total and cause-specific mortality of U.S. nurses working rotating night shifts. *Am. J. Prev. Med.* 2015; 48 (3): 241-252. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.10.018>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Antonova A.A., Jamanova G.A., Lychagina P.A. Ocenka pokazatelej kachestva zhizni medicinskih rabotnikov. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2022; 1 (115): 68-70.

2. Polujektov M.G., Polujektov M.G., Golenkov A.V. Narusheniya sna u medsester pri smennoj rabote. *Medicinskaja sestra*. 2011; 7: 33-35.

3. Özyürek P., Çevik C., Kılıç İ., Aslan A. Effects of Day and Night Shifts on Stress, Anxiety, Quality of Life, and Oxidative Stress Parameters in Nurses. *Florence Nightingale J. Nurs.* 2021; 29 (1): 81-92. <https://doi.org/10.5152/FNJN.2021.19141>

4. Zhang L., Sun D.M., Li C.B., Tao M.F. Influencing Factors for Sleep Quality Among Shift-working Nurses: A Cross-Sectional Study in China Using 3-factor Pittsburgh Sleep Quality Index. *Asian. Nurs. Res. (Korean. Soc. Nurs. Sci)*. 2016; 10 (4): 277-282. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2016.09.002>

5. Turchi V., Verzuri A., Nante N., Napolitani M., Bugnoli G., Severi F.M., Quercioli C., Messina G. Night work and quality of life. A study on the health of nurses. *Ann. Ist Super Sanita.* 2019; 55 (2): 161-169. https://doi.org/10.4415/ANN_19_02_08

5. Palhares Vde C., Corrente J.E., Matsubara B.B. Association between sleep quality and quality of life in nursing professionals working rotating shifts. *Rev. Saude. Publica.* 2014; 48 (4): 594-601. <https://doi.org/10.1590/s0034-8910.2014048004939>

6. Ljevak I., Vasilj I., Ćurlin M. The Impact of Shift Work on Psychosocial Functioning and Quality of Life

Among Hospital-Employed Nurses: A Cross-Sectional Comparative Study. *Psychiatr. Danub.* 2020; 32 (2): 262-268.

7. Gu F., Han J., Laden F. Total and cause-specific mortality of U.S. nurses working rotating night shifts. *Am. J. Prev. Med.* 2015; 48 (3): 241-252. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.10.018>

Поступила 29.08.2024

Направлена на доработку 19.09.2024

Принята 22.11.2025

Опубликована online 30.06.2025

B. Bataa¹, I. V. Kislenko¹, M. A. Seitbayeva¹, S. U. Zhunusova¹, Zh. A. Kalbekov¹, I. A. Bolshakova¹, T. T. Kispayeva¹

ASSESSMENT OF THE IMPACT OF NIGHT SHIFT WORK IN A HOSPITAL SETTING ON THE QUALITY OF LIFE OF NURSES

¹Karaganda Medical University NCJSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Botagoz Bataa** – Karaganda Medical University; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: Bataa@qmu.kz

Aim. The main idea of the study is to assess the impact of night shift work on the quality of life of nurses.

Materials and methods. The quality of life of 175 nurses working in shifts at the Multidisciplinary regional children's hospital PUE was studied. The study involved 31 (17.7%) male nurses and 144 (82.3%) female nurses. Using descriptive statistics from the WHOQOL-BREF questionnaire, the average values and standard deviations of the assessment of the quality of life of nurses of the regional children's clinical hospital were calculated and presented by age, gender, length of service and the indicators of fashion, median, minimum and maximum were calculated.

Results and discussion. The average indicator of general physical health is 54.22, which is an average indicator of quality of life. Mental health – 63.47; social relations – 68.61; environment – 65.37. This shows that the quality of life of nurses is above average in these three areas.

Conclusions. The quality of life of nurses working the night shift at the multidisciplinary regional children's hospital shows a level from average to above average. Working the night shift has a significant impact on nurses' quality of life, including sleep, rest, pain and ability to work, as well as the ability to perform their daily duties.

Keywords: nurse; night shift; quality of life; physical health

B. Bataa¹, И. В. Кисленко¹, М. А. Сейтбаева¹, С. У. Жунусова¹, Ж. А. Калбеков¹, И. А. Большакова¹, Т. Т. Киспеева¹

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАБОТЫ В НОЧНУЮ СМЕНУ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

¹Школа сестринского образования НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, город Караганды, ул. Гоголя 40, info@qmu.kz)

***Ботагөз Батаа** – Карагандинский медицинский университет; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя 40; e-mail: Bataa@qmu.kz

Цель исследования. Оценить влияние работы в ночную смену на качество жизни медицинских сестер.

Материалы и методы. Исследовано качество жизни 175 медсестер, работающих посменно в КГП «Многопрофильная областная детская больница». В исследовании приняли участие 31 (17,7%) медбратов-мужчин и 144 (82,3%) медсестер-женщин. Используя описательную статистику по опроснику WHOQOL-BREF, средние значения и стандартные отклонения оценки качества жизни медицинских сестер областной детской клинической больницы были рассчитаны и представлены по возрасту, полу, стажу и рассчитаны показатели моды, медианы, минимума и максимума.

Результаты и обсуждение. Средний показатель общего физического здоровья составляет – 54,22, это

средний показатель качества жизни. Психическое здоровье – 63,47; социальные отношения – 68,61; сфера окружающей среды – 65,37. Это показывает, что качество жизни медсестер выше среднего по этим трем сферам.

Выводы. Качество жизни медицинских сестер, работающих в ночную смену многопрофильной областной детской больницы, показывает уровень от среднего до выше среднего. Работа в ночную смену оказывает значительное влияние на качество жизни медсестер, включая сон, отдых, боль и трудоспособность, а также способность выполнять свои повседневные обязанности.

Ключевые слова: медицинская сестра; ночная смена; качество жизни; физическое здоровье

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

ӘОЖ 613.6.02

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2025-115-2-67-73

Е. Ж. Отаров¹, Ж. Ж. Жарылқасын¹, Ч. У. Исмаилов¹, А. В. Алексеев¹, М. К. Тилемисов¹, А. Ж. Шадетова¹,
Ж. Б. Сабиrow¹, У. С. Шайхаттарова²

ТАУ-КЕН ӨНДІРІСІ ЖҰМЫСШЫЛАРЫНЫҢ ҚЫЗМЕТ ТҮРІ МЕН ДЕНСАУЛЫҒЫНЫҢ КӘСІБИ ҚАУІПІН ӨЗАРА БАЙЛАНЫСЫН БАҒАЛАУ

¹«Еңбек гигиенасы және кәсіптік аурулар ұлттық орталығы» КеАҚ (100012, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Ф. Мустафин көш., 15; e-mail: info@naoncgt.kz)

²Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықарарлық қазақ-түрік университеті (161200, Қазақстан Республикасы, Түркістан қаласы, Б. Саттарханов, 29; e-mail: info@ayu.edu.kz)

***Чингиз Усманович Исмаилов** – «Еңбек гигиенасы және кәсіптік аурулар ұлттық орталығы» КеАҚ; 100012, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Ф. Мустафин көш., 15; e-mail: chingiz.ismail@gmail.com

Мақалада Қарағанды облысындағы тау-кен байыту кешеніндегі (ТБК) еңбек жағдайларының санитарлық-гигиеналық көрсеткіштеріне және олармен байланысты кәсіби сырқаттанушылыққа кешенді талдау жасалған. Кәсіпорынның төрт бөлімшесінде (алтын өндіретін фабрикасы – АӨФ 3-кезең, АӨФ 1-кезең, ашық кеніш участкесі және қосалқы учаскелер) негізгі өндірістік факторлар – шаңдану, газдану, шу, діріл және микроклимат зерттелді. Жұмыс аймағы ауасындағы зиянды заттардың концентрациясы, шудың және дірілдің эквивалентті деңгейлері анықталды. АӨФ 1-кезеңде шаң концентрациясы ($8,0 \text{ мг/м}^3$, рұқсат етілген шекті мәні – $4,0 \text{ мг/м}^3$) және синиль қышқылының буы (сутекті цианид – $0,46\text{-}2,75 \text{ мг/м}^3$, норма – $0,3 \text{ мг/м}^3$) белгіленген шектерден айтарлықтай асып түсетіні көрсетілді. Шу деңгейі АӨФ 1-кезеңде орта есеппен 92 дБА, ААФ 3-кезеңде – 88 дБА, ал ашық кеніш участкесінде – 82 дБА (ауыр жүк көліктері үшін – 88 дБА дейін). Ашық кеніш участкесі жұмыс орындарында жалпы діріл деңгейі асып кеткен (түзетілген деңгей – 120,5 дБ). Шаң факторы бойынша еңбек өтілінің рұқсат етілген ұзақтығы есептеліп, ең шаңды учаскелерде оның 30 жылдан аз болатыны анықталды. 2023 жылғы уақытша еңбекке жарамсыздық бойынша сырқаттанушылық талдауы тыныс алу органдарының, тірек-қимыл аппаратының аурулары мен жарақаттардың басым екенін көрсетті: АӨФ 3-кезеңде тыныс алу аурулары бірінші орынды алады (100 адамға 4,8 жағдай және 33,3 күн), жарақаттар – 2,5 жағдай, 39,5 күн. Бөлімшелер арасында сырқаттанушылық жиілігі бойынша статистикалық тұрғыда маңызды айырмашылықтар анықталды: АӨФ 1-кезеңде сырқаттанушылық АӨФ 3-кезеңмен салыстырғанда едәуір жоғары ($\chi^2=9,83$, $p=0,0017$). Зерттеу нәтижелері негізінде кәсіби қауіптерді басқару моделі әзірленіп, тәуекелдерді азайтуға арналған ұсыныстар жасалды (желдетуді жақсарту, шу жүктемесін реттеу, еңбек өтілін нормалау және т.б.).

Кілт сөздер: кәсіби қауіп; тау-кен өндірісі; кәсіби сырқаттанушылық; еңбек жағдайлары; кәсіби қауіптерді басқару

КІРІСПЕ

Жұмысшылар денсаулығын сақтау тау-кен өндірісінде мемлекеттік саясаттың маңызды бағыттарының бірі болып табылады. Тау-кен өндірісі — шаң, шу және діріл сияқты қолайсыз өндірістік факторлар пайдалы қазбаларды өндіру мен өңдеу технологиялық процестерін тұрақты түрде сүйемелдейтін, жарақат алу және денсаулыққа зиян келтіру қаупі жоғары салалардың бірі [1, 3]. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының деректеріне сәйкес, әлемдегі кәсіптік аурулардың шамамен 30%-ы тау-кен өнеркәсібі қызметкерлерінің үлесіне тиесілі [11]. Қазақстанда ресми статистика бойынша тау-кен өнеркәсібіндегі кәсіби сырқаттанушылық деңгейі экономиканың басқа салаларымен салыстырғанда едәуір жоғары [2, 4]. Айта кету керек, тау-кен кәсіпорындарында енгізіліп жатқан қазіргі заманғы технологиялар өндірістік ортаның қолайсыз факторларын толығымен жоюға әрдайым мүм-

кіндік бермейді [5, 6, 7]. Осыған байланысты өндірістегі кәсіби тәуекелдерді басқару шараларын әзірлеу және енгізу мәселелері өзекті болып қала береді.

Осы зерттеудің мақсаты – еңбек жағдайларының тау-кен кәсіпорны жұмысшыларының кәсіби сырқаттанушылығына әсерін зерттеу және кәсіби тәуекелдерді басқару жүйесін жетілдіру бойынша ұсыныстар әзірлеу.

МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ӘДІСТЕР

Зерттеу нысаны – «АК Алтыналмас» АҚ-ның Пустынное Тау-кен байыту кешені. Еңбек жағдайларын бағалау кәсіпорынның төрт негізгі өндірістік бөлімшесінде жүргізілді: алтын өндіретін фабрикасы (АӨФ) 3-фаза, АӨФ 1-фаза, ашық кеніш участкесі және қосалқы учаскелер. Өндірістік орта мен еңбек жағдайларының ұқсастығы негізінде жұмысшылар 4 топқа бөлінді: АӨФ 1-фаза – 284 адам, АӨФ 3-фаза – 131 адам, ашық кеніш участкесі – 182 адам, қосалқы учаскелер

– 48 адам. Жұмыс орындарында шаңның, химиялық заттардың (органикалық булар, дәнекерлеу аэрозольдері, металл оксидтері, қышқылдар, сілтілер және т.б.) концентрациясы, өндірістік шудың эквивалентті деңгейі (дБА шкаласы бойынша), жалпы діріл деңгейлері, микроклимат пен жарықтандыру параметрлері өлшенді. Өлшеулер өндірістің типтік жағдайларында қолданыстағы нормативтерге (СН, ГОСТ және әдістемелік ұсынымдар) сәйкес, сертификатталған құрал-жабдықтардың көмегімен жүргізілді.

Технологиялық процестердің негізгі гигиеналық сипаттамалары анықталды: АӨФ 3-фазасында ұнтақтау және конвейерлік тасымалдау учаскелерінде тұрақты шаңдану факторлары басым; АӨФ 1-фазасында – ерітінділерді өңдеу және электролиз химиялық фонның жоғарылауын тудырады; ашық кеніш учаскесінде – ауыр техниканың әсерінен шу мен діріл деңгейі жоғары. Кәсіби сырқаттанушылықты талдау үшін 2023 жылғы еңбекке уақытша жарамсыздық парақтарының деректері статистикалық өңдеуден өткізілді. Сырқаттанушылық көрсеткіштерін есептеу үшін Догле және Юркевичтің (1984 ж.) әдістемесі [8], сондай-ақ «Аурулардың халықаралық классификациясы» (МКБ-10, 1996 ж.) және зерттелетін контингенттің ерекшеліктері (жұмысқа қабылданғандар, жұмыстан шыққандар, толық жыл жұмыс істегендер) пайдаланылды. 100 толық жұмыс істейтін қызметкерге шаққанда сырқаттану жиілігі, науқастар саны және еңбекке жарамсыздық күндері есептелді. Бөлімшелер арасындағы айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығын тексеру үшін χ^2 -тест және көпөлшемді қиылысу кестелері қолданылды.

Шаң және шу факторлары бойынша дозалық жүктемелерді есептеу келесі құжаттарға сәйкес жүргізілді: Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Санитариялық-эпидемиологиялық бақылау комитеті төрағасының 2020 жылғы 31 желтоқсандағы бұйрығымен бекітілген №24 «Өндірістік ортаның зияндылығы мен қауіптілігі факторлары, еңбек процесінің ауырлығы мен қарқындылығы көрсеткіштері бойынша еңбек жағдайларын гигиеналық бағалау және жіктеу критерийлері» әдістемелік ұсынымдары [9], сондай-ақ Р 2.2.1766-03 «Жұмысшылар денсаулығына кәсіби тәуекелді бағалау жөніндегі нұсқаулық» (Н.Ф. Измеров, Э.И. Денисов) [12]. Бұл әдістер нақты жағдайларда эквивалентті әсерлерді және рұқсат етілетін еңбек өтілін анықтауға мүмкіндік берді.

НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУ

Жүргізілген санитариялық-гигиеналық зерттеулердің нәтижелері көрсеткендей, кейбір өндірістік нысандардағы жұмыс аймақтарында ауадағы шаң мен химиялық заттардың мөлшері гигиеналық нормативтерден жоғары екені байқалады.

Атап айтқанда, алтын өндіретін фабриканың (АӨФ) 3-фазасындағы қайталама және үшінші деңгейдегі ұсату корпусының (ҚҰҰК) учаскелерінде өлшенген шаңның ең жоғарғы бір реттік концентрациясы 22,4 мг/м³ (тәуліктік орташа – 13,6 мг/м³) құрап, шекті рұқсат етілген концентрациядан (ШРЕК) 5,6 есе жоғары болды

(ШРЕК = 4,0 мг/м³). Ал бастапқы ұсату корпусы (БҰК) мен көмекші бөлімшелердегі шаңдану деңгейі норматив шегінде қалды.

Сонымен қатар, АӨФ 3-фазасында цианды сутек (синиль қышқылы) буының концентрациясы нормативтен жоғары болып тіркелді: сорбциялық сілтілеу цехында бұл көрсеткіш 0,46–2,75 мг/м³ аралығында болды, бұл ШРЕК 0,3 мг/м³-тен 9,1 есе асып түсті. АӨФ 1-фазасында бұл көрсеткіш 0,48–3,6 мг/м³-ке дейін жетіп, гравитациялық бөлу бөлімінде химиялық әсердің шамадан тыс екендігін көрсетті.

Салыстыру үшін басқа заттардың (темір оксидінің дәнекерлік аэрозольдері, күкірт қышқылы, сілті, күкірт-сутек) деңгейі белгіленген нормативтер шегінде болды. Демек, негізгі жұмыс орындарында ауадағы шаң мен жекелеген химиялық аэрозольдер (HCN) бойынша нормадан асып кету жиі байқалады.

АӨФ 3-фазасында дыбыс қысымының эквиваленттік деңгейі орта есеппен 92 дБА, АӨФ 1-фазасында – 88 дБА. Ашық кеніш учаскесінде ауыр техникадан (самосвалдар – 86 дБА, тиегіш машиналар – 85 дБА) шыққан шудың орташа деңгейі 82 дБА болды. 8 сағаттық жұмыс күні үшін рұқсат етілген шек 80 дБА болған жағдайда бұл көрсеткіштер нормадан жоғары екені анықталды. Көмекші бөлімшелерде шулы орта 75 дБА болып, рұқсат етілген шек ішінде қалды.

Сол сияқты, ашық кеніш учаскесінде діріл факторы да нормадан жоғары екені тіркелді. Жалпы діріл деңгейі 120,5 дБ құрап, рұқсат етілген деңгейден (116 дБ) 3-7 дБ-ға жоғары болды. Бұл көрсеткіштер самосвалдар, экскаваторлар және бұрғылау жабдықтары операторларының кабинасынан алынды. Ал АӨФ және көмекші учаскелерде діріл экспозициясының аздығына байланысты шекті деңгейден асып кету тіркелмеді.

Санитарлық-гигиеналық өлшемдердің нәтижесі бойынша шаң факторының асып кетуі негізінен ЕҰҰК, АӨФ 3-фазасының ұсақтаушылары мен конвейер машинистері учаскелерінде байқалды (шаң концентрациясы ШРМ-нан 2,5–5,6 есе жоғары).

Шу факторына келсек, ол көбіне қысқа мерзімді, бірақ жоғары қарқынды сипатқа ие болды (негізгі көздер: ұсатқыштар, конвейерлер, компрессорлар).

Ашық кеніштегі вибро-акустикалық орта еңбек ету ұзақтығына шектеу қойып отыр: шаңды жүктеме ауырлық дәрежесінің 3-класына жатады. Есептеулер бойынша, ең жоғары ластанған учаскелерде қауіпті еңбек өтілі 14–18 жыл ішінде жиналады, ал салыстырмалы түрде аз ластанған жұмыс орындарында бұл көрсеткіш 40–45 жылдан асады.

2023 жылғы еңбекке уақытша жарамсыздық парақтары негізінде бөлімшелер арасындағы сырқаттану көрсеткіштеріне талдау жүргізілді. 100 тұрақты жұмыс істейтін қызметкерге шаққанда ауру жағдайларының жиілігі, науқастар саны және еңбекке жарамсыз күндер саны есептелді. АӨФ 1-фазасында жалпы сырқаттану 284 қызметкерге 29 жағдайды (10,5%) құрады, АӨФ 3-фазасында – 131 қызметкерге 24 жағдай (19,0%). χ^2 статистикалық критерийі АӨФ 3 пен АӨФ 1 арасындағы айырмашылықтың маңызды екенін көрсетті ($\chi^2 = 9,83$, $p = 0,0017$), яғни АӨФ 1-фазасында сырқаттану деңгейі

1 кесте – Жұмыс аймағы ауасындағы зиянды заттардың концентрациясы (мг/м³)

Факторлар	ШРЕК	АӨФ 3-фаза	АӨФ 1-фаза	Ашық кеніш учаскесі	Қосалқы учаскелер
Шаңдану	4,0	13,6*	3,6	1,9	1,1
Синил қышқылы (HCN)	0,3	1,47*	1,82*	–	0,12
Темір оксидінің дәнекерлік аэрозольдері (Fe ₂ O ₃)	6,0	8,7	6,5	–	2,1
Көмірсутектер (органикалық.)	300,0	35,9	340*	50,0	92,1

* – ШРЕК мәнінен асып кету. Концентрациялар туралы деректер өлшеу нәтижелерінен алынады

2 кесте – Өндірістік факторлардың орташа деңгейлері

Учаске	Шаңды жүктеме (мг/м ³)	Шу (дБА)	Вибрация (дБ)
АӨФ 1-фазасы	12,5	89	98
АӨФ 3-фазасы	15,2	92	102
Ашық кеніш учаскесі	6,9	86	120
Қосалқы учаскелер	5,1	75	84

3 кесте – Уақытша еңбекке жарамсыздық көрсеткіштері (100 тұрақты жұмысшыға шаққанда)

Аурулар класы (АХЖ-10)	АӨФ 3-фаза (жағдай, күн)	АӨФ 1-фаза (жағдай, күн)
Тыныс алу жүйесі аурулары	4,8 жағдай, 33,3 күн	5,6 жағдай, 36,8 күн
Тірек-қимыл жүйесі аурулары	2,9 жағдай, 23,8 күн	3,5 жағдай, 32,9 күн
Жарақаттар мен уланулар	2,5 жағдай, 39,5 күн	3,0 жағдай, 47,2 күн
Ас қорыту жүйесінің аурулары	1,7 жағдай, 18,8 күн	3,0 жағдай, 33,3 күн

4-кесте – Сырқаттанушылықтың негізгі нозологиялар бойынша үлесі

Ауру түрі	Жалпы сырқаттану үлесі (%)
Тыныс алу мүшелерінің аурулары	38%
Кәсіби есту қабілетінің жоғалуы	25%
Тірек-қимыл аппаратының аурулары	18%
Басқа аурулар	19%

айтарлықтай жоғары. Бұл АӨФ 1-дегі өндірістік жағдайлардың және/немесе әлеуметтік-демографиялық факторлардың жоғары сырқаттанушылықпен байланысты екенін көрсетеді.

Кестеден байқағанымыздай, екі фабрикада да тыныс алу және тірек-қимыл жүйесі аурулары басым. Алтын өндіру фабрикасында (АӨФ 3) тыныс алу аурулары (33,3 күн) және жарақаттар (39,5 күн) алдыңғы орында тұр. АӨФ 1 фазада ең көп еңбекке жарамсыз күндер жарақаттардан (47,2 күн) және тыныс алу ауруларынан (36,8 күн) туындаған. Сырқаттану құрылымы аэрогенді және физикалық жүктемелердің әсерін көрсетеді: шаң факторы мен ауыр дене еңбегі тыныс алу және тірек-қимыл жүйесі ауруларының өсуіне ықпал етеді.

Алынған статистикалық деректер зерттеліп отырған Тау-кен байыту кешеніндегі (ТБК) еңбек қорғау жүйесіндегі сындарлы әлсіз тұстарды көрсетеді. Алтын өндіретін фабрикасының (АӨФ) 3-фазасы мен 1-фазасында (гигиеналық нормадан 2,5-5,6 есе жоғары) шаңдану деңгейінің жоғары болуы концентраттарды ұнтақтау және сүзу технологиясының тиімді аспирация жүйесіз жүргізілуімен байланысты. Синил қышқылы буларының шектен тыс мөлшері дәнекерлеу учаскелерінде жергілікті сорғыш желдеткіштердің жоқтығын көрсетіп, тыныс алу органдарын қорғау құралдары мен желдету жүйелерін орнатудың қажеттілігін айқындайды. Дыбыстық әсер деңгейі (цехтарда 92 дБА дейін) IV қауіптілік класына жатады, сондықтан жеке қорғаныс құралдарын (құлақ тығындары) күшейту, дыбыс оқшаулағыш қаптамаларды қолдану және жұмыс режимін өзгерту қажет.

АӨФ 1-фаза мен АӨФ 3-фаза арасындағы уақытша еңбекке жарамсыздық көрсеткіштеріндегі статистикалық тұрғыда мәнді айырмашылықтар ($p < 0,01$) еңбек жағдайларының әртүрлілігін және алдын алу шараларының бағыттылығын қажет ететіндігін көрсетеді. АӨФ 1-фазасында шаң жүктемесінің төмен болуына қарамастан еңбекке жарамсыздық жағдайлары жиі кездеседі, бұл химиялық факторлармен және өндіріс ерекшелігімен (еріткіштер, электролиз) байланысты болуы мүмкін. Ал АӨФ 3 фазасында тыныс алу ауруларының жоғары деңгейі ауадағы шаң концентрациясының жоғарылығымен логикалық байланысады.

Кәсіптік аурулардың басым бағыттары ретінде тыныс алу, тірек-қимыл жүйесі және жарақаттар анықталды. Бұл зиянды өндірістік факторлармен сәйкес келеді және тау-кен жұмысшылары арасында созылмалы өкпе-ауруларын (мысалы, пневмокониоз, бронхит), көз және тірек-қимыл жүйесі бұзылыстарын профилактикалауды басым бағыт етіп алуды қажет етеді. Тыныс алу жүйесі аурулары мен ауадағы шаң деңгейінің арасында ($r = 0,74$; $p < 0,05$), ал есту мүшесі аурулары мен шу деңгейінің арасында ($r = 0,69$; $p < 0,05$) айқын оң корреляция байқалды.

Зерттеу нәтижелері негізінде кәсіптік аурулардың алдын алуға бағытталған шаралар жүйесі мен тәуекелдерді басқару үлгісі әзірленді. Оған мыналар кіреді: шаң бөлінетін цехтарды герметизациялау және желдету жүйесін жетілдіру, ауа ортасын жүйелі түрде бақылау, шаңды ортада жұмыс істеу мерзімін нормалау және қызметкерлерді ротациялау, тыныс алу және есту органдарын қорғау құралдарын міндетті түрде пайда-

лану, кәсіби ауруларға бейім қызметкерлерге медициналық скрининг жүргізу. Ұсынылған бағдарлама мен ұсынымдар отандық зерттеулердің кешенді санитарлық-техникалық және ұйымдастырушылық шаралардың өндірістік аурушандықты азайтудағы тиімділігін көрсететін қорытындыларымен үндеседі.

Кен өндіруші кәсіпорындарда кәсіби тәуекел деңгейін төмендету үшін келесі профилактикалық шараларды енгізу орынды:

Шаңдану деңгейі жоғары аймақтарда аспирация және желдету жүйелерін қайта жаңғырту;

Жұмысшыларды есту және тыныс алу органдарын қорғау құралдарымен қамтамасыз ету;

Вибрация деңгейін төмендету мақсатында жабдықтарды жоспарлы техникалық қызметтен өткізу;

Кәсіптік патологияны ерте анықтауға бағытталған мерзімді медициналық тексерулерді ұйымдастыру;

ISO 45001 халықаралық стандартына негізделген жұмыс орнындағы кәсіби тәуекелдерді бағалау жүйесін енгізу.

ҚОРЫТЫНДЫ

Қарағанды өңіріндегі Тау-кен байыту кешенінде жүргізілген зерттеулер нәтижесінде өндірістік ортаның санитарлық-гигиеналық параметрлері көптеген жағдайларда, әсіресе шаңдану және кейбір химиялық ластаушы заттар бойынша, белгіленген нормативтерден асып түсетіні анықталды. Шудың орташа деңгейі (88–92 дБА) және ашық кеніш учаскесіндегі вибрация (120,5 дБ) да қауіпсіз шектерден жоғары болып отыр.

Уақытша еңбекке жарамсыздық құрылымында тыныс алу органдарының аурулары, тірек-қимыл аппаратының аурулары және өндірістік жарақаттар басым, бұл көрсеткіштер өндірістік процестің ерекшеліктерімен статистикалық тұрғыда байланысты. Кәсіптік аурушандық көрсеткіштері бойынша өндірістік бөлімшелер арасында айтарлықтай айырмашылықтар анықталды ($\chi^2=9,83$; $p < 0,01$), бұл профилактикалық шараларға сараланған тәсілді қажет етеді.

Нақты дозалық жүктемелерді бағалаудың ғылыми негізделген әдістемесі нақты кәсіптер бойынша жұмыс істеуге рұқсат етілетін еңбек өтілін есептеуге мүмкіндік берді. Зерттеу нәтижелері басқарушылық шешімдер қабылдауға негіз болады: кәсіптік аурулардың даму қаупін болжау үлгісі және осы қауіптерді төмендетуге бағытталған ұсыныстар жиынтығы (желдетуді жақсарту, шу жүктемесін нормалау, медициналық бақылау және т.б.) әзірленді.

Авторлардың қосқан үлесі:

Е. Ж. Отаров, Ж. Ж. Жарылқасын, Ч. У. Исмаилов – зерттеу тұжырымдамасы және дизайны.

Ж. Ж. Жарылқасын, А. В. Алексеев, У. С. Шайхаттарова, М. К. Тилемисов, А.Ж. Шадетова, Ж. Б. Сабиров – материалды жинау және талдау.

Ч. У. Исмаилов, У. С. Шайхаттарова – мәтін жазу, мәтінді өңдеу.

Мүдделер қақтығысы:

Мүдделер қақтығысы жарияланбаған.

ӘДЕБИЕТ

1. Шайхаттарова У.С., Отаров Е.Ж., Ковалевский Е.В., Куандыкова А.К., Жарылкасын Ж.Ж., Алексеев А.В., Тилемисов М.К., Исмаилов Ч.У. Влияние условий труда на здоровье работников, контактирующих с хризотилсодержащей пылью. *Медицина и экология*. 2024; (3): 27-42. <https://doi.org/10.59598/ME-2305-6045-2024-112-3-27-42>
2. Бектемиров А.К. Проблема выявляемости профессиональных заболеваний у работающего населения. *Охрана труда и окружающей среды*. 2014; 4 (100): 74-78.
3. Ибраев С.А., Отаров Е.Ж., Жарылкасын Ж.Ж., Шорин С.С., Изденов А.К., Тилемисов М.К., Алексеев А.В. Канцерогенная опасность в различных отраслях промышленности и объектах окружающей среды. *Сб. науч. тр. 4 Всеросс. симпозиума с международным участием*. Екатеринбург: Изд-во УГМА; 2013: 115-119.
4. Сухова А.В., Преображенская Е.А. Оценка риска профессиональной неврологической патологии, связанной с воздействием физических факторов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 9: 182.
5. Шаповал Н.С. Профессиональная заболеваемость и обязательные медицинские осмотры работников вредных профессий. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 9: 212-212.
6. Каримова Л.К., Гайнуллина М.К., Гребенева О.В., Шайхлисламова Э.Р., Маврина Л.М., Сембаев Ж.Х., Бейгул Н.А. Состояние условий труда работниц горно-обогатительной фабрики. *Гигиена труда и медицинская экология*. 2017; 1 (54): 22-29.
7. Садыков М.Н., Отаров Е.Ж., Асенова Л.Х., Маканова У.К., Айтмагамбетов А.Р., Тыл Л.В. Оценка условий труда работников горнорудной промышленности. *Медицина и экология*. 2017; 3: 71-73.
8. Догле Н.В., Юркевич А.Я. *Заболеваемость с временной утратой трудоспособности*. М.; 1984: 175.
9. *Методические рекомендации «Гигиенические критерии оценки и классификация условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса»* Утвержден приказом Председателя Комитета санитарно-эпидемиологического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан №24 от «31» декабря 2020 года.
10. *Всемирная организация здравоохранения. Трудовые риски и профессиональные заболевания*. <https://www.who.int/>
11. *Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Отчет о состоянии здоровья населения и уровне профессиональной заболеваемости*. Астана; 2023: 56.
12. Измеров Н.Ф., Денисов Э.И. Р 2.2.1766-03. *Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2004: 54.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Shajhattarova U.S., Otarov E.Zh., Kovalevskij E.V., Kuandykova A.K., Zharylkasyn Zh.Zh., Alekseev

- A.V., Tilemisov M.K., Ismailov Ch.U. Vlijanie uslovij truda na zdorov'e rabotnikov, kontaktirujushhij s hrizotilsoderzhashhej pyl'ju. *Medicina i jekologija*. 2024; (3): 27-42. <https://doi.org/10.59598/ME-2305-6045-2024-112-3-27-42>
2. Bektemirov A.K. Problema vyjavljaemosti professional'nyh zabolevanij u rabotajushhego naselenija. *Ohrana truda i okruzhajushhej sredy*. 2014; 4 (100): 74-78.
3. Ibraev S.A., Otarov E.Zh., Zharylkasyn Zh.Zh., Shorin S.S., Izdenov A.K., Tilemisov M.K., Alekseev A.V. Kancerogennaja opasnost' v razlichnyh otrasljah promyshlennosti i ob`ektah okruzhajushhej sredy. *Sb. nauch. tr. 4 Vseross. simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem*. Ekaterinburg: Izd-vo UGMA; 2013: 115-119.
4. Suhova A.V., Preobrazhenskaja E.A. Ocenka riska professional'noj nevrologicheskoy patologii, svjazannoj s vozdejstviem fizicheskijh faktorov. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2017; 9: 182.
5. Shapoval N.S. Professional'naja zabolevaemost' i objazatel'nye medicinskie osmotry rabotnikov vrednyh professij. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2017; 9: 212-212.
6. Karimova L.K., Gajnullina M.K., Grebeneva O.V., Shajhliislamova Je.R., Mavrina L.M., Sembaev Zh.H., Bejgul N.A. Sostojanie uslovij truda rabotnic gorno-obogatitel'noj fabriki. *Gigiena truda i medicinskaja jekologija*. 2017; 1 (54): 22-29.
7. Sadykov M.N., Otarov E.Zh., Asenova L.H., Makanova U.K., Ajtmagambetov A.R., Tyl' L.V. Ocenka uslovij truda rabotnikov gornorudnoj promyshlennosti. *Medicina i jekologija*. 2017; 3: 71-73.
8. Dogle N.V., Jurkevich A.Ja. *Zabolevaemost' s vremennoj utratoj trudospobnosti*. М.; 1984: 175.
9. *Metodicheskie rekomendacii «Gigienicheskie kriterii ocenki i klassifikacija uslovij truda po pokazateljam vrednosti i opasnosti faktorov proizvodstvennoj sredy, tjazhesti i napryazhennosti trudovogo processa»* Utverzhen prikazom Predsedatelja Komiteta sanitarno-jepidemiologicheskogo kontrolja Ministerstva zdavoohranenija Respubliki Kazahstan №24 ot «31» dekabrja 2020 goda.
10. *Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija. Trudovye riski i professional'nye zabolevanija*. <https://www.who.int/>
11. *Ministerstvo zdavoohranenija Respubliki Kazahstan. Otchet o sostojanii zdorov'ja naselenija i urovne professional'noj zabolevaemosti*. Astana; 2023: 56.
12. Izmerov N.F., Denisov Je.I. R 2.2.1766-03. *Rukovodstvo po ocenke professional'nogo riska dlja zdorov'ja rabotnikov*. М.: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora; 2004: 54.

21.08.2024 келіп түсті

12.10.2024 пысықтауға жіберілді

24.11.2024 қабылданды

31.06.2025 online жариялады

Y. Zh. Otarov¹, Zh. Zh. Zharilkassyn¹, Ch. U. Ismailov¹, A. V. Alekseev¹, M. K. Tilemisov¹, A. Zh. Shadetova¹, Zh. B. Sabirov¹, U. S. Shaikhattarova²

ASSESSMENT OF THE INTERRELATIONSHIP BETWEEN THE TYPE OF OCCUPATIONAL ACTIVITY AND HEALTH RISKS AMONG MINING INDUSTRY WORKERS

¹National Center for Occupational Hygiene and Occupational Diseases, NJSC (100012, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, G. Mustafina str. 15; e-mail: info@naoncgt.kz)

²Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University (161200, Republic of Kazakhstan Turkistan city, Sat-tarkhanov str., 29 B.; e-mail: info@ayu.edu.kz)

***Chingiz Usmanovich Ismailov** – National Center for Occupational Hygiene and Occupational Diseases, NJSC; 100012, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, G. Mustafina str. 15; e-mail: chingiz.ismail@gmail.com

This article presents a comprehensive analysis of the sanitary and hygienic working conditions at a mining and processing complex (MPC) in the Karaganda region and the associated occupational morbidity. The main occupational risk factors—dust, gas contamination, noise, vibration, and microclimate—were studied across four production units (Gold Recovery Plant – GRP Phase 3, Gold Recovery Plant – GRP Phase 1, open-pit mine, and auxiliary sections). Concentrations of harmful substances in the workplace air, as well as equivalent levels of noise and vibration, were determined. It was found that dust concentration at GRP Phase 1 (8.0 mg/m³ versus the maximum permissible concentration (MPC) of 4.0 mg/m³) and hydrogen cyanide vapors (0.46–2.75 mg/m³ versus the standard of 0.3 mg/m³) significantly exceed permissible limits. The average equivalent noise level at GRP Phase 1 was 92 dBA, at GRP Phase 3–88 dBA, and in the open-pit mine – 82 dBA, with heavy dump truck noise levels reaching up to 88 dBA. Exceedances in whole-body vibration levels were recorded at open-pit workstations (adjusted level: 120.5 dB). The calculation of permissible work duration based on dust exposure showed significant limitations in highly dusty areas (less than 30 years of service). Analysis of temporary disability morbidity in 2023 revealed a predominance of respiratory diseases, musculoskeletal disorders, and injuries: at GRP Phase 3, respiratory diseases ranked first (4.8 cases and 33.3 lost workdays per 100 employees), followed by injuries (2.5 cases and 39.5 lost workdays). Statistically significant differences were identified between production units: the incidence rate at GRP Phase 1 was significantly higher than at GRP Phase 3 ($\chi^2 = 9.83$, $p = 0.0017$). Based on the findings, a risk management model and recommendations for reducing occupational risks were developed (improving ventilation, regulating noise exposure, limiting service duration, etc.).

Key words: occupational risk; mining industry; occupational morbidity; working conditions; risk management

Е. Ж. Отаров¹, Ж. Ж. Жарылқасын¹, Ч. У. Исмаилов¹, А. В. Алексеев¹, М. К. Тилемисов¹, А. Ж. Шадетова¹, Ж. Б. Сабиров¹, У. С. Шайхаттарова²

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ВИДОМ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ РИСКАМИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ГОРНОДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

¹НАО «Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний» (100012, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Г. Мустафина, 15; e-mail: info@naoncgt.kz)

²Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави (161200, Республика Казахстан, г. Туркестан, ул. Б. Саттарханова, 29; e-mail: info@ayu.edu.kz)

***Чингиз Усманович Исмаилов** – НАО «Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний»; 100012, Республика Казахстан, город Караганда, улица Г.Мустафина, 15; e-mail: chingiz.ismail@gmail.com

В статье представлен комплексный анализ санитарно-гигиенических условий труда на горно-обогатительном комплексе (ГОК) Карагандинской области и связанной с ними профессиональной заболеваемости. Исследованы основные производственные факторы – запылённость, загазованность, шум, вибрация и микроклимат – на четырёх подразделениях предприятия (золотоизвлекательная фабрика – ЗИФ 3-фаза, золотоизвлекательная фабрика – ЗИФ 1-фаза, карьер и вспомогательные участки). Определены концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны, эквивалентные уровни шума и вибрации. Показано, что запылённость на ЗИФ 1-фаза (8,0 мг/м³ при ПДК 4,0 мг/м³) и пары синильной кислоты (цианистый водород до 0,46-2,75 мг/м³ при норме 0,3 мг/м³) значительно превышают допустимые нормы. Средний эквивалентный уровень шума на ЗИФ 1-фаза составил 92 дБА (на ЗИФ 3-фаза – 88 дБА), в карьере – 82 дБА (при уровне шума тяжёлых самосвалов до 88 дБА). На карьерных рабочих местах зафиксировано превышение уровней общей вибрации (скорректированный уровень 120,5 дБ). Расчёт допустимых стажей по пылевому фактору показал, что на наиболее запылённых участках допустимый

стаж работы существенно ограничен (ниже 30 лет). Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности (2023 г.) выявил доминирование заболеваний органов дыхания, опорно-двигательного аппарата и травм: на ЗИФ 3-фаза 1-е место занимают болезни дыхания (4,8 случаев и 33,3 дней нетрудоспособности на 100 чел.) и травмы (2,5 случаев, 39,5 дней). Между подразделениями установлены статистически значимые различия: частота заболеваний на ЗИФ 1-фаза существенно выше, чем на ЗИФ 3-фаза – ($\chi^2=9,83$, $p=0,0017$). На основе результатов разработана модель управления рисками и рекомендации по снижению профессиональных рисков (улучшение вентиляции, нормирование шумовых нагрузок, регламентация трудового стажа и др.).

Ключевые слова: профессиональный риск; горнорудная промышленность; профессиональная заболеваемость; условия труда; управление рисками

Е. Ж. Маханбетчин^{1*}, А. Н. Нұрбақыт¹, С. Р. Миралиев², М. Д. Бримжанова², Т. С. Серғалиев³, Ш. Д. Джакетаева³

2010-2023 ЖЫЛДАР АРАЛЫҒЫНДА ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ЕРЕСЕК ТҰРҒЫНДАР АРАСЫНДА АРТЕРИАЛЬДЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫНЫҢ ТАРАЛУЫНЫҢ ДЕМОГРАФИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

¹«ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті (050060, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Өтепов к., 19а; e-mail: ksph@ksph.kz)

²Абуали ибн Сино атындағы Тәжік мемлекеттік медицина университеті (734003, Тәжікстан республикасы, Душанбе қ., Сино ауд., 29-31; e-mail: info@tajmedun.tj)

³КеАҚ «Астана медицина университеті» (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к., 49а; e-mail: mail@amu.kz)

***Елдос Жанзакович Маханбетчин** – «ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті; 100004, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Карбышева к., 5/6; e-mail: eldosic@mail.ru

Кіріспе. Мақалада артериялық гипертензия бойынша есепте тұрған Қазақстан Республикасының еңбекке қабілетті ересек тұрғындары арасында 2010 жылдан 2023 жылға дейінгі кезеңде жүргізілген ретроспективті талдау ұсынылған. Зерттеу барысында осы аурудың таралу жиілігі мен динамикасы, оның ерлер мен әйелдер арасында таралуы, сондай-ақ тән ерекшеліктерін анықтай отырып, қала мен ауыл тұрғындары арасындағы салыстырмалы деректер қарастырылды.

Зерттеудің мақсаты. Қазақстан Республикасында еңбекке қабілетті жастағы адамдар арасында қан қысымының таралу жиілігін арттыратын факторларды сипаттау.

Материалдар және әдістер. Зерттеу Материалы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің 2010-2023 жылдардағы республикалық электрондық денсаулық сақтау орталығында артериялық гипертензия бойынша есепте тұрған еңбекке қабілетті жастағы адамдардың деректер базасы болып табылады. Зерттеу әдісі Microsoft Excel көмегімен статистикалық өңдеу болды және SPSS статистикалық бағдарламасы арқылы талданды.

Нәтижелер және талқылау. Қазақстан Республикасының аумағында ересек тұрғындар арасында жоғары қан қысымының тіркелген барлық жағдайлары талданды. Жыныс-жас ерекшеліктерін және пациенттердің тұратын жерін ескере отырып статистикалық зерттеулер жүргізілді. Бұл аурудың қалалық және ауылдық тұрғындар арасында таралуын талдау барысында оның қалалардағы ересектер арасында жиі кездесетіні анықталды. Қала тұрғындары арасында аурудың жоғары таралуының негізгі себептерінің бірі-жоғарыда аталған профилактикалық және диагностикалық шаралардың көпшілігі негізінен қалалық жағдайларда жүзеге асырылады.

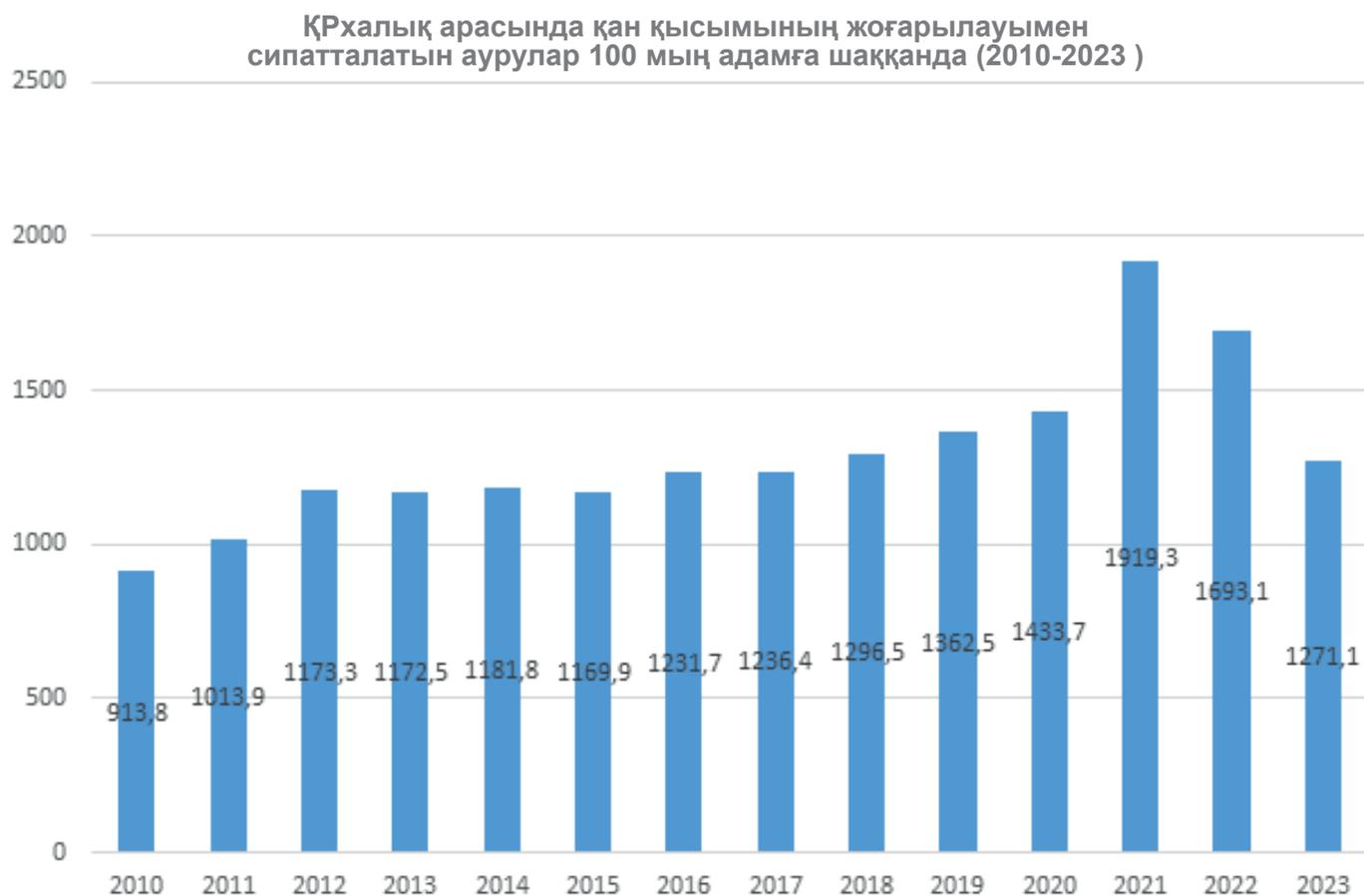
Қорытындылар. Еңбекке қабілетті жастағы қала тұрғындары арасында қан қысымының жиі кездесетін негізгі себептерін келесі факторларды ажыратуға болады: ауыл тұрғындарымен салыстырғанда қала тұрғындары арасындағы стресстің жоғары деңгейі. Артериялық гипертензия (АГ) ауылдық тұрғындармен салыстырғанда еңбекке қабілетті қала тұрғындары арасында жиі кездеседі. Бұл құбылысты түсіндіретін бірнеше факторлар бар: Стресс және психоэмоционалды стресс, дұрыс тамақтанбау, физикалық белсенділіктің төмендеуі, экологиялық факторлар, медициналық көмекке қол жетімділік, әлеуметтік-экономикалық факторлар. Осылайша, артериялық гипертензияның дамуына қалалық ортаға жиі тән көптеген факторлардың жиынтығы әсер етеді. Осы факторларды жою және өмір салтын өзгерту қала тұрғындарының гипертензия деңгейін төмендетуге көмектеседі.

Кілт сөздер: халық; демография; ересектер; қала тұрғындары; артериялық гипертензия; сырқаттанушылық

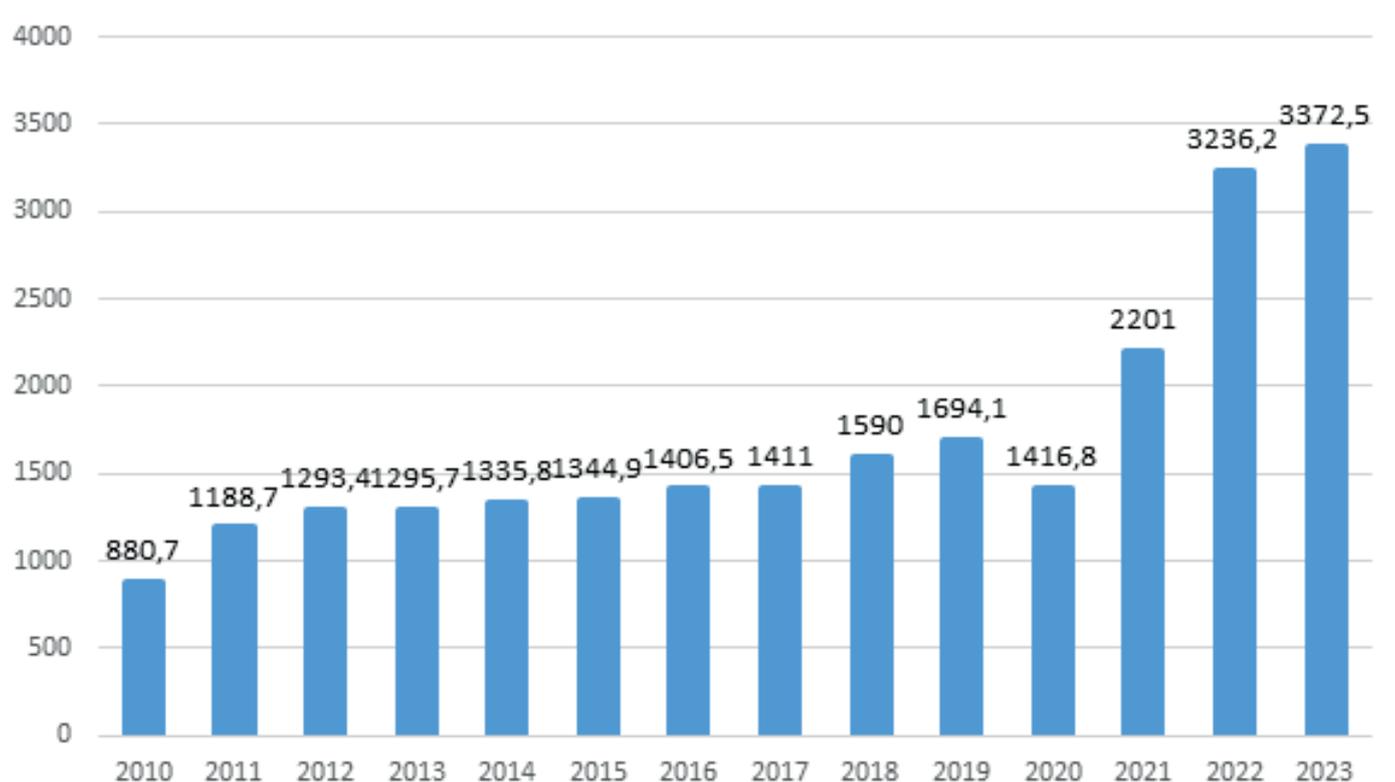
КІРІСПЕ

Мақалада зерттеу нәтижесінде анықталғандай артериялық гипертензия сырқаттылығы қазіргі таңда дүниежізінің экономикасы даму үстіндегі елдерде денсаулық сақтау саласы үшін ең күрделі мәселелердің бірі болып тұр. Біздің елде де бұл аурудың түрі халық арасында, оның ішінде еңбекке жарамды ересек тұрғындар арасында кең етек алып отыр. Үкімет пен денсаулық сақтау ведомствоның осы аха-

уды азайтуға қарай бағытталған шараларға қарамастан бұл сырқаттылық түрі өз шешімін әліде болса табалмай тұр. Мақалада артериялық гипертензия бойынша есепте тұрған Қазақстан Республикасының еңбекке қабілетті ересек тұрғындары арасында 2010 жылдан 2023 жылға дейінгі кезеңде жүргізілген ретроспективті талдау ұсынылған. Зерттеу барысында осы аурудың таралу жиілігі мен динамикасы, оның ерлер мен әйелдер арасында таралуы, сондай-ақ



1 сурет – Қазақстан Республикасында 2010-2023 жыл аралығында ересек адамдар арасында артериальдық гипертензиясы бар науқастардың таралу жиілігі 100 000 адамға шаққанда



2 сурет – 2010-2023 жылдар аралығында ҚР қала тұрғындарының еңбекке жарамды жастағы ересек адамдар арасында артериальдық гипертензия сырқаттылығымен ауыратын науқастардың кездеу жиілігі (100 000 адамға шаққанда)

тән ерекшеліктерін анықтай отырып, қала мен ауыл тұрғындары арасындағы салыстырмалы деректер қарастырылды.

Мақсаты – қан қысымы жоғарылауына байланысты мемлекетізде тіркелген ересек науқастардың арасында таралу жиілігіне сипаттама жасау.

МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ӘДІСТЕР

Кешенді зерттеу материалдары Қазақстан Республикасының электронды денсаулық орталығының 2010-2023 жылдары аралығында тіркелген науқастардың жиынтығы базасынан алынып, статистикалық әдіспен өңделді. Зерттеу бағдарламасы докторлық диссертациясының аясында жасалынды. Статистикалық зерттеу 2010-2023 жыл аралығында тіркелген мәліметтерді өңдеу үшін қарқынды және экстенсивті көрсеткішін есептеу және оның динамикалық қатары құрылып оған талдау жасалынды. Алынған деректерді статистикалық өңдеу statistica (Statsoft, Inc) қолданбалы бағдарламалар пакеті арқылы жүзеге асырылды, 8-нұсқасын алдық.

НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУ

Гипертонияның таралуы үнемі артып келеді, негізгі себептерінің бірі болып әрине ол халықтың қартаюуы, атап айтқанда 80 жастан асқан халықтың көбеюі нәтижесінде, бұл көрсеткіш соңғы 40 жылда экспоненциалды түрде өсті. Қазіргі уақытта ЭЫДҰ-да (Экономикалық Ынтымақтастық Және даму Ұйымы) 80 жастан асқан өмір сүру ұзақтығы Даму) елдер тобы 9 жыл, салыстырғанда 1970 жылдары шамамен 6 жыл, бұл 50% өсуді білдіреді. 2 Еуропалық Одақта 27,3 миллион адам қартайған 2016 жылы 80 жастан асқан (жалпы халықтың 5,4%), 2006 жылғы 20 миллионмен салыстырғанда (жалпы халықтың 4,6%). 3 Дюйм Америка Құрама Штаттарында 80 жастан асқан адамдардың үлесі 2050 жылы 7,4% болады деп болжануда. 4 , бұл 2010 жылмен салыстырғанда екі есе көп [1, 2].

Дүниежүзілік Денсаулықсақтау Ұйымының мәлімдемесі бойынша соңғы 30 жылда гипертониямен ауыратындардың саны екі есеге жуық өсті – 650 миллионнан 1,28 миллиардқа дейін. Сонымен қатар, жоғары қысымнан зардап шегетін 580 миллион адам өздерінің синдромы туралы білмеді, ал 720 миллион адам емделмеген. Бұл туралы Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы хабарлады. 580 миллионға жуық гипертониялық науқастар (әйелдердің 41% және мужчин 51%) өздерінің ауруын болжаған жоқ, өйткені олар ешқашан диагноз қойылмаған. Зерттеу сонымен қатар гипертониямен ауыратын адамдардың жартысынан көбі (әйелдердің 53%-ы және мужчин 62%-ы) немесе жалпы саны 720 миллион адам қажетті ем қабылдамайтындығын көрсетті [3].

Қазақстан мемлекетінде жүргізілген ретроспективті талдауда осы мәселенің медицина саласы үшін ең күрделі мәселелердің бірі болып отыр. Оған дәлел 1-ші суретте көрсетілген ересек тұрғындар арасында артериальдық гипертониясының таралуының кестесі.

2-ші суретте ҚР халық арасында қан қысымы жоғарылауымен байланысты 2010 мен 2023 жыл аралығында ересек адамдар арасында тіркелген

санын байқап отырмыз. 8-ші суретте көрсеткендей қан қысымының жоғарылауы 2010 жылдан бастап елімізде жоғарылап бастағанын байқап отырмыз. Егер 2010 жылы бұл көрсеткіш 913,8 болса 100 000 адамға шаққанда, 2023 жылы 1271,1 жеткенін байқап отырмыз, әрине зерттеліп отырған жылдар арасында аталған көрсеткіш 2021 жылы 1919,1 дейін жоғарылағанын байқап отырмыз, оның себептерінің бірі болып 2020-2022 жылдар аралығында COVID-19 індетінің елімізде кең етек алып, осы дерттің халық арасында тез таралуы және 2013 жылдан бері енгізілген жұқпалы емес әлеуметтік маңызы бар сырқаттылықтарға арналған нормативтік-құқықтық актілерді шығуы және сонымен қатар қан қысымы бар адамдарды скринингтік шараларды одан әрі дамыту туралы бұйрықтар өз нәтижелерін берді [4, 5].

Қазақстан Республикасының еңбекке жарамды жастағы тұрғындар арасында қан қысымы зерделей отырып, қала мен ауыл тұрғындар арасында осы дерттің қалай таралған деген сауалға жауап іздегенде, қаладағы ересекке тұрғындар арасында жоғары екені анықталды, бұл дерттің қала тұрғындар жиі кездесетінін бірде бір себебі: жоғарыда аталған шаралардың басым көпшілігі қалалы жерде өте ауқымды түрде атқарылатыны, ауыл тұрғындарының басым көпшілігі қалалы жерге келіп қаралатыны және тағы басқа факторлар болып табылды (2 сурет).

2-шы суретте көрсетілгендей елімізде 2010 жылдан бастап 2023 жылы аралығында еңбекке жарамды тұрғындар арасында қан қысымының жоғарылау жиілігі 3,8 есе өскен көруге болады, егер артериальдық гипертония 2010 жылы елімізде 880,7‰ болса, 2023 жылы 3 372,5‰-ге дейін жетті, зерттеліп отырған көрсеткіш ақырғы үш жыл қалған жылдармен салыстырғанда едәуір жоғарылады, мысалы 2021 жылы – 2 201‰, 2022 жылы – 3 236,2 және 2023 жылы – 3 372,5‰-ге жетті.

ТҮЙІНДЕМЕ

Қан қысымының еңбекке жарамды жастағы қала тұрғындарының арасында жиі кездесуінің негізгі себептері болып мынандай факторларды атап көрсетуге болады, ол факторларға мыналар жатады:

1. Қала тұрғындарының арасында, ауыл тұрғындарымен салыстырғанда стресс деңгейінің жоғары болуы: еңбекке жарамды жастағы қала тұрғындары арасында көбінесе қарбаластық пен жоғары қарқынмен көпшілік тұрғындардың өмір сүруі, сөзсіз стресс деңгейін арттырады.

2. Келесі фактор, ол еңбекке жарамды жастағы қала тұрғындары арасында жиі кездесетін факторлардың бірі дұрыс тамақтанбау факторы: қалалы жерде, оның ішінде үлкен қалаларда жиі тіркелетін фактор адамның тамақтану әдеттері көбінесе тез дайындалатын тағамдарға, фастфудке және тұзды өнімдерге бағытталған.

3. Еңбекке жарамды жастағы адамдардың арасында жиі кездесетін факторлардың бірі болып: физикалық белсенділіктің тым аздығы. Қала тұрғындарының, оның ішінде еңбекке жарамды жастағы адамдардың басым

көпшілігі жұмысқа бару немесе күнделікті өз қажеттіліктерімен жүру үшін көлік құралдарын пайдаланады.

4. Жиі кездесетін факторлардың бірі болып экологиялық факторларды да жатқызуға болады. Қалалалық мекен жайларда, ауылды жермен салыстырғанда ауаның ластануы, шу деңгейі және тағы басқада экологиялық стрессорлар ауылды жермен салыстырғанда едәуір жоғары екені белгілі.

5. Қала тұрғындарының еңбекке жарамды жастағы ересек адамдардың арасында қан қысымының жиі кездесінің тағы бір факторы болып денсаулық сақтау қызметтерінің жетімділігінде өз үлесін қосып тұр. Ауыл тұрғындарымен салыстырғанда қала тұрғындарына медициналық көмектің қолжетімділігі жоғары болғандықтан жоғары қан қысымы бар науқастар медициналық қызметке жиі қаралады.

6. Ең соңғы фактор болып: генетикалық және әлеуметтік факторларды айтуға болады, оған біз мына факторларды жатқызуымызға болады: тұрғындардың жасына, жынысына және мамандығына байланысты әртүрлі әлеуметтік-экономикалық топтарға жіктелуі, әлеуметтік теңсіздік немесе қаржылық стресс және басқа да әлеуметтік факторларды жатқызуға болады. Еңбекке жарамды жастағы ауыл тұрғындарының арасында артериальдық қан қысымының жоғарылауының, қала тұрғындарымен салыстырғанда аз болуының бірде-бір себебі, жоғарыда аталған факторлардың, еңбекке жарамды жастағы ауыл тұрғындарының арасында сирек кездесетіні, үй-тұрмысы физикалық қозғалысты көп қажет ететіні, экологиялық және әлеуметтік-экономикалық стресстің аз болуы, қала тұрғындарының ауыл тұрғындарымен салыстырғанда стресс деңгейінің жоғары болуы: еңбекке жарамды жастағы қала тұрғындары арасында көбінесе қарбаластық пен жоғары қарқынмен көпшілік тұрғындардың өмір сүруі, сөзсіз қала тұрғындары арасында стресс деңгейін арттырады, ауыл тұрғындарына, қала тұрғындарымен салыстырғанда медициналық қызметтің қол жетімділігінің аз болуы және тағы басқа факторлар өз әсерін тигізіп отыр. Осы аталған факторлар ауыл тұрғындары арасында қала тұрғындарымен салыстырғанда артериальдық гипертензия сырқаттылығының аз кездесуінің алғашқы себептері болып табылады. Сонымен қатар әлеуметтік жағдайы төмен тұрғындар арасында АГ жиілігінің жоғарылау тенденциясы осы сырқаттылық жайлы ақпараттың тым аз білетін түсіндіріледі, ауқатты азаматтардың қол жетімділігінің артықшылығы медициналық көмекті сатып алу мүмкіндіктері мол, қымбат және сапалы медициналық препараттар қолдануылары, азық-түлік, барабар физикалық белсенділік мүмкіндіктері болуы, сондай-ақ профилактикалық препараттардың маңыздылығын түсіну, сонымен қатар осы аурудың алдын-алу арналған іс-шаралар және салауатты өмір салтын жүргізудің салдарынан осы топ арасында жиі байқалып тұр [6].

ҚОРЫТЫНДЫ

Жалпы еңбекке жарамды ересек жастағы қала тұрғындарының арасында, ауыл тұрғындарымен салыстырғанды жиі кездесетінін зерттеліп отырған жылдар аралығында еңбекке жарамды жастағы ересек

қала тұрғындары арасында 2010-2023 жылдары, ауыл тұрғындары сияқты өскенін байқасақтада, жиілік көрсеткіші едәуір тұрақтылықты көрсетті, 2010 жылы еңбекке жарамды жастағы ауыл тұрғындарының арасында 1 456,8‰ көрсетсе, 2023 жылы 1 922,10‰ ғана жеткен, яғни көрсеткіш өсімі 1,3 есе өскенін көреміз. Егер 2021 – 2023 жылдары арасында қала тұрғындарында қан қысымы жиілігі жоғары көрсеткіштермен сипатталған болса, ауыл тұрғындары арасында керісінше тұрғындар арасында қан қысымының азайғанын көруімізге болады, 2021 жылы – 1 661,7‰, 2022 жылы – 1 707,8 және 2023 жылы – 1 922,1, бұл көрсеткіштер 2010 – 2020-шы жылдар салыстырғанда төмен көрсеткіштер болып шықты.

Артериальдық гипертензиясы бар науқастардың жанұялық жағдайын талдау кезінде ер адамдар арасында АГ-ның максималды таралуы ажырасқан адамдар (87,2%), ал ең аз көрсеткіш – жесірлер арасында (48,3%; $p = 0,145$) байқалған. Зерттеудің нәтижесі көрсеткендей некеде болмағандар немесе зайыбынан жеке тұратын адамдар зерттеу нәтижесінде кездеспеді. Әйел адамдар арасында қан қысымының таралуы жесір әйелдер арасында 91,2% құраса, өмірінде неке құрмаған әйел адамдар саны-72,4% ($p = 0,029$). [7]

Авторлардың қосқан үлесі:

Е. Ж. Маханбетчин, А. Н. Нұрбақыт – зерттеу тұжырымдаасы және дизайны.

С. Р. Миралиев, Т.С.Серғалиев. – материалды жинау және талдау.

Е. Ж. Маханбетчин, М. Д. Бримжанова – мәтін жазу, мәтінді өңдеу.

Мүдделер қақтығысы:

Мақаланы дайындау барысында байқалған жоқ.

ӘДЕБИЕТ

2. *Global report on hypertension: the race against a silent killer*. Geneva: World Health Organization; 2023: 291.

2. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 23 қазандағы № ҚР ДСМ-149/2020 бұйрығы. Созылмалы аурулары бар адамдарға медициналық көмек көрсетуді ұйымдастыру, байқаудың мерзімділігі мен мерзімдерін, диагностикалық зерттеулердің міндетті минимумы мен еселігі қағидаларын бекіту туралы.

3. Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласын дамытудың 2016-2020 жылдарға арналған «Денсаулық» мемлекеттік бағдарламасы.

4. Цыганкова Д.П., Федорова Н.В., Кривошапова К.Е., Максимов С.А., Индукаева Е.В., Шаповалова Э.Б., Артамонова Г.В., Барбараш О.Г. Социально-экономические факторы риска артериальной гипертензии у пожилых лиц. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020; 35 (4): 111-118.

5. Муханова Г.Т., Иманова Ж.А., Имамбаев Н.И., Саханова Л.Х. *Некоторые аспекты динамического наблюдения пациентов с артериальной гипертензией. РЦРЗ: Аналитический обзор для формирования политики*. Нур-Султан; 2019: 15.

6. Турушева А.В., Котовская Ю.В., Фролова Е.В., Богданова Т.А., Кузнецова О.Ю. Влияние артериальной гипертензии на смертность и развитие гериа-трических синдромов. *Артериальная гипертензия*. 2022; 28 (4): 419-427. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-4-419-427>

7. Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., Худякова А.Д., Денисова Д.В., Воевода М.И. Уровни артериально-го давления и распространенность артериальной гипертензии в популяции жителей Центрального региона Сибири в возрасте 25-45 лет. *Кардиология*. 2019; 59 (2): 32-37. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.2.10228>

TRANSLITERATION

1. *Global report on hypertension: the race against a silent killer*. Geneva: World Health Organization; 2023: 291.

2. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрiнiң 2020 жылғы 23 қазандағы № ҚР DSM-149/2020 бұйрығы. Созылмалы аурулары бар адамдарға медициналық көмек көрсетудi ұйымдастыру, бајқаудың мерзiмдiлiгi мен мерзiмдерiн, диагностикалық зерттеулердiң мiндеттi минимумы мен еселiгi қаридаларын бекiту туралы.

3. Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласын дамытудың 2016-2020 жылдарға арналған «Денсаулық» мемлекеттiк бардарламасы.

4. Cygankova D.P., Fedorova N.V., Krivoschapova K.E., Maksimov S.A., Indukaeva E.V., Shapovalova Je.B., Artamonova G.V., Barbarash O.G. Social'no-jekonomicheskie faktory riska arterial'noj gipertenzii u pozhylyh lic. *Sibirskij zhurnal klinicheskoi jeksperimental'noj mediciny*. 2020; 35 (4): 111-118.

5. Muhanova G.T., Imanova Zh.A., Imambaev N.I., Sahanova L.H. *Nekotorye aspekty dinamicheskogo nabljudeniya pacientov s arterial'noj gipertenziej*. RCRZ: Analiticheskij obzor dlja formirovaniya politiki. Nur-Sultan; 2019: 15.

6. Turusheva A.V., Kotovskaja Ju.V., Frolova E.V., Bogdanova T.A., Kuznecova O.Ju. Vlijanie arterial'noj gipertenzii na smertnost' i razvitie geriatricheskikh sindromov. *Arterial'naja gipertenzija*. 2022; 28 (4): 419-427. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-4-419-427>

7. Koval'kova N.A., Ragino Ju.I., Hudjakova A.D., Denisova D.V., Voevoda M.I. Urovni arterial'nogo davlenija i rasprostranennost' arterial'noj gipertonii v populjacii zhitelej Central'nogo regiona Sibiri v vozraste 25-45 let. *Kardiologija*. 2019; 59 (2): 32-37. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.2.10228>

04.09.2024 келіп түсті

12.11.2024 пысықтауға жіберілді

24.02.2025 қабылданды

30.06.2025 online жариялады

E. Zh. Makhanbetchin¹, A. N. Nurbakyt¹, S. R. Miraliev², M. D. Brimzhanova², T. S. Sergaliev³, Sh. D. Dzhaketayeva³

DEMOGRAPHIC AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THE PREVALENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION AMONG THE ADULT POPULATION OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN IN THE PERIOD FROM 2010 TO 2023

¹Kazakhstan Medical University «KSPH» (050060, Republic of Kazakhstan, Almaty c., Utepova str., 19a; e-mail: ksph@ksph.kz)

²Avicenna Tajik State Medical University (734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe c., Sino str, 29-31; e-mail: info@tajmedun.tj)

³Astana medical university NC JSC (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Beybitshilik str., 49a; e-mail: mail@amu.kz)

*Yeldos Zhanzakovich Makhanbetchin – Kazakhstan Medical University «KSPH»; 100004, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Karbysheva str., 5/6; e-mail: eldosic@mail.ru

Introduction. The article presents a retrospective analysis conducted over the period from 2010 to 2023 among the able-bodied adult population of the Republic of Kazakhstan registered for arterial hypertension. The study examined the frequency and dynamics of this disease, its prevalence among men and women, as well as comparative data between urban and rural residents with the identification of characteristic features.

Aim. To characterize the factors that increase the incidence of blood pressure among people of working age in the Republic of Kazakhstan.

Materials and methods. The research material is a database of people of working age who are registered for hypertension at the Republican Center for Electronic Health of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan for 2010-2023. The research method was statistical processing using Microsoft Excel and analyzed using the statistical program SPSS.

Results and discussion. In the territory of the Republic of Kazakhstan, all registered cases of high blood pressure among the adult population were analyzed. Statistical studies have been conducted taking into account gender and age characteristics and the place of residence of patients. During the analysis of the prevalence of this disease among urban and rural residents, it was found that it is more common among the adult population in cities.

Conclusions. The main reasons why blood pressure is more common among urban residents of working age are the following factors: high stress levels among the urban population compared with the rural population. Arterial hypertension

is indeed more common among the able-bodied urban population than in rural areas. Thus, the development of arterial hypertension is influenced by a combination of many factors that are more often inherent in the urban environment.

Key words: population; demography; adults; urban dwellers; arterial hypertension; morbidity

Е. Ж. Маханбетчин^{1}, А. Н. Нурбакыт¹, С. Р. Миралиев², М. Д. Бримжанова¹, Т. С. Сергалиев³, Ш. Д. Джакетаева³*

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН В 2010-2023 ГГ.

¹Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ» (050060, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Утепова, 19а; e-mail: ksph@ksph.kz)

²Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино (734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Сино, 29-31; e-mail: info@tajmedun.tj)

³НАО «Медицинский университет Астана» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, Бейбітшілік, 49а; e-mail: mail@amu.kz)

***Елдос Жанзакович Маханбетчин** – Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»; 100004, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Карбышева, 5/6; e-mail: eldosic@mail.ru

Введение. В статье представлены результаты ретроспективного анализа, проведенного за период с 2010 по 2023 гг. среди трудоспособного взрослого населения Республики Казахстан, состоящего на учете по артериальной гипертензии. Рассмотрены частота распространения и динамика заболевания, его распространенность среди мужчин и женщин, также изучены данные городского и сельского населения с выявлением характерных особенностей.

Цель. Охарактеризовать факторы, повышающие частоту распространения артериального давления среди лиц трудоспособного возраста Республики Казахстан.

Материалы и методы. Материалом исследования явилась база данных лиц трудоспособного возраста, состоящих на учете по артериальной гипертензии в Республиканском центре электронного здравоохранения Министерство здравоохранения Республики Казахстан в 2010-2023 гг. Методом исследования послужила статистическая обработка с помощью Microsoft Excel и анализировалась с помощью статистической программы SPSS.

Результаты и обсуждение. Были проанализированы все зарегистрированные случаи повышенного артериального давления среди взрослого населения. Проведены статистические исследования с учетом половозрастных характеристик и места проживания пациентов. В ходе анализа распространенности артериальной гипертензии среди городских и сельских жителей было установлено, что эта патология чаще встречается среди городского взрослого населения. Одной из основных причин более высокой распространенности среди горожан является то, что большинство профилактических и диагностических мероприятий преимущественно осуществляется в городских условиях.

Выводы. Основными причинами, по которым артериальная гипертензия чаще встречается среди городских жителей трудоспособного возраста, можно выделить следующие факторы: высокий уровень стресса среди городского населения по сравнению с сельским населением. Артериальная гипертензия чаще встречается среди трудоспособного городского населения по сравнению с сельским. Существует несколько факторов, объясняющих это явление: стресс и психоэмоциональные нагрузки, неправильное питание, низкая физическая активность, экологические факторы, доступ к медицинскому обслуживанию, социально-экономические факторы.

Ключевые слова: население; демография; взрослые люди; горожане; артериальная гипертензия; заболеваемость

С. Н. Кулбаева¹, А. Р. Жумадилова¹, Г. У. Акбердиева¹, А. А. Сагиндикова², И. С. Саркулова^{3*},
А. К. Коптаева¹

ҰРЫҚТЫҢ ТУА БІТКЕН ДАМУ АҚАУЛАРЫНЫҢ ҚАЛЫПТАСУЫНА ӘСЕР ЕТЕТІН ФАКТОРЛАР

¹Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы (160019, Қазақстан Республикасы, ОҚО, Шымкент қ., Әл-Фараби алаңы 1; e-mail: info@skma.kz)

²Маммологиялық орталық «DiVera» (160019, Қазақстан Республикасы, Шымкент қ., Байтерекова 51/1; e-mail: aidaiskan@mail.ru)

³«Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті» мекемесі (160019, Қазақстан Республикасы, Шымкент қ., А. Байтұрсынова 7/7; e-mail: shymkentcampus@ayu.edu.kz)

*Ирода Сабиржановна Саркулова – Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент кампусы; 160019, Қазақстан Республикасы, Шымкент қ., А. Байтұрсынова 7/7; e-mail: e-mail:iroda_8822@mail.ru

Кіріспе. Ұрықтың туа біткен даму ақаулары барлық жерде кездесетін көптеген қауіп факторларының таралуы, стресстік жағдайлардың көбеюі, жүкті әйелдердің дәрі-дәрмектерді бақылаусыз қабылдауы, жаман әдеттер мен жұқпалы аурулардың халық арасында кеңінен таралуы жағдайына байланысты денсаулық сақтаудың өзекті мәселелерінің бірі болып табылады.

Зерттеудің мақсаты. Ұрықтың туа біткен ақауларының пайда болуына әсер ететін факторларды зерттеу.

Материалдар және әдістер. Біздің тарапымыздан зерттеу барысында жүктілік кезінде амбулаториялық деңгейде ультрадыбыстық зерттеуден өткен 697 әйелдің деректері талданды.

Зерттеуге алынған 697 әйелдің деректерін талдадық, ұрықтағы туа біткен даму ақауларының белгілеріне байланысты әйелдер екі топқа бөлінді: негізгі топқа жүктілік кезінде немесе ерте постнатальды кезеңде нәрестесінде дамудың туа біткен ақаулары көрініс берген 466 әйел, ал бақылау тобына балаларында туа біткен даму ақауларының белгілері не жүктілік уақытында, не ерте неонатальды кезеңде көрініс бермеген 231 әйел алынды.

Нәтижелер. Алынған нәтижелерге сәйкес, ұрықтағы туа біткен даму ақауларын ең ерте анықтау мерзімі – 24,7±0,9 жүктілік аптасына сәйкес келген және ол ұрықта бірлескен ақаулар мен ОЖЖ ақаулары болған жағдайда байқалған. Осы туа пайда болған даму ақауларының түрлерінде олардың белгілерін анықтаудың ең ерте мерзімі 11,5 апта болды, бұл бүкіл зерттелген топ үшін минимумға сәйкес келді. Одан кейінгі орында зәр шығару жүйесінің туа біткен ақаулары – 26,3±1,7 аптада, ас қорыту жүйесінің ақаулары – 27,1±2,0 аптада және жүрек пен ірі қан тамырларының ақаулары – 27,7±1,0 жүктілік аптасында анықталды. Сүйек-бұлшықет жүйесінің ақаулары 28,1±1,9 аптада кездеседі және ең кеш хромосомалық аномалия белгілері 29,4±3,2 жүктілік аптасында анықталады.

Қорытынды. Осылайша, жүктілікті әрі қарай жүргізуде, ауыр даму ақаулары анықталған гестациялық жас шешуші маңызға ие болып табылатындығы анықталды.

Кілт сөздер: фактор; даму ақаулары; нәресте өлімі; ультра дыбысты зерттеу; жүктілік; қабылдау; ұрық; денсаулық

КІРІСПЕ

Ұрықтың туа пайда болған даму ақаулары перинатальды және нәресте өлімі себептерінің ішінде тұрақты түрде жетекші орынды алып келуде [1]. Көптеген қауіп факторларының: стресстік жағдайлардың көбеюі, жүктілердің бақылаусыз дәрі-дәрмектер қабылдауы, зиянды әдеттердің және жұқпалы аурулардың тұрғындар арасында кең таралуын қоса алғанда Ұрықтың Туа пайда болған даму ақаулары денсаулық сақтаудың өзекті мәселелерінің бірі болып табылады [2]. Бүгінгі күнде ұрықтың туа пайда болған даму ақауларын алдын ала болжау және оның алдын алуға бағытталған бағдарламалар өте үлкен маңызға ие, себебі, ұрықтың туа пайда болған даму ақаула-

рын ерте анықтау және оған әсер ететін зақымдаушы ықпалдарды болжай алу осы патологиямен туылатын балалардың санын азайтып, жаңа туған сәбилердегі ауруларды және өлімді азайтуға әсер етеді [2, 3].

Соңғы он жылдықта дамудың туа біткен ақауларының саны айтарлықтай ұлғайды, ал жаңа туған нәрестелер мен жас балалардың аурушандығы мен өлімінің құрылымындағы тұқым қуалайтын және туа біткен патологияның үлес салмағы өсуде. Әр түрлі зерттеушілердің пікірінше, дамудың тума ақаулары бар балалардың туылу жиілігі 4-6% құрайды, ал бұл патологияның нәресте өлімінің құрылымына қосқан үлесі 35-40% дейін [4, 5].

Ұрықтың даму ақауларының пайда болу механизмі әртүрлі және олар әлі жеткілікті зерттелмеген.

Тератогендік факторлар эмбрионға тікелей және жанама түрде, аналық метаболизмге ықпал ете отырып та, әсер етуі мүмкін [5]. Иондаушы сәулеленудің, дәрі-дәрмектердің, жаман әдеттер мен инфекциялардың, жеткіліксіз тамақтанудың тератогендік әсері дәлелденген [6, 7]. Туа біткен ақаулардың пайда болуында ұрыққа механикалық әсер етуді де (жатырдың дұрыс емес құрылымы, жатыр ісіктері, егіздердің бір-біріне қысымы және т.б.) себеп ретінде қарастыруға болады. Ал тұқым қуалайтын дамудың туа біткен ақаулары ұрықтық дисморфизм немесе хромосомдық және геномдық мутациялармен көрініс беретін хромосомалық аурулар болған жағдайда да пайда болады [8]. Сонымен бірге, ұрықтың туа біткен даму ақауларының қалыптасуына әсер ететін маңызды ықпалдарға: қолайсыз акушерлік анамнез, жүктіліктің патологиялық ағымы, экстрагени тальды патологияның болуы, жатыр ішілік инфекцияны да жатқызуға болады.

Туа біткен даму ақаулары кезіндегі қолайсыз нәтижелердің жоғары пайызын, ұзақ және күрделі емдеуді, туа біткен және тұқым қуалайтын аурулардан зардап шегетін мүгедек балаларға қажетті медициналық-педагогикалық ақауларды түзету және әлеуметтік көмек айтарлықтай экономикалық шығындарды қажет ететіндігін ескерер болсақ, негізгі күш-жігер туа біткен ақаулары бар балалардың туылуын болдырмауға бағытталуы керек екені анық [9, 10].

Зерттеудің мақсаты – ұрықтың туа біткен ақауларының пайда болуына әсер ететін факторларды зерттеу.

МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ӘДІСТЕР

Біз зерттеу барысында жүктілік кезінде амбулаторлық деңгейде ультрадыбыстық зерттеуден өткен 697 әйелдің деректерін талдадық. Зерттеуімізде әйелдердің орташа жас аралығы 27,94±4,82 ні құрады, яғни зерттеуге 20-40 жас аралығындағы әйелдер қатысты. Олардың гестациялық жасы соңғы менструалдық циклға негізделіп алынды. Қатысушылар зерттеудің мақсатымен алдын ала танысты және деректерді жинаудан бұрын келісімі алынды. Зерттеуге тек келісім берген әйелдер ғана енгізілді.

Біздің тарапымыздан зерттеу барысында жүктілік кезінде амбулаториялық деңгейде ультрадыбыстық зерттеуден өткен 697 әйелдің деректері талданды. Олар ұрықта дамудың туа пайда болған ақауларының белгілері болуы бойынша екі топқа бөлінді: негізгі топқа жүкті кезінде немесе жаңа туған нәрестенің ерте постнатальды кезеңінде ұрықтың Туа біткен даму ақаулары анықталған 466 әйел алынған болса, бақылау тобына ұрықта дамудың туа пайда болған ақауларының белгілері жүктілік кезінде де, ерте неонатальды кезеңде де көрініс бермеген 231 әйел кірді (1 кесте).

НӘТИЖЕЛЕР

Жоғарыдағы нәтижелер бойынша жалпы әйелдер саны 697 болып соның ішінде 466 әйел негізгі топ, 231 топ бақылау тобы болып зерттелді. Зерттеу барысында бақылау тобындағы 231 әйелде ешқандай тума ақаулар кездеспеді. Әрі қарай тума ақаулар анықталған 466 әйелге зерттеу жүргізілді. Келесі біз негізгі топтағы бар-

лық әйелдердегі ұрықтың туа біткен даму ақауларының анатомиялық орналасу бойынша таралуын зерттедік (2 кесте.) Ұрықтың туа біткен даму кемістігінің кездесуі бойынша негізгі топтағы әйелдердің УДЗ нәтижелерін талдадық. Кестеде көрініп тұрғандай тума ақаулардан ең жиі 81 (17,2%) кездеседі, екінші болып анэнцефалия 38 (8,1%)-ды құрады, үшінші орынды жұлын жарығы 11 (2,4%)-ды құрады. Ең соңғы орында сүйек-бұлшық ет ақаулары 4 (1%) кездесті.

Әрі қарай ұрықтың туа біткен даму ақауларының орналасуына байланысты кездесетін апталарын анықтадық. Барлық аномалиялар ішінде ең жоғары көрсеткіш көптеген тума ақаулар 282 әйелде 11,5-37,5 аптада жиі кездессе, екінші орында орталық жүйке жүйесінің аномалиялары болып жалпы 140 әйелде 11,5-34 апта аралағанда жиі кездескен. Үшінші орында хромосомды аномалиялар болып 23 әйелде анықталған және де 19,5-39 апталар арасында жиі кездескен. Сонымен бірге асқорыту жүйесінің ақауларын, несеп-жыныс жүйелерінің ақауларын, жүрек-тамыр жүйесінің ақауларыны аптасына байланысты кездесу жиілігін анықтадық. Алған статистикалық деректеріміз 3-кестеде көрсетілген.

Алынған нәтижелерге сәйкес, ұрықтағы туа біткен даму ақауларын ең ерте анықтау мерзімі – 24,7±0,9 жүктілік аптасына сәйкес келген және ол ұрықта бірлескен ақаулар мен ОЖЖ ақаулары болған жағдайда байқалған. Осы туа пайда болған даму ақауларының түрлерінде олардың белгілерін анықтаудың ең ерте мерзімі 11,5 апта болды, бұл бүкіл зерттелген топ үшін минимумға сәйкес келді. Одан кейінгі орында зәр шығару жүйесінің туа біткен ақаулары – 26,3±1,7 аптада, ас қорыту жүйесінің ақаулары – 27,1±2,0 аптада және жүрек пен ірі қан тамырларының ақаулары – 27,7±1,0 жүктілік аптасында анықталды. Сүйек- бұлшықет жүйесінің ақаулары 28,1±1,9 аптада кездеседі және ең кеш хромосомалық аномалия белгілері 29,4±3,2 жүктілік аптасында анықталады.

ТАЛҚЫЛАУ

Қазіргі заманауи көзқарастар туа біткен даму ақауларының пайда болуына қауіп факторларының ықпалы бар екендігін мойындағанмен, олардың ауру патогенезінде қаншалықты маңызды әсерге ие екендігі әлі анықталмаған, яғни туа пайда болған даму ақауларының негізгі себебін түсіндіріп беретін бәріне ортақ бір теория жоқ. Бірақ, филогенездік, онтогенездік, вирустық теориялар және олардың келіп шығуы бойынша деректер бар. Ұрықтағы аномалияларды пренетальды кезеңде ерте анықтау-болашақ ата-аналарды қосымша визуальды және генетикалық тексерістен өткізу арқылы жүктілікті жүргізудің барынша қолайлы және дұрыс тәсілін таңдай алуға мүмкіндік береді. Ал біз зерттеуімізде жүктілік кезінде аномалияларды УДЗ арқылы анықтай алу жиілігін зерттедік. Әрі қарай ұрықтың туа біткен даму ақауларының орналасуына байланысты жиі кездесетін апталарын анықтадық. Барлық аномалиялар ішінде ең жоғары көрсеткіш көптеген тума ақаулар 282 әйелде 11,5-37,5 аптада жиі кездессе, екінші орында орталық жүйке жүйесінің аномалиялары болып,

Экология и гигиена

1 кесте – Жүкті әйелдерді бақылау тобына қарай бөлу

Нәтижелік белгілер	Қатысушылардың саны	Құрылымдық жиынтықтағы үлес салмағы (%)
Ұрықтың туа біткен даму ақауы бар	466	67,0
Ұрықтың туа біткен даму ақауы жоқ	231	33,0
Барлығы	697	100,0

2 кесте – Ұрықтың туа біткен даму ақауларының анатомиялық орналасу бойынша таралуын (жалпы қатысушылар саны – 466)

Ұрықтың туа біткен даму ақауларының анатомиялық орналасуы	Қатысушылар саны (адам)	Үлес салмағы (%)
ОЖЖ:	140	30
Гидроцефалия	81	17,2
Анэнцефалия	38	8,1
Жұлын жарығы	11	2,4
Менингоэнцефалоцелле	8	1,7
Голопрозэнцефалия	2	0,5
Туа біткен зәр шығару жүйесінің даму ақаулары	4	1
Туа біткен сүйек-буын жүйесінің даму ақаулары (ахондроплазия)	4	1
Бірлескен туа біткен даму ақаулары	282	60,5
Хромосомалық аномалиялар	23	5
Туа біткен ас қорыту жүйесінің даму ақаулары	7	1,5
Туа біткен жүрек-қан тамыр жүйесінің даму ақаулары	6	1,3

3 кесте – Анатомиялық орналасу бойынша ұрықтың туа біткен даму ақауларының жүктілік аптасына байланысты анықталған уақыттары

Ұрықтың туа біткен даму ақауларының орналасуы	Жағдайлар саны (n)	Ұрықтың туа біткен даму ақауларының анықталған уақыттары, жүктілік аптасына байланысты*		
		min	max	M±m
Жүрек және ірі қан тамырлар	6	14,5	39,5	27,7±1,0
Орталық жүйке жүйесі	140	11,5	34	24,7±0,9
Зәр шығару жүйесі	4	12,5	37,5	26,3±1,7
Ас қорыту жүйесі	7	17	33,5	27,1±2,0
Хромосомалық аномалиялар	23	19,5	39	29,4±3,2
Сүйек-бұлшықет жүйесі	4	22,5	32,5	28,1±1,9
Бірлескен туа біткен даму ақаулары	282	11,5	37,5	24,7±0,9

жалпы 140 әйелде 11,5-34 апта аралағанда жиі кездескен. Үшінші орынды хромосомалық аномалиялар алады. Олар 23 әйелде анықталып 19,5-39 апталар арасында көбірек кездескен. Сонымен бірге асқорыту жүйесінің ақауларын, несеп-жыныс жүйелерінің ақауларын, жүрек-тамыр жүйесінің ақауларын жүктілік аптасына байланысты кездесу жиілігін анықтадық. Зерттеу нәтижелері ультрадыбыстық зерттеулердің жүкті әйелдер үшін қаншалықты маңызды екенін көрсетті.

Ультрадыбысты зерттеуді жүктіліктің ерте апталарында дұрыс жасау арқылы тума ақауларды ертерек анықтап, әрі қарай олардың таралуының алдын алуға, туа біткен даму ақауы бар нәрестелердің дүниеге келуін азайтуымызға болады [11, 12]. Әдеттегі клиникалық жағдайларда, таңдалмаған популяциясы бар аудандық ауруханаларда хромосомалық даму ақауларының жартысы әдеттегі

ультрадыбыстық зерттеу арқылы анықталады. Ол үшін зерттеулердің сапасын жақсарту керек. Пренатальдық кезеңде хромосомалық ақаулардың анықталуы, туа біткен даму ақауларын анықтауға қарағанда жиірек кездеседі [13, 14]. Ультрадыбыстық зерттеу тума аномалияларды скринингтеу, анықтау және бақылауда маңызды рөл атқарады. Бұл қауіпсіз, қолжетімді, экономикалық жағынан да тиімді зерттеу әдісі, әр жүкті әйелге, әсіресе жүктілігі жоғары қауіппен байланысты болған жағдайда міндетті түрде ұсынылуы тиіс [15].

ҚОРЫТЫНДЫ

Осылайша, ауыр даму ақауы анықталатын гестациялық жас жүктілікті әрі қарай жүргізу үшін шешуші маңызға ие. Жүктілікті ерте кезеңінде ұзу, осы патологиямен туылатын балалардың санын азайтып, жаңа туған сәбилердегі ауруларды және өлім-жітімді азайтуға әсер етеді. Қорытындылай келе, ерте пренатальды кезеңде анықталған туа біткен даму ақаулары жүктілікті үзудің тікелей шарты болып табылады.

Авторлардың үлестері:

С. К. Кулбаева, А.Р. Жумадилова, Р. Т. Тлеужан, Г. У. Акбердиева, Р. К. Джунусова, Б. Т. Салимбаева, И. С. Саркулова – концепцияға қосқан үлесі.

С. К. Кулбаева, А. Р. Жумадилова, И. С. Саркулова, Г. У. Акбердиева – ғылыми дизайн.

С. К. Кулбаева, А. Р. Жумадилова, Г. У. Акбердиева, А. А. Сагиндиқова, А. К. Коптаева, И. С. Саркулова – мәлімделген ғылыми зерттеулерді жүзеге асыру.

С. К. Кулбаева, А. Р. Жумадилова, И. С. Саркулова – мәлімделген ғылыми зерттеулердің интерпретациясы.

С. К. Кулбаева, А. Р. Жумадилова, Г. У. Акбердиева, А. А. Сагиндиқова, А. К. Коптаева И. С. Саркулова – ғылыми мақаланың құрылуы.

Қаржыландыру:

Авторлар зерттеуді қаржыландыру туралы мәлімдемейді.

Мүдделер қақтығысы:

Авторлар мүдделерқақтығысы жоқ деп мәлімдемейді.

Зерттеудің ашықтығы:

Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

ӘДЕБИЕТ

1. Джаманкулова Ф.С., Мусуралиев М.С., Сорокин А.А. Оценка факторов риска у беременных женщин и прогнозирование развития врожденных пороков плода. *Казанский медицинский журнал*. 2018; 99 (5): 748-753.
2. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (2): 126-133. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i2.1713>
3. Mahdi S.A., Kareem T.F., Abdullah D.F. Preterm detection of congenital anomalies by ultrasound and

correlation with possible associated risk factors. *Congenital anomalies*. 2022; 3: 4. <https://doi.org/10.36740/WLek202201221>

4. Tuchtan L., Lesieur E., Bartoli C., Delteil C., Sarda-Quarello L., Torrents J., Sigaudy S., Piercecchi M.D., Gorincour G. Diagnosis of congenital abnormalities with post-mortem ultrasound in perinatal death. *Diagn. Interv. Imaging*. 2018; 99 (3): 143-49. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.11.005>

5. Zile-Velika I. Prenatal ultrasound screening and congenital anomalies at birth by region: Pattern and distribution in Latvia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2023; 20: 100242. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2023.100242>

6. Edwards L., Hui L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2018; 23 (2): 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.11.005>

7. Erős F.R., Beke A. Effectiveness of prenatal ultrasound in fetal and neonatal malformations and examination of difficulty and uncertainty factors. *Orvosi Hetilap*. 2017; 158 (45): 1794-1801.

8. Moges N., Anley D.T., Zemene M.A., Adella G.A., Solomon Y., Bantie B., Fenta Felek S., Dejenie T.A., Bayih W.A., Chanie E.S., Getaneh F.B., Kassaw A., Mengist Dessie A. Congenital anomalies and risk factors in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr. Open*. 2023; 7 (1): e002022. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002022>

9. Shetty N., Mantri S., Agarwal S., Potdukhe A., Wanjari M.B., Taksande A.B., Yelne S. Unraveling the Challenges: A Critical Review of Congenital Malformations in Low Socioeconomic Strata of Developing Countries. *Cureus*. 2023; 15 (7): e41800. <https://doi.org/10.7759/cureus.41800>

10. Ortinau C.M., Mangin-Heimos K., Moen J., Alexopoulos D., Inder T.E., Gholipour A., Smyser C.D., Prenatal to postnatal trajectory of brain growth in complex congenital heart disease. *NeuroImage: clinical*. 2018; 20: 913-922. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0003177>

11. Greenwell A.A., Deng M.X., Ross Sh., Weixler V., Vervoort D. Socioeconomic Status and Access to Care for Pediatric and Adult Congenital Heart Disease in Universal Health Coverage Models. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2024; 11 (8): 250. <https://doi.org/10.3390/jcdd11080250>

12. Bhide P., Kar A. A national estimate of the birth prevalence of congenital anomalies in India: systematic review and meta-analysis. *BMC pediatrics*. 2018; 18: 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1149-0>

13. Ajao A.E., Adeoye I.A. Prevalence, risk factors and outcome of congenital anomalies among neonatal admissions in OGBOMOSO, Nigeria. *BMC pediatrics*. 2019; 19: 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1471-1>

14. Prashar N., Gupta S., Thakur R., Sharma P., Sharma G. A study of incidence of congenital anomalies in newborn: a hospital based study. *Int. J. Res. Med. Sci*. 2016; 4 (6): 2050-2053. <http://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20161758>

15. Aloui M., Nasri K., Jemaa N. B., Hamida A. B., Mas-moudi A., Gaïgi S. S., Marrakchi R. Congenital anomalies

in Tunisia: Frequency and risk factors. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2017; 46 (8): 651-655. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.05.006>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Dzhamankulova F.S., Musuraliev M.S., Sorokin A.A. Ocenka faktorov riska u beremennyh zhenshin i prognozirovanie razvitiya vrozhdenykh porokov ploda. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2018; 99 (5): 748-753.

2. Saperova E.V., Vahlova I.V. Vrozhdennye poroki serdca u detej: rasprostranennost', faktory riska, smertnost'. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2017; 16 (2): 126-133. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i2.1713>

3. Mahdi S.A., Kareem T.F., Abdullah D.F. Preterm detection of congenital anomalies by ultrasound and correlation with possible associated risk factors. *Congenital anomalies*. 2022; 3: 4. <https://doi.org/10.36740/WLek202201221>

4. Tuchtan L., Lesieur E., Bartoli C., Delteil C., Sarda-Quarello L., Torrents J., Sigaudy S., Piercecchi M.D., Gorincour G. Diagnosis of congenital abnormalities with post-mortem ultrasound in perinatal death. *Diagn. Interv. Imaging*. 2018; 99 (3): 143-49. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.11.005>

5. Zile-Velika I. Prenatal ultrasound screening and congenital anomalies at birth by region: Pattern and distribution in Latvia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2023; 20: 100242. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2023.100242>

6. Edwards L., Hui L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2018; 23 (2): 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.11.005>

7. Erős F.R., Beke A. Effectiveness of prenatal ultrasound in fetal and neonatal malformations and examination of difficulty and uncertainty factors. *Orvosi. Hetilap*. 2017; 158 (45): 1794-1801.

8. Moges N., Anley D.T., Zemene M.A., Adella G.A., Solomon Y., Bantie B., Fenta Felek S., Dejenie T.A., Bayih W.A., Chanie E.S., Getaneh F.B., Kassaw A., Mengist Dessie A. Congenital anomalies and risk factors in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr*.

Open. 2023; 7 (1): e002022. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002022>

9. Shetty N., Mantri S., Agarwal S., Potdukhe A., Wanjari M.B., Taksande A.B., Yelne S. Unraveling the Challenges: A Critical Review of Congenital Malformations in Low Socioeconomic Strata of Developing Countries. *Cureus*. 2023; 15 (7): e41800. <https://doi.org/10.7759/cureus.418007>

10. Ortinau C.M., Mangin-Heimos K., Moen J., Alexopoulos D., Inder T.E., Gholipour A., Smyser C.D., Prenatal to postnatal trajectory of brain growth in complex congenital heart disease. *NeuroImage: clinical*. 2018; 20: 913-922. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0003177>

11. Greenwell A.A., Deng M.X., Ross Sh., Weixler V., Vervoort D. Socioeconomic Status and Access to Care for Pediatric and Adult Congenital Heart Disease in Universal Health Coverage Models. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2024; 11 (8): 250. <https://doi.org/10.3390/jcdd11080250>

12. Bhide P., Kar A. A national estimate of the birth prevalence of congenital anomalies in India: systematic review and meta-analysis. *BMC pediatrics*. 2018; 18: 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1149-0>

13. Ajao A.E., Adeoye I.A. Prevalence, risk factors and outcome of congenital anomalies among neonatal admissions in OGBOMOSO, Nigeria. *BMC pediatrics*. 2019; 19: 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1471-1>

14. Prashar N., Gupta S., Thakur R., Sharma P., Sharma G. A study of incidence of congenital anomalies in newborn: a hospital based study. *Int. J. Res. Med. Sci*. 2016; 4 (6): 2050-2053. <http://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20161758>

15. Aloui M., Nasri K., Jemaa N. B., Hamida A. B., Mas-moudi A., Gaïgi S. S., Marrakchi R. Congenital anomalies in Tunisia: Frequency and risk factors. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2017; 46 (8): 651-655. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.05.006>

14.12.2024 келіп түсті

12.01.2025 пысықтауға жіберілді

04.03.2025 қабылданды

30.06.2025 online жариялады

S. N. Kulbaeva¹, A. R. Zhumadilova¹, G. U. Akberdiyeva¹, A. A. Sagindikova², I. S. Sarkulova^{3*}, A. K. Koptaeva¹

STUDY OF THE FACTORS INFLUENCING THE PROBABILITY OF THE FORMATION OF A CONGENITAL MALFORMATION OF THE FETUS

¹South Kazakhstan Medical Academy JSC (160019, Republic of Kazakhstan, South Kazakhstan region, Shymkent, Al-Farabi Square 1; e-mail: info@skma.kz)

²DiVera Breast center (160019, Shymkent, Republic of Kazakhstan, Baiterekova str., 51/1; e-mail: aidaiskan@mail.ru)

³International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yasawi (160019, Shymkent, Republic of Kazakhstan, A. Baitursynova str., 7/7; e-mail: shymkentcampus@ayu.edu.kz)

*Iroda Sabirzhanovna Sarkulova – International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yasawi, Shymkent Campus (160019, Shymkent, Republic of Kazakhstan, A. Baitursynova str., 7/7; e-mail: iroda_8822@mail.ru)

Introduction. Congenital fetal developmental anomalies are one of the pressing issues in healthcare due to the prevalence of numerous risk factors, the increase in stressful situations, the uncontrolled intake of medications by

pregnant women, as well as the widespread occurrence of bad habits and infectious diseases among the population.

Aim. To study the factors influencing the occurrence of congenital fetal anomalies.

Materials and methods. During the study, we analyzed data from 697 women who underwent outpatient ultrasound examination during pregnancy. We analyzed the data of 697 women, who were divided into two groups based on the presence of signs of congenital fetal developmental anomalies. The main group included 466 women whose newborns exhibited congenital developmental anomalies either during pregnancy or in the early postnatal period, while the control group consisted of 231 women whose children showed no signs of congenital developmental anomalies either during pregnancy or in the early neonatal period.

Results. According to the obtained results, the earliest detection period for congenital fetal anomalies was 24.7 ± 0.9 weeks of pregnancy, which was observed in cases of combined anomalies and central nervous system defects. The earliest detection period for these congenital anomalies was 11.5 weeks, which was the minimum for the entire studied group. Next in order of detection were congenital anomalies of the urinary system at 26.3 ± 1.7 weeks, digestive system anomalies at 27.1 ± 2.0 weeks, and heart and major blood vessel anomalies at 27.7 ± 1.0 weeks of pregnancy. Musculoskeletal system anomalies were detected at 28.1 ± 1.9 weeks, while chromosomal anomaly signs were identified the latest at 29.4 ± 3.2 weeks of pregnancy.

Conclusion. Thus, the gestational age at which severe developmental anomalies are detected plays a crucial role in further pregnancy management.

Key words: factor, developmental anomalies, infant mortality, ultrasound examination, pregnancy, intake, fetus, health.

С. Н. Кулбаева¹, А. Р. Жумадилова¹, Г. У. Акбердиева¹, А. А. Сагиндикова³, И. С. Саркулова^{3*}, А. К. Коптаева¹

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ВЕРОЯТНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА РАЗВИТИЯ ПЛОДА

¹АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» (160019, Республика Казахстан, ЮКО, г. Шымкент, площадь Аль-Фараби 1; e-mail: info@skma.kz)

²Маммологический центр «DiVera» (160019, Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Байтерекова 51/1; e-mail: aidaiskan@mail.ru)

³Международный казахско-турецкий университет им. Ходжи Ахмеда Ясави (160019, Республика Казахстан, г. Шымкент, А. Байтурсынова 7/7; e-mail: shymkentcampus@ayu.edu.kz)

*Ирода Сабиржановна Саркулова – Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Шымкентский кампус, (160019, Республика Казахстан, г. Шымкент, А. Байтурсынова 7/7; e-mail: iroda_8822@mail.ru)

Введение. Врожденные пороки развития плода являются одной из актуальных проблем здравоохранения в связи с распространением многочисленных факторов риска, увеличением стрессовых ситуаций, бесконтрольным приемом лекарственных препаратов беременными женщинами, а также широким распространением вредных привычек и инфекционных заболеваний среди населения.

Цель. Изучение факторов, влияющих на возникновение врожденных пороков развития плода.

Материалы и методы. В ходе исследования нами были проанализированы данные 697 женщин, прошедших амбулаторное ультразвуковое исследование во время беременности. Проанализировали данные 697 женщин, которых в зависимости от наличия признаков врожденных пороков развития плода разделили на две группы. В основную группу вошли 466 женщин, у которых во время беременности или в ранний постнатальный период были выявлены врожденные пороки развития новорожденного. В контрольную группу вошли 231 женщина, у детей которых признаки врожденных пороков развития не проявились ни во время беременности, ни в ранний неонатальный период.

Результаты. Самый ранний срок выявления врожденных пороков развития плода составил $24,7 \pm 0,9$ нед. беременности, что наблюдалось при наличии сочетанных пороков и пороков центральной нервной системы. Минимальный срок выявления этих врожденных пороков развития для всей исследуемой группы составил 11,5 нед. Далее по частоте выявления следовали врожденные пороки мочевыделительной системы – $26,3 \pm 1,7$ нед., пороки пищеварительной системы – $27,1 \pm 2,0$ нед., anomalies сердца и крупных сосудов – $27,7 \pm 1,0$ нед. беременности. Пороки костно-мышечной системы выявлялись на сроке $28,1 \pm 1,9$ нед., а признаки хромосомных аномалий обнаруживались позже всех – на сроке $29,4 \pm 3,2$ нед. беременности.

Выводы. При дальнейшем ведении беременности гестационный возраст, на котором были выявлены тяжелые врожденные пороки развития, имеет решающее значение.

Ключевые слова: фактор; пороки развития; младенческая смертность; ультразвуковое исследование; беременность; прием; плод; здоровье

ӘРТҮРЛІ ДӘРЕЖЕДЕГІ КОРОНОВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯДАН ӨТКЕН СТУДЕНТТЕРДЕГІ МИДЫҢ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЯЛЫҚ ӨЗГЕРІСТЕРІ

¹Физиология кафедрасы, «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Физиология және фундаментальды медициналық пәндер кафедрасы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті (161200, Қазақстан Республикасы, Туркестан қ., Б. Саттарханова к-сі, 29; e-mail: info@ayu.edu.kz)

***Бибігүл Төлегенқызы Чергизова** – Физиология кафедрасы, «Қарағанды Медицина университеті» КЕАҚ; Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: Chergizova@qmu.kz

Кіріспе. 2020 жылы әлемдік пандемияның дамуына әкелген жаңа коронавирустық инфекция (COVID-19) пневмония мен көптеген органдардың жеткіліксіздігінің даму қаупімен ғана емес, сонымен қатар орталық жүйке жүйесінің (ОЖЖ) көріністерімен де сипатталады. Мақаланың өзектілігі зерттеулердің жеткіліксіздігіне және мидағы қан айналымы жүйесінің зақымдануының жоғары жиілігіне байланысты.

Зерттеудің мақсаты. Ковидтен кейінгі кезеңдегі электроэнцефалография көрсеткіштерін зерттеу, аурудың ауырлығына байланысты студенттердің ми тамырларының реакциясы.

Материалдар және әдістер. Зерттеудің 1-кезеңінде «Жалпы медицина» мамандығының медицина университетінің 1-2 курс студенттерінің 48-студентов сауалнамалық динамикалық тексеру жүргізілді және коронавирустық инфекциядан кейін олардың физиологиялық жағдайын және бақылау тобы ретінде коронавируспен ауырмаған 10 студентті талдады. Зерттеуге қатысушылардың жасы 17-ден 19 жасқа дейін өзгерді, бұл жалпы топтың көрсеткіштеріне сәйкес келді. Студенттердің көпшілігі 37 (77%) отбасында, ал 23%-ы жатақханада (11 адам) тұрды, өйткені олар Қазақстанның басқа облыстарынан келген. Зерттеуге қатысушылардың еңбекке қабілеттілігіне шектеулер болған жоқ. Пәндердің көпшілігі 30 студент (62,5%) оң қолды болды.

Нәтижелер және талқылау. ЭЭГ-микрожазбаларды талдау әдістемесі бета-белсенділік диапазонындағы мидың биоэлектрлік белсенділігінің жалпы диффузиялық өзгерістері шеңберінде ғана күнделікті электроэнцефалограммада тіркелген мидың биоэлектрлік белсенділігінің өзгерістерінің спецификалық және сандық сипаттамаларын анықтауға мүмкіндік беретін ең айқын болып шықты. Ковидтің ауырлығына қарамастан, мидың нейрондық макро-желілерінің функционалды қайта құрылуы организмнің өзіне тән бейімделуін бақылауға мүмкіндік беретін динамикалық өзгерістермен сипатталды. Бірақ, ковидті бастан өткергендердің айқын формасымен салыстырғанда орташа дәрежедегі студенттердің ми белсенділігі микростаттардың ЭЭГ-нің 1-ші және 4-ші сыныптарының ұзақтығының айқын өзгеруімен сипатталды, бұл клиникалық түрде жаңа ақпаратты қабылдаудың бұзылуымен және шешім қабылдаудағы қиындықтармен көрінді.

Қорытынды. Гендерлік айырмашылықтары бар гипотоникалық типтегі ми тамырларының адаптивті реакциялары анықталды: студенттерде біз зерттелушілерге өздерінің «әлеуметтік мәртебесін» қалпына келтіруге мүмкіндік беретін «компенсаторлық» деп түсіндіруге болатын өзгерістерді анықтадық, бірақ сонымен бірге қалпына келтірудің 5-ші айының соңына қарай біртіндеп регрессияға ұшыраған бірқатар субъективті көріністерді сақтадық. Нәтижелерді денсаулық сақтау мамандары мен физиологтар қолдана алады.

Кілт сөздер: коронавирустық инфекция; электроэнце-фалография; электроэнцефалографиялық микроинелер мен жағдайлар; қалпына келтіру; ми белсенділігі; орталық жүйке жүйесі

КІРІСПЕ

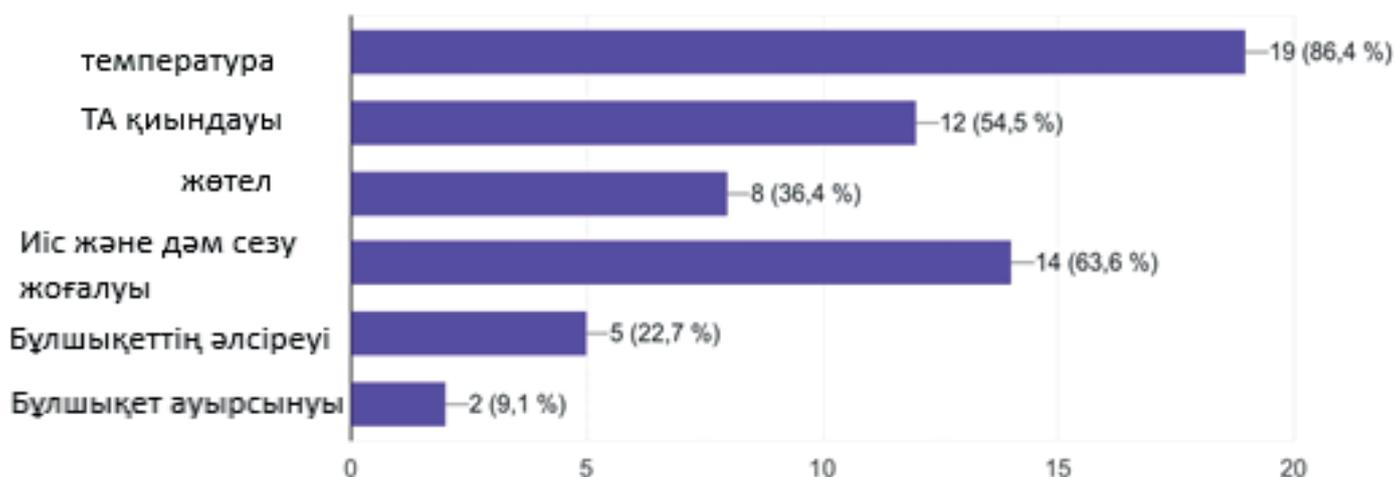
«Ковидтен кейінгі синдромы» термині медициналық терминологияда мықтап бекітілген, бірақ оның клиникалық көріністерінің көптеген аспектілері жеткілікті зерттелмеген [1]. Коронавирустар ОЖЖ-ге екі жолмен енуі мүмкін: гематогендік және нейрондық, бірақ тез залалсыздандырылады, осыған байланысты ми заты мен оның қабықтарының клиникалық маңызды зақымдануы әдетте байқалмайды [7]. COVID-19 басқа жедел ОЖЖ ауруларымен біріктірілуі мүмкін, бұл олардың ағымын

қиындатады, бұл реанимация және реанимация бөлімінде (ЖРВИ) науқастарды бақылауды қажет етуі мүмкін [3].

Сонымен қатар, COVID-19 кезіндегі неврологиялық көріністердің сипаттамалары [12] бұл инфекцияда көбінесе бас ауруы және бас айналу (жағдайлардың 13,1–16,8%), сондай-ақ аносмия және гипогевзия/агевзия (жағдайлардың 83% дейін) сияқты жалпы церебральды белгілер бар екенін көрсетеді.

Ақшулаковтың С. К., Меңлібаеваның К. К. және Махамбетовтың Е. Т. деректері бойынша [2] 2020

22 жауап



1 сурет – Зерттеу кезеңіндегі ковид белгілері

жылда Қазақстанда 100 мыңнан астам жағдай тіркелген (оның 95 мыңға жуығы сауығып кеткен, 1523 адам қайтыс болған). Деректерге сәйкес Worldmeters.info. Қазақстан жұқтырғандар саны бойынша 30-орында болды (1 млн тұрғынға шаққанда 5 586 жағдай), бұл ретте мирееет әлемде алғашқылардың бірі болып басталған Жапония, Қытай және Оңтүстік Кореядан озып кетті. Науқастар саны бойынша АҚШ сияқты елдер көш бастады (әлемдік жағдайлардың 24,9%), Бразилия, Үндістан, Ресей, және Оңтүстік Африка. Мемлекет қабылдаған шаралар, әрине, елде инфекцияның таралуын болдырмады, өйткені "қара өлім" кезінен бастап карантин жұқпалы аурудың таралуын болдырмаудың тиімді шарасы болып табылады [2, 4, 5, 8].

Зерттеудің мақсаты – әртүрлі ауырлықтағы дәрежелері COVID-19 жұқтырған студенттердің биоэлектрлік белсенділігінің (ЭЭГ) өзгерістерінің сипаты мен ауырлығын анықтау.

МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ӘДІСТЕР

Нейрофизиологиялық зерттеулер EGI-GES-300 (128 арна) жүйесі арқылы жүргізілді. Электроэнцефалограммалардың бейнелеу сипаттамасы бас терісінің бетіндегі электроэнцефалографиялық сигналдың спектрліктығыздығын зерттеу әдісіне негізделген, ал сигналдың динамикалық сипаттамалары Д. Леммон және Т. Кенинг әдісі арқылы электроэнцефалографиялық микростаттарды бекіту арқылы зерттелген [9].

Электроэнцефалографиялық жазбасын «Нейрон-Спектр» электроэнцефалографы желісіне қосылу үшін модульмен жабдықталған басқару компьютерімен жүргізді. ЭЭГ тіркеу өткізгіш паста көмегімен бас терісіне бекітілген көпір тәрізді электродтарымен жүргізілді. Зерттеудің 1-кезеңінде «Жалпы медицина» мамандығының медицина университетінің 1-2 курс студенттерінің 48 студентке сауалнамалық динамикалық тексеру жүргізілді және коронавирустық инфекциядан

кейін олардың физиологиялық жағдайын және бақылау тобы ретінде коронавируспен ауырмаған 10 студентті талдады. Зерттеуге қатысушылардың жасы 17-ден 19 жас аралығында, орташа жасы 18,37 + 0,44 жасты құрады, бұл жалпы топтың көрсеткіштеріне сәйкес келді. Студенттердің көпшілігі 37 (77%) отбасында, ал 23% – ы жатақханада (11 адам) тұрды, өйткені олар Қазақстанның басқа облыстарынан келген. Зерттеуге қатысушылардың еңбекке қабілеттілігіне шектеулер болған жоқ. Зерттелушілердің көпшілігі 30 студент (62,5%) оң қолды болды.

НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУ

Коронавирус жүректің, өкпенің, мидың, бүйректің, қантамырларының және адамның басқа да өмірлік жүйелері мен ағзаларының ауыр зардаптарын тудыруы мүмкін. Әдетте, асқынулар аурудың ауыр түрінен кейін дамиды, бірақ жеңіл түрінен кейін де пайда болуы мүмкін. Сонымен, ДДҰ мәліметтері бойынша, сауығып кеткен әрбір оныншы адам коронавирустың сақталған белгілері туралы хабарлайды.

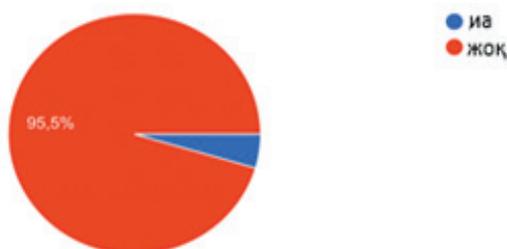
Коронавирустан кейінгі ең көп таралған асқынулар-шаршаудың жоғарылауы, енгігу, кеуде аймағындағы ауырсыну, иістің жоғалуы, бас ауруы және т.б. ковидтен кейінгі салдардың ауырлығы мен ұзақтығы коронавирустың ауырлығына байланысты. Пандемия кезінде коронавирустық инфекцияның белгілері 1-суретте көрсетілген.

Студенттердың көпшілігінде (86,4%) Covid инфекциясының айқын белгілері байқалды, сондықтан барлық клиникалық белгілер анықталды. Бірақ 95,5%-да жұқтырғандар ауруханаға жатқызылмаған және пневмония диагнозы қойылмаған (2 сурет).

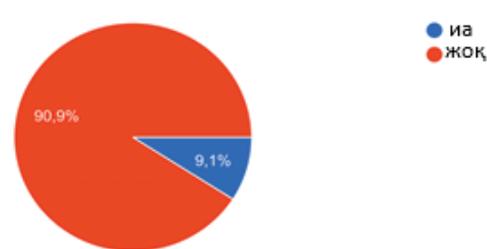
Стационарлық жағдайда COVID-19 белгілері бар тексерілгендерге 9,1% жағдайда механикалық желдету жүргізілді (3 сурет).

Студенттердің 40,9%-көбі коронавирустық инфекцияның көптеген клиникалық белгілері болды мысалы,

Сізге пневмония диагнозы қойылды ма?
22 жауап



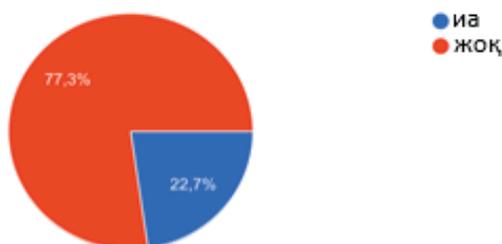
ӨЖЖ жасалды ма?
22 жауап



2 сурет – Зерттелгендердегі пневмонияны анықтау

3 сурет – COVID-19 белгілері бар тексерілгендерге өкпені жасанды желдетуді жүргізу

Күнделікті жұмыс жасауда қиындық тудыратын аяқ-қолда әлсіздік байқалды ма?
22 жауап



4 сурет – Соматикалық көріністерде аяқ-қолдардың әлсіздігінің анықталған белгілері

тендіру бірнеше басқа әдістемелік тәсілдерді қолдануды талап етеді. ЭЭГ мәліметтері бойынша полиморфты дельта белсенділігі тіркеледі, оның аясында метаболизмдік бұзылулардың биомаркері болып саналатын фронтальды аралық Дельта белсенділігі байқалды [2]. Зерттелгендердің барлығында фондық жазба амплитудасы төмендеген жоқ, эпилептиформды графоэлементтер мен қатерлі үлгілер тіркелген жоқ.

Сонымен, екі жарты шарда зерттелгендердің 1 тобында альфа ырғағы тіркеледі. Амплитудасы: сол жақта 30 мкВ дейін (оң жақта 66 мкВ дейін) максималды, сол жақта 17 мкВ (оң жақта 32 мкВ) орташа. Доминантты жиілік: 10,2 Гц. Альфа ырғақ шүйде (О1А1, О2А2) аймақтарында басым. Альфа ырғағының жартышар аралық асимметриясы: амплитудасы бойынша 46%. Екі жарты шардың үстінде 14-20 Гц жиіліктегі төмен жиілікті бета-ырғақ бар, амплитудасы сол жақта 14 мкВ дейін (оң жақта 22 мкВ дейін) (5 сурет).

Екі жарты шардың үстінде 20-35 Гц жиіліктегі жоғары жиілікті бета-ырғақ бар, амплитудасы сол жақта 15 мкВ-қа дейін (оң жақта 19 мкВ-қа дейін). Бета ырғағы ортаңғы самай-Т3А1 сол жақта және шүйде-О2А2 оң жақта зерттелгендер 2 топта екі жартышардың үстінде альфа ырғақ тіркелді. Амплитудасы: сол жақта 57 мкВ дейін (оң жақта 41 мкВ дейін) максималды, сол жақта 23 мкВ (оң жақта 20 мкВ) орташа.

Доминантты жиілік: 9,8 Гц. Альфа ырғақ шүйде-О1А1 сол жақта және орталық-С4А2 оң жақта. Альфа ырғағының жартышар аралық асимметриясы: амплитудасы бойынша 46%. Екі жарты шардың үстінде сол жақта 24 мкВ-қа дейінгі амплитудасы 14-20 Гц төмен жиілікті бета-ырғақ байқалған (оң жақта 21 мкВ-қа дейін). Екі жартышардың үстінде жиілігі 20-35 Гц жоғары жиілікті бета-ырғақ байқалған, амплитудасы сол жақта 41 мкВ-қа дейін (оң жақта 38 мкВ-қа дейін). Бета ритмдағы орта уақытша-(Т3А1, Т4А2) сымдарда басымды болды.

Екі жарты шардың үстінде Дельта диапазонының баяу толқындары алдыңғы жағында көрінеді Fp1A1 (72 мкВ) сол жақта және алдыңғы маңдайда - Fp2A2 (113 мкВ) тіркеме. Сол жақ жартышар үстінде алдыңғы-фронтальды жарты шарда тета диапазонының баяу толқындары көрінеді Fp1A1 (51 мкВ) қорғасын 6-суретте көрсетілген.

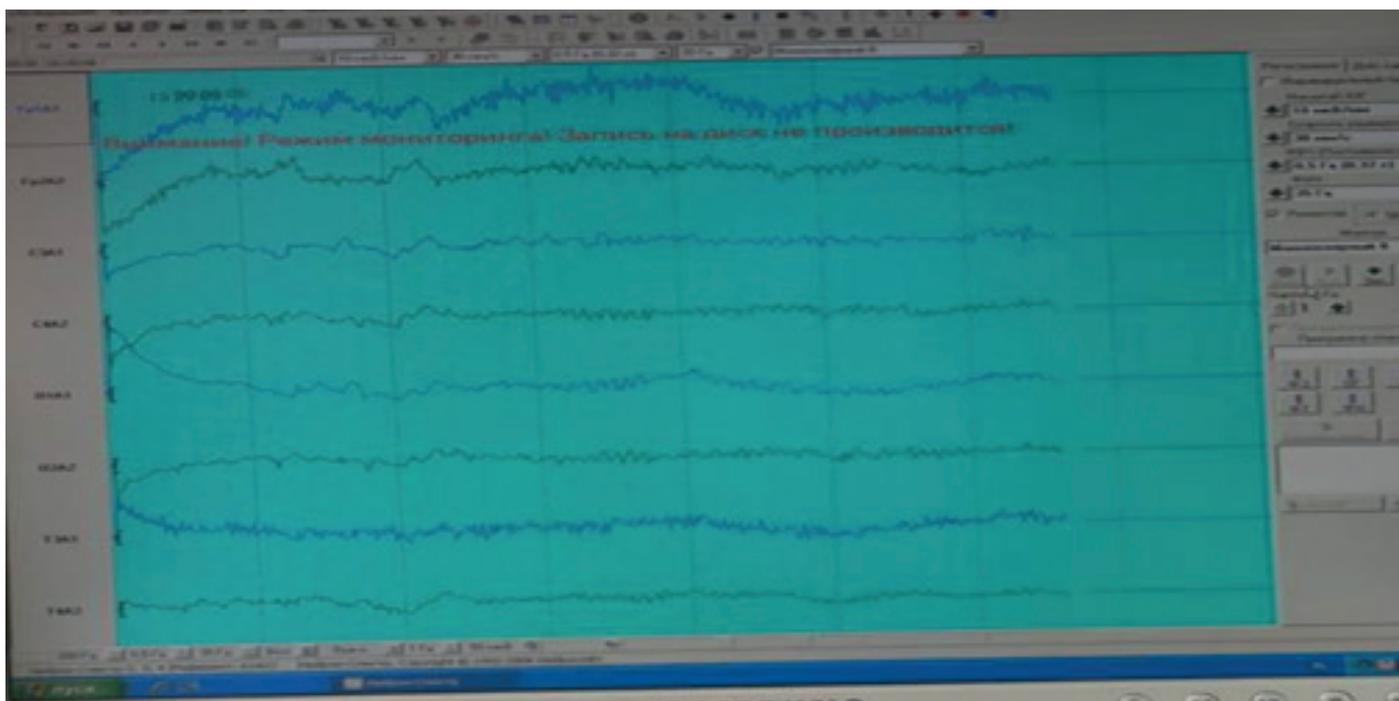
бас ауруы (40,9%) және 36,4%-да дәм сезудің жоғалуы болды, сонымен қатар 18,2%-да есте сақтау мен зейіннің төмендеуі анықталды.

Қозғалыс белсенділігінің тұрақсыздығы және бас айналуы 22,7%-да байқалды, ұқсас статистикалық көрсеткіштер қолдар мен аяқтардағы әлсіреу пен жалпы әлсіздік те көрінді (22,7% – «иә» және 77,3% – «жоқ»), деректер 4- суретте көрсетілген.

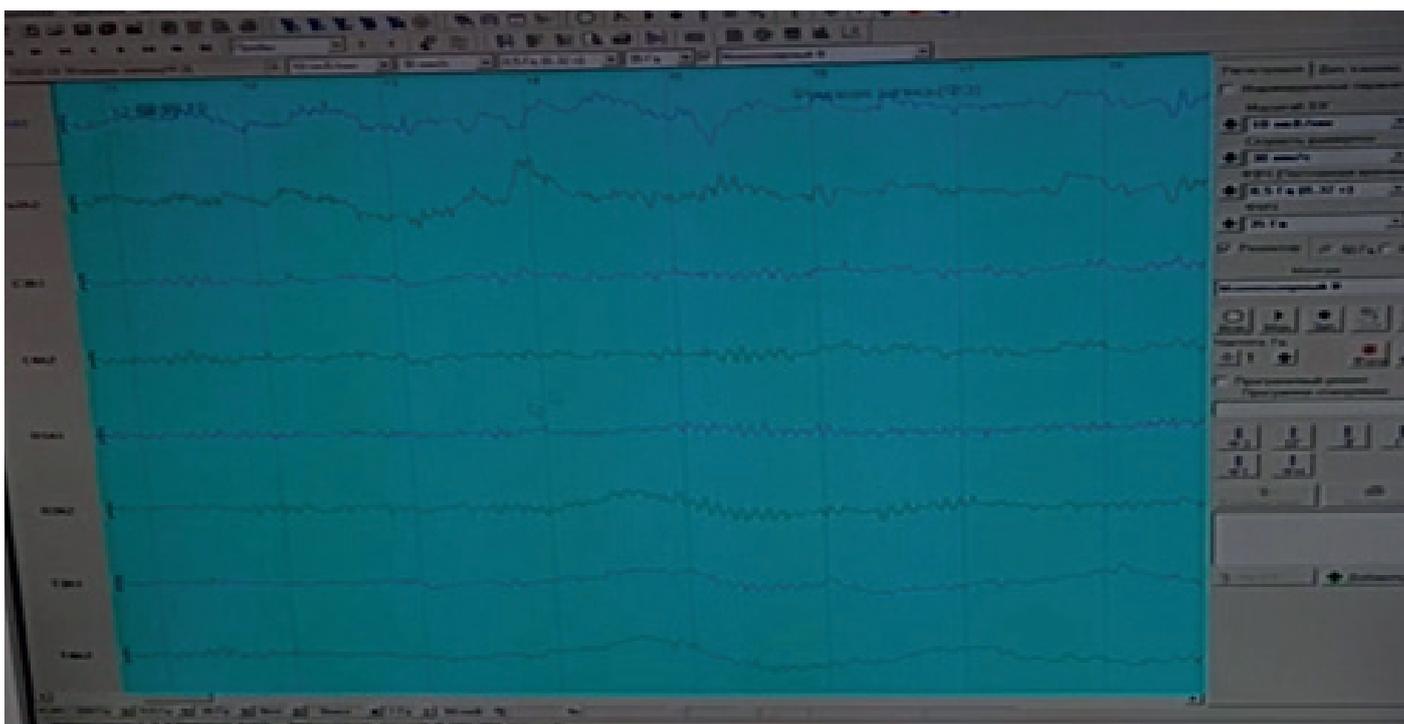
Жүргізілген зерттеуде мидың нейрондық макро-желілерінің функционалдық қайта құрылу белгілерін анықтауға және қалпына келтіру (реконвалесценция) кезеңінде адамның дене бейімделуін бақылауға мүмкіндік беретін электроэнцефалографиялық микро-статтарды талдау негізінде когнитивті бұзылуларды зерттеудің перспективалық диагностикалық әдістемесі іске асырылды.

Демек, нейрофизиологиялық зерттеулер коронавирустық инфекциямен ауыратын науқастарда қыртыстық құрылымдардың биоэлектрлік белсенділігінде оның ауырлығына қарамастан нақты және фокальды өзгерістердің жоқтығын растады.

Жүйке тініне тікелей ену жолдарының болуына қарамастан, COVID-19 әсері жүйке жасушаларының фокальды деструкциясыз диффузиялық процестермен сипатталады, бұл әртүрлі нейропсихологиялық синдромдарға сәйкес келетін мидың биоэлектрлік белсенділігінің жалпы өзгерістерімен бірге жүруі мүмкін. Мұндай «жалпы церебральды» өзгерістерді объектив-



5 сурет – Студенттердің 1 тобындағы электроэнцефалография нәтижелері



6 сурет – Студенттердің 2 тобындағы электроэнцефалография нәтижелері

ЭЭГ-де фондық белсенділік тета ырғағымен ұсынылған, өте жиі тіркеледі (10 секундта 1-ден жиі.) мимикалық бұлшықеттердің және алдыңғы іш қабырғасының бұлшықеттерінің миоклониялық жиырылуымен синхронды полиспиктердің жалпыланған разрядтары. Вирус мұрын жолдарындағы және Асе-2 рецепторлары бар басқа тіндердегі иіс сезу эпителийі арқылы миға енуі мүмкін деген болжам бар, бірақ осы уақытқа дейін ликвор талдауы SARS-CoV-2 РНҚ тізбегінің болуын анықтаған болжамды энцефалитке қатысты жалғыз жағдай ғана белгілі.

Дегенмен, әдеттегі электроэнцефалография деңгейінде де нейрофизиологиялық зерттеу физикалық және психоэмоционалды жүктемелері ұқсас сау адамдармен салыстырғанда мидың биоэлектрлік белсенділігінің сипаттамаларында белгілі бір өзгерістерді анықтай алды. Олар ми құрылымдарының биоэлектрлік белсенділігінің диффузиялық және спецификалық емес өзгерістерімен сипатталды, жылдам формалардың басым болуы және ырғақтардың қалыпты кеңістіктікте таралуының бұзылуы, бұл

бірқатар авторлардың пікірінше, жеке нейрондық желілердің бірлескен жұмысының сәйкессіздігін көрсетті [10, 11].

ҚОРЫТЫНДЫ

Осы фонда ЭЭГ-микрожазбаларды талдау әдістемесі бета-толқындар диапазонындағы мидың биоэлектрлік белсенділігінің жалпы диффузиялық өзгерістері шеңберінде ғана күнделікті электроэнцефалограммада тіркелген мидың биоэлектрлік белсенділігінің өзгерістерінің нақты және сандық сипаттамаларын анықтауға мүмкіндік беретін ең айқын болып шықты. Ковидтің ауырлығына қарамастан, мидың нейрондық макро-желілерінің функционалды қайта құрылуы организмнің өзіне тән бейімделуін бақылауға мүмкіндік беретін динамикалық өзгерістермен сипатталды [13, 14]. Бірақ, ковидті бастан өткергендердің айқын формасымен салыстырғанда орташа дәрежедегі студенттердің ми белсенділігі микрожазбалардың ЭЭГ-нің 1-ші және 4-ші сыныптарының ұзақтығының айқын өзгеруімен сипатталды, бұл клиникалық түрде жаңа ақпаратты қабылдаудың бұзылуымен және шешім қабылдаудағы қиындықтармен көрінді.

Жүргізілген зерттеу келесі **тұжырымдарға** қол жеткізді:

1. Коронавирустық инфекцияның жеңіл түрін бастан өткерген және реконвалесценциядан кейін оқу іс-әрекетіне оралған студенттерде диагностиканың нақты клиникалық критерийлері жоқ жалпы астениялық көріністер шеңберінде ковидтен кейінгі синдромды қалыптастыратын субъективті симптомдар ғана емес, сонымен қатар мидың биоэлектрлік белсенділігінде объективті өзгерістер бар.

2. Айқын көріністері бар науқастарда жалпы ЭЭГ сипаттамаларының қалпына келуі ұзақ уақыт бойы (кем дегенде алты ай) байқалады және «постковид синдромы» жалпы терминімен біріктірілген жалпы ми дисфункцияларының негізі болуы мүмкін.

3. Covid жағдайында симптомдардың әртүрлі ауырлығы бар студенттерде біз пациенттің «әлеуметтік мәртебесін» қалпына келтіруге мүмкіндік беретін «компенсаторлық» деп түсіндіруге болатын өзгерістерді анықтадық, бірақ сонымен бірге қалпына келтірудің 5-ші айының соңына қарай біртіндеп регрессияға ұшыраған бірқатар субъективті көріністердің сақталуы байқалды.

Авторлардың қосқан үлесі:

Б. Т. Чергизова – мәтіннің тұжырымдамасы және жазылуы.

Г. К. Рыспаева – материалды жинау және өңдеу.

У. Б. Татыкаева – статистикалық өңдеу.

И. А. Ишигов – материалды редакциялау.

Мүдделер қақтығысы. Мүдделер қақтығысы жарияланбаған.

ӘДЕБИЕТ

1. Гуляев С.А. Динамическое электроэнцефалографическое исследование лиц, перенесших

легкую форму COVID-19. *Русский журнал детской неврологии*. 2022; 17 (4): 44-53. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-4-44-53>

2. *Coronaviruses*. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>

3. Петриков С.С., Попугаев К.А., Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Абучина В.М., Алексеечкина О.А. Первый опыт применения ультразвукового исследования легких у пациентов с острой вирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 50-62.

4. *Ситуация с коронавирусом в Казахстане*. <https://www.coronavirus2020.kz/>

5. *Статистическая база данных по коронавирусной инфекции WorldoMeter*. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

6. Canham L.J.W., Staniaszek L.E., Mortimer A.M., Nouri L.F., Kane N.M. Electroencephalographic (EEG) features of encephalopathy in the setting of COVID-19: A Case Series. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2020; 5: 199-205. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2020.06.001>

7. Escaffre O., Borisevich V., Rockx B. Pathogenesis of Hendra and Nipah virus infection in humans. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2013; 7 (4): 308-311. <https://doi.org/10.3855/jidc.3648>

8. *Coronavirus resource center*. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

9. Michel C.M., Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *Neuroimage*. 2018; 180: 577-593. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.062>

10. Pascual-Marqui R.D., Michel C.M., Lehmann D. Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1995; 42 (7): 658-65. <https://doi.org/10.1109/10.391164>

11. Robertson T., Carter E.D., Chou V.B., Stegmuller A.R., Jackson B.D., Tam Y., Sawadogo-Lewis T., Walker N. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Global Health*. 2020; 8: e901-908. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30229-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30229-1)

12. Roy D., Ghosh R., Dubey S. et al. Can neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *J. Neurol. Sci.* 2021; 48 (1): 9-24. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.173>

13. <https://lasalute-clinic.ru/covid-19/simptomyporazheniya-legkih-pri-koronaviruse>

14. https://lenta.ru/news/2021/08/12/opasnye_posledstvia/

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Guljaev S.A. Dinamicheskoe jelektroencefalograficheskoe issledovanie lic, perenessih legkuju formu COVID-19. *Russkij zhurnal detskoj nevrologii*. 2022; 17 (4): 44-53. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-4-44-53>

2. *Coronaviruses*. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>

3. Petrikov S.S., Popugaev K.A., Hamidova L.T., Rybalko N.V., Abuchina V.M., Alekseechkina O.A. Pervyy opyt primeneniya ul'trazvukovogo issledovaniya legkih u pacientov s ostroj virusnoj infekciej, vyzvannoj SARS-CoV-2. *Medicinskaja vizualizacija*. 2020; 24 (2): 50-62.
4. *Situacija s koronavirusom v Kazahstane*. <https://www.coronavirus2020.kz/>
5. *Statisticheskaja baza dannyh po koronavirusnoj infekcii WorldoMeter*. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
6. Canham L.J.W., Staniaszek L.E., Mortimer A.M., Nouri L.F., Kane N.M. Electroencephalographic (EEG) features of encephalopathy in the setting of COVID-19: A Case Series. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2020; 5: 199-205. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2020.06.001>
7. Escaffre O., Borisevich V., Rockx B. Pathogenesis of Hendra and Nipah virus infection in humans. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2013; 7 (4): 308-311. <https://doi.org/10.3855/jidc.3648>
8. *Coronavirus resource center*. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
9. Michel C.M., Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *Neuroimage*. 2018; 180: 577-593. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.062>
10. Pascual-Marqui R.D., Michel C.M., Lehmann D. Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1995; 42 (7): 658-65. <https://doi.org/10.1109/10.391164>
11. Robertson T., Carter E.D., Chou V.B., Stegmuller A.R., Jackson B.D., Tam Y., Sawadogo-Lewis T., Walker N. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Global Health*. 2020; 8: e901-908. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30229-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30229-1)
12. Roy D., Ghosh R., Dubey S. et al. Can neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *J. Neurol. Sci.* 2021; 48 (1): 9-24. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.173>
13. <https://lasalute-clinic.ru/covid-19/simptomyporazheniya-legkih-pri-koronaviruse>.
14. https://lenta.ru/news/2021/08/12/opasnye_posledstvia/

08.05.2024 келіп түсті

22.06.2024 пысықтауға жіберілді

24.12.2024 қабылданды

30.06.2025 online жариялады

B. T. Chergizova¹, G. K. Ryspaeva¹, I. A. Ishigov², U. B. Tatykayeva²

ELECTROENCEPHALOGRAPHIC BRAIN CHANGES IN STUDENTS WHO HAVE SUFFERED A CORONAVIRUS INFECTION OF VARYING SEVERITY

¹Department of Physiology, Karaganda medical university NC JSC (100008, Karaganda, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Department of Physiology, International Kazakh-Turkish University named after K. A. Yasawi (161200, Republic of Kazakhstan, Turkestan city, B. Sattarkhanova str., 29; e-mail: info@ayu.edu.kz)

***Bibigul Tulegenovna Chergizova** – Department of Physiology, Karaganda medical university NC JSC; 100008, Karaganda, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: Chergizova@qmu.kz

Introduction. The new coronavirus infection (COVID-19), which led to the development of a global pandemic in 2020, is characterized not only by a high risk of pneumonia and multiple organ failure, but also by manifestations of the central nervous system (CNS). The relevance of the article is due to the lack of research and the high frequency of damage to the circulatory system in the brain.

Aim. To study the parameters of electroencephalography in the post-cortical period according to the reactions of the cerebral vessels of students, depending on the severity of the disease.

Materials and methods. At the 1st stage of the study, a questionnaire dynamic examination of 48 students of the 1st-2nd year of the medical university of the specialty «General Medicine» was conducted and their physiological state after the coronavirus infection and 10 students who were not sick with coronavirus as a control group were analyzed. The age of the study participants ranged from 17 to 19 years, the average age was 18.37±0.44 years, which generally corresponded to the indicators of the main group. The majority of students 37 (77%) lived in a family, and 23% in a dormitory (11 people), as they came from other regions of Kazakhstan. There were no disability limitations in the study participants. The majority of the 30 students tested (62.5%) were right-handed.

Results and discussion. The method of analyzing EEG microstates turned out to be the most indicative, which allowed us to identify specific and quantitative characteristics of changes in the bioelectric activity of the brain, recorded on a routine electroencephalogram only within the framework of general diffuse changes in the bioelectric activity of the brain in the beta activity range. The functional restructuring of the neuronal macro-networks of the brain, regardless of the severity of COVID, was characterized by dynamic changes that make it possible to trace the characteristic adaptation of the organism. However, the brain activity of students with a moderate degree compared with the pronounced form of COVID was characterized by more pronounced changes in the duration of the 1st and 4th grades of EEG microstates, which was clinically manifested by impaired perception of new information and difficulties in decision-making.

Conclusion. Adaptive reactions of hypotonic-type cerebral vessels with gender differences were revealed: in students, we identified changes that can be interpreted as «compensatory», allowing the examined to restore their «social status», but at the same time maintain a number of subjective manifestations that gradually regressed by the end of the 5th month of recovery. The results can be used by medical professionals and physiologists.

Key words: coronavirus infection; electroencephalography; electroencephalographic micro-needles and conditions; recovery; brain activity; central nervous system

Б. Т. Чергизова¹, Г. К. Рыспаева¹, И. А. Ишигов², У. Б. Татыкаева²

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГА У СТУДЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

¹Кафедра физиологии, НАО «Медицинский университет Караганды» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Кафедра физиологии и фундаментальных медицинских дисциплин, Международный казахско-турецкий университет им. К. А. Ясави (161200, Республика Казахстан, г. Туркестан, ул. Б. Саттарханова, 29; e-mail: info@ayu.edu.kz)

***Бибигуль Тулегеновна Чергизова** – Кафедра физиологии, НАО «Медицинский университет Караганды» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: Chergizova@qmu.kz

Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), которая привела к развитию мировой пандемии в 2020 году, характеризуется не только высоким риском развития пневмонии и полиорганной недостаточности, но и проявлениями центральной нервной системы (ЦНС). Актуальность статьи обусловлена недостаточностью исследований и высокой частотой поражения системы кровообращения в головном мозге.

Цель. Изучение показателей электроэнцефалографии в постковидном периоде по реакциям сосудов головного мозга студентов в зависимости от степени выраженности перенесенного заболевания.

Материалы и методы. На 1 этапе исследования проведено анкетное динамическое обследование 48 студентов 1-2 курса медицинского университета специальности «Общая медицина» и проанализировали их физиологическое состояние после перенесенной коронавирусной инфекции и 10 не болевших коронавирусом студентов в качестве контрольной группы. Возраст участников исследования варьировал от 17 до 19 лет, средний возраст составил 18,37±0,44 г., что в целом соответствовало показателям основной группы. Большинство студентов 37 (77%) проживали в семье, а 23% в общежитии (11 человек), так как являлись прибывшими из других областей Казахстана. Ограничения трудоспособности у участников исследования отсутствовали. Большинство испытуемых 30 студентов (62,5%) были правшами.

Результаты и обсуждение. Методика анализа ЭЭГ-микросостояний оказалась наиболее показательной, позволившей выделить специфические и количественные характеристики изменений биоэлектрической активности мозга, регистрируемые на рутинной электроэнцефалограмме только в рамках общих диффузных изменений биоэлектрической активности мозга в диапазоне бета-активности. Функциональная перестройка нейрональных макросетей головного мозга, независимо от степени выраженности ковида характеризовалась динамическими изменениями, позволяющими проследить характерную адаптацию организма. Но, мозговая активность у студентов с умеренной степенью по сравнению с выраженной формой перенесших ковид характеризовалась более выраженными изменениями продолжительности 1 и 4 классов ЭЭГ микросостояний, что клинически проявлялось нарушением восприятия новой информации и затруднениями в принятии решения.

Выводы. Выявлены адаптивные реакции сосудов головного мозга гипотонического типа с гендерными различиями: у студентов выявили изменения, которые можно интерпретировать как «компенсаторные», позволяющие обследованным восстановить свой «социальный статус», но при этом сохранять ряд субъективных проявлений, которые постепенно регрессировали к концу 5 месяца выздоровления. Результаты могут быть использованы медицинскими работниками и физиологами.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; электроэнцефалография; электроэнцефалографические микро-иглы и состояния; восстановление; мозговая активность; центральная нервная система

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 617.581:615.8:004.9

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2025-115-2-93-97

Ж. О. Құрбан^{1*}, Ш. А. Булекбаева², Н. В. Сливкина¹, А. А. Алдакуатова³, Д. Ж. Сейтенова⁴**ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕЛЕРЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ С ФУНКЦИЕЙ КОНТРОЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ УПРАЖНЕНИЙ**

¹НАО «Медицинский университет Астана» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49 а; e-mail: mail@amu.kz)

²РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития сферы социальной защиты» МТСЗН РК (050004, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Желтоқсан, 65; e-mail: kazto@kazto.kz)

³ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница № 2» акимата города Астана (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Турар Рыскулов, 6; e-mail: gmb2_office@astanaclinic.kz)

⁴ТОО «Green clinic» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Хусейн бен Талал, 25/1; e-mail: info@greenclinic.kz)

*Жандос Оразалыұлы Құрбан – НАО «Медицинский Университет Астана»; 010000, Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49 а; e-mail: 940904350313@amu.kz

Цель. Оценить эффективность телереабилитации с использованием платформы *Inventivo* и мобильного приложения *MedQuest* после эндопротезирования тазобедренного сустава в сравнении с традиционной реабилитацией.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование с участием 50 пациентов, перенесших первичное тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Пациенты были рандомизированы в две группы: экспериментальную (n=25, телереабилитация) и контрольную (n=25, стандартная реабилитация). Оценка проводилась с использованием опросников SF-12, индекса Бартела, шкалы MRC, визуальной аналоговой шкалы боли, шкалы субъективной оценки ограничения движений боли и гониометрии.

Результаты и обсуждение. Экспериментальная группа продемонстрировала статистически значимое улучшение по сравнению с контрольной группой в показателях качества жизни (SF-12), интенсивности болевого синдрома (ВАШ) и мышечной силы (MRC) ($p < 0,05$). Использование *MedQuest* сократило время анкетирования в среднем на 16 минут и уменьшило использование бумажных носителей на 70%. Использование искусственного интеллекта позволило использовать большее количество МКФ кодов.

Выводы. Телереабилитация с использованием платформы *Inventivo* и приложения *MedQuest* показала более высокую эффективность по сравнению с традиционной реабилитацией после эндопротезирования тазобедренного сустава. Цифровые технологии оптимизировали процесс сбора и обработки клинических данных, открыв новые возможности для использования искусственного интеллекта в реабилитации. Массовое внедрение телереабилитации может повысить доступность и качество медицинской помощи, особенно в отдаленных районах.

Ключевые слова: телереабилитация; тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава; реабилитация; ЛФК; дистанционное консультирование

ВВЕДЕНИЕ

В Казахстане наблюдается устойчивый рост числа операций по эндопротезированию крупных суставов, которое в настоящее время составляет около 65% от общего количества операций на суставы [1, 2]. Прогнозируется дальнейшее увеличение этого показателя в связи с демографическими изменениями и увеличением продолжительности жизни населения. С 2014 по 2024 г. численность населения увеличилась на более 2,8 млн. человек, а продолжительность увеличилась с 71,44 до 75,09 лет [5].

Несмотря на развитие системы здравоохранения и расширение сети реабилитационных центров, сохраняется проблема доступности качественной реабилитационной помощи для жителей сельской местности. Более 37% людей живут в сельской местности [6].

Телереабилитация, как и традиционные методы, требует тщательного мониторинга и оценки эффективности на всех этапах восстановительного процесса. В связи с этим возникает необходимость не только в разработке эффективных методик дистанционной реабилитации, но и в создании инновационных инструментов для оценки их результативности.

Внедрение мобильных приложений в клиническую практику представляет собой перспективное направление для решения этих задач [7]. Такие приложения могут обеспечить непрерывный контроль за ходом реабилитации, предоставлять пациентам персонализированные программы упражнений и позволять специалистам дистанционно корректировать лечебный процесс.

Учитывая растущую доступность интернета и смартфонов среди населения, использование мо-

бильных приложений для телереабилитации может значительно повысить качество и доступность медицинской помощи, особенно для пациентов после эндопротезирования крупных суставов, проживающих в отдаленных районах или имеющих ограниченную мобильность [4].

Важным аспектом разработки таких приложений является интеграция функций искусственного интеллекта и машинного обучения для анализа данных о выполнении упражнений, что позволит более точно оценивать прогресс пациента и своевременно вносить коррективы в программу реабилитации. Кроме того, включение элементов геймификации может повысить мотивацию пациентов к регулярному выполнению упражнений и соблюдению рекомендаций врача [3].

Таким образом, разработка и внедрение мобильных приложений для телереабилитации с функцией контроля выполнения упражнений представляет собой актуальное и перспективное направление в современной медицине, способное значительно улучшить результаты после эндопротезирования и повысить качество жизни пациентов.

Цель работы – оценить эффективность телереабилитации с использованием платформы *Inventivo* для назначения реабилитационных упражнений с сенсорного контролем и фиксации движения, а также мобильного приложения для анкетирования *MedQuest*, после эндопротезирования тазобедренного сустава в сравнении с традиционной реабилитацией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сравнительное исследование. Под наблюдением находились 50 пациентов, перенесших первичное тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава в ТОО «Green Clinic» (г. Астана) в период с 01.02.2024 по 31.07.2024. Критериями включения были возраст 18-75 лет, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, критериями исключения – ревизионное эндопротезирование, когнитивные нарушения, отсутствие доступа к электронным устройствам или интернету, переломы бедренной кости.

Все пациенты были разделены на 2 группы. В экспериментальной группе пациенты (n=25) проходили реабилитацию с применением телемедицинских технологий. В контрольной группе реабилитация пациентов (n=25): осуществлялась по стандартной схеме без использования телемедицины. Для распределения пациентов в группы была применена простая рандомизация. Группы были схожи по возрасту, полу и типу эндопротезирования ($p > 0.05$). От всех участников исследования было получено информированное согласие.

Пациенты экспериментальной группы получали стандартный комплекс реабилитационных мероприятий, дополненный индивидуализированными программами упражнений через платформу *Inventivo* с возможностью телеконсультаций специалиста-реабилитолога. Оценка эффективности проводилась в динамике с использованием интегрированных в *Inventivo* методов, а также посредством анкетирования через приложение *MedQuest* с применением искусственного интеллекта

Gemini от Google для определения кода по Международной классификации функционирования (МКФ) с соответствующим определителем. Контрольная группа получала только стандартный комплекс реабилитационных мероприятий.

Телереабилитационные упражнения выполнялись пациентами самостоятельно после инструктажа, трехкратно в течение дня. Оценка результатов проводилась каждые 3 сут, на основании чего корректировались виды и интенсивность упражнений.

Стандартный комплекс реабилитационных мероприятий включал в себя активизацию пациента в палате в 1 сут, механотерапию тазобедренного сустава на аппарате для непрерывной пассивной разработки суставов со 2 сут, физиотерапию (лазеро- и магнито-терапия), лечебную физкультуру и тренировку ходьбы по лестнице в реабилитационном отделении с 4 сут после операции, занятия на велотренажере с 7 сут после операции, упражнения на бумаге с объяснениями и рисунками на 2 сут после операции. Реабилитация обеих групп пациентов проходила в течение 2 недель после операции.

Инструментами оценки *MedQuest* послужили опросник SF-12 (оценка качества жизни), индекс Бартела (оценка функциональной независимости); шкала MRC (оценка мышечной силы); инструментами оценки *Inventivo* – визуальная аналоговая шкала боли (10-балльная), шкала субъективной оценки ограничения движений (10-балльная), гониометрия (оценка объема движений в суставе).

В ходе статистического анализа были применены непараметрический U-критерий Манна – Уитни и параметрический t-критерий Стьюдента при нормальном распределении данных. Уровень статистической значимости установлен при $p < 0.05$. Анализ проведен с использованием программного обеспечения SPSS версии 27.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках проведенного исследования осуществлялась сравнительная оценка двух методологий реабилитационного процесса: инновационного подхода с интеграцией телемедицинских технологий (экспериментальная группа) и стандартного метода (контрольная группа).

Анализ результатов экспериментальной группы (комбинация телемедицинской реабилитации и стандартных реабилитационных мероприятий) показал следующее:

1. статистически достоверную редукцию болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и увеличение мышечной силы (MRC) относительно исходных параметров ($p < 0,05$).

2. показатели SF-12: физический компонент здоровья – 15/20, психический компонент – 23/27, интегральный показатель – 38/47.

3. значимое превалирование над контрольной группой по индикаторам качества жизни (SF-12), интенсивности болевого синдрома (ВАШ) и мышечной силы (MRC) ($p < 0,05$).

4. существенную положительную динамику всех исследуемых параметров в сравнении с начальными значениями ($p < 0,05$).

Анализ результатов контрольной группы (стандартные реабилитационные мероприятия) продемонстрировал:

1. достоверное улучшение показателей болевого синдрома (ВАШ) и мышечной силы (MRC) в сопоставлении с исходными данными ($p < 0,05$).

2. показатели SF-12: физический компонент здоровья – 12/20, психический компонент – 19/27, интегральный показатель – 31/47.

3. статистически значимые изменения в сравнении с исходными результатами по шкалам Гониометрии, индекса Бартела, оценки степени ограничения движения ($p < 0,05$).

Оценка удовлетворенности медицинского персонала использованием телемедицинской платформы *MedQuest* показала, что:

- 75% специалистов выразили готовность к систематическому применению системы;
- 60% врачей продемонстрировали намерение рекомендовать платформу коллегам.

Временные затраты на анкетирование посредством приложения были в среднем на 16 минут меньше по сравнению с использованием бумажных анкет ($p < 0,001$).

Наблюдалось значительное сокращение использования бумажных носителей – более чем на 70%, с 7 до 2 страниц на одного пациента.

Зафиксировано увеличение количества применяемых МКФ-кодов для описания состояния пациента в сравнении с группой, не использовавшей *MedQuest* ($p < 0,05$).

Анализ результатов исследования выявил повышенную результативность комбинированного подхода, сочетающего телереабилитацию и традиционные реабилитационные методики, с применением платформы *Inventivo* для назначения и мониторинга упражнений, а также мобильного приложения *MedQuest* для анкетирования, по сравнению с исключительно стандартной реабилитацией у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава в Казахстане.

Значительные улучшения в группе телереабилитации могут быть обусловлены возможностью непрерывного мониторинга и оперативной корректировки реабилитационной программы. Фактор контроля над количеством занятий пациентов, вероятно, также способствовал повышению дисциплинированности, учитывая, что участникам второй группы также были предоставлены упражнения, но в печатном формате. Однако во втором случае медицинским специалистам приходилось полагаться на устные отчеты пациентов о частоте самостоятельно выполняемых упражнений.

Внедрение мобильного приложения *MedQuest* продемонстрировало ряд дополнительных преимуществ, включая повышение точности собираемых данных, оптимизацию хранения и анализа информации, а также возможность применения искусственного интеллекта для определения МКФ-кода и расширения количества используемых кодов.

Высокий уровень удовлетворенности медицинских специалистов использованием мобильного приложения *MedQuest* (75% готовы к регулярному использованию, 60% готовы рекомендовать коллегам) свидетельствует о практической значимости и готовности медицинского сообщества к интеграции телемедицинских технологий в реабилитационную практику.

К основным ограничениям исследования относятся сравнительно небольшой объем выборки ($n=50$). Кроме того, краткосрочный период наблюдения не позволяет оценить долгосрочные эффекты телереабилитации. Проведение исследования только в одном медицинском учреждении может ограничивать применимость результатов к другим больницам или клиникам.

ВЫВОДЫ

1. Исследование эффективности дистанционной реабилитации с применением инновационной платформы *MedQuest* и *Inventivo* показало впечатляющие результаты в сравнении с классическими методами восстановления после операций на тазобедренном суставе по эндопротезированию.

2. Анализ данных выявил, что обе группы пациентов достигли заметного прогресса по всем оценочным критериям. Однако группа, использовавшая телемедицинские технологии, продемонстрировала статистически значимое преимущество в таких аспектах, как общее самочувствие, восприятие болевых ощущений и восстановление мышечного тонуса.

3. Применение цифровой платформы *MedQuest* не только оптимизировало процесс сбора и обработки клинических данных, но и открыло новые возможности для использования алгоритмов машинного обучения в предварительной постановке МКФ кода.

4. Положительный отклик медицинского сообщества на внедрение телереабилитационных методик свидетельствует о готовности отрасли к цифровой трансформации и признании потенциала этих технологий в повышении качества оказываемых услуг.

5. Массовое использование дистанционных методов восстановления здоровья может стать ключом к более индивидуальному лечению пациентов. Это поможет людям получать нужную медицинскую помощь даже там, где не хватает больниц и врачей, особенно в отдаленных районах.

Вклад авторов:

Ш. А. Булекбаева, Н. В. Сливкина – концепция и дизайн исследования.

Д. Ж. Сейтенова, Ж. О. Құрбан, А. А. Алдакуатова – сбор и обработка материала.

Н. В. Сливкина, Ж. О. Құрбан – статистическая обработка.

Ж. О. Құрбан, А. А. Алдакуатова – написание текста.

Ж. О. Құрбан – редактирование.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика РГП на ПХВ «Республиканский центр электронного здравоохранения». <https://rcez.kz/>
2. Ашимов К.Д., Байдалин Т.Т., Октяброва Д.Г., Сулейменов Б.Т., Бекназаров А.И., Агабеков Е.К. Опыт применения различных моделей эндопротезов при коксартрозах в нашей практике. *Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan*. 2022; 3 (64): 23-28. <https://doi.org/10.52889/1684-9280-2022-3-64-23-28>
3. Lin Y.T., Lee W.C., Hsieh R.L. Active video games for knee osteoarthritis improve mobility but not WOMAC score: A randomized controlled trial. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2020; 63 (6): 458-465. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.11.008>
4. <https://datareportal.com/reports/digital-2024-kazakhstan>
5. <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/demography/publications/157456/>
6. <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/demography/publications/157457/>
7. The effectiveness of a mobile application-based programme for rehabilitation after total hip or knee arthroplasty: A randomised controlled trial. Q. Wang, S. Hunter, R.L. Lee, S.W. Chan. *Int. J. Nurs. Stud.* 2023; 140: 104455. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2023.104455>
2. Ashimov K.D., Bajdalin T.T., Oktjabrova D.G., Sulejmenov B.T., Beknazarov A.I., Agabekov E.K. Opyt primeneniya razlichnyh modelej jendoprotezov pri koksartrozah v nashej praktike. *Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan*. 2022; 3 (64): 23-28. <https://doi.org/10.52889/1684-9280-2022-3-64-23-28>
3. Lin Y.T., Lee W.C., Hsieh R.L. Active video games for knee osteoarthritis improve mobility but not WOMAC score: A randomized controlled trial. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2020; 63 (6): 458-465. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.11.008>
4. <https://datareportal.com/reports/digital-2024-kazakhstan>
5. <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/demography/publications/157456/>
6. <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/demography/publications/157457/>
7. The effectiveness of a mobile application-based programme for rehabilitation after total hip or knee arthroplasty: A randomised controlled trial. Q. Wang, S. Hunter, R.L. Lee, S.W. Chan. *Int. J. Nurs. Stud.* 2023; 140: 104455. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2023.104455>

Поступила 29.08.2024

Направлена на доработку 11.10.2024

Принята 29.12.2024

Опубликована online 30.06.2025

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. *Statistika RGP na PHV «Respublikanskij centr jelektronnogo zdravoohranenija»*. <https://rcez.kz/>

Z. K. Kurban^{1*}, S. A. Bulekbayeva², N. V. Slivkina¹, A. A. Aldakuatova³, D. Z. Seitenova⁴

INNOVATIVE APPROACHES TO TELEREHABILITATION AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY: EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF A MOBILE APPLICATION WITH EXERCISE MONITORING

¹Np JSC «Astana Medical University» (010000, Republic of Kazakhstan, Astana, Beybitshilik str., 49a; e-mail: mail@amu.kz)

²RSE on REM «National Scientific Center for the Development of the Sphere of Social Protection» of the Ministry of Labor and Social Protection of Population of the Republic of Kazakhstan (050004, Republic of Kazakhstan, Almaty city, Zheltoksan str., 65; e-mail: kazto@kazto.kz)

³State municipal enterprise on the right of economic management «City Multidisciplinary Hospital №2» of the Akimat of Astana city (010000, Republic of Kazakhstan, Astana, T. Ryskulov str., 6; e-mail: gmb2_office@astanaclinic.kz)

⁴«Green clinic» LLP (010000, Republic of Kazakhstan, Astana, Husejn ben Talal str., 25/1; e-mail: info@greenclinic.kz)

*Zhandos Orazalyuly Kurban – Np JSC «Astana Medical University»; 010000, Republic of Kazakhstan, Astana, Beybitshilik str., 49a; e-mail: 940904350313@amu.kz

Aim. To evaluate the effectiveness of telerehabilitation using the *Inventivo* platform and the *MedQuest* mobile application after hip replacement in comparison with traditional rehabilitation.

Materials and methods. A prospective comparative study was conducted with the participation of 50 patients who underwent primary total hip replacement. The patients were randomized into two groups: experimental (n=25, telerehabilitation) and control (n=25, standard rehabilitation). The assessment was carried out using the SF-12 questionnaires, the Bartel index, the MRC scale, the visual analog pain scale, the scale of subjective assessment of the limitation of pain movements and goniometry.

Results and discussion. The experimental group demonstrated a statistically significant improvement compared to the control group in terms of quality of life (SF-12), pain intensity (VAS) and muscle strength (MRC) ($p < 0.05$). Using *MedQuest* reduced the survey time by an average of 16 minutes and reduced the use of paper media by 70%. The use of artificial intelligence has made it possible to use a larger number of ICF codes.

Conclusions. Telerehabilitation using the *Inventivo* platform and the *MedQuest* application showed higher efficiency compared to traditional rehabilitation after hip replacement. Digital technologies have optimized the process

of collecting and processing clinical data, opening up new opportunities for the use of artificial intelligence in rehabilitation. Mass implementation of telerehabilitation can increase the availability and quality of medical care, especially in remote areas.

Key words: telerehabilitation; exercise therapy; rehabilitation; total hip replacement; distance counseling

Ж. О. Құрбан¹, Ш. А. Булекбаева², Н. В. Сливкина¹, А. А. Алдакуатова³, Д. Ж. Сейтенова⁴

ЭНДОПРОТЕЗДЕН КЕЙІНГІ ТЕЛЕОҢАЛТУДЫҢ ИННОВАЦИЯЛЫҚ ТӘСІЛДЕРІ: ЖАТТЫҒУЛАРДЫҢ ОРЫНДАЛУЫН БАҚЫЛАУ ФУНКЦИЯСЫ БАР МОБИЛЬДІ ҚОСЫМШАНЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ

¹ҚР ЕХӘҚМ «Әлеуметтік қорғау саласын дамытудың ұлттық ғылыми орталығы» ШЖҚ РМК (050004, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Желтоқсан к-сі, 65; e-mail: kazto@kazto.kz)

²«Астана медицина университеті» КеАҚ (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі, 49 а; e-mail: mail@amu.kz)

³Астана қаласы әкімдігінің «№2 көпбейінді қалалық аурухана» ШЖҚ МКК (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Тұрар Рысқұлов к-сі, 6; e-mail: gmb2_office@astanaclinic.kz)

⁴ЖШС «Green clinic» (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Хусейн бен Талал к-сі, 25/1; e-mail: info@green-clinic.kz)

***Жандос Оразалыұлы Құрбан** – «Астана медицина университеті» КеАҚ 010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі, 49 а; e-mail: 940904350313@amu.kz

Зерттеудің мақсаты. Дәстүрлі оңалтумен салыстырғанда жамбас эндопротезінен кейін *Inventivo* платформасын және *MedQuest* мобильді қосымшасын пайдалана отырып, теле оңалтудың тиімділігін бағалау.

Материалдар және әдістер. Жамбасбуынының бастапқы толық эндопротезінен өткен 50 пациенттің қатысуымен проспективті салыстырмалы зерттеу жүргізілді. Пациенттер екі топқа рандомизацияланды: эксперименттік (n=25, телереабилитация) және бақылау (n=25, стандартты оңалту). Бағалау SF-12 сауалнамалары, Бартел индексі, MRC шкаласы, визуалды аналогтық ауырсыну шкаласы, ауырсыну қозғалысының шектелуі мен гониометрияның субъективті бағалау шкаласы арқылы жүргізілді.

Нәтижелер және талқылау. Эксперименттік топ өмір сапасы (SF-12), ауырсыну синдромының қарқындылығы және бұлшықет күші (MRC) көрсеткіштеріндегі бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық маңызды жақсаруды көрсетті (p < 0,05). *MedQuest*-ті қолдану сауалнама уақытын орта есеппен 16 минутқа қысқартты және қағаз тасымалдаушыларды пайдалануды 70% - ға азайтты. Жасанды интеллектті қолдану МКФ кодтарының санын көбейтуге мүмкіндік берді.

Қорытындылар. *Inventivo* платформасы мен *MedQuest* қосымшасын қолдана отырып, телеоңалту жамбас эндопротезінен кейінгі дәстүрлі оңалтумен салыстырғанда жоғары тиімділікті көрсетті. Цифрлық технологиялар оңалтуда жасанды интеллектті пайдаланудың жаңа мүмкіндіктерін ашу арқылы клиникалық деректерді жинау және өңдеу процесін оңтайландырды. Телеоңалтуды жаппай енгізу, әсіресе шалғай аудандарда медициналық көмектің қолжетімділігі мен сапасын арттыруы мүмкін.

Кілт сөздер: телеоңалту; жамбас буынының толық эндопротезі; оңалту; жаттығу терапиясы; қашықтан кеңес беру; реабилитация

МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МЕЛКОЙ МОТОРИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ

¹Реабилитационный центр «Нейрон» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, пр-т Сакена Сейфуллина, 7; e-mail: neironkrg@mail.ru)

²Вильнюсский университет (LT-01513, Литва, г. Вильнюс, ул. Университетская, 3; e-mail: infor@cf.vu.lt)

***Мариям Саятовна Амирбекова** – Реабилитационного центра «Нейрон»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, пр-т Сакена Сейфуллина, 7; e-mail: Amirbekova31081998@gmail.com

Цель. Оценка эффективности эрготерапевтических методов в процессе реабилитации пациентов с церебральным инсультом.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с церебральным инсультом в возрасте от 42 до 69 лет (средний возраст $58 \pm 3,2$ г.), проходившие курс реабилитации. Оценка состояния проводилась с использованием следующих шкал: шкала HDRS, индекс мобильности Ривермид, модифицированная шкала Рэнкина, шкала оценки инсульта NIHSS. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Для количественных переменных рассчитывались среднее значение (M), стандартное отклонение (σ) и стандартная ошибка среднего (m); результаты представлены в виде $M \pm \sigma \pm m$. Для оценки различий между группами использовались t -критерий Стьюдента и χ^2 -критерий Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате эрготерапии в динамике с 3 по 30 сут. наблюдалось достоверное улучшение по всем оцениваемым параметрам. У пациентов отмечено повышение баланса, чувствительности рук, объема активных движений в суставах, болевой чувствительности, а также улучшение навыков, необходимых для выполнения повседневной деятельности. В основной группе было зафиксировано достоверное снижение выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS (в 2 раза, $p < 0,05$), уровня депрессии по HDRS (в 1,4 раза, $p < 0,05$), степени инвалидизации по шкале Рэнкина (в 1,5 раза, $p < 0,05$), а также увеличение уровня мобильности по индексу Ривермид (в 2 раза, $p < 0,05$).

Выводы. Применение эрготерапевтических методов в реабилитации пациентов с церебральным инсультом способствует значимому восстановлению двигательных функций, снижению выраженности неврологического дефицита и повышению активности в повседневной жизни. Полученные данные подтверждают высокую клиническую эффективность эрготерапии в раннем восстановительном периоде инсульта.

Ключевые слова: здравоохранение; эрготерапия; восстановление; церебральный инсульт; реабилитация

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является одной из ведущих причин инвалидности и смерти в мире, особенно среди пожилых людей. Во всем мире количество инсультов ежегодно увеличивается, что подтверждается данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Инсульт влечет за собой нарушение функции верхних конечностей, что значительно ухудшает качество жизни пациента. Восстановление двигательных функций, особенно в фазе ранней реабилитации, становится одной из важнейших задач в клинической практике [4, 6, 8].

Одной из областей, которая набирает популярность в нейрореабилитации, является использование эрготерапевтических методов для восстановления двигательной активности, в частности, методов, использующих зеркальную терапию (ЗТ). Зеркальная терапия является методом, при котором пациенты наблюдают за зеркальным отражением здоровой руки, что создает иллюзию движения пораженной конечности. Исследования, проведенные в последние годы, продемонстрировали

ее высокую эффективность в восстановлении функциональности верхней конечности у пациентов после инсульта [1, 7, 10, 11, 12].

Зеркальная терапия способствует значительному улучшению моторных функций у пациентов перенесших инсульт, причем данный эффект сохраняется даже после завершения курса реабилитации. В этом контексте важно отметить, что улучшения, достигнутые с использованием зеркальной терапии, сопоставимы с результатами, полученными при традиционных методах реабилитации, таких как двустороннее тренировка рук [1].

Одним из важных аспектов эффективной реабилитации является вовлечение пациента в активное участие в его восстановлении. В последние годы увеличился интерес к социальному аспекту реабилитации, включая восстановление социальной активности и участие в повседневной жизни. В систематическом обзоре показали, что программы, направленные на повышение социальной активности и вовлеченность в

повседневные дела, имеют большое значение для пациентов после инсульта и могут существенно повлиять на долгосрочные результаты реабилитации [2]. В частности, участие в адаптированных программах, направленных на улучшение взаимодействия с окружающими и повышение уровня активности, способствует улучшению качества жизни пациентов.

Для оценки функциональных возможностей пациентов с инсультом широко используются различные шкалы, в том числе шкала активности в повседневной жизни (ADL), которая позволяет объективно оценить степень независимости пациента в выполнении базовых действий, таких как уход за собой, передвижение и другие [3, 5, 9]. Важным аспектом является также оценка воздействия различных реабилитационных методов на восстановление повседневной активности. В исследовании показали, что шкала ADL является одним из наиболее полезных инструментов для оценки улучшения состояния пациентов после инсульта, что подтверждается множеством исследований [5].

Зеркальная терапия, наряду с другими методами, таким как видео-игровая терапия и функциональные тренировки, активно используется в реабилитации пациентов с инсультом. Согласно исследованию, игровая терапия, включающая элементы геймификации, способствует улучшению функциональности верхних конечностей у пациентов, перенесших инсульт [13]. Такие методы лечения становятся важным дополнением к традиционным подходам и могут обеспечить индивидуализированное лечение, что особенно важно в реабилитации после инсульта.

С учетом вышеописанных фактов, ключевым является исследование эффективности эрготерапевтических методов реабилитации в восстановлении функции верхних конечностей у пациентов после инсульта. Важнейшими задачами в реабилитации остаются оптимизация восстановления двигательных функций и интеграция пациентов в повседневную жизнь. В этом контексте зеркальная терапия представляет собой перспективный и высокоэффективный метод восстановления, особенно в сочетании с другими терапевтическими подходами.

Цель работы – изучение эффективности выполнения эрготерапевтических методов при реабилитации больных с церебральным инсультом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 120 пациентов в возрасте от 42 до 69 лет (средний возраст – $58 \pm 3,2$ г.) (табл. 1), перенесших инсульт, в ранний восстановительный период (не позднее 6 мес. после перенесенного церебрального инсульта), соответствующих критериям включения, в условиях амбулаторного приема на базе реабилитационного центра «Нейрон» в г. Караганда и Астана.

Критериями включения в исследование были: пациенты в возрасте от 18 лет, перенесшие ишемический или геморрагический инсульт в течение последних 6 месяцев; наличие двигательных нарушений верхней конечности, подтвержденных клиническими тестами;

уровень сознания, достаточный для выполнения инструкций реабилитационной программы; отсутствие тяжелых когнитивных нарушений (по шкале MMSE ≥ 24 баллов); стабильное соматическое состояние, позволяющее проводить интенсивную реабилитацию; отсутствие активных инфекционных процессов или тяжелых хронических заболеваний в стадии декомпенсации; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования были: повторный инсульт или наличие тяжелых множественных инсультов в анамнезе; тяжелая контрактура верхней конечности, исключающая возможность использования роботизированной перчатки; выраженные когнитивные расстройства (по шкале MMSE < 24 баллов); эпилепсия в активной фазе или неконтролируемые судорожные состояния; выраженный болевой синдром, препятствующий проведению реабилитационных мероприятий; онкологические заболевания в стадии активного прогрессирования; тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность (III – IV стадия); наличие психических заболеваний, препятствующих адекватному участию в программе реабилитации; отказ пациента от участия в исследовании или невозможность выполнения упражнений с роботизированной системой.

В ходе работы были использованы следующие методы исследования.

1. Шкальные методы диагностики

- шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) – использовалась для оценки уровня депрессии у пациентов. Шкала включает в себя 17 пунктов, которые оцениваются по степени выраженности симптомов.

- индекс мобильности Ривермид – предназначен для оценки мобильности пациентов, переносимости физических нагрузок и ограничений в движении.

- шкала Рэнкина – использовалась для оценки степени инвалидности, основанной на функциональном состоянии пациента.

- шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – применялась для диагностики тяжести инсульта и оценки неврологического статуса пациента.

2. Клинико-неврологическое обследование

Все пациенты прошли стандартизированное клинико-неврологическое обследование, которое включало в себя оценку состояния центральной нервной системы, психоэмоциональное состояние и функциональные способности пациента с учетом характера инсульта и его последствий.

3. Статистические методы

Для статистической обработки данных использовались программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Для описания количественных переменных рассчитывались средние значения (M), стандартные отклонения (σ) и стандартные ошибки среднего (m), а результаты представлялись в формате $M \pm \sigma \pm m$. Достоверность различий между средними значениями определялась с помощью t -критерия с уровнем значимости $p < 0,05$. При проверке гипотезы о нормальности распределения данных использовался критерий Колмогорова – Смирнова, и в случае отсутствия нормального распределения приме-

Таблица 1 – Показатели исследовательских групп

Группа	Мужчины		Женщины		Гипертоническая болезнь		Ишемическая болезнь сердца	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа (n=60)	32	53,3	28	46,7	48	80	32	53,3
Контрольная группа (n=60)	31	51,7	29	48,3	46	76,7	34	56,7

Таблица 2 – Параметры в динамике с 3 по 30 сут.

Шкала	Основная группа (n=60)		p	Контрольная группа (n=60)		p
	3 сут.	30 сут.		3 сут.	30 сут.	
NIHSS	6±1,4	3±1,5	<0,05	6±1,2	5±0,6	>0,05
HDRS	21±0,7	15±0,8	<0,05	20±0,9	19±0,7	>0,05
Ривермид	3±1,2	6±1,4	<0,05	3±1,3	3±1,5	>0,05
Рэнкин	3,2±0,9	2,1±1,1	<0,05	3,1±1,1	2,9±1,0	>0,05

нялись методы непараметрической статистики. Для анализа различий в данных между группами в 1 и 30 сутки использовался критерий χ^2 (критерий Пирсона).

В ходе работы были использованы следующие методы лечения:

1. Стандартный метод (по протоколу диагностики и лечения)

Контрольная группа получала традиционное лечение, включающее в себя медикаментозную терапию и физическую реабилитацию, направленную на восстановление двигательных функций и минимизацию последствий инсульта.

2. Зеркальная терапия (ЗТ):

ЗТ была использована в основной группе пациентов. ЗТ предполагает использование зеркала, которое помещается между двумя руками или ногами пациента таким образом, чтобы изображение здоровой конечности создавалось в зеркале, создавая иллюзию нормального движения пораженной конечности. Это стимулирует нейропластичность и активирует области мозга, отвечающие за движение и чувствительность. Пациенты в основной группе проходили сеансы ЗТ продолжительностью 30 мин. ежедневно, 1-2 раза в сут, 5 дней в неделю.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования была проведена сравнительная оценка функциональной независимости пациентов, степени неврологического дефицита, а также состояния функции пораженной верхней конечности и степени нарушения мелкой моторики у пациентов после инсульта. Основная цель заключалась в определении эффективности реабилитационных мероприятий, включая зеркальную терапию, на основании динамического сравнения показателей в основной и контрольной группах.

В динамике начиная с 3 по 30 сут исследования были зафиксированы положительные изменения всех изученных параметров как в основной, так и в контрольной группах. Однако по результатам сравнительного анализа, основная группа, проходившая зеркальную терапию, показала значительно лучшие результаты по большинству шкал.

По шкале NIHSS, измеряющей неврологический дефицит, в основной группе наблюдалось значительное улучшение, что подтверждается снижением показателя с 6±1,4 в 3 сут. до 3±1,5 в 30 сут. ($p<0,05$). В контрольной группе изменения были менее выражены, показатель снизился с 6±1,2 до 5±0,6 ($p>0,05$).

Уровень депрессии, оцененный по шкале HDRS, показал значительное снижение в основной группе: 21±0,7 в 3 сут. до 15±0,8 в 30 сут. ($p<0,05$). В контрольной группе снижение было менее выраженным: 20±0,9 в 3 сут. и 19±0,7 в 30 сут. ($p>0,05$).

Индекс мобильности Ривермид показал улучшение мобильности и функциональных возможностей в обеих группах. В основной группе индекс увеличился с 3±1,2 в 3 сут. до 6±1,4 в 30 сут. ($p<0,05$). В контрольной группе индекс оставался стабильным, увеличившись с 3±1,3 до 3±1,5 ($p>0,05$).

По шкале Рэнкин, измеряющей степень инвалидизации, в основной группе также наблюдалось улучшение, что подтвердилось снижением показателя с 3,2±0,9 в 3 сут. до 2,1±1,1 в 30 сут. ($p<0,05$). В контрольной группе изменения были незначительными, показатель снизился с 3,1±1,1 до 2,9±1,0 ($p>0,05$).

В результате в основной группе сравнительной оценки неврологического дефицита получены достоверно значимые изменения по шкале NIHSS (в 2 раза при $p<0,05$), степени депрессии по шкале HDRS (в 1,4 раза при $p<0,05$), уровня мобильности по шкале Ривер-

мид (в 2 раза при $p < 0,05$), степени инвалидизации по шкале Рэнкин (в 1,5 раза при $p < 0,05$) до и после выполнения эрготерапевтических методов.

Результаты свидетельствуют о высокой эффективности зеркальной терапии в реабилитации пациентов после инсульта. В динамике наблюдается достоверное улучшение всех показателей у пациентов основной группы, что подтверждает положительный эффект применения зеркальной терапии в восстановлении функции верхней конечности, улучшении мобильности и снижении депрессии.

Применение зеркальной терапии оказалось более эффективным в сравнении с традиционными методами реабилитации, что может быть связано с активацией нейропластичности и стимуляцией двигательных и сенсорных областей мозга, что важно для пациентов с постинсультной инвалидизацией.

Зеркальная терапия может быть рекомендована как эффективный и безопасный метод реабилитации пациентов с нарушениями двигательной функции и депрессией после инсульта. Важно продолжать исследование эффективности этой терапии в более долгосрочной перспективе и на большем числе пациентов, чтобы окончательно утвердить её как стандартное средство в реабилитации пациентов после инсульта.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что зеркальная терапия представляет собой эффективный метод реабилитации пациентов после инсульта, способствующий значительному улучшению их функциональной независимости, неврологического статуса и психоэмоционального состояния. Сравнительный анализ между основной и контрольной группами показал достоверные улучшения в таких показателях, как уровень депрессии (по шкале HDRS), мобильность (по индексу Ривермид), степень инвалидизации (по шкале Рэнкин) и неврологический дефицит (по шкале NIHSS), что подтверждает высокую эффективность зеркальной терапии в восстановлении двигательных функций и улучшении качества жизни пациентов.

Учитывая эти результаты, зеркальная терапия может быть рекомендована в качестве дополнения к стандартным методам реабилитации для пациентов, перенесших инсульт, и может быть использована в комплексных реабилитационных программах в условиях амбулаторного и стационарного лечения.

Необходимы дальнейшие исследования для более глубокой оценки долгосрочных эффектов зеркальной терапии и её применения в разных фазах восстановительного периода, что поможет уточнить её место и роль в реабилитационном процессе при инсульте.

Вклад авторов:

М. С. Амирбекова, Т. Т. Киспаева – концепция и дизайн исследования.

Т. Т. Киспаева – сбор и обработка материала.

М. С. Амирбекова, Т. Т. Киспаева – статистическая обработка.

Т. Т. Киспаева – написание текста.

А. Адомавичене – редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siminghalam M., Khalili M.A., Samaei A. A comparative study on the effects of mirror therapy and bilateral arm training on hand function of chronichemiparetic patients. *Koomesh*. 2016; 17 (3): 589-595.
2. Obembe A.O. Rehabilitation Interventions for Improving Social Participation After Stroke. A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurorehabil. Neural. Repair*. 2016; 30 (4): 384-392.
3. Li X., Zheng T., Guan Y. ADL recovery trajectory after discharge and its predictors among baseline-independent older inpatients. *BMC Geriatr*. 2020; 20 (1): 86.
4. Ytterberg C., Kristensen H.K., Tistad M. Factors related to met needs for rehabilitation 6 years after stroke. *PLoS One*. 2020; 15 (1): 0227867.
5. Pashmdarfard M., Azad A. Assessment tools to evaluate Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) in older adults. A systematic review. *Med. J. Islam. Repub. Iran*. 2020; 34: 33.
6. Mlinac M.E., Feng M.C. Assessment of Activities of Daily Living, Self-Care, and Independence. *Arch. Clin. Neuropsychol*. 2016; 31 (6): 506-516.
7. Mirela Cristina L., Matei D., Ignat B. Mirror therapy enhances upper extremity motor recovery in stroke patients. *Acta. Neurol. Belg*. 2015; 115 (4): 597-603.
8. Sandvoll A.M., Grov E.K., Simonsen M. Nursing home residents' ADL status, institution-dwelling and association with outdoor activity: a cross-sectional study. *Peer. J*. 2020; V. 8: 10202.
9. Legg L.A., Lewis S.R., Schofield-Robinson O.J., Drummond A., Langhorne P. Occupational therapy for adults with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017; 7 (7): CD003585.
10. Taff S.D., Blash D. Diversity and Inclusion in Occupational Therapy: Where We Are, Where We Must Go. *Occup. Ther. Health Care*. 2017; 31 (1): 72-83.
11. Madhoun H.Y., Tan B., Feng Y. Task-based mirror therapy enhances the upper limb motor function in subacute stroke patients: a randomized control trial. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med*. 2020; 56: 265-271.
12. Gauthier L.V., Kane C., Borstad A. Video Game Rehabilitation for Outpatient Stroke (VIGoROUS): protocol for a multi-center comparative effectiveness trial of in-home gamified constraint-induced movement therapy for rehabilitation of chronic upper extremity hemiparesis. *BMC Neurol*. 2017; 17 (1): 109.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Siminghalam M., Khalili M.A., Samaei A. A comparative study on the effects of mirror therapy and bilateral arm training on hand function of chronichemiparetic patients. *Koomesh*. 2016; 17 (3): 589-595.
2. Obembe A.O. Rehabilitation Interventions for Improving Social Participation After Stroke. A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurorehabil. Neural. Repair*. 2016; 30 (4): 384-392.

3. Li X., Zheng T., Guan Y. ADL recovery trajectory after discharge and its predictors among baseline-independent older inpatients. *BMC Geriatr.* 2020; 20 (1): 86.
4. Ytterberg C., Kristensen H.K., Tistad M. Factors related to met needs for rehabilitation 6 years after stroke. *PLoS One.* 2020; 15 (1): 0227867.
5. Pashmdarfard M., Azad A. Assessment tools to evaluate Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) in older adults. A systematic review. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2020; 34: 33.
6. Mlinac M.E., Feng M.C. Assessment of Activities of Daily Living, Self-Care, and Independence. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2016; 31 (6): 506-516.
7. Mirela Cristina L., Matei D., Ignat B. Mirror therapy enhances upper extremity motor recovery in stroke patients. *Acta. Neurol. Belg.* 2015; 115 (4): 597-603.
8. Sandvoll A.M., Grov E.K., Simonsen M. Nursing home residents' ADL status, institution-dwelling and association with outdoor activity: a cross-sectional study. *Peer. J.* 2020; V. 8: 10202.
9. Legg L.A., Lewis S.R., Schofield-Robinson O.J., Drummond A., Langhorne P. Occupational therapy for adults with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 7 (7): CD003585.
10. Taff S.D., Blash D. Diversity and Inclusion in Occupational Therapy: Where We Are, Where We Must Go. *Occup. Ther. Health Care.* 2017; 31 (1): 72-83.
11. Madhoun H.Y., Tan B., Feng Y. Task-based mirror therapy enhances the upper limb motor function in sub-acute stroke patients: a randomized control trial. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2020; 56: 265-271.
12. Gauthier L.V., Kane C., Borstad A. Video Game Rehabilitation for Outpatient Stroke (VIGoROUS): protocol for a multi-center comparative effectiveness trial of in-home gamified constraint-induced movement therapy for rehabilitation of chronic upper extremity hemiparesis. *BMC Neurol.* 2017; 17 (1): 109.

Поступила 29.11.2024

Направлена на доработку 21.12.2024

Принята 28.03.2025

Опубликована online 30.06.2025

T. T. Kispäeva¹, M. S. Amirbekova^{1*}, A. Adomaviciene²

METHODS OF FINE MOTOR SKILLS RESTORING IN PATIENTS WITH CEREBRAL STROKE

¹Neuron Rehabilitation Center (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Saken Seifullin Ave., 7; e-mail: neuronkr@gmail.ru)

²Vilnius University (LT-01513, Lithuania, Vilnius, Universiteto str, 3; e-mail: infor@cr.vu.lt)

***Mariyam Sayatovna Amirbekova** – Neuron Rehabilitation Center; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Saken Seifullin Ave., 7; e-mail: Amirbekova31081998@gmail.com

Aim. Evaluation of the effectiveness of occupational therapy methods in the rehabilitation of patients with cerebral stroke.

Materials and methods. The study included patients with cerebral stroke aged 42 to 69 years (mean age 58±3.2 years) undergoing rehabilitation. The condition was assessed using the following scales: the HDRS scale, the Rivermead mobility Index, the modified Rankin scale, and the NIHSS stroke assessment scale. Statistical data processing was performed using the Statistica 10.0 program (StatSoft, Inc., USA). For quantitative variables, the mean (M), standard deviation (σ), and standard error of the mean (m) were calculated; The results are presented as $M \pm \sigma \pm M$. The Student's t-test and Pearson's χ^2 -test were used to assess the differences between the groups. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and discussion. As a result of the conducted occupational therapy, a significant improvement was observed in all evaluated parameters from the 3rd to the 30th day. Patients showed increased balance, hand sensitivity, joint activity, pain sensitivity, and improved skills needed to perform daily activities. In the main group, there was a significant decrease in the severity of neurological deficit on the NIHSS scale (by 2 times, $p < 0.05$), the level of depression on the HDRS (by 1.4 times, $p < 0.05$), the degree of disability on the Rankin scale (by 1.5 times, $p < 0.05$), as well as an increase in the level of mobility on the Rivermead index (by a factor of 2, $p < 0.05$).

Conclusions. The use of occupational therapy methods in the rehabilitation of patients with cerebral stroke contributes to a significant recovery of motor functions, reducing the severity of neurological deficits and increasing activity in everyday life. The data obtained confirm the high clinical effectiveness of occupational therapy in the early recovery period of stroke.

Key words: healthcare; occupational therapy; recovery; cerebral stroke; rehabilitation

Т. Т. Куспаева¹, М. С. Амирбекова^{1*}, А. Adomaviciene²

ЦЕРЕБРАЛЬДЫ ИНСУЛЬТПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ҰСАҚ МОТОРИКАНЫ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУ

¹«Нейрон» оңалту орталығы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Сәкен Сейфуллин даңғылы, 7; e-mail: neironkrq@mail.ru)

²Вильнюс университеті (LT-01513, Литва, Вильнюс, ул. Университетская, 3; e-mail: infor@cr.vu.lt)

***Мариям Саятовна Амирбекова** – «Нейрон» оңалту орталығы; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Сәкен Сейфуллин даңғылы, 7; e-mail: Amirbekova31081998@gmail.com

Зерттеудің мақсаты. Церебральды инсультпен ауыратын науқастарды оңалту процесінде кәсіптік терапияның тиімділігін бағалау.

Материалдар және әдістер. Зерттеуге оңалту курсынан өткен 42 мен 69 жас аралығындағы (орташа жасы $58 \pm 3,2$ жас) церебральды инсультпен ауыратын науқастар енгізілді. Жағдайды бағалау келесі шкалалар арқылы жүргізілді: HDRS шкаласы, Ривермидтің ұтқырлық индексі, өзгертілген Ранкин шкаласы, nihss инсультті бағалау шкаласы. Статистикалық деректерді өңдеу Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) бағдарламасы арқылы жүзеге асырылды., АҚШ). Сандық айнымалылар үшін орташа (M), стандартты ауытқу (σ) және орташа (m) стандартты қате есептелді; нәтижелер $m \pm \sigma m$ түрінде ұсынылған. топтар арасындағы айырмашылықтарды бағалау үшін студенттің t-критерийі және Pierson's $\beta 2$ -критерийі қолданылды. Айырмашылықтар $p < 0,05$ кезінде статистикалық маңызды болып саналды.

Нәтижелер және талқылау. 3-тен 30-шы тәулікке дейінгі динамикада жүргізілген кәсіптік терапияның нәтижесінде барлық бағаланатын параметрлер бойынша сенімді жақсару байқалды. Пациенттерде тепе-теңдіктің, қолдың сезімталдығының, буындардағы белсенді қозғалыстардың көлемінің, ауырсыну сезімталдығының жоғарылауы, сондай-ақ күнделікті әрекеттерді орындау үшін қажетті дағдылардың жақсаруы байқалады. Негізгі топта nihss шкаласы бойынша неврологиялық тапшылық ауырлығының (2 есе, $p < 0,05$), hdrs бойынша депрессия деңгейінің (1,4 есе, $p < 0,05$), Ранкин шкаласы бойынша мүгедектік дәрежесінің (1,5 есе, $p < 0,05$) сенімді төмендеуі, сондай-ақ Ривермид индексі бойынша ұтқырлық деңгейінің ұлғаюы тіркелді (2 есе, $p < 0,05$).

Қорытындылар. Церебральды инсультпен ауыратын науқастарды оңалтуда кәсіби терапевтік әдістерді қолдану мотор функцияларын айтарлықтай қалпына келтіруге, неврологиялық тапшылықтың ауырлығын төмендетуге және күнделікті өмірде белсенділікті арттыруға ықпал етеді. Нәтижелер инсульттің ерте қалпына келтіру кезеңінде кәсіптік терапияның жоғары клиникалық тиімділігін растайды.

Кілт сөздер: денсаулық сақтау; эрготерапия; қалпына келтіру; церебральды инсульт; оңалту

N. Zhanarystan^{1,2*}, B. Azimova^{1,2}, M. Yelgondiyeva^{1,2}, A. Kabibulatov¹, Sh. Shayakhanov¹, A. Konkayev^{1,2}

INNOVATIVE METHOD FOR INFECTIOUS COMPLICATIONS REDUCING AFTER ORTHOPEDIC INTERVENTIONS VIA PREVENTIVE HEMOCORRECTION. PROTOCOL FOR A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, Astana Medical University NC JSC (010000, Republic of Kazakhstan, Astana city, Beybitshilik str., 49a; e-mail: mail@amu.kz)

²Department of Anesthesiology and Intensive Care, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N. D. Batpenov (010000, Republic of Kazakhstan, Astana city, Abylai Khan Ave., 15a; e-mail: info@nscto.kz)

***Nazerke Zhanarystan** – Department of Anesthesiology and Intensive Care, Astana Medical University NC JSC; 010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Beybitshilik str., 49a; e-mail: zhanarystan97@mail.ru

Introduction. Septic complications following orthopedic procedures remain a pressing challenge in modern surgical practice, contributing significantly to patient morbidity, prolonged hospital stays, increased healthcare costs, and, in severe cases, long-term disability. One of the modifiable but often overlooked risk factors is preoperative anemia, which is frequently underdiagnosed and undertreated. Existing evidence indicates that allogeneic blood transfusions, commonly used to correct anemia, are independently associated with a higher risk of postoperative infections. This underscores the urgent need to explore alternative, safer strategies for perioperative management, particularly those targeting the correction of anemia prior to surgery.

Aim. To evaluate the effectiveness of perioperative intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose in reducing the incidence of periprosthetic joint infections and improving clinical outcomes in patients undergoing elective orthopedic surgery.

Methods. The IRON study is a prospective, single-center, randomized, open-label, controlled clinical trial. A total of 170 adult patients scheduled for elective orthopedic interventions will be enrolled and randomized to receive perioperative intravenous ferric carboxymaltose at a dose of 15 mg/kg (up to a maximum of 1000 mg).

Primary endpoint. The incidence of periprosthetic joint infections within the postoperative follow-up period.

Secondary endpoints. 28-day all-cause survival, duration of stay in the intensive care unit and in the hospital, achievement of target hemoglobin levels (≥ 120 g/L in women, ≥ 130 g/L in men), number of vasopressor-free days, reduction in the frequency and volume of intraoperative and postoperative blood transfusions, and decreased utilization of the Cell Salvage System.

Expected Results: Although patient enrollment is ongoing, it is hypothesized that intravenous iron therapy will reduce the rate of infectious complications and the need for allogeneic transfusions, while improving postoperative recovery and hematologic parameters.

Key words: arthroplasty; orthopedics; periprosthetic joint infection; risk factors; preoperative care; anemia; a study protocol

INTRODUCTION

Periprosthetic joint infection (PJI) is the most serious complication after large joint re-placement surgery. Preoperative anaemia has a significant impact by inhibiting immune function and cellular processes, and believed to be a separate risk factor for periprosthetic joint infection. The connection between postoperative anaemia and PJI has been extensively researched, but the relationship between preoperative anaemia and PJI has received less attention.

Preoperative anaemia can reduce the level of C3b receptor on the erythrocyte surface, which possibly impairs immune function and increase the recovery period following surgery. This could lead to the development of periprosthetic infection. In order to prevent infectious complications after surgery, prophylactic antibiotic therapy can be used,

anaemia can be corrected with haemopoietin, and chronic diseases that affect haemoglobin production can be treated. Preventing PJI following total joint replacement and lowering the risk of secondary or multiple reconstructions are preferable outcomes. Therefore, patients who meet the criteria for blood transfusion are treated with blood transfusions, prescribed iron, and erythropoietin supplements.

Early identification, evaluation and treatment of preoperative anaemia (haemoglobin < 12 g/dL for women and < 13 g/L for men) has been identified as an unmet medical need, and it has even been urged to correct preoperative anaemia by optimization of haemoglobin before planned surgery. Allogeneic blood transfusions have been shown to be an independent risk factor for increased adverse outcomes such as prolonged hospital stay and postoper-

Table 1 – Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
1. Age \geq 18 years 2. Informed signed consent of the patient and/or relatives (guardians) of the patient; 3. Patients scheduled for orthopedic intervention (Total knee and hip arthroplasty, revision prosthetics of large joints). 4. Laboratory and clinically confirmed diagnosis of anaemia.	1. Refusal of the patient and/or (guardians) to participate in the study, or failure to sign the informed consent; 2. Known intolerance or allergy to components of iron preparations, anticoagulants (heparin) or other components; 3. Platelet level below $50 \times 10^9/l$, laboratory or clinical signs of hypocoagulation, tendency to develop bleeding; 4. Acute Cerebrovascular Event 5. Acute coronary syndrome. 6. Malignant hypertension. 7. History of pulmonary embolism. 8. The presence of floating, unstable blood clots in the heart or venous system, hidden bleeding; 9. Haemolysis of any origin. 10. Blood diseases.

ative infections. Although a number of preoperative blood management techniques have been put out, few studies have assessed the relative efficacy of various approaches; hence there are no firm recommendations.

The aim of this study was to minimize the occurrence of purulent-septic complications after orthopedic interventions by applying a comprehensive therapeutic approach, including perioperative haemocorrection during the entire period of observation and hospital stay.

By potentially reducing the reliance on transfusions and decreasing the incidence of septic complications, the intervention may contribute to improved surgical outcomes and support the development of cost-effective, evidence-based perioperative care protocols in orthopedic surgery.

METHODS

Study design. This is a single-center, randomized, open-label controlled trial investigating the effect of preventive perioperative haemocorrection in order to reduce the rate of purulent-septic complications after orthopedic interventions.

Study population, inclusion and exclusion criteria. The study included 170 patients scheduled for orthopedic surgery, which met the exclusion criteria, signed informed consent, and were randomized according to the randomization scheme (table 1).

An additional 10 patients were recruited into the study in case some of the study participants decide not to participate in the study.

Before starting the study, participants must complete an informed consent form and undergo the same examination as the main group of patients. Allocation of additional patients into 2 groups was performed according to the randomization scheme of the study protocol.

The study is open-label. Due to the drug's specific colour, the comparison group cannot have a placebo control.

Blinding: To maintain the integrity of the study, the stat-

istician and the researcher collecting the data were blinded throughout the study period and were unaware of the assigned intervention in the study groups.

Justification for inclusion criteria. 1 – the pediatric population with anaemia cannot be studied in a mixed population due to excessive variation in expected outcomes, variation in vital signs, and reference value of laboratory samples. Drug dosing should also be considered more precisely; 4 – studies including measuring the levels of red blood cells, haemoglobin, transferrin, ferritin, and serum iron will be conducted to confirm anaemia.

Justification for exclusion criteria. 1, 2 – the justification is self-evident; 3 – already taking the study drug by any route of administration may interfere with subsequent analysis; 4-10 – these groups of patients are excluded due to the possible history of use of antiplatelet agents/anticoagulants, which have a high risk of bleeding.

Recruitment and randomization. All patients who are clinically eligible to participate in the study are screened for inclusion and exclusion criteria. If the patient met the study criteria, signed an informed consent to participate in the study.

Randomization was done by computer assisted randomization using permuted block design. Patients were randomized into experimental and control groups with a 1:1 allocation. Randomization lists are generated with a block size of 20 or 40, stratified by center. Stratifying randomization at the center helps account for potential variations or confounding factors that may be specific to each participant.

Intervention. All patients admitted for elective surgery with anemia (total knee and hip joint replacement, revision major joint replacement, correction of scoliotic deformity of the spine) were invited to participate in the study. If there was a positive response, the patient was examined according to the inclusion and exclusion criteria. Patients with clinically and laboratory confirmed anemia were included in the study. Patients will be randomized into two groups.

IRON

Open, randomized, single-center controlled trial

to reduce purulent-septic complications after orthopedic interventions through preventive perioperative haemocorrection

170
adult patients

planning orthopedic interventions with perioperative anaemia

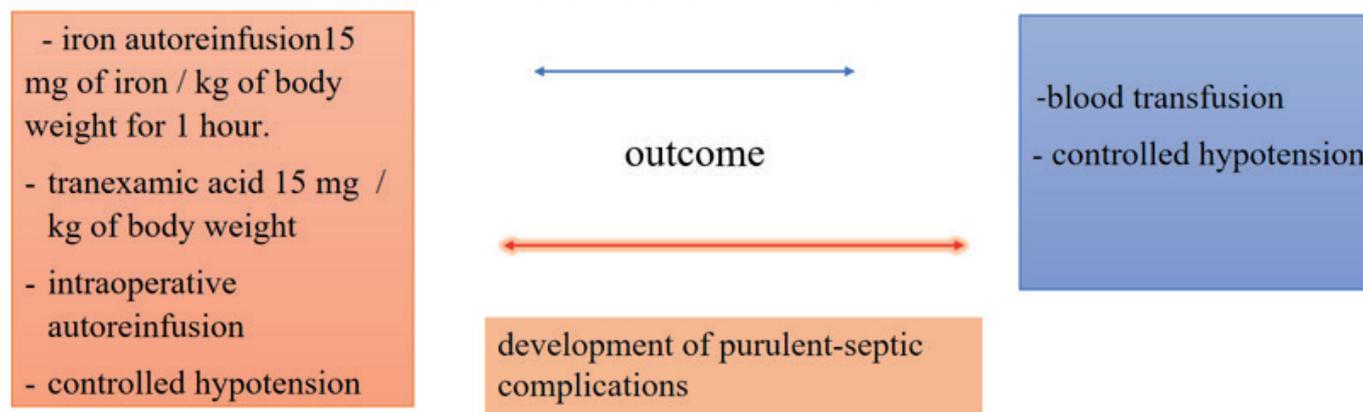


Figure 1 – The IRON study

The main group received iron carboxymaltose infusion according to body weight but not more than 1000 mg once daily preoperatively or intraoperatively and postoperatively if necessary. The dosage calculation will be carried out – 15 mg of iron/kg of body weight. The drug will be diluted only with sterile 0.9% sodium chloride solution in the volume of 200 ml. To maintain the stability of the drug, it is not recommended to dilute to a concentration of less than 2 mg iron/mL. The solution will be checked visually for the presence of particulate matter prior to use. The clinical and physical stability of the study drug has been demonstrated up to 12 hours at 30 °C, therefore the solution will be prepared accordingly (Figure 1).

The control group with anemia was prepared for surgery using standard methods of patient management without correction of iron levels (figure 2).

Regardless of the randomization group, all patients received the best available standard of care for anemia recommended by current guidelines. This includes monitoring of vital signs, optimization of hemodynamics and respiration, use of autotransfusion equipment, fibrinolysis inhibitors, fresh frozen plasma and red blood cell transfusion as needed. Surgery was performed under appropriate anesthesia, including controlled hypotension, regardless of the randomization group.

The study is an open-label study. A placebo control cannot be used in the comparison group due to the unique colour of the drug used. Blinding: The statistician and re-

searcher collecting the data are blinded throughout the study and were unaware of the assigned intervention in the study groups to maintain the integrity of the study.

Sample size. Primary endpoints: reduction of purulent-septic complications after orthopedic interventions through preventive perioperative haemocorrection. At a confidence level of 80%, the real value is within $\pm 5\%$ of the measured value, meaning that 162 patients are the minimal number of samples needed to meet the desired statistical constraint. Our planned sample size is 162 patients. We will recruit an additional 5% (8 patients) to account for potential loss to follow-up and withdrawal of consent, reaching a total planned sample size of 170 patients. Secondary endpoints: 28-day survival, reduction in length of stays in the ICU and hospital, haemoglobin level for women 120 g/l, for men – 130 g/l, days without inotropes support, reduction in the volume and frequency of intra- and postoperative transfusion, reduction in the frequency of use of the Cell Salvage System.

Data collection and patient follow up. The following information will be collected prior to the first administration of the study drug: patient demographics, biometrics (measured or estimated), medical history, vital signs, laboratory results, ventilatory status and parameters, and vasopressor dosage. Information was also collected on the use of reinfusion devices, iron preparations, and fibrinolysis inhibitors (tranexamic acid) during the surgical procedures included in the study. Patients were followed up daily for 28 days after reinfusion (table 2).

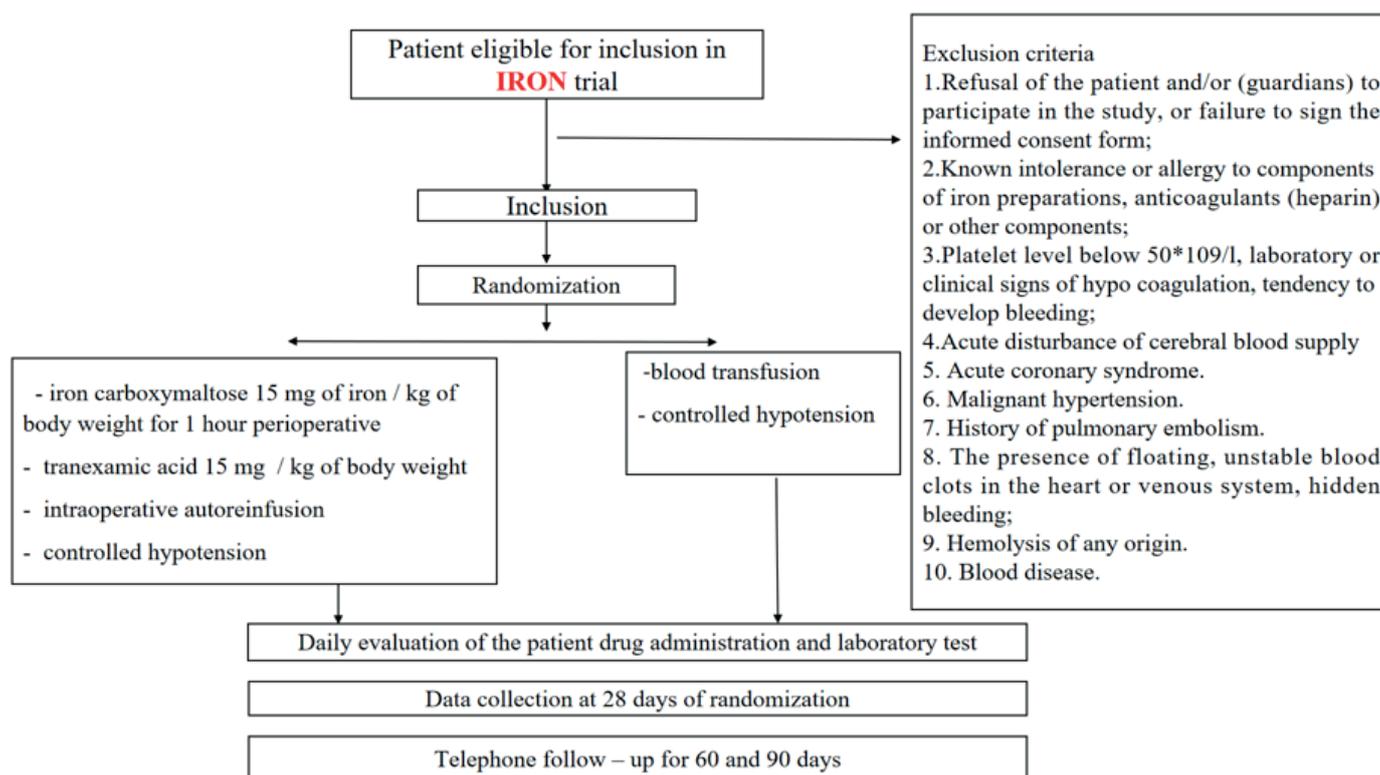


Figure 2 – The process of the study

Patients were interviewed on day 28, 60, and 90 to assess survival. Physicians visited them as scheduled if they were still in the hospital; if not, additional phone calls were made.

Statistical plan. Demographic and baseline disease characteristics are summarized using descriptive statistics. Categorical variables are presented as absolute numbers and percentages. Unadjusted univariate analyses based on Chi-square test or Fisher's exact test were used to compare the two treatment groups. Relative risks and 95% confidence intervals were calculated using the tabular two-by-two method. Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). Intergroup differences are assessed using unpaired Student's t-test or one-sided Anova test followed by Bonferroni's post-hoc test. Baseline-corrected logistic regression models were used to estimate the treatment effect (and its 95% confidence intervals) on the primary and secondary endpoints. Statistical significance was set at a two-sided level of 0.05 for hypothesis testing. Primary data analysis is based on intention to treat analysis. Data are stored electronically in a web-based CRF form and analyzed using Stata software (Stata Statistical Software: Version 15, College Station, TX, USA). Analysis of variance is used to test hypotheses about the statistical significance of the contribution of each of these factors to the observed variability. The estimate of residual variation obtained using analysis of variance is used to calculate the 90% confidence interval for the ratio of the mean values of the corresponding parameter.

Security profile. Five-hundred and eighty four (584) iron deficiency anemia patients received either a blinded

dose of IV iron carboxymaltose (15 mg/kg up to a maximum of 1000 mg in NS) or placebo over 15 minutes on Day 0. On Day 7, patients were crossed over to receive either placebo or iron carboxymaltose utilizing the same dosing as Day 0. We recorded all adverse events and classified as an adverse drug event (ADE) any that was considered by the investigator as being possibly or probably related to study drug. The mean dose of iron carboxymaltose administered was 962 (+ 88) mg. No CTC Grade 4 or 5 or serious ADE were reported and no subject discontinued from study drug due to an ADE. No clinically important differences in vital signs or physical exams were noted between subjects treated with iron carboxymaltose and placebo. During the post dose 24-h and 7-d treatment period, ADEs reported by >1% of patients in either treatment were higher in patients after receiving iron carboxymaltose than in patients after receiving placebo. The 24-h period events included nausea (2.1% iron carboxymaltose vs. 1.1% placebo), headache (2.0% vs. 1.3%), and dizziness (1.3% vs. 0.2%). The 7-d period events included nausea (2.5% iron carboxymaltose vs. 1.1% placebo), ALT increased (1.3% vs. 0.2%), AST increased (1.3% vs. 0%), headache (2.9% vs. 1.4%), dizziness (1.6% vs. 0.2%) and rash (1.1% vs. 0.2%). The majority of the ADEs were classified by the investigator as mild to moderate. No ADE consistent with a hypersensitivity reaction was reported. One patient experienced a transient, asymptomatic, CTC Grade 1 decrease in BP (from 132/85 to 95/68 mmHg) which resolved spontaneously. CTC Grade 3 ADEs were reported in 4 patients after receiving iron carboxymaltose (headache and asymptomatic decrease in serum phosphate) and 5 patients (rash, creatinine increase and asymptomatic decrease in serum

Table 2 – Study monitoring

Visit number	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 28	Visit 60	Visit 90
Month of observation									
Study procedures:									
Informed consent	X								
Medical, surgical, family history	X								
Demographics	X								
Assessment based on inclusion/ exclusion criteria									
General medical examination	X								
Detailed blood test		X		X		X			
General urine analysis		X				X			
Procalcitonin		X				X			
Interleukin-6		X				X			
Serum iron		X				X			
Transferrin		X				X			
Ferritin		X				X			
Randomization		X							
Intervention				X					

phosphate) after receiving placebo. We conclude that rapid administration of high dose iron carboxymaltose (15 mg/kg for maximum of a 1,000 mg over 15 minutes) is well tolerated and associated with minimal risk of ADE in a large cohort of patients with iron deficiency anaemia [1, 2].

Ethical considerations. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Local Ethics Committee of the National Scientific Center of Traumatology and Orthopaedics named after Academician N.D. Batpenov (Protocol №4 from 9 November 2022).

Patients who are potential research participants will be informed about the nature of the clinical trial, the drug being studied, and the possible risks associated with taking the drug. Each patient is provided with written information about the study, contained in a patient information sheet. All patients included in the study must give written consent to participate in the study. The written consent form is filled out by the patient himself.

DISCUSSION

According to S. Yang et al. (2020), the development of purulent-septic complications following large joint endoprosthetics is particularly significant in the field of orthopedic surgery because the number of patients who

can be admitted for surgical intervention with serious concomitant pathology has increased significantly due to the expansion of surgical indications, the complexity of orthopedic techniques, and the development of anesthesiology services [3].

The use of blood transfusions is associated with the risk of periprosthetic infection. For instance, a meta-analysis was carried out with a large sample of patients (n=21770), according to J.L. Kim et al. (2017). Data were obtained on patients undergoing large joint arthroplasty; for groups receiving transfusion after surgery, the risk of infection was 2.88%, and for groups not receiving blood transfusion, it was 1.74%. Surgical site infections were substantially more common in the allogeneic blood transfusion group (odds ratio (OR) = 1.71, P = 0.002) in a pooled analysis utilizing a random effects model [4].

According to J.S. Everhart et al. (2018), there is a dose-dependent correlation between the risk of surgical site infection following total hip or knee replacement and allogeneic red blood cell transfusion. Preoperative anaemia and established bleeding disorders were also risk factors for the requirement for an allogeneic red blood cell transfusion. Additionally, allogeneic red blood cell transfusion and surgical site infection were found to be dose-dependently related, with infection rates rising as transfusion doses increased

from one (odds ratio [OR] = 1.97; 95% confidence interval [CI] = 1.38, 2.79; $p < 0.001$), up to two units (OR = 2.20; CI = 1.37, 3.44; $p = 0.002$), up to three units (OR = 3.66; CI = 1.72, 7.16; $p = 0.001$), and more than three units (OR = 7.40; CI = 4.91, 11.03; $p < 0.001$) after concomitant diseases, surgery, preoperative anaemia, and preoperative coagulopathies were identified. Independent risk factors for transfusion were preoperative bleeding disorder (OR = 2.09; CI = 1.57, 2.80; $p < 0.001$), preoperative anaemia (OR = 3.90; CI = 3.31, 4.61; $p < 0.001$), and a combination of haemostasis disorders (OR = 1.37; CI = 1.14, 1.64; $p = 0.001$) [5].

Preoperative anaemia, even moderate anaemia, is an independent risk factor for post-operative complications, according to a meta-analysis by Fowler A.J. et al. (2015), which included over 900,000 patients undergoing major surgery (including orthopedic surgery). According to the results, 30.1% ($n=11,675$) of 38,770 patients from 474 hospitals in 27 countries—including low-, middle-, and high-income nations had preoperative anaemia. This observational cohort study is consistent with the findings (47.3% of the studied patients had preoperative anaemia [6].

Following a post hoc examination of the pooled RECORD data ($n = 12,000$), it was shown that the infection rates among patients who got autologous blood and those who did not get a blood transfusion were comparable. In patients receiving allogeneic blood transfusion, the incidence of any infection was 9.9% (392 of 3962), but in patients not getting allogeneic blood, with or without autologous blood transfusion, it was 7.9% (646 of 8215) ($p = 0.003$). Patients receiving allogeneic blood transfusion had significantly higher incidence of wound inflammation or infection (2.4% [94 of 3962]) versus 1.7% [138 of 8215]; $p = 0.046$) and lower or upper respiratory tract and lung infections (2.1% [85 of 3962] vs. 1.3% [109 of 8215]; $p = 0.002$). Urinary tract infections (3.1% [123 of 3962] vs. 2.5% [209 of 8215]; $p = 0.551$), bone and joint infections (0.4% [14 of 3962] vs. 0.2% [18 of 8215]; $p = 0.056$), and other infections (3.0% [120 of 3962] vs. 2.7% [225 of 8215]; $p = 0.308$) does not differ significantly [7-8]. A total of 5 RCTs with 608 participants were included in the study by Peipei Guo et al. (2018). Every included study was randomized, and the majority of the included studies had a good level of quality. According to the combined data, the oral TXA group significantly exceeded the control group in terms of Hb drop (standardized mean difference [SMD], -0.936; 95% confidence intervals [CI], -1.118, -0.754), Hct drop (SMD, -0.693; 95% CI, -1.113, -0.274), and drain output (SMD, -0.793; 95% CI, -0.959, -0.628).

Between the two groups, there were no statistically significant differences in the incidence of thromboembolic consequences or transfusion rate. Due to insufficient data, the entire blood loss could not be assessed [9-11]

Diabetes mellitus is a known independent risk factor for the development of PJI. T. Jansen et al. reported that PJI was observed in 1.59% of TGA patients and 2.19% of TKA patients with diabetes, compared with infection rates of 0.66% and 0.48%, respectively, in patients without diabetes Marchant et al compared uncontrolled diabetes with controlled diabetes diabetic and nondiabetic patients and found that there is a significantly increased risk of devel-

oping postoperative wound infection when diabetes is not properly controlled. A retrospective analysis showed that despite the correction of glycemic levels in patients after surgery, infections of various locations and origins were observed [12, 13].

In conclusion, in order to prevent prolonged errors in the management of patients with periprosthetic complications (long-term infusion-transfusion therapy, long-term immobilization, and polyantibacterial therapy), a protocol for preventive perioperative haemocorrection in traumatology and orthopedics should be implemented and followed after investigation.

Authors' contributions:

A. Konkayev – conceptualization, supervision.

A. Konkayev, B. Azimova – methodology.

A. Konkayev – validation, project administration, funding acquisition.

A. Konkayev, B. Azimova, N. Zhanarystan – formal analysis.

A. Konkayev – investigation.

A. Konkayev, N. Zhanarystan, B. Azimova, M. Yelgondiyeva, A. Kabibulatov, Sh. Shayakhanov – resources.

B. Azimova, N. Zhanarystan, M. Yelgondiyeva, A. Kabibulatov, Sh. Shayakhanov – data curation.

N. Zhanarystan, B. Azimova, M. Yelgondiyeva, A. Kabibulatov, Sh. Shayakhanov – writing: original draft preparation.

A. Konkayev, N. Zhanarystan – writing: review and editing.

N. Zhanarystan, B. Azimova, M. Yelgondiyeva – visualization.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflicts of interest.

Funding:

This study was carried out with the grant of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan AR 19677786 «Innovative method for reducing infectious complications after orthopaedic interventions by preventive perioperative hemocorrection».

Institutional Review Board Statement:

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Local Ethics Committee of the National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N. D. Batpenov (Protocol №4 from 09 November 2022).

Informed Consent Statement:

Written informed consent was obtained from the individual (-s) and their for the publication of any potentially identifiable images or data included in this article.

Data Availability Statement:

The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available to ensure the confidentiality of the patients' personal information.

REFERENCES

1. Seid M.H., Mangione A., Valaoras T.G., Anthony L.B., Barish C.F. Safety Profile of Iron Carboxymaltose, a New High Dose Intravenous Iron in Patients with Iron Deficiency Anemia. *Blood*. 2006; 108 (11): 3739. <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.3739.3739>
2. Geisser P., Banké-Bochita J. Pharmacokinetics, safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose: a dose-escalation study in volunteers with mild iron-deficiency anaemia. *Arzneimittelforschung*. 2010; 60(6a): 362-72. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296301>. PMID: 20648928.
3. Yang J., Zhang X., Liang W. A retrospective analysis of factors affecting surgical site infection in orthopaedic patients. *Journal of International Medical Research*. 2020; 48 (4). <https://doi.org/10.1177/0300060520907776>
4. Kim J.L., Park J.H., Han S.B., Cho I.Y., Jang K.M. Allogeneic Blood Transfusion Is a Significant Risk Factor for Surgical-Site Infection Following Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *J. Arthroplasty*. 2017; 32 (1): 320-325. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.08.026>
5. Everhart J.S., Sojka J.H., Mayerson J.L., Glassman A.H., Scharschmidt T.J. Perioperative Allogeneic Red Blood-Cell Transfusion Associated with Surgical Site Infection After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J. Bone Joint Surg Am*. 2018; 100 (4): 288-294. <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.00237>
6. Fowler A.J., Ahmad T., Phull M.K., Allard S., Gillies M.A., Pearse R.M. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br. J. Surg*. 2015; 102 (11): 1314-1324. <https://doi.org/10.1002/bjs.9861>
7. Friedman R., Homering M., Holberg G., Berkowitz S.D. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after total hip or knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am*. 2014; 96 (4): 272-278. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01268>
8. Kiyatkin M.E., Mladinov D., Jarzebowski M.L., Warner M.A. Patient Blood Management, Anemia, and Transfusion Optimization Across Surgical Specialties. *Anesthesiol. Clin*. 2023; 41(1): 161-174. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2022.10.003>
9. Guo P., He Z., Wang Y., Gao F., Sun W., Guo W., Li Z., Cheng L. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (18): e0587. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010587>
10. Maniar R.N., Kumar G., Singhi T. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin. Orthop. Relat. Res*. 2012; 470: 2605-2612. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2310-y>
11. Iwai T., Tsuji S., Tomita T. Repeat-dose intravenous tranexamic acid further decreases blood loss in total knee arthroplasty. *Int. Orthop*. 2013; 37: 441-445. <https://doi.org/10.1007/s00264-013-1787-7>
12. Ren X., Ling L., Qi L., Liu Z., Zhang W., Yang Z., Wang W., Tu C., Li Z. Patients' risk factors for periprosthetic joint infection in primary total hip arthroplasty: a meta-analysis of 40 studies. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2021; 22 (1): 776. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04647-1>
13. Kunutsor S.K., Whitehouse M.R., Blom A.W., Beswick A.D. Patient-Related Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0150866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150866>
14. Rodriguez-Merchan E.C., Delgado-Martinez A.D. Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Primary Total Knee Arthroplasty. *J. Clin. Med*. 2022; 11: 6128. <https://doi.org/10.3390/jcm11206128>
15. Jans O., Jorgensen C., Kehlet H., Johansson P. I. Lundbeck Foundation Centre for fast-track hip and knee replacement collaborative group. Role of preoperative anaemia for risk of transfusion and postoperative morbidity in fast-track hip and knee arthroplasty. *Transfusion*. 2014; 54 (3): 717-726.
16. Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Kozek-Langeneker S. «Fit to fly»: overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *Br. J. Anaesth*. 2015; 115 (1): 15-24.
17. Konkayeva M., Kadralinova A., Zhanarystan N., Akhatov N., Konkayev A. Case Report: High-Dose Ferric Carboxymaltose as an Antianaemic Agent to Avoid Haemotransfusions after Total Hip Replacement. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60 (8): 1274. <https://doi.org/10.3390/medicina60081274>
18. Li X., Xie H., Liu S. Analysis of the incidence and risk factors of blood transfusion in total knee revision: a retrospective nationwide inpatient sample database study. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2024; 25: 225. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07331-2>
19. Lucenti L., Testa G., Caldaci A., Sammartino F., Cicio C., Ilardo M., Sapienza M., Pavone V. Preoperative Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection: A Narrative Review of the Literature. *Healthcare*. 2024; 12: 666. <https://doi.org/10.3390/healthcare12060666>
20. Bekarissov O., Batpen A., Ospanov K., Jaxybekova G., Bermagambetova G. The role of the National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after academician Batpenov N.D. in the formation and development of traumatology - orthopedic service of the Republic of Kazakhstan. *Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan*. 2021; 58: 4-15. <https://doi.org/10.52889/1684-9280-2021-58-4-15>
21. Antonelli B., Chen A.F. Reducing the risk of infection after total joint arthroplasty: preoperative optimization. *Arthroplasty*. 2019; 1: 4. <https://doi.org/10.1186/s42836-019-0003-7>
22. Yuste Gutierrez A.M., Alonso-Moreno M., Perez Blanco J.L., Berlana D., Peña Fernandez M.A., Perez Maroto M.T., Torralba M. Use and Effectiveness of Carboxymaltose Iron in Preoperative Anemia Treatment: A Multicenter and Retrospective Study. *J. Blood Med*. 2024; 15: 477-486. <https://doi.org/10.2147/JBM.S460422>
23. Yang H.Y., Park K.S., Shin H.H., Choi J.H., Seon J.K. Preoperative Intravenous Ferric Carboxymaltose Improves Recovery from Anemia in Patients Undergoing Revision Joint Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *Preprints*. 2023: 2023121984. <https://doi.org/10.20944/preprints202312.1984.v1>

24. Kim S.K., Seo W.Y., Kim H.J., Yoo J.J. Postoperative Intravenous Ferric Carboxymaltose Reduces Transfusion Amounts after Orthopedic Hip Surgery. *Clin. Orthop. Surg.* 2018; 10 (1): 20-25. <https://doi.org/10.4055/cios.2018.10.1.20>

25. Benjumea-Carrasco A., Guembe M., Díaz-Navarro M., Muñoz P., Vaquero-Martin J., Chana-Rodriguez F. The role of tranexamic acid for infection prevention after fracture fixation. *Injury.* 2024; 55 (6): 111846. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2024.111846>

26. Zacharowski K., Zoller H., Steinbicker A.U. Patient blood management and patient safety. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2022; 35 (6): 733-737. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001196>

27. Jones J.J., Mundy L.M., Blackman N., Shwarz M. Ferric Carboxymaltose for Anemic Perioperative Populations: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *J. Blood. Med.* 2021; 12: 337-359. <https://doi.org/10.2147/JBM.S295041>. PMID: 34079413; PMCID: PMC8165212.

TRANSLITERATION

1. Seid M.H., Mangione A., Valaoras T.G., Anthony L.B., Barish C.F. Safety Profile of Iron Carboxymaltose, a New High Dose Intravenous Iron in Patients with Iron Deficiency Anemia. *Blood.* 2006; 108 (11): 3739. <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.3739.3739>

2. Geisser P., Banké-Bochita J. Pharmacokinetics, safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose: a dose-escalation study in volunteers with mild iron-deficiency anaemia. *Arzneimittelforschung.* 2010; 60(6a): 362-72. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296301>. PMID: 20648928.

3. Yang J., Zhang X., Liang W. A retrospective analysis of factors affecting surgical site infection in orthopaedic patients. *Journal of International Medical Research.* 2020; 48 (4). <https://doi.org/10.1177/0300060520907776>

4. Kim J.L., Park J.H., Han S.B., Cho I.Y., Jang K.M. Allogeneic Blood Transfusion Is a Significant Risk Factor for Surgical-Site Infection Following Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *J. Arthroplasty.* 2017; 32 (1): 320-325. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.08.026>

5. Everhart J.S., Sojka J.H., Mayerson J.L., Glassman A.H., Scharschmidt T.J. Perioperative Allogeneic Red Blood-Cell Transfusion Associated with Surgical Site Infection After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J. Bone Joint Surg Am.* 2018; 100 (4): 288-294. <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.00237>

6. Fowler A.J., Ahmad T., Phull M.K., Allard S., Gillies M.A., Pearse R.M. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br. J. Surg.* 2015; 102 (11): 1314-1324. <https://doi.org/10.1002/bjs.9861>

7. Friedman R., Homering M., Holberg G., Berkowitz S.D. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after total hip or knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2014; 96 (4): 272-278. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01268>

8. Kiyatkin M.E., Mladinov D., Jarzebowski M.L., Warner M.A. Patient Blood Management, Anemia, and Transfusion

Optimization Across Surgical Specialties. *Anesthesiol. Clin.* 2023; 41(1): 161-174. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2022.10.003>

9. Guo P., He Z., Wang Y., Gao F., Sun W., Guo W., Li Z., Cheng L. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (18): e0587. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010587>

10. Maniar R.N., Kumar G., Singhi T. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2012; 470: 2605-2612. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2310-y>

11. Iwai T., Tsuji S., Tomita T. Repeat-dose intravenous tranexamic acid further decreases blood loss in total knee arthroplasty. *Int. Orthop.* 2013; 37: 441-445. <https://doi.org/10.1007/s00264-013-1787-7>

12. Ren X., Ling L., Qi L., Liu Z., Zhang W., Yang Z., Wang W., Tu C., Li Z. Patients' risk factors for periprosthetic joint infection in primary total hip arthroplasty: a meta-analysis of 40 studies. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2021; 22 (1): 776. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04647-1>

13. Kunutsor S.K., Whitehouse M.R., Blom A.W., Beswick A.D. Patient-Related Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0150866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150866>

14. Rodriguez-Merchan E.C., Delgado-Martinez A.D. Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Primary Total Knee Arthroplasty. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 6128. <https://doi.org/10.3390/jcm11206128>

15. Jans O., Jorgensen C., Kehlet H., Johansson P. I. Lundbeck Foundation Centre for fast-track hip and knee replacement collaborative group. Role of preoperative anaemia for risk of transfusion and postoperative morbidity in fast-track hip and knee arthroplasty. *Transfusion.* 2014; 54 (3): 717-726.

16. Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Kozek-Langenecker S. «Fit to fly»: overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *Br. J. Anaesth.* 2015; 115 (1): 15-24.

17. Konkayeva M., Kadralinova A., Zhanarystan N., Akhatov N., Konkayev A. Case Report: High-Dose Ferric Carboxymaltose as an Antianaemic Agent to Avoid Haemotransfusions after Total Hip Replacement. *Medicina (Kaunas).* 2024; 60 (8): 1274. <https://doi.org/10.3390/medicina60081274>

18. Li X., Xie H., Liu S. Analysis of the incidence and risk factors of blood transfusion in total knee revision: a retrospective nationwide inpatient sample database study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2024; 25: 225. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07331-2>

19. Lucenti L., Testa G., Caldaci A., Sammartino F., Cicio C., Ilardo M., Sapienza M., Pavone V. Preoperative Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection: A Narrative Review of the Literature. *Healthcare.* 2024; 12: 666. <https://doi.org/10.3390/healthcare12060666>

20. Bekarissov O., Batpen A., Osipanov K., Jaxybekova G., Bermagambetova G. The role of the National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after

academician Batpenov N.D. in the formation and development of traumatology - orthopedic service of the Republic of Kazakhstan. *Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan*. 2021; 58: 4-15. <https://doi.org/10.52889/1684-9280-2021-58-4-15>

21. Antonelli B., Chen A.F. Reducing the risk of infection after total joint arthroplasty: preoperative optimization. *Arthroplasty*. 2019; 1: 4. <https://doi.org/10.1186/s42836-019-0003-7>

22. Yuste Gutierrez A.M., Alonso-Moreno M., Perez Blanco J.L., Berlana D., Peña Fernandez M.A., Perez Maroto M.T., Torralba M. Use and Effectiveness of Carboxymaltose Iron in Preoperative Anemia Treatment: A Multicenter and Retrospective Study. *J. Blood Med*. 2024; 15: 477-486. <https://doi.org/10.2147/JBM.S460422>

23. Yang H.Y., Park K.S., Shin H.H., Choi J.H., Seon J.K. Preoperative Intravenous Ferric Carboxymaltose Improves Recovery from Anemia in Patients Undergoing Revision Joint Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *Preprints*. 2023: 2023121984. <https://doi.org/10.20944/preprints202312.1984.v1>

24. Kim S.K., Seo W.Y., Kim H.J., Yoo J.J. Postoperative Intravenous Ferric Carboxymaltose Reduces Transfusion

Amounts after Orthopedic Hip Surgery. *Clin. Orthop. Surg.* 2018; 10 (1): 20-25. <https://doi.org/10.4055/cios.2018.10.1.20>

25. Benjumea-Carrasco A., Guembe M., Díaz-Navarro M., Muñoz P., Vaquero-Martin J., Chana-Rodriguez F. The role of tranexamic acid for infection prevention after fracture fixation. *Injury*. 2024; 55 (6): 111846. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2024.111846>

26. Zacharowski K., Zoller H., Steinbicker A.U. Patient blood management and patient safety. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 2022; 35 (6): 733-737. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001196>

27. Jones J.J., Mundy L.M., Blackman N., Shwarz M. Ferric Carboxymaltose for Anemic Perioperative Populations: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *J. Blood. Med*. 2021; 12: 337-359. <https://doi.org/10.2147/JBM.S295041>. PMID: 34079413; PMCID: PMC8165212.

Received 23.12.2024

Sent for revision 24.01.2025

Accepted 18.03.2025

Published online 30.06.2025

Н. Жанарыстан^{1, 2*}, Б. Азимова^{1, 2}, М. Елғондиева^{1, 2}, А. Кабибулатов¹, Ш. Шаяханов¹, А. Конкаев^{1, 2}

ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД СНИЖЕНИЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПУТЕМ ПРЕВЕНТИВНОЙ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ. ПРОТОКОЛ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии №1 НАО «Медицинский университет Астана» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбітшілік, 49а; e-mail: mail@amu.kz)

²Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра травматологии и ортопедии им. академика Н. Д. Батпенова (010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр-т Абылай хана, 15А; e-mail: info@nscto.kz)

*Назерке Жанарыстан – кафедра анестезиологии и интенсивной терапии НАО «Медицинский университет Астана» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбітшілік, 49а; e-mail: zhanarystan97@mail.ru)

Введение. Гнойно-септические осложнения после ортопедических вмешательств представляют собой актуальную проблему современной хирургии. Они связаны с увеличением продолжительности госпитализации, высоким риском инвалидизации пациентов и существенными экономическими затратами. Одним из потенциально модифицируемых факторов риска является предоперационная анемия, которая часто остаётся недооценённой и не подлежит коррекции перед операцией. Аллогенные переливания крови, традиционно применяемые для восполнения дефицита гемоглобина, продемонстрировали устойчивую связь с повышением частоты послеоперационных инфекционных осложнений. Это обосновывает необходимость поиска альтернативных и более безопасных методов коррекции анемии в периоперационном периоде.

Цель. Оценить эффективность применения карбоксимальтозы железа в периоперационном периоде для снижения частоты перипротезной инфекции и улучшения клинических исходов у пациентов, перенесших плановые ортопедические операции.

Методы. IRON — это проспективное, одноцентровое, рандомизированное, открытое, контролируемое клиническое исследование. Планируется включение 170 пациентов, подлежащих плановым ортопедическим вмешательствам. Участники будут рандомизированы на получение периоперационной инфузии карбоксимальтозы железа в дозе 15 мг/кг (максимально – 1 000 мг).

Первичная конечная точка. Частота развития перипротезной инфекции в послеоперационном периоде.

Вторичные конечные точки. 28-дневная выживаемость, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре, достижение целевых уровней гемоглобина (≥ 120 г/л у женщин, ≥ 130 г/л у мужчин), количество дней без вазопрессорной поддержки, объём и частота трансфузий, частота применения системы Cell Salvage.

Ожидаемые результаты. На момент подготовки аннотации набор пациентов продолжается. Предполагается, что использование карбоксимальтозы железа позволит снизить риск инфекционных осложнений, уменьшить потребность в аллогенных переливаниях и улучшить восстановление после операции.

Ключевые слова: эндопротезирование; ортопедия; перипротезная инфекция сустава; факторы риска; предоперационная терапия; анемия; протокол исследования

Н. Жанарыстан^{1, 2*}, Б. Азимова^{1, 2}, М. Елғондиева^{1, 2}, А. Кабибулатов¹, Ш. Шаяханов¹, А. Конкаев^{1, 2}

ПЕРИОПЕРАЦИЯЛЫҚ АЛДЫН-АЛУ ГЕМОКОРРЕКЦИЯСЫ АРҚЫЛЫ ОРТОПЕДИЯЛЫҚ АРАЛАСУДАН КЕЙІНГІ ІРІНДІ-СЕПТИКАЛЫҚ АСҚЫНУЛАРДЫ ТӨМЕНДЕТУДІҢ ИННОВАЦИЯЛЫҚ ӘДІСІ. РАНДОМИЗАЦИЯЛАНҒАН БАҚЫЛАНАТЫН СЫНАҚ ПРОТОКОЛЫ.

¹«Астана медицина университеті» КЕАҚ №1 Анестезиология және қарқынды терапия кафедрасы (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік көш., 49а; e-mail: mail@amu.kz)

²Академик Н. Ж. Батпенев атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығының анестезиология, реанимация және қарқынды терапия бөлімі (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қаласы, Абылай Хан Даңғылы, 15а; e-mail: info@nscto.kz)

***Назерке Жанарыстан** – «Астана медицина университеті» КЕАҚ №1 Анестезиология және қарқынды терапия кафедрасы; 010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі., 49а; электрондық пошта: zhanarystan97@mail.ru

Кіріспе. Ортопедиялық операциялардан кейінгі іріңді-септикалық асқынулар қазіргі хирургиялық тәжірибедегі өзекті мәселе болып табылады. Мұндай асқынулар пациенттің ұзақ уақыт ауруханада жатуына, мүгедектікке ұшырау қаупінің артуына және медициналық көмек шығындарының көбеюіне алып келеді. Операция алдындағы анемия – жиі кездесетін, бірақ жиі ескерілмейтін модификацияланатын қауіп факторы. Анемияны түзету үшін қолданылатын аллогендік қан құю әдістері операциядан кейінгі инфекциялық асқынулардың даму қаупін арттыратыны дәлелденген. Сондықтан операцияға дейінгі кезеңде анемияны қауіпсіз және тиімді әдістермен түзетудің баламалы жолдарын іздеу қажеттілігі туындап отыр.

Мақсаты. Периоперациялық кезеңде карбоксимальтозды темір қолданудың перипротездік инфекциялардың жиілігін төмендетудегі және клиникалық нәтижелерді жақсартудағы тиімділігін бағалау.

Әдістер. IRON – бір орталықта жүргізілетін, проспективті, рандомизацияланған, ашық, бақыланатын клиникалық зерттеу. Жоспар бойынша 170 пациентке ортопедиялық операция жасалады. Қатысушылар операцияға дейін және кейін 15 мг/кг (ең көбі – 1 000 мг) мөлшерінде карбоксимальтозды темір инфузиясын алатын топқа рандомизацияланады.

Басты нәтиже көрсеткіші: операциядан кейінгі перипротездік инфекциялардың жиілігі.

Қосымша көрсеткіштер: 28 күндік тіршілік ету, реанимация және жалпы ауруханадағы жату ұзақтығы, мақсатты гемоглобин деңгейіне (әйелдер үшін ≥ 120 г/л, ерлер үшін ≥ 130 г/л) жету, вазопрессорлық қолдаусыз өткен күндер саны, қан құю жиілігі мен көлемі, сондай-ақ Cell Salvage жүйесін пайдалану жиілігі.

Күтілетін нәтижелер. Қазіргі таңда пациенттерді зерттеуге қосу жалғасуда. Карбоксимальтозды темір қолдану инфекциялық асқынулардың жиілігін төмендетіп, аллогендік трансфузияларға қажеттілікті азайтып, пациенттердің қалпына келуін жақсартады деп болжануда.

Кілт сөздер: эндопротездеу; ортопедия; перипротездік буын инфекциясы; қауіп факторлары; операцияға дейінгі терапия; анемия; зерттеу протоколы

З. Т. Қарекен^{1*}, Б. Б. Абибулла¹, В. Е. Төрежан¹, К. К. Кабыкенова¹, Н. Д. Дюсенғазыева¹, Р. Ж. Нығызбаева², К. Н. Шарафутдинова³

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

¹Кафедра морфологии НАО «Медицинский университет Караганды» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²КГП «Областная клиническая больница» (100012, Республика Казахстан, г. Караганда, пр-т Нурсултана Назарбаева, д. 10А; e-mail: okb@okbkar.kz)

³КГП «Областная детская клиническая больница» (100024, Республика Казахстан, г. Караганда, пр-т Шахтеров, 83; e-mail: kgp_odkb@mail.ru)

*Зере Талғатқызы Қарекен – НАО «Медицинский университет Караганды»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя 40; e-mail: zerekareken@mail.ru

Цель. Изучение особенностей морфологических изменений легких у детей с врожденной пневмонией различной этиологии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование легких детей патологоанатомического отделения КГП «Областная детская клиническая больница» (г. Караганда, Республика Казахстан) с 2020 по 2023 г. Были проанализированы протоколы патологоанатомических вскрытий 18 трупов в возрасте до 1 мес., умерших от врожденной пневмонии.

Результаты и обсуждение. Макроскопические признаки пневмоний пестрый вид легких, чередование темных участков ателектазов и светлых вздутых эмфизематозными полями у погибших в течение первых 1-3 сут жизни были мало выражены, но увеличивались к 5-7 сут, когда наблюдались более значительные поражения легочной ткани. Микроскопически наиболее распространенными изменениями были нарушения кровообращения, образование очагов дистелектазов, лимфо-лейкоцитарная инфильтрация, часто с примесью эритроцитов, наличие фибрина, формирование гиалиновых мембран и отечно-геморрагический синдром, особенно у недоношенных детей с гестационной незрелостью легких.

Выводы. Макро- и микропрепараты легочной ткани, полученные в ходе вскрытия, указывали на серьезные изменения в легочной ткани и кровеносной системе, что может иметь значительные клинические последствия для здоровья новорожденных.

Ключевые слова: врожденная пневмония; недоношенный новорожденный; респираторный тракт; гематогенно-трансплацентарные инфекции; материалы аутопсии

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная пневмония была и остается до настоящего времени одной из важнейших проблем неонатологии. Ее возникновение обусловлено инфицированием плода различными микроорганизмами как внутриутробно, так и трансплацентарным и контактными путями. Врожденная пневмония клинически и на рентгенограммах проявляется в первые 72 ч жизни новорожденного. Возбудителями врожденной пневмонии могут быть бактерии *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Group B Streptococcus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pneumococcus*; вирусы *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Respiratory syncytial virus*, *Rubella*; грибы: *Candida spp.*; при трансплацентарном инфицировании: *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *Listeria monocytogenes*, вирус простого герпеса, цитомегаловирус. При интранатальном инфицировании: *Group B Streptococcus*, *E.*

coli, *Klebsiella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Врожденная пневмония представляет особую опасность для глубоко недоношенных детей, поскольку их дыхательная система еще не полностью сформирована, и у них недостаточно развита выработка сурфактанта, что существенно повышает риск развития бронхолегочной дисплазии (БЛД). На фоне этого очень быстро развивается пневмония, а также другие осложнения, такие как асфиксия, пороки развития, синдром дыхательных расстройств, ишемия мозга, гипоксическое поражение центральной нервной системы, что может привести к инвалидности и существенно ухудшить качество жизни в дальнейшем. Притом риск летального исхода сохраняется и после выписки из стационара. Учитывая отсутствие специфических симптомов врожденной пневмонии, а также ее тяжелое течение и влияние на другие органы и системы, необходимо знать морфологические признаки данной патологии.

Этапы течения пневмонии: 1) стадия инфильтра-

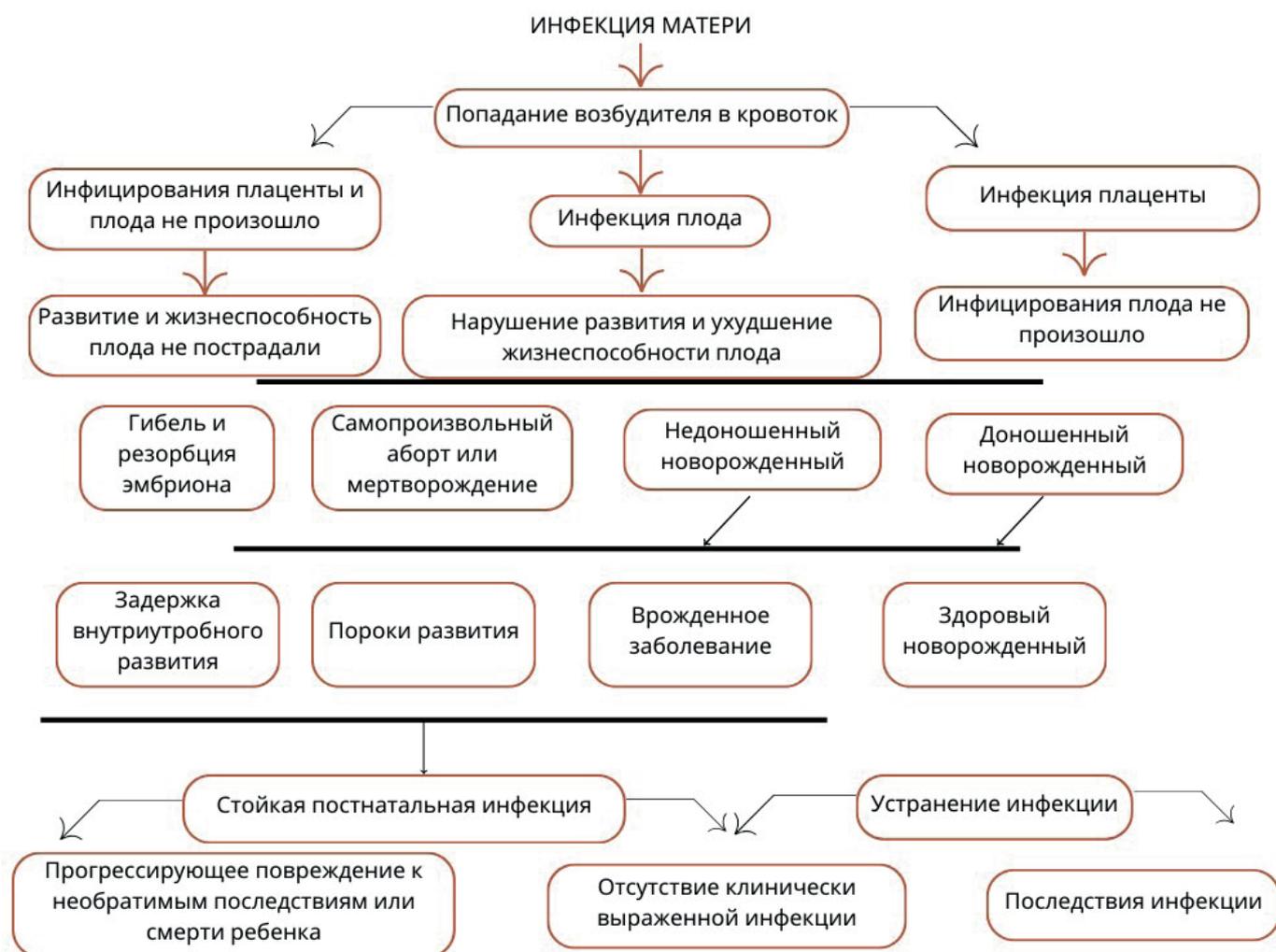


Рисунок 1 – Патогенез гематогенной трансплацентарной инфекции

ции (первая неделя болезни): на рентгенограмме наблюдается затенение легочной ткани без четких контуров и границ, чаще всего в периферических отделах сегментов или долей легких. В некоторых случаях затенение может быть ограничено между сегментарными или долевыми перегородками, с реакциями интерстициума в соседних сегментах; 2) стадия рассасывания (вторая неделя болезни): интенсивность и протяженность инфильтрации уменьшаются, появляются очаговые тени различного размера в сочетании с областями легочной ткани обычной или повышенной пневматизации. Также возможно усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента; 3) стадия интерстициальных изменений (конец второй – начало третьей недели): инфильтративные изменения отсутствуют, но выявляются интерстициальные изменения в виде перибронхиальных изменений, сетчатой деформации легочного рисунка и тяжести. Повреждение клеток дыхательного эпителия при врожденной пневмонии обусловлено непосредственным воздействием возбудителя инфекции на респираторный тракт, что ведет к развитию воспалительной реакции и клеточному повреждению. Это нарушает нормальные процессы газообмена и дыхательной механики. Пато-

генез гематогенного трансплацентарного механизма инфицирования плода представлен на рисунке 1.

Один из механизмов, приводящих к развитию врожденной пневмонии, заключается в воздействии патогенов и/или их токсинов на сурфактант. Эти микробы и/или их токсины могут разрушать сурфактант напрямую или способствовать их прочному закреплению на нем. Микробные протеиназы могут разлагать белки, связанные с сурфактантом. Кроме того, некоторые компоненты сурфактанта могут служить питательной средой для некоторых микроорганизмов, что объясняет преимущественное поражение альвеолоцитов. Например, некоторые штаммы стафилококков могут использовать липопротеиды, неэстерифицированные жирные кислоты и углеводы сурфактанта для своего роста. Синегнойная палочка также может использовать белковую фракцию сурфактанта в процессе своего развития.

По данным ВОЗ в 2019 г. от пневмонии по всему миру умерло 740 180 детей в возрасте до 5 лет, что составляет 14% всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет. А среди детей в возрасте от 1-5 лет на пневмонию приходится 22% всех случаев смерти. В Казахстане по состоянию на 8 июля 2020 г. общее количество пациентов, находящихся на стационарном лечении с пнев-

Таблица 1. Первичная заболеваемость новорожденных

	2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	недоношенные	доношенные	недоношенные	доношенные	недоношенные	доношенные
Пневмония	2,3	0,04	2,9	0,02	4,1	0,03

*число случаев на 1 000 родившихся живыми

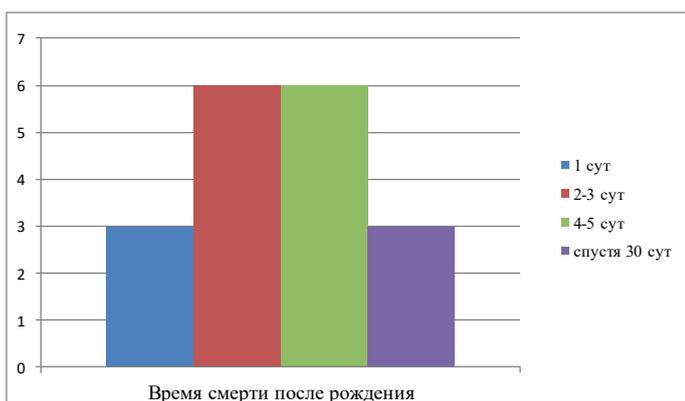


Рисунок 2 – Распределение случаев с внутриутробной пневмонией в зависимости от времени смерти

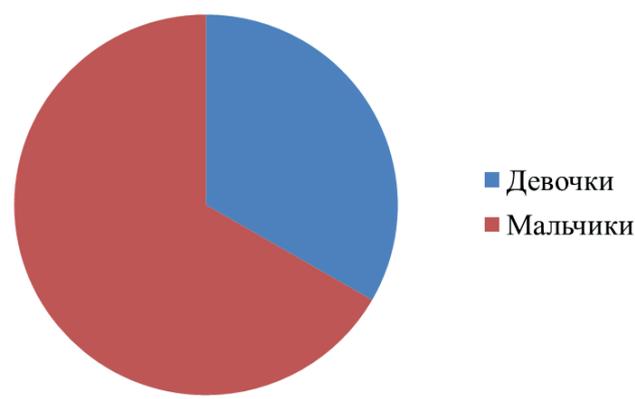


Рисунок 3 – Распределение случаев с внутриутробными пневмониями в зависимости от пола

монией, составляло 40 257, из них взрослых – 39 244, детей – 1 013, что составило 2,5 процента от общего количества. Общее количество пациентов с пневмонией без коронавирусной инфекции составляло 30 734, то есть 76,3% от общего количества пациентов с пневмонией. Общее количество пациентов с пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией, составляло 9 523, то есть 23,7% от общего количества пациентов с пневмонией, из них взрослых – 9 219, детей – 304. По данным Бюро национальной статистики и Агентства по стратегическому планированию и реформам РК, в 2020 г. первичная заболеваемость пневмонией среди недоношенных детей составила 2,3 случая на 1 000 родившихся живыми, что увеличилось на 56% по сравнению с 2022 г. Для доношенных детей этот показатель составил 0,04 в 2020 г., что на 25% меньше по сравнению с 2023 г. (табл. 1.)

Цель работы – изучение особенностей морфологических изменений легких у детей с врожденной пневмонией различной этиологии.

Задача – анализ структуры смертности при внутриутробных пневмониях, сравнительная морфологическая характеристика легких у новорожденных по материалам аутопсий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование легких детей, поступивших в патологоанатомическое отделение КГП «Областная детская клиническая больница»

с 2020 по 2023 г. Были проанализированы протоколы патологоанатомических вскрытий 18 трупов в возрасте до 1 мес., умерших от врожденной пневмонии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ показателей мертво- и живорождения. Так, мертворождения зарегистрировано не было. Процент живорожденных и умерших в течение 2-7 сут достаточно высокий. В первые сутки умерло 3 ребенка, на 2-3 сут – 6, на 4-5 сут – 6, в течение 30 сут – 3 ребенка (рис. 2). Установлено, что количество случаев диагностированной внутриутробной пневмонии у мальчиков составило 66,6%, у девочек – 33,3% случаев (рис. 3). При оценке случаев в зависимости от территориального распределения показано, что количество случаев диагностированной внутриутробной пневмонии среди городского населения составило 83,3% случаев, сельского – 16,6%. У 6 детей было зарегистрирована недоношенность 4 степени (масса при рождении – менее 1 кг), у 6 – недоношенность 2 степени (масса тела при рождении – от 1,5 до 2 кг).

У 6 детей была зарегистрирована переношенность. У переношенных детей возникли осложнения в виде аспирации мекониевой жидкости, раннего неонатального сепсиса и гипоксическо-ишемических поражений центральной нервной системы, отек головного мозга. Причины, обусловившие данный диагноз и осложнения, можно выявить из данных анамнеза матерей. Так, у матерей были зарегистрированы такие заболевания, как

COVID-19, ожирение и экзема. Так же у матерей всех недоношенных детей на время родов были такие заболевания, как рак правого промежуточного бронха, метастазы в лимфоузлы средостения и бронхопальмональные лимфоузлы, надключичные лимфоузлы, канцероматоз обоих легких, бронхиальная астма, выпотной перикардит, хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия 3 степени, миома матки, варикозное расширение вен нижних конечностей, сморщенная левая почка, хронический пиелонефрит, эутиреоз. Полученные результаты подтверждают, что имелись факторы риска развития внутриутробного инфицирования плода и новорожденных детей, обусловленные воспалительными процессами в последе, что, безусловно, сказалось на особенностях состояния новорожденных в постнатальный период.

Известно, что любые неблагоприятные воздействия во время беременности, влияющие на инфицирование плода и задержку его развития (патология матери, пороки развития, патология последа), могут приводить к преждевременным родам. В проведенном исследовании заболевания матерей привели к таким осложнениям у детей, как сепсис новорожденного, ишемия мозга, гипоксическое поражение ЦНС, гипотрофия внутренних органов, бронхолегочная дисплазия, синдром дыхательных расстройств, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, ишемия головного мозга, церебральная лейкомаляция, отек головного мозга, аплазия тимуса, гипоплазия головного мозга, сердца, легких и селезенки, гиперплазия печени, почек, надпочечников и тимуса.

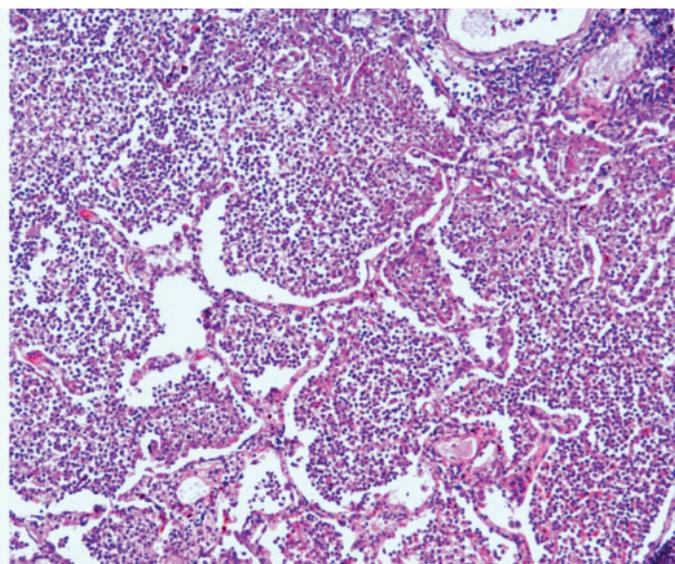
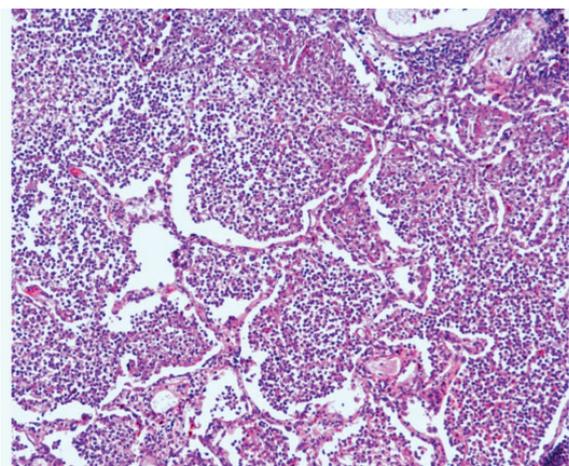
Анализ собственных материалов свидетельствует о достоверном влиянии патологии матери и патологии беременности, наряду с воспалительными изменениями в последе на задержку созревания органов плода, что способствует преждевременным родам и развитию респираторных нарушений в ранний постнатальный период, что нередко обусловлено незрелостью бронхолегочной ткани (рис. 4). При этом отмечается прямая зависимость развития врожденных пневмоний от степени риска внутриутробного инфицирования при выраженных гнойно-воспалительных изменениях в последе. Большое значение имеет восходящий путь инфицирования легких плода при аспирации инфицированных околоплодных вод, что является важным патогенетическим механизмом, при котором происходит аспирация инфицированных околоплодных вод. Доказательством инфицирования околоплодных вод могут служить гнойно-воспалительные изменения в амниотической оболочке как структуре, непосредственно выстилающей амниотическую полость.

Признаки массивной аспирации околоплодных вод подтверждались морфологически при обнаружении в легких роговых чешуек и частичек мекония. Аспирация чаще отмечалась у детей с внутриутробной пневмонией по сравнению с детьми без инфекционного поражения легких. У новорожденных, родившихся преждевременно на 33-34 нед. беременности и оставших в созревании легких, наблюдались широкие альвеолярные перегородки и высокий эпителий, который выстилал альвеолы (рис. 5). Эти изменения сохранялись в течение 7 и более сут. Несмотря на возможное ускоренное со-

зревание легочной ткани, функциональная активность легких остается низкой. Это подтверждалось наличием гликогена в различных структурах легких даже до 34-35 нед. беременности. При глубокой морфологической незрелости дыхательных путей не развиваются отечно-геморрагический синдром и гиалиновые мембраны. В морфологическом аспекте наблюдалась комбинация спавшихся бронхов и раскрытых респираторных бронхов, а также альвеолярных ходов с диффузным микротромбозом. В первые два дня после рождения происходила гибель альвеолярного эпителия. У глубоко недоношенных младенцев с эндотелиальной некротирующей мезенхимальной трансформацией, умерших в первый час после рождения, обнаруживались первичные ателектазы легких. Эпителий бронхов был частично отслоен, их просветы свободны, в некоторых бронхах просвет был расширен. Некоторые респираторные бронхи были резко расширены, альвеолярные ходы – широкие. Альвеолы, в основном, имели небольшой размер и были выстланы уплотненным эпителием. В их просветах обнаруживались отшелушенные альвеолоциты, небольшое количество неизмененных материнских эритроцитов, фрагменты околоплодных вод (амниотическая чешуйка) и мекониальные тельца.

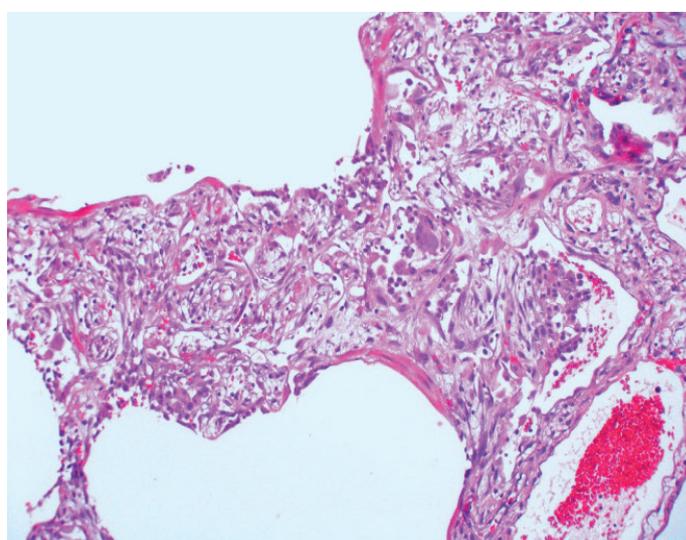
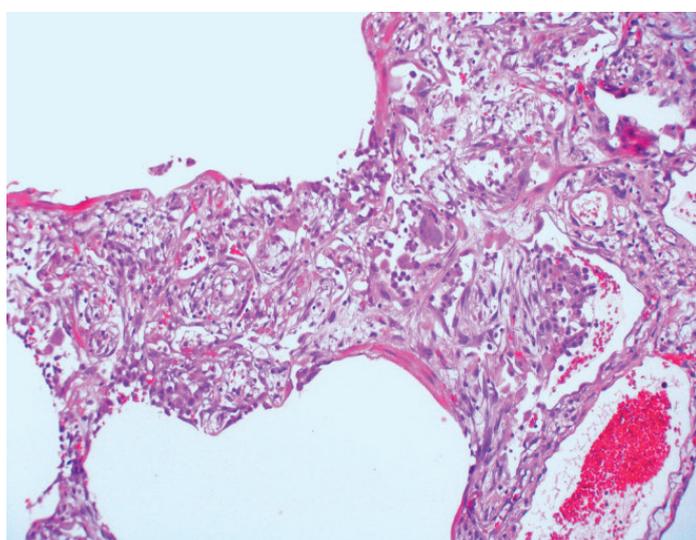
Для этой возрастной группы было характерно развитие межпупочного отека. Лимфатические сосуды были расширены, просветы легочных артерий – свободны, вены и венулы – умеренно заполнены кровью, в просветах некоторых из них были обнаружены тромбы. Межальвеолярные перегородки были широкими, капилляры – малокровными. Под плеврой выявлялись очаги альвеолярной эмфиземы и крупноочаговые альвеолярные кровоизлияния.

Задержка перестройки постнатального кровообращения у таких пациентов приводит к быстрому развитию гемодинамических нарушений, что может стать причиной летального исхода. Одним из важных факторов, способствующих повреждению альвеолярного эпителия и развитию болезни гиалиновых мембран у недоношенных новорожденных, является интранатальная гипоксия и аспирация околоплодных вод. Это подтверждается наличием чешуек амниотелия, мекониальных телец и материнских эритроцитов в просветах альвеол. Легкие недоношенных детей характеризуются более высокой полнотой кровообращения и менее выраженной воздушностью, что способствует возникновению застойных явлений. Недостаточное развитие эластической ткани может привести к развитию эмфиземы. Отсутствие коллатеральной вентиляции через поры Кона и каналы Ламберта предрасполагает к развитию синдрома утки воздуха. Развитие легких зависит от степени недоношенности: у глубоко недоношенных детей отмечаются маленькие и недоразвитые альвеолы. У недоношенных плодов легкие находятся в спавшемся состоянии, и их расправление начинается с первого вдоха, однако некоторые альвеолы могут оставаться нерасправленными в течение нескольких недель. Расправление легких у недоношенных детей происходит медленно и заканчивается преимущественно к 7-10 сут жизни. Спавшиеся участки легких (ателектазы, микроателектазы) характер-



а

б



в

г

Рисунок 4 – Внутриутробная пневмония: **макроскопия:** (а) легкие увеличены в размерах, пестрые, плевра тусклая; **микроскопия:** в просвете деформированных альвеол и бронхов скопления лимфо-лейкоцитарного экссудата, спущенных альвеолоцитов (б), нитей фибрина, просветы альвеол неравномерно воздушны (в), утолщение межальвеолярных перегородок, инфильтрация лимфоцитами, полнокровие сосудов. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: а, г x 200; в x 400.

ны для всех глубоко недоношенных детей первого месяца жизни и могут привести к развитию ателектатической пневмонии из-за отсутствия вентиляции и нарушения кровообращения в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Макроскопические признаки пневмонии, в том числе пестрый вид легких, чередование темных участков ателектазов и светлых вздутых эмфизематозными полями у погибших в течение первых 1-3 сут жизни были мало выражены, но увеличивались к 5-7 сут, когда наблюдались более значительные поражения легочной ткани. Микроскопически наиболее распространенные изменения включали в себя нарушения кровообращения, образование очагов дистелектазов, лимфо-лейкоцитарную

инфильтрацию, часто с примесью эритроцитов, наличие фибрина, формирование гиалиновых мембран и отечно-геморрагический синдром, особенно у недоношенных детей с гестационной незрелостью легких.

Вклад авторов:

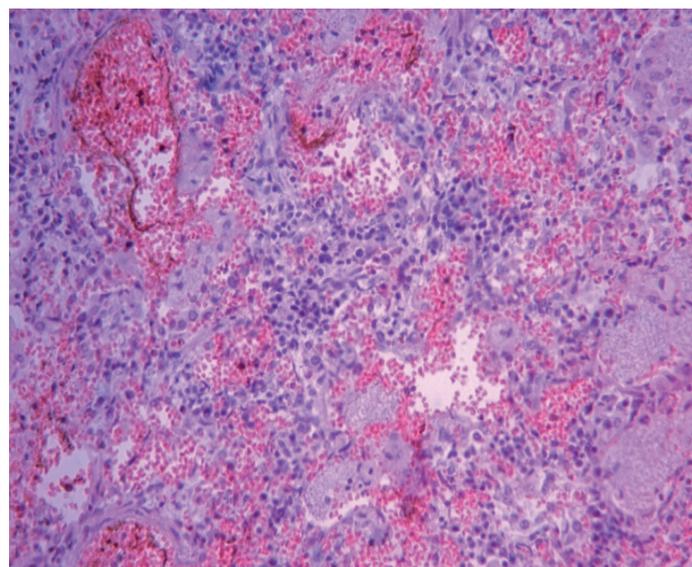
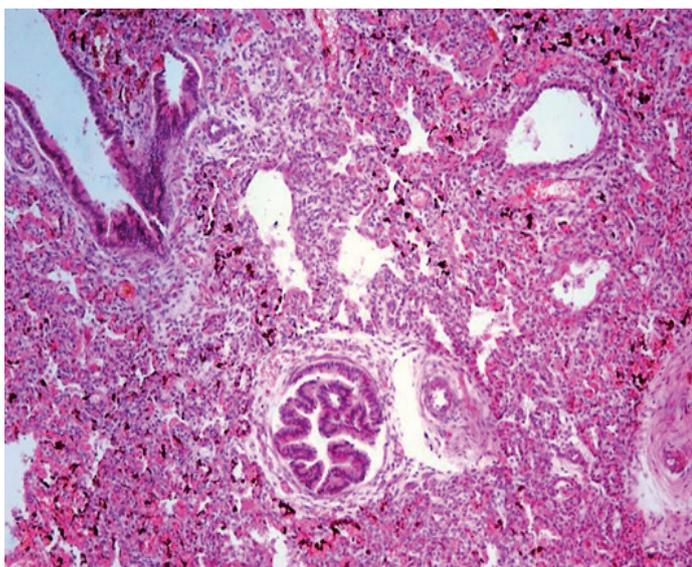
З. Т. Қарекен, Р. Ж. Нығызбаева, Б. Б. Абибулла, В. Е. Төрежан – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала.

З. Т. Қарекен, Н. Д. Дюсенгазыева, К. К. Кабыкенова – написание текста.

Р. Ж. Нығызбаева – редактирование.

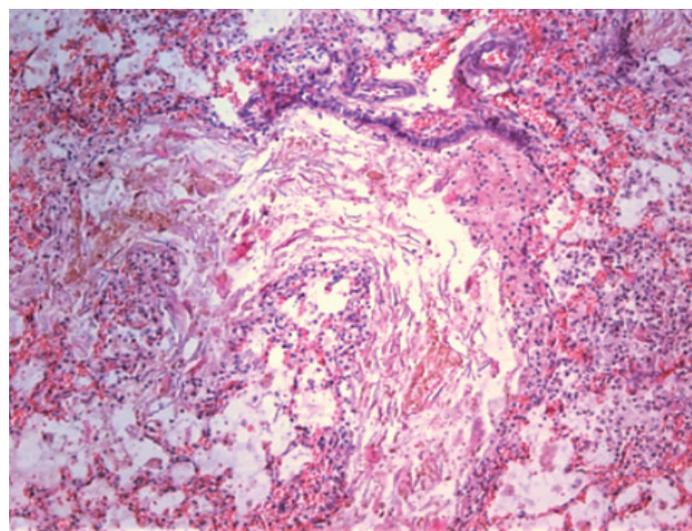
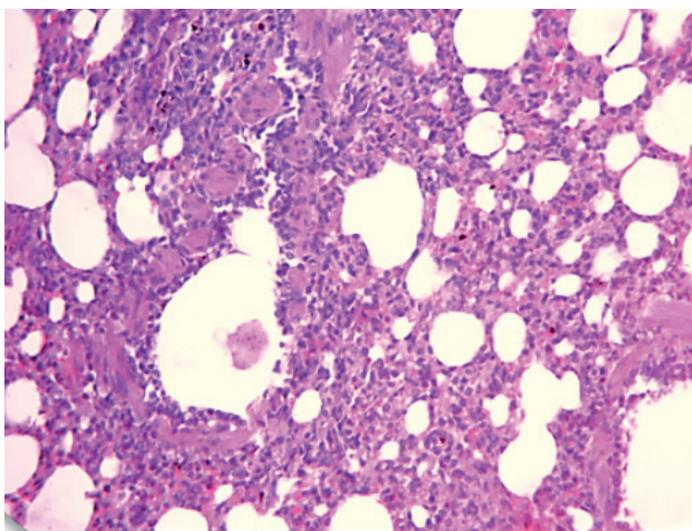
Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.



а

б



в

г

Рисунок 5. Легкие новорожденного: а – ателектазы легкого, бронхиолоспазмы с фестончатым просветом, альвеолярные ходы не прослеживаются, спавшиеся; б – отечно-геморрагический синдром легкого; в – альвеолярный отек; г – аспирация околоплодными водами. Окр.: гематоксилином эозином. Ув.: а, б х 200; в, г х 400.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова И.В. *Клинико-лабораторные критерии диагностики внутриутробных инфекций у новорожденных*. Саратов; 2010: 120.
2. Башмакова М.А., Савичева А.М. Врожденные и перинатальные инфекции: проблемы и решения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 5: 62-66.
3. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К. и др. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей. *Доктор. Ру*. 2009; 2: 7-13.
4. Камышанский Е.К., Костылева О.А., Тусупбекова М.М., Мусабекова С.А., Журавлев С.Н. Нарушение роста и незрелость плаценты как независимые факторы риска перинатальных осложнений. *MEDICINE*. 2016; 12 (174): 132-129.
5. *Неонатология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 750.
6. Нестеров Ю.Н., Ремнева О.В., Невская О.В. Акушерские и перинатальные факторы риска формирования внутриутробных пневмоний. *Российский педиатрический журнал*. 2008; 3: 166-173.
7. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. Вирусная инфекция среди причин мертворождения по материалам аутопсии и вирусологических исследований. *Детские инфекции*. 2011; 10 (2): 8-14.
8. Платонова О.А., Грак Л.В., Альферович Е.Н. Анализ факторов риска и клинико-рентгенологические особенности врожденной пневмонии у доношенных новорожденных. *Медицинский журнал*. 2011; 4: 98102.

9. Тусупбекова М.М., Куркин А.В., Акашев Г.В., Баймурадов С.Ж. *Структурная незрелость легких у доношенных новорожденных детей*. М.; 1999: 280.
10. Черняховский О.Б., Абрамова И.В., Полянчикова О.Л. Внутритробные инфекции у новорожденных, факторы риска. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009; 1: 89-95.
11. Baptiste K.R., Salafia C.M., Nicholson W.K., Anne D., Wang N.Y., Brancati F.L.. Maternal risk factor for abnormal placental growth. *The National Collaborative Perinatal Project*. 2008; 8: 44.
12. Coan P.M., Angiolini E., Sandovici I. Adaptations in placental nutrient transfer capacity to meet fetal growth demands depend on placental size in mice. *The Journal of physiology*. 2008; 1: 4567-4576.
13. Seidmann L., Kamyshanskiy Y., Martin S.Z., Fruth A., Roth W. Immaturity for gestational age of microvasculature and placental barrier in term placentas with high weight. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 15: 134-140.
6. Nesterov Ju.N., Remneva O.V., Nevskaja O.V. Akusherskie i perinatal'nye faktory riska formirovaniya vnutritrobnih pnevmonij. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. 2008; 3: 166-173.
7. Nisevich L.L., Talalaev A.G., Kask L.N. Virusnaja infekcija sredi prichin mertvorozhdenija po materialam autopsii i virusologicheskikh issledovanij. *Detskie infekcii*. 2011; 10 (2): 8-14.
8. Platonova O.A., Grak J.I.B., Al'ferovich E.H. Analiz faktorov riska i kliniko-rentgenologicheskie osobennosti vrozhdennoj pnevmonii u donoshennyh novorozhdennyh. *Medicinskij zhurnal*. 2011; 4: 98102.
9. Tsupbekova M.M., Kurkin A.V., Akashev G.V., Bajmuradov S.Zh. *Strukturnaja nezrelost' legkih u donoshennyh novorozhdennyh detej*. М.; 1999: 280.
10. Chernjahovskij O.B., Abramova I.V., Poljanichikova O.L. Vnutritrobnye infekcii u novorozhdennyh, faktory riska. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2009; 1: 89-95.
11. Baptiste K.R., Salafia C.M., Nicholson W.K., Anne D., Wang N.Y., Brancati F.L.. Maternal risk factor for abnormal placental growth. *The National Collaborative Perinatal Project*. 2008; 8: 44.
12. Coan P.M., Angiolini E., Sandovici I. Adaptations in placental nutrient transfer capacity to meet fetal growth demands depend on placental size in mice. *The Journal of physiology*. 2008; 1: 4567-4576.
13. Seidmann L., Kamyshanskiy Y., Martin S.Z., Fruth A., Roth W. Immaturity for gestational age of microvasculature and placental barrier in term placentas with high weight. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 15: 134-140.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Abramova I.V. *Kliniko-laboratornye kriterii diagnostiki vnutritrobnih infekcij u novorozhdennyh*. Saratov; 2010: 120.
2. Bashmakova M.A., Savicheva A.M. Vrozhdennye i perinatal'nye infekcii: problemy i reshenija. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2010; 5: 62-66.
3. Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K. i dr. Novaja rabochaja klassifikacija bronholegochnyh zabojevanij u detej. *Doktor. Ru*. 2009; 2: 7-13.
4. Kamyshanskiy E.K., Kostyleva O.A., Tsupbekova M.M., Musabekova S.A., Zhuravlev S.N. Narushenie rosta i nezrelost' placenty kak nezavisimye faktory riska perinatal'nyh oslozhnenij. *MEDICINE*. 2016; 12 (174): 132-129.
5. *Neonatologija*. М.: GJeOTAR-Media; 2008: 750.

Поступила 22.04.2024
Направлена на доработку 19.05.2024
Принята 18.08.2025
Опубликована online 30.06.2025

Z. T. Kareken¹, B. B. Abibulla¹, V. E. Torezhan¹, K. K. Kabykenova¹, N. D. Dyusengazieva¹, R. J. Nygyzbaeva², K. N. Sharafutdinova³

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE LUNGS IN CHILDREN WITH CONGENITAL PNEUMONIA

¹Department of morphology, Karaganda medical university NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Regional clinical hospital MSE (100012, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Nursultan Nazarbayev ave., 10A; e-mail: okb@okbkar.kz)

³Regional Children's Clinical Hospital MSE (100024, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Shakhtyorov ave., 83; e-mail: kgp_odkb@mail.ru)

***Zere Talgatkyzy Kareken** – Karaganda medical university NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: zerekareken@mail.ru

Aim. To study the features of morphological changes in the lungs in children with congenital pneumonia of various etiologies.

Materials and methods. A retrospective study of the lungs of children of the pathoanatomic department of the Regional Children's Clinical Hospital (Karaganda, Republic of Kazakhstan) from 2020 to 2023 was conducted. Protocols of pathoanatomic autopsies of 18 corpses under the age of 1 month who died of congenital pneumonia were analyzed.

Results and discussion. It was found that the macroscopic signs of pneumonia are a mottled appearance of the lungs, alternating dark areas of atelectasis and light swollen emphysematous fields in the dead during the first 1-3 days of life are poorly expressed, but increase by 5-7 days, when more significant lesions of the lung tissue are observed. Microscopically,

the most common changes include circulatory disorders, the formation of foci of disteclases, lymphocytic infiltration, often with an admixture of erythrocytes, the presence of fibrin, the formation of hyaline membranes and edematous hemorrhagic syndrome, especially in premature infants with gestational immaturity of the lungs.

Conclusions. Macro- and micro-preparations of lung tissue obtained during autopsy indicate serious changes in the lung tissue and circulatory system, which can have significant clinical consequences for the health of newborns.

Key words: congenital pneumonia; premature newborn; respiratory tract; hematogenic-transplacental infections; autopsy materials

З. Т. Қарекен^{1*}, Б. Б. Абибулла¹, В. Е. Төрежан¹, К. К. Қабыкенова¹, Н. Д. Дүйсенғазыева¹, Р. Ж. Нығызбаева², К. Н. Шарафутдинова³

ТУА БІТКЕН ПНЕВМОНИЯМЕН АУЫРАТЫН БАЛАЛАРДАҒЫ ӨКПЕНІҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ӨЗГЕРІСТЕРІ

¹«Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ морфология кафедрасы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²«Облыстық клиникалық аурухана» КМК (100012, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Нұрсұлтан Назарбаев даңғылы, 10а үй; e-mail: okb@okbkar.kz)

³«Облыстық балалар клиникалық ауруханасы» КМК (100024, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Шахтерлер даңғылы, 83; e-mail: kgr_odkb@mail.ru)

***Зере Талғатқызы Қарекен** – «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: zerekareken@mail.ru

Зерттеудің мақсаты. Өртүрлі этиологиядағы туа біткен пневмониясы бар балалардағы өкпенің морфологиялық өзгерістерінің ерекшеліктерін зерттеу.

Материалдар және әдістер. Зерттеу нысаны 2020 жылдан 2023 жылға дейін Қарағанды облысының ҰБК патология кафедрасы, «Облыстық балалар клиникалық ауруханасы» КМК патологиялық-анатомиялық бөлімшесі, балалардың өкпесін ретроспективті зерттеу болды. Туа біткен пневмониядан қайтыс болған 1 айға дейінгі 18 мәйітті патологиялық аутопсиялау хаттамалары талданды.

Нәтижелер және талқылау. Пневмонияның макроскопиялық белгілері өкпенің түрлі-түсті көрінісі, өмірдің алғашқы 1-3 күнінде қайтыс болған адамдарда ателектаздардың қараңғы жерлері мен эмфизематозды өрістердің кезектесуі аз байқалады, бірақ өкпе тінінің едәуір зақымдануы байқалған кезде 5-7 күнге дейін артады. Микроскопиялық тұрғыдан ең көп таралған өзгерістерге қан айналымының бұзылуы, дистелектаз ошақтарының пайда болуы, лимфо-лейкоциттік инфильтрация, көбінесе қызыл қан жасушаларының араласуы, фибриннің болуы, гиалинді мембраналардың түзілуі және ісіну-геморрагиялық синдром, әсіресе өкпенің гестациялық жетілмегендігі бар шала туылған нәрестелерде жатады.

Қорытындылар. Аутопсия кезінде алынған өкпе тінінің Макро және микропрепараттары өкпе тінінің және қанайналым жүйесінің елеулі өзгерістерін көрсетеді, бұл жаңа туған нәрестелердің денсаулығына айтарлықтай клиникалық салдары болуы мүмкін.

Кілт сөздер: туа біткен пневмония; шала туылған нәресте; тыныс алу жолдары; гематогенді-трансплацентарлы инфекциялар; аутопсия материалдары

Ә. О. Иманбек^{1*}, Б. Т. Есильбаева¹, Б. Б. Рахимова¹, С. А. Джангильдинова¹, А. Сулеймен¹,
Ә. Қ. Кәдірбаева¹, А. Т. Бакбаева¹

АРАЛ ТЕҢІЗІНІҢ ШАҢДЫ-ТҰЗДЫ АЭРОЗОЛЬДЕРІНІҢ ӘСЕРІНЕ ҰШЫРАҒАН ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДЫҢ ҚАН ПЛАЗМАСЫНДАҒЫ ГИСТОН АҚУЫЗДАРЫ МЕН ЖАСУШАДАН ТЫС НУКЛЕИН ҚЫШҚЫЛДАРЫНЫҢ ДЕҢГЕЙІНІҢ ӨЗГЕРУІН АНЫҚТАУ

¹«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институты (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Әсемай Омарбекқызы Иманбек** – жаратылыстану ғылымдарының магистрі, «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институтының информатика және биостатистика кафедрасының оқытушысы; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: lmanbek@qmu.kz

Қазіргі уақытта Арал өңіріндегі ерекше күрделі экологиялық жағдай халықтың денсаулығына тікелей қауіп төндіреді. Денсаулық сапасының төмендеуі Арал теңізінің түбінен көтерілетін шаңды-тұзды аэрозольмен тікелей байланысты, оның құрамына минералдардан басқа ауыршаруашылық дақылдарын өңдеуде қолданылатын пестицидтер мен ауыр металдар да кіреді.

Организмге әртүрлі факторлардың әсер етуінің молекулалық механизмдерін зерттеу қазіргі медицинаның негізгі міндеттерінің бірі болып табылады. Қоршаған ортаның зиянды факторларының әсері жасушалық молекулалық деңгейде өзгерістер тудыруы мүмкін. Ғалымдар қоршаған ортаны экологиялық бақылаудағы сыртқы факторлардың экстремалды сипатын бағалау үшін жасушадан тыс нуклеин қышқылдары мен гистон ақуыздарын зерттеуге баса назар аударады. Сондықтан Арал теңізінің шаң аэрозольдерінің эпигенетикалық механизмдерге әсерін эксперименттік зерттеу, хроматиннің құрылымдық бұзылуы қазіргі әдіснамалық тәсілдер негізінде өзекті мәселе болып табылады.

Біз Арал теңізінің шаң-тұз аэрозольдеріне ұшыраған кезде егеуқұйрықтардағы қышқылмен еритін фракциялардың, жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының және гистон ақуыздарының көрсеткіштерінің өзгеруін тіркедік: жасушадан тыс қышқылда еритін фракциялар, ДНҚ, РНҚ және гистон ақуыздары көрсеткіштері бақылау тобымен салыстырғанда айтарлықтай өсті.

Жасушадан тыс нуклеин қышқылдары мен гистон ақуыздарының рөлін зерттеу нәтижелері метаболикалық процестердің бұзылу дәрежесін бағалауға, патогенездің молекулалық негіздерін түсінуге, қатерлі ісіктің әртүрлі түрлерін диагностикалауға және зиянды факторлардың қаупін бағалауға болжамды сипатта болады.

Кілт сөздер: экологиялық факторлар; Арал теңізінің шаң-тұзды аэрозоли; жасушадан тыс нуклеин қышқылдары; гистон ақуыздары

КІРІСПЕ

Адам ағзасындағы жасушалардың кез келген түрі генетикалық ақпаратты іске асырудың бұзылуына әкелетін деңгейде экзогендік факторларға теріс әсер етуі мүмкін. Сондықтан қазіргі антропогендік жүктеме жағдайында геномның жұмыс істеу ерекшеліктерін зерттеу әлі де өзекті болып қала береді.

Тірі организмдердің геномына әртүрлі физикалық (ультрақұлгін және иондаушы сәулелер), химиялық (генотоксикалық және канцерогенді заттар) қоршаған орта факторлары және өзіндік метаболизм өнімдері (бос радикалдар) үнемі шабуыл жасайды. Қоршаған ортаның қолайсыз факторларына ұзақ уақыт әсер ету ДНҚ зақымдануының жинақталуымен және репарация жүйесінің белсенділігінің өзгеруімен қатар жүреді, бұл мутацияға және жасушаның қатерлі трансформациясына әкелуі мүмкін [1].

Қазіргі уақытта Арал өңірі Қазақстанның экологиялық дағдарысты (қауіпті) өңірлерінің бірі болып са-

налады. Арал теңізінің құрғауы бүкіл әлемде ауқымды және аймақтық климаттық өзгерістерді тудырды, атап айтқанда парниктік әсердің жоғарылауы, атмосферадағы көмірқышқыл газының концентрациясының жоғарылауы, шаң-тұзды аэрозольдердің көбеюі және қоршаған ортаның әртүрлі ауыр металдармен ластануы. Аймақтың қазіргі экологиялық мәселесі халықтың денсаулығына әсер етеді және ағзадағы метаболикалық процестердің бұзылуына әкеледі, нәтижесінде патологияның дамуымен аяқталады. Осыған байланысты заңнамалық деңгейде Қазақстанда Арал өңірі, атап айтқанда Қызылорда облысы "экологиялық апат" аймағына жатқызылды [2, 3].

Көптеген жылдар бойы Арал маңындағы тұрғындардың денсаулық жағдайын талдау бойынша зерттеулер жүргізіліп келеді. Жұмыстар жергілікті тұрғындардың сыртқы ортасының қолайсыз факторларынан туындаған жеке органдар мен жүйелердің ауруларына арналған [4, 5, 6]. Бұл аймақтағы зиянды факторлар-

дың әсері жасушалық және молекулалық деңгейде өзгерістер тудыруы мүмкін, нәтижесінде жасушааралық сигнализация мен мембраналық тасымалдау бұзылып, организмдегі патофизиологиялық процестер дамиды. Сондықтан Арал теңізінің шаңды-тұзды аэрозольдерінің әсерін анықтау үшін хроматиннің конденсация деңгейін реттейтін жасушадан тыс қан айналымының гистондары мен нуклеин қышқылдарының өзгеру сипатын зерттеуге назар аудару қажет.

Жақында ғалымдардың назарын жасушадан тыс нуклеин қышқылдары аударды. Айналымдағы нуклеин қышқылдарын зерттеу қышқыл концентрациясы әртүрлі патологияларда жоғарылайтыны белгілі болғаннан кейін басталды. Бұл ерте диагностиканы жүргізуге және радиациялық әсер ету мен онкологиядағы мақсаттарды анықтауға мүмкіндік береді [7, 8, 9].

Жасушадан тыс ДНҚ түзілуінің қарапайым түсіндірмелерінің бірі жасушалардың өлуі және олардың хроматинінің деградациясы процестері болуы мүмкін. Кейбір авторлардың пікірінше, айналымдағы нуклеин қышқылдарының пайда болуына әкелетін негізгі процестер апоптоз және некроз болып табылады. Басқа авторлар жасушалар нуклеин қышқылдарын белсенді түрде бөле алады және бұл процесс қан ағымында жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының пайда болуына ықпал етеді деп санайды.

Жасушалардың пролиферативті белсенділігін реттеу тізбегінде маңызды орын гистондарға – хроматиннің көп бөлігін құрайтын және оны ұйымдастыруда құрылымдық рөл атқаратын негізгі ақуыздарға беріледі. Гистондардың конформациялық өзгерістері хроматиннің конденсация деңгейін және осылайша геном белсенділігін реттей алады [10, 11].

Гистондардың кең таралуы, тіпті өте алыс түрлерде олардың ұқсастығы, оларды хромосомалардың құрамына міндетті түрде қосу-мұның бәрі олардың жасуша өміріндегі өте маңызды рөлін көрсетеді. Нуклеосомалар ашылғанға дейін гистондардың функционалдық рөлі, олардың реттеуші және құрылымдық рөлі туралы екі қосымша гипотеза жиынтығы болды.

Осылайша, жасушадан тыс нуклеин қышқылдары мен гистон ақуыздарының құрамы мен қасиеттерін зерттеу патогенездің молекулалық негіздерін түсіну, қатерлі ісіктің әртүрлі түрлерін диагностикалау, жүктілік патологиясы мен ұрықтың даму бұзылыстарын анықтау, зиян келтіретін факторлардың қаупін бағалау үшін маңызды.

Жоғарыда айтылғандарды ескере отырып, нуклеин қышқылдары мен гистон ақуыздарының жасушадан тыс ортаға шығуының негізгі себептерін және олардың құрамын Арал маңындағы шаң-тұз аэрозольінің әсерінен молекулалық-жасушалық деңгейде анықтау қажет.

Зерттеудің мақсаты – Арал өңірінің шаңды-тұзды аэрозольінің әсерінен экспериментальды егеуқұйрықтар мен олардың ұрпақтарының қанындағы хроматиннің құрылымдық бұзылуын зерттеу.

МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ӘДІСТЕР

Эксперименттік жұмыс «Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ виварийінде жүргізілді. Мақсатқа жету үшін Арал теңізінің шаңды-тұзды аэрозольдерінің

әсерінен эксперименттік зерттеу объектілері салмағы 165-222 грамм болатын 20 ақ тұқымсыз аналық егеуқұйрықтар болды.

Егеуқұйрықтар 2 топқа бөлінді – бақылау (10 интактті аналық егеуқұйрық) және эксперименттік (шаңды тұзымен уланған 10 аналық егеуқұйрық). Эксперимент барысында камерадағы аэрозольдің концентрациясы "Прима" аналитикалық өлшегішінің көмегімен бақыланды. 30 күн ішінде егеуқұйрықтар цилиндрлік камераларда егеуқұйрықтарды тәулігіне 4 сағат, Елевскаяның стандартты әдісі бойынша аптасына 5 рет, Л.Б. Борисованың әдісі бойынша арнайы улы камераларға салу арқылы шаңды-тұзды аэрозольдермен дем алды. Цилиндрдің қабырғаларында егеуқұйрықтарға арналған пеналдар бар, олардың негізгі бөлігі цилиндрдің ішіне бағытталған. Ұсақ ұнтақталған шаң көлемді $\frac{3}{4}$ бүріккіш бөтелкеге шашылып, гравиметриялық әдіспен улану камерасының ауасындағы шаң концентрациясы анықталды. Зерттеу нысандары тәжірибелі және бақылау топтарындағы жануарлардың қан плазмасы болды. Жасушадан тыс нуклеин қышқылдарын (қышқылмен еритін фракциялар, жасушадан тыс ДНҚ және жасушадан тыс РНҚ) анықтау Л. И. Маркушева және М. И. Савина [12] әдістемесі бойынша жүргізілді.

Нәтижелерді статистикалық өңдеу "Statistica 8.0" бағдарламасының алгоритмдері бойынша Колмогоров – Смирновтың тесті бойынша алынған деректерді бөлудің қалыпты сипаты туралы болжамды алдын ала тексергеннен кейін жүргізілді. Эксперимент нәтижелерін статистикалық өңдеу үшін Стьюденттің t-критерийі қолданылды.

НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУ

Қоршаған ортаның әртүрлі факторларының әсері жасушааралық сигнализация мен мембраналық тасымалдаудың бұзылуына әкеледі, бұл организмдегі патофизиологиялық процестердің жасушалық және жасушаішілік деңгейде дамуын тудырады. Әдебиеттерде хроматиннің белгілі бір ақуыз фракцияларының құрамы мен ДНҚ-ның сандық құрамы арасында байланыс орнататын зерттеулер бар, бұл жасушалардың пролиферативті қабілетіне әсер етеді.

Жақында жасушадан тыс қан айналымындағы нуклеин қышқылдарының өзгеру сипатын, олардың патологиялық процестердің даму механизмдеріндегі рөлін зерттеуге көп көңіл бөлінді. Жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының индикаторларының диагностикалық перспективалары да қарастырылады.

Зерттеу нәтижесінде Арал теңізінің шаң-тұзды аэрозольдерімен дем алған бақылау тобының егеуқұйрықтарының қанындағы ҚЕФ мөлшері қалыпты егеуқұйрықтар тобымен салыстырғанда 1,5 есе артқаны анықталды. Қандағы жасушадан тыс РНҚ мөлшері де бақылау тобымен салыстырғанда 1,1 есе өсті. Деректер шаңды-тұзды аэрозольдерімен уланған егеуқұйрықтардың қанындағы жасушадан тыс ДНҚ деңгейінің 1,7 есе артқанын көрсетеді (1 кесте, 1 сурет). Сондай-ақ нуклеин қышқылдарының, яғни ДНҚ-ның жасушадан шығуының жоғарылауының сенімді сигналы саналатын ДНҚ прекурсорларының қышқылмен еритін фракцияларының бір мезгілде жоғарылауы байқалды.

Теоретическая и экспериментальная медицина

1 кесте – Арал тұзының шаңды-тұзды аэрозольдерінің әсеріне ұшыраған егеуқұйрықтардың қанындағы жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының көрсеткіштері (мкг/мл)

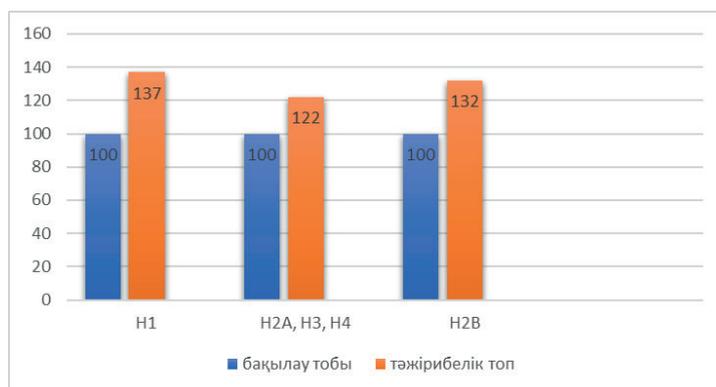
Топ	Жануар саны	ҚЕФ	Жасушадан тыс РНҚ	Жасушадан тыс ДНҚ
Бақылау тобы	10	0,46 ± 0,03	0,56 ± 0,03	0,44 ± 0,02
Тәжірибелік топ	10	0,70 ± 0,04*	0,61 ± 0,04*	0,73 ± 0,03*

*Бақылау мен тәжірибелік топ көрсеткіштерінің статистикалық маңыздылығы, $p > 0,05$

2 кесте – Арал тұзының шаңды-тұзды аэрозольдерінің әсеріне ұшыраған егеуқұйрықтардың қанындағы гистон ақуыздарының көрсеткіштері

Топ	Жануар саны	H1	H2a, H3, H4	H2b
Бақылау тобы	10	0,38 ± 0,01	0,41 ± 0,06	0,34 ± 0,02
Тәжірибелік топ	10	0,52 ± 0,05*	0,50 ± 0,03*	0,45 ± 0,06*

*Бақылау мен тәжірибелік топ көрсеткіштерінің статистикалық маңыздылығы, $p < 0,05$



1 сурет – Тәжірибелік топтардың жасушадан тыс нуклеин қышқылдары мен қышқылмен еритін фракциясының көрсеткіштерін бақылау тобының деректерімен салыстыру (%)

2 сурет – Тәжірибелі топтардың гистон ақуыздарының параметрлерін бақылау тобының көрсеткіштерімен салыстыру (%)

ҚЕФ, жасушадан тыс РНҚ және ДНҚ көрсеткіштерінің өзгеруін ядросы бар жасушалық элементтердің өлуі, эритроциттер мен тромбоциттердің жетілуі, сондай-ақ нуклеин қышқылдарының жасушадан тыс кеңістікке белсенді секрециясы нәтижесінде, шаңды-тұзды аэрозольдердің әсеріне ұшыраған кезде күрделі теріс факторларға ұшырап қан ағымында пайда болуымен түсіндіруге болады.

Осылайша, тәжірибелік топтағы егеуқұйрықтардың қанындағы жасушадан тыс ДНҚ концентрациясының статистикалық маңызды жоғарылауы байқалды. Біздің ойымызша, Арал теңізінің аэрозольдерінің әсерінен жасушадан тыс ДНҚ, жасушадан тыс РНҚ және ҚЕФ деңгейінің өзгеруі апоптоздық өліммен бірге жүретін жасушалық патологияның дамуына әкеледі.

Гистондар және олардың трансляциядан кейінгі модификациялары хроматинді қайта құруда және ген транскрипциясында шешуші рөл атқарады. Ядрошілік функциялардан басқа, гистондар жасушадан тыс кеңістікке шығарылған кезде зақымданумен байла-

нысты молекулалық құрылым молекулалары ретінде әрекет етеді. Жануарларға экзогендік гистондарды енгізу Toll тәрізді рецепторлар мен қабыну жолдарын белсендіру арқылы жүйелі қабыну және уытты реакцияларға әкеледі. Сонымен қатар қан сарысуындағы гистондар мен нуклеосомалардың жоғарылауы көптеген патофизиологиялық процестерге және аутоиммунды ауруларды, қабыну ауруларын және қатерлі ісіктерді қоса алғанда, аурулардың өршуіне қатысты. Сондықтан жасушадан тыс гистондар биомаркерлер және адам ауруларында жаңа емдік мақсаттар ретінде қызмет ете алады.

Әдебиеттерден белгілі болғандай, макромолекулалардың тотығу модификациясының реакциялары ақуыздың деградациясын реттеу механизмдерінде маңызды рөл атқарады, ал бос радикалдардың түзілуі белоктардың, нуклеин қышқылдарының және липидтердің бұзылуына әкеледі. Бұл жасушалардың бейімделуіне және генетикалық аппараттың бұзылуына әкеледі.

Оттегінің белсенді түрлерінің генерациясының өзгеруі қандағы беттік молекулалық кешендер мен нуклеин қышқылдарына (ҚЕФ, РНҚ, ДНҚ) ғана емес, сонымен қатар гистон деңгейінің өзгеру деректерін анықтайтын Н1, Н2А, Н3, Н4, Н2В гистон ақуыздарының фракцияларына да әсер етуі мүмкін.

Эксперимент кезінде эксперименттік топтың егеуқұйрықтарындағы Н1 көрсеткіші бақылау тобымен салыстырғанда – 1,4 есе; Н2А, Н3, Н4-1,2 есе; гистон Н2В ақуызының 1,3 есе өсуі байқалады (2 кесте, 2 сурет).

Оттегінің белсенді түрлері үшін зақымдану объектісі негізінен ядролық ақуыздар болып табылады. Хроматин түзетін ақуыздар көбінесе жасушаның функционалдық белсенділік деңгейін анықтайды. Көптеген зерттеулер хроматин ақуыздарының жеке фракцияларының сандық құрамы арасында тығыз байланыс бар екенін көрсетті, олардың ДНҚ-ға қатысты сандық ауытқулары жасушалар мен тіндердегі синтетикалық және пролиферативті деңгейлерді бағалаудың бастапқы нүктесі болуы мүмкін.

Зерттеу нәтижелеріне сәйкес метаболикалық процестер жасушалардың ядролық құрылымдарына тікелей әсер ететін барлық синтетикалық және пролиферативті процестерді бұзады. Липидтердің асқын тотығу өнімдері ДНҚ зақымдануында маңызды рөл атқаруы мүмкін.

ҚОРЫТЫНДЫ

Осылайша, теріс факторлардың кешені, атап айтқанда Арал маңындағы шаңды-тұзды аэрозольдері молекулалық және жасушалық көрсеткіштерге әсер ете отырып, молекулалық және жасушалық деңгейде әртүрлі патологиялық процестердің дамуына әкеледі, бұл бақылау тобының жануарларының қанындағы жасушадан тыс ҚЕФ, РНҚ және ДНҚ метаболиттерінің нәтижелерімен расталады. Эксперимент барысында алынған мәліметтер қандағы бірқатар метаболикалық бұзылуларды анықтайды, бұл патологиялық процеске генетикалық құрылымдардың қатысуын көрсетеді. Егеуқұйрықтардың қанындағы жасушадан тыс нуклеин қышқылдары мен гистон ақуыздарының жоғарылауын ескере отырып, оларда тотығу процестерінің басым болуын болжауға болады.

Шаңды-тұзды аэрозольдерінің декструктивті әсері организмде антиоксиданттық жүйенің тиімсіз және жеткіліксіз жұмыс істеуі кезінде бос радикалдардың белсендірілуімен қатар жүретін жасушалық тотығу метаболизмінің бұзылуын тудырады және әдетте жасуша мембраналарының тұтастығы мен өткізгіштігінің бұзылуына және тотығу стрессінің дамуына әкеледі.

Арал маңындағы шаңды-тұзды аэрозольдеріне үздіксіз әсер еткенде, негізгі мақсат-сигнал беру механизмдері бұзылатын жасуша мембранасы, атап айтқанда G ақуыздары, бұл жасушаның ядролық материалында декструктивті процестерге, жасушадан тыс нуклеин қышқылдары мен гистонды ақуыздардың көбеюіне әкеледі. Барлық осы процестер биологиялық сұйықтықтарда орташа молекулалық пептидтердің болуын растайтын интоксикацияның дамуын эндо-

генді түрде анықтайды. Н1, Н2А, Н3, Н4, Н2В кластарындағы гистондардың деградациясы нуклеосома құрылымының бұзылуын көрсетуі мүмкін.

Қан жасушаларының хроматиніне оттегінің белсенді түрлерінің және липидтердің улы асқын тотығу өнімдерінің декструктивті әсерінің нәтижесі ақуыз молекулаларының тотығу деградациясы болуы мүмкін, бұл ақуыздардың жергілікті конформациясының бұзылуына әкеледі. Бұл бұзылулар хроматиннің ыдырауын, ген экспрессиясының бұзылуын тудырады. Жасушаларда пайда болатын жоғарыда аталған процестер ерте ме, кеш пе жасушаларда апоптоздық өзгерістер тудыруы мүмкін.

Гистондардың бөлінуі апоптоз процесі кезінде ДНҚ фрагментациясымен тығыз байланысты. Барған сайын дәлелдер Н2А, Н2В, Н3 және Н4 сияқты негізгі гистондардың, сондай-ақ байланыс гистонының (Н1) геномдық ДНҚ-дан бөлініп, цитоплазмаға ауысып, кейіннен жасушадан тыс кеңістікке бөлінетінін көрсетеді [13, 14, 15].

Жоғарыда келтірілген барлық материалдарды талдай отырып, жасушадан тыс нуклеин қышқылдары мен гистон ақуыздарының рөлін зерттеу нәтижелері метаболикалық процестердің бұзылу дәрежесін бағалауға, патогенездің молекулалық негіздерін түсінуге, қатерлі ісіктің әртүрлі түрлерін диагностикалауға және зиянды факторлардың қаупін бағалауға болжамды сипатта болады деген қорытынды жасауға болады.

Авторлардың үлестері:

Б. Т. Есильбаева, Б. Б. Рахимова – зерттеудің концепциясы мен дизайны.

С. А. Джангильдинова, А. Сулеймен – статистикалық өңдеу.

Ө. Қ. Кәдірбаева, А. Т. Бакбаева – материалды өңдеу.

Б. Т. Есильбаева – өңдеу.

Мүдделер қақтығысы:

Мүдделер қақтығысы жарияланған жоқ.

ӘДЕБИЕТ

1. Сорочинская У.Б., Михайленко В.М. Применение метода днккомет для оценки повреждений ДНК, вызванных различными агентами окружающей среды. *Онкология*. 2008; 10 (3): 303-309.

2. Бахтиярова Ш.К., Жаксымов Б.И., Капышева У.Н. Проблемы здоровья населения приаралья (обзор статданных за 2002-2016 гг.). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019; 4: 92-96.

3. *Постановление Правительства Республики Казахстан от 7 мая 2004 г. №520 Программа по комплексному решению проблем Приаралья на 2004-2006 годы*. https://online.zakon.kz/Document/doc_id=30027632#pos=0;0

4. Отарбаева М.Б., Газизова А.О., Ибраева Л.К. Факторы окружающей среды и состояние респираторной системы населения Приаралья. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; 8: 17-22.

5. Аппазова Л.С., Турдыбекова Я.Г., Култанов Б.Ж., Копобаева И.Л. Арал теңізінің шаң-тұзды аэрозольдерінің әсер ету кезіндегі жүкті ақ түсті егеуқұйрықтардың қанындағы азот оксидінің өзгерісі. *Медицина и экология*. – 2019; 1: 105-108.
6. Сакиев К.З., Жумабекова Г.С., Батырбекова Л.С. и соавт. Современные проблемы здоровья населения Приаралья. *Вестник КазНМУ*. 2014; 3 (3): 220-222.
7. Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А. Внеклеточные нуклеиновые кислоты: происхождение и функции. Мини-обзор. *Современные проблемы науки и образования*. 2010; 2: 15-20.
8. Кондратова В.Н. Внеклеточные нуклеиновые кислоты как маркеры опухолевого роста. *Российский биотерапевтический журнал*. 2013; 12 (3): 3-10.
9. Ivasenko S.A., Rakhimova B.B., Kelmyalene A.A., Kultanov B.Zh The state of oxidative stress in the body of women living in the Sub-Aral area. *15th world congress on Biotechnology and biotech industries meet & 2nd international conference on Enzymology and molecular biology*. 2017; 7 (1): 95.
10. Ерзнкян Г.Г., Култанов Б.Ж., Шакеев К.Т., Татина Е.С. Определение уровня гистонподобных белков и циркулирующих внеклеточных нуклеиновых кислот у больных осложненной формой язвенной болезни. *Медицинские новости Грузии*. 2017; 4 (265): 24-29.
11. Коряков Д.Е., Закиян С.М., Власов В.В., Деметьева Е.В. Нуклеосомная организация хроматина. *Эпигенетика*. Новосибирск: Изд-во СО РАН; 2012: 7-30.
12. Маркушева Л.И., Савина М.И., Решина В.М. Ядерные белки хроматина в оценке эффективности лечения больных псориазом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2000; 7: 18-20.
13. Chen R., Kang R., Fan X-G. Release and activity of histone in diseases. *Cell Death and Disease*. 2014; 5: e1370.
14. Gorgan D.L., Sadiki F.Z., El Idrissi M., Hritcu L. Pinushalepensis Essential Oil Ameliorates A β 1-42-Induced Brain Injury by Diminishing Anxiety, Oxidative Stress, and Neuroinflammation in Rats. *Biomedicines*. 2022; 10: 2300.
15. Richards C.M., McRae S.A., Ranger A.L., Klegeris A. Extracellular histones as damage-associated molecular patterns in neuroinflammatory responses. *Reviews in the Neurosciences*. 2023; 34 (5): 533-558. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0091>
3. *Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazahstan ot 7 maja 2004 g. №520 Programma po kompleksnomu resheniju problem Priaral'ja na 2004-2006 gody*. https://online.zakon.kz/Dosument/dos_id=30027632#ros=0;0
4. Otarbaeva M.B., Gazizova A.O., Ibraeva L.K. Faktory okruzhajushhej sredy i sostojanie respiratornoj sistemy naselenija Priaral'ja. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2018; 8: 17-22.
5. Appazova L.S., Turdybekova Ja.G., Kultanov B.Zh., Kopobaeva I.L. Арал теңізінің шаң-тұзды аэрозольдерінің әсер ету кезіндегі жүкті ақ түсті егеуқұйрықтардың қанындағы азот оксидінің өзгерісі. *Медицина и экология*. – 2019; 1: 105-108.
6. Sakiev K.Z., Zhumabekova G.S., Batyrbekova L.S. i soavt. Sovremennye problemy zdorov'ja naselenija Priaral'ja. *Vestnik KazNMU*. 2014; 3 (3): 220-222.
7. Muravleva L.E., Molotov-Luchanskij V.B., Kljuev D.A. Vnekletochnye nukleinovye kisloty: proishozhdenie i funkcii. Mini-obzor. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2010; 2: 15-20.
8. Kondratova V.N. Vnekletochnye nukleinovye kisloty kak markery opuholevogo rosta. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2013; 12 (3): 3-10.
9. Ivasenko S.A., Rakhimova B.B., Kelmyalene A.A., Kultanov B.Zh The state of oxidative stress in the body of women living in the Sub-Aral area. *15th world congress on Biotechnology and biotech industries meet & 2nd international conference on Enzymology and molecular biology*. 2017; 7 (1): 95.
10. Erznkjan G.G., Kultanov B.Zh., Shakeev K.T., Tatina E.S. Opredelenie urovnja gistonopodobnyh belkov i cirkulirujushhih vnekletochnyh nukleinovyh kislot u bol'nyh oslozhnennoj formoj jazvennoj bolezni. *Medicinskie novosti Gruzii*. 2017; 4 (265): 24-29.
11. Korjakov D.E., Zakijan S.M., Vlasov V.V., Dement'eva E.V. Nukleosomnaja organizacija hromatina. *Jepigenetika*. Novosibirsk: Izd-vo SO RAN; 2012: 7-30.
12. Markusheva L.I., Savina M.I., Reshina V.M. Jadernye belki hromatina v ocenke jeffektivnosti lechenija bol'nyh psoriazom. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2000; 7: 18-20. Chen R., Kang R., Fan X-G. Release and activity of histone in diseases. *Cell Death and Disease*. 2014; 5: e1370.
13. Gorgan D.L., Sadiki F.Z., El Idrissi M., Hritcu L. Pinushalepensis Essential Oil Ameliorates A β 1-42-Induced Brain Injury by Diminishing Anxiety, Oxidative Stress, and Neuroinflammation in Rats. *Biomedicines*. 2022; 10: 2300.
14. Richards C.M., McRae S.A., Ranger A.L., Klegeris A. Extracellular histones as damage-associated molecular patterns in neuroinflammatory responses. *Reviews in the Neurosciences*. 2023; 34 (5): 533-558. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0091>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Sorochinskaja U.B., Mihajlenko V.M. Primenenie metoda dnkkomet dlja ocenki povrezhdenij DNK, vyzvannyh razlichnymi agentami okruzhajushhej sredy. *Onkologija*. 2008; 10 (3): 303-309.
2. Bahtijarova Sh.K., Zhakymov B.I., Kapysheva U.N. Problemy zdorov'ja naselenija priaral'ja (obzor statdannyh za 2002-2016 gg.). *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2019; 4: 92-96.
- 04.06.2024 келіп түсті
- 12.07.2024 пысықтауға жіберілді
- 24.08.2024 қабылданды
- 30.06.2025 online жариялады

A. O. Imanbek^{1*}, B. T. Yesilbayeva¹, B. B. Rakhimova¹, S. A. Jangildinova¹, A. Suleimen¹, A. K. Kadirbayeva¹,
A. T. Bakbayeva¹

DETERMINATION OF CHANGES IN THE LEVEL OF HISTONE PROTEINS AND EXTRACELLULAR NUCLEIC ACIDS IN RAT BLOOD PLASMA UNDER THE INFLUENCE OF DUST-SALT AEROSOLS OF THE ARAL SEA

¹Institute of Life Sciences of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Assemay Omarbekkyzy Imanbek** – master of natural sciences, teacher of the Department of Informatics and biostatistics of the Institute of Life Sciences, Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: Imanbek@qmu.kz

A particularly difficult environmental situation in the Aral Sea region poses a direct threat to public health. The decrease in the quality of health is directly related to sand dust rising from the bottom of the Aral Sea, which includes pesticides and heavy metals used in the processing of crops.

The study of the molecular mechanisms of the influence of various factors on the body is one of the fundamental tasks of modern medicine. Exposure to harmful environmental factors can cause changes at the cellular and molecular levels.

Scientists focus their attention on the study of extracellular nucleic acids and histone proteins to assess the extreme nature of external factors in ecological monitoring of the environment. Therefore, an experimental study of the influence of the dust-salt aerosol of the Aral Sea on epigenetic mechanisms, structural disturbance of chromatin is an urgent problem.

We recorded changes in the indicators of acid-soluble fractions, extracellular nucleic acids and histone proteins in the blood of rats exposed to dust-salt aerosols of the Aral Sea: extracellular CRF, DNA, RNA and histone proteins increased compared to the control group.

The results of the study of the role of extracellular nucleic acids and histone proteins are prognostic in order to assess the degree of metabolic disorders, understand the molecular basis of pathogenesis, diagnose various types of cancer and assess the risk of harmful factors.

Key words: environmental factors, dust-salt aerosol of the Aral Sea, extracellular nucleic acids, histone proteins.

Ә. О. Иманбек^{1*}, Б. Т. Есильбаева¹, Б. Б. Рахимова¹, С. А. Джангильдинова¹, А. Сулеймен¹, Ә. Қ. Кәдірбаева¹,
А. Т. Бакбаева¹

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ГИСТОНОВЫХ БЕЛКОВ И ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЫЛЕ-СОЛЕВЫХ АЭРОЗОЛЕЙ АРАЛЬСКОГО МОРЯ

¹Институт наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Әсемай Омарбекқызы Иманбек** – магистр естественных наук, преподаватель кафедры информатики и биостатистики Института наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: Imanbek@qmu.kz

Особо сложная экологическая обстановка в Приаралье представляет прямую угрозу здоровью населения. Снижение качества здоровья напрямую связано с песчаной пылью, поднимающейся со дна Аральского моря, в состав которой входят пестициды и тяжелые металлы, используемые при обработке сельскохозяйственных культур.

Изучение молекулярных механизмов воздействия на организм различных факторов является одной из фундаментальных задач современной медицины. Воздействие вредных факторов окружающей среды может вызвать изменения на клеточно-молекулярных уровнях. Ученые акцентируют свое внимание на изучение внеклеточных нуклеиновых кислот и гистоновых белков для оценки экстремального характера внешних факторов при экологическом мониторинге окружающей среды. Поэтому экспериментальное исследование влияния пыле-солевого аэрозоля Аральского моря на эпигенетические механизмы, структурное нарушение хроматина является актуальной проблемой.

Зафиксированы изменения показателей кислоторастворимой фракций, внеклеточных нуклеиновых кислот и гистоновых белков в крови у крыс при воздействии пыле-солевых аэрозолей Аральского моря: внеклеточные КРФ, ДНК, РНК и гистоновые белки увеличились по сравнению с контрольной группой.

Результаты исследования роли внеклеточных нуклеиновых кислот и гистоновых белков носят прогностический характер для оценки степени нарушения обменных процессов, понимания молекулярных основ патогенеза, диагностики различных видов рака и оценки риска вредных факторов.

Ключевые слова: экологические факторы; пыле-солевой аэрозоль Аральского моря; внеклеточные нуклеиновые кислоты; гистоновые белки

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ МЕСА И YUSFG У МЕТИЦИЛЛИНРЕЗИСТЕНТНОГО ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА (*MRSA*) ПРИ ВЛИЯНИИ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, БОРНЕОЛА И ЭКСТРАКТА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ШАЛФЕЯ СТЕПНОГО (*SALVIA STEPPOSA DES.-SHOST*)

¹Научно-исследовательская лаборатория НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Школа фармации НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Алтын Дуйсенкызы Бакенова** – Научно-исследовательская лаборатория НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: bakenovaa02@gmail.com)

Введение. *Staphylococcus aureus* демонстрирует достаточный адаптивный потенциал в условиях внешнего стресса, что может обуславливать его ключевую роль в этиологии внутрибольничных инфекций. Наблюдаемый экспоненциальный рост штаммов с множественной антибиотикорезистентностью за последние десятилетия свидетельствует о том, что механизмы адаптации способствуют выживанию и распространению *S. aureus* в условиях интенсивного госпитального воздействия антимикробных средств. Такой феномен существенно осложняет клиническое лечение инфекций и представляет серьезную угрозу для системы здравоохранения. Несмотря на активное изучение изменений в активности генов, связанных с антибиотикорезистентностью в разных стрессовых условиях, роль фенольных соединений в регуляции экспрессии генов у *MRSA* исследована недостаточно. В частности, практически отсутствуют данные о влиянии фенольных соединений и борнеола на экспрессию генов *MecA* и *YusFG*, что определяет актуальность данной работы.

Цель. Оценка динамики экспрессии генов *MecA* и *YusFG* у метициллинрезистентного золотистого стафилококка (*MRSA*) при влиянии фенольных соединений (розмариновая, хлорогеновая и феруловая кислоты), борнеола и экстракта листьев шалфея степного

Материалы и методы. Микрометодом серийных разведений были определены минимальные подавляющие концентрации исследуемых соединений. Для оценки влияния исследуемых соединений суточные культуры *MRSA* дополнительно инкубировались с исследуемыми соединениями в субингибиторных концентрациях (1/2 МПК) 4 ч. Изменения экспрессии *MecA* и *YusFG* анализировали методом количественной ПЦР ($\Delta\Delta Ct$, \log_2 Fold Change). Экспрессию *GyrB* оценивали в качестве эндогенного контроля. Статистическая обработка включала в себя критерии Крускала – Уоллиса, Вилкоксона и Манна – Уитни ($p=0,05$).

Результаты и обсуждение. Фенольные соединения, борнеол и экстракт листьев шалфея степного снижали экспрессию *MecA* в 2,17 – 5 раз ($p=0,043$) и повышали *YusFG* в 1,84 – 2,45 раза ($p=0,043$). Наибольшую активность в отношении *MecA* проявили розмариновая и хлорогеновая кислоты.

Выводы. Хлорогеновая и розмариновая кислоты обладают значительным потенциалом для подавления экспрессии *MecA* у *MRSA*. Розмариновая кислота уменьшает экспрессию *MecA* в 5 раз, хлорогеновая кислота – в 4 раза. Результаты позволяют рассматривать изучаемые соединения в качестве многообещающих кандидатов для разработки новых антимикробных препаратов или адъювантов, усиливающих действие антибиотиков. В дальнейшем синергетическое сочетание розмариновой и хлорогеновой кислот с β -лактамами может стать эффективным инструментом для преодоления устойчивости *MRSA*.

Ключевые слова: *MRSA*; экспрессия генов; кПЦР; ген *MecA*; ген *YusFG*; фенольные соединения; борнеол; экстракт шалфея степного

ВВЕДЕНИЕ

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) – один из ключевых грамположительных микроорганизмов, способный быть причиной различных инфекций, начиная от заболеваний инфекций мягких тканей и заканчивая системными заболеваниями, даже сепсисом [1]. Особую угрозу представляют метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка (methicillin-resistant

Staphylococcus aureus (*MRSA*), устойчивые к β -лактамам антибиотикам. В соответствии с последним отчетом, опубликованным 25 марта 2024 г. Центром по контролю и профилактике заболеваний и посвященным угрозам устойчивости к антибиотикам, за 2019 г. было зарегистрировано около 325 000 случаев госпитализации пациентов с инфекциями, вызванными *MRSA*. Из них около 10 600 случаев завершились летальным ис-

ходом. Экономические последствия данной проблемы также весьма значительны: в 2017 г. расходы на лечение инфекций, вызванных *MRSA*, составили порядка 1,7 миллиардов долларов США [2]. В Казахстане в 2018-2020 гг. распространенность *MRSA* среди взрослых составляет 12.5% [3].

Ключевым механизмом устойчивости *MRSA* является экспрессия гена *MecA*, кодирующего белок PBP2a, который замещает функцию пенициллинсвязывающих белков (PBPs), сохраняя синтез пептидогликана даже в присутствии β -лактамов [4].

Также резистентность *MRSA* может быть связана с образованием биопленок и активацией стрессовых ответов, что затрудняет терапию [5]. Изучение регуляции генов, таких как *MecA*, и компонентов двухкомпонентных систем (например, *YusFG*) критически важно для разработки новых стратегий борьбы с устойчивостью. Двухкомпонентная система *YusFG* (также известная как *WalkR*) играет ключевую роль в поддержании клеточного гомеостаза, регуляции биосинтеза клеточной стенки и формировании биопленок. *YusG* (сенсорная киназа) и *YusF* (регулятор ответа) контролируют экспрессию генов, связанных с синтезом полисахаридного межклеточного адгезина (PIA) через активацию *icaADBC*-локуса. Мутации в *YusFG* прямо или косвенно коррелируют с устойчивостью к ванкомицину и даптомицину (влияя на активность аутолизина (пептидогликан-гидролаз)), оксациллину (регулируя PBPs и целостность клеточной стенки), гентамицину (участие в формировании персистентных клеток), ципрофлоксацину (стрессовый ответ через *saqA*), левофлоксацину (активация репарации ДНК) и эритромицину (возможная регуляция насосов оттока), что подчеркивает их роль в адаптации к антимикробным препаратам [6, 7].

Пристальное внимание исследователей направлено на анализ изменений активности генов, связанных с устойчивостью к антибиотикам в условиях стресса. Это объясняется тем, что стрессовая среда (например, антимикробные препараты, высокие или низкие температуры, pH, ультразвук или ультрафиолет) часто служат триггером для мутации или активации защитных систем микроорганизмов. Подобные стрессоры способны модифицировать метаболизм бактерий, стимулировать экспрессию специфических генов и тем самым повышать их выживаемость в неблагоприятных условиях [8].

Хотя регуляция генов *S. aureus* в ответ на различные факторы окружающей среды изучена достаточно широко, вопрос о том, использует ли этот микроорганизм фенольные соединения как сигнал для регуляции экспрессии генов, остается мало исследованным. На сегодняшний день известно, что выделенные фенольные соединения, такие как розмариновая, хлорогеновая и феруловая кислоты, являющиеся основными фенольными соединениями экстракта листьев шалфея степного, проявляют антибактериальный эффект, однако в литературных источниках практически нет работ, посвященных влиянию этих веществ на экспрессию генов *MecA* и *YusFG* у *MRSA* что представляет собой

значительный пробел в знаниях [9, 10, 11, 12, 13, 14].

Виды рода *Salvia* (шалфей) проявляют широкий спектр биологической активности, включая антимикробное, антиоксидантное, противовоспалительное, антидиабетическое и цитотоксическое действие. В настоящее время исследования шалфея в значительной степени сосредоточены на изучении химического состава и биологической активности его эфирных масел. Однако возрастающий научный интерес привлекают гидрофильные и другие биологически активные компоненты, обладающие значительным фармакологическим потенциалом [9].

Розмариновая кислота демонстрирует синергетическое антимикробное действие в сочетании с офлоксацином, амоксициллином и ванкомицином против *Staphylococcus aureus*, а также с ванкомицином против *MRSA* [10]. Кроме того, розмариновая кислота снижает экспрессию генов вирулентности *ahyB*, *aerA*, *lip* и *ahh1* у *Aeromonas hydrophila*, что свидетельствует о ее антивирулентном эффекте [11].

Феруловая кислота проявляет выраженную антибиопленочную активность в отношении *Shigella flexneri*, ингибируя формирование биопленки, разрушая клеточную мембрану и изменяя экспрессию генов. В частности, установлено, что феруловая кислота модулирует экспрессию 702 дифференциально экспрессируемых генов в биопленке *Shigella flexneri*, повышая экспрессию 169 генов и подавляя 533 гена по сравнению с интактной биопленкой [12].

Хлорогеновая кислота ингибирует экспрессию генов вирулентности *hla*, *sea* и *agr* у *S. aureus*, что может способствовать снижению патогенности данного микроорганизма [13].

Борнеол, в свою очередь, усиливает антибиотическую активность ципрофлоксацина и гентамицина против *S. aureus*, а также ингибирует рост *Escherichia coli*, что подтверждает его потенциал в качестве адьюванта антибактериальной терапии [14].

Таким образом, изучение биологической активности фенольных соединений видов рода *Salvia* представляет значительный интерес с точки зрения разработки новых терапевтических стратегий, направленных на борьбу с резистентными штаммами микроорганизмов.

Целью работы явилась оценка динамики экспрессии генов *MecA* и *YusFG* у метициллинрезистентного золотистого стафилококка (*MRSA*) при влиянии фенольных соединений (розмариновая, хлорогеновая и феруловая кислоты), борнеола и экстракта листьев шалфея степного (*Salvia stepposa* Des.-Shost).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на 4 штаммах *MRSA*, выделенных из носа и глотки в 2023 г., на базе Научно-исследовательской лаборатории НАО «Карагандинский медицинский университет». Для детекции генов *MecA*, *YusFG* и *Gyr B* в эксперименте участвовали штаммы, устойчивые к β -лактамам антибиотикам и фторхинолонам. Штаммы были идентифицированы методами MALDI-TOF MS масс-спектрометрии (Microflex-LT, Biotyper System, Bruker Daltonics, Бремен,

Германия). Данные о чувствительности штаммов были взяты из базы данных Whonet версии 5.6. Штаммы MRSA выращивали в среде Мюллера-Хинтона при температуре 37 °С.

В исследованиях были использованы борнеол и экстракт, выделенный из листьев Шалфея степного (*Salvia stepposa*) и стандартные образцы фенольных соединений – розмариновая кислота, хлорогеновая кислота, феруловая кислота. Все соединения были растворены в 70% этаноле, был подготовлен 40% этаноловый экстракт шалфея степного. Использование 40% и 70% этанола обусловлено необходимостью обеспечения оптимальной растворимости фенольных соединений, обладающих разной степенью полярности. По данным Я. К. Левого оптимальным экстрагентом для шалфея степного (*Salvia stepposa* Des.-Shost) является 40% и 70% этиловый спирт. Последующее возрастание концентрации этилового спирта приводит к понижению коэффициента поглощения и выхода экстрактивных веществ [9]. По этой причине использование 40% и 70% этанола в качестве растворителя не являлось конфаундер-фактором в данном исследовании.

Согласно ISO 20776-1:2019 микрометодом серийных разведений на бульоне Мюллера – Хинтона были определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) всех препаратов [15].

Суточную культуру MRSA в бульоне Мюллера – Хинтона инкубировали с фенольными соединениями, борнеолом и экстрактом шалфея степного в субингибиторных концентрациях (1/2 МПК) в течение 4 ч [16]. Далее культура клеток была промыта фосфатным буфером (PBS) для удаления остатков фенола и других химических веществ, которые могут оставаться в культуре клеток.

Далее общая РНК была выделена с помощью набора Augum™ Total RNA Mini Kit (Bio-Rad, Франция) в соответствии со спин-протоколом для бактерии от производителя. Концентрацию РНК и целостность (RIN) оценивали на спектрофотометре Nano Photometer P330 (IMPLEN). Полученные концентрации РНК разбавляли до одинаковой концентрации контрольной группы. Далее из полученной РНК синтезировали кДНК набором High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems by Thermo Fisher Scientific, США). Количественную ПЦР проводили с помощью TaqMan™ Gene Expression Assay на системе Applied Biosystems QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, США). Каждая реакционная смесь состояла из 5 мкл Master Mix (2x), 1 мкл кДНК, 0,5 мкл праймера и 3,5 мкл безнуклеазной воды. Общий объем реакции 10 мкл. В соответствии с инструкцией производителя протокол кПЦР состоял из следующих этапов: инкубации *ngacil-N-glucosylase* (1 цикл, 2 мин при 50 °С), активации полимеразы (1 цикл, 10 мин при 95 °С), денатурации (40 циклов по 15 с при 95 °С) и отжига/удлинения (40 циклов по 1 мин при 60 °С). Флуоресценцию регистрировали в конце каждого цикла (40 циклов). Затем была построена кривая плавления для подтверждения специфичности продуктов ПЦР. Количественную оценку проводили с

помощью программного обеспечения Design and Analysis 2 (DA2, Thermo Fisher Scientific, США) с последующим анализом полученных данных методом $\Delta\Delta Ct$. Кратность изменения экспрессии (NRQ) рассчитывали по формуле

$$(1 + E)^{-\Delta\Delta Ct} \quad (1),$$

где E – эффективность амплификации, $\Delta\Delta Ct$ – экспрессия гена-мишени [17].

Кратность изменения экспрессии рассчитывалась по формуле

$$2^{-\Delta\Delta Ct} \quad (2),$$

так как E=1 (100%).

Экспрессию гена *Gyr B* оценивали в качестве эндогенного контроля [18]. Значения экспрессии $\Delta\Delta Ct$ были трансформированы методом \log_2 Fold Change, значения экспрессии генов участников контрольной группы были приняты за базовую точку.

Статистический анализ был выполнен в онлайн-калькуляторе *statistify.app* [19]. Был использован критерий Крускала – Уоллиса с поправкой Банферони для множественных сравнений, критерий Вилкоксона и U-критерий Манна – Уитни. Уровень значимости – 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микрометодом серийных разведений на бульоне Мюллера – Хинтона были определены МПК розмариновой кислоты (МПК=12,8 мг/мл), хлорогеновой кислоты (МПК=20,48 мг/мл), феруловой кислоты (МПК=5,6 мг/мл), борнеола (МПК=8,188 мг/мл) и экстракта шалфея степного (МПК=25 мг/мл).

По данным анализа методом $\Delta\Delta Ct$ было выявлено, что: розмариновая кислота и хлорогеновая кислота увеличили экспрессию гена *MecA* у 1 штамма и уменьшили экспрессию у 3 штаммов, увеличили экспрессию гена *YusFG* у всех 4 штаммов. Феруловая кислота, борнеол и экстракт шалфея степного увеличили экспрессию гена *MecA* у 2 штаммов и уменьшили экспрессию 2 штаммов. Феруловая кислота и борнеол увеличили экспрессию гена *YusFG* во всех 4 штаммах. Экстракт шалфея степного увеличил экспрессию гена *YusFG* у 3 штаммов и уменьшил экспрессию у 1 штамма (рис. 1).

Значения экспрессии $\Delta\Delta Ct$ были трансформированы методом \log_2 Fold Change, значения экспрессии генов контрольной группы были приняты за базовую точку (табл. 1, рис. 2).

Для *MecA* \log_2 FC составил -2,322 при воздействии розмариновой кислоты; -2 при воздействии хлорогеновой кислоты; -1,358 при воздействии феруловой кислоты; -1,12 при воздействии борнеола и -1,515 при воздействии экстракта шалфея степного ($p=0,601$).

Для *YusFG* \log_2 FC составил 1,19 при воздействии розмариновой кислоты; 0,993 при воздействии хлорогеновой кислоты; 1,293 при воздействии феруловой кислоты; 0,91 при воздействии борнеола и 0,88 при воздействии экстракта шалфея степного ($p=0,158$).

Отрицательные значения \log_2 FC гена *MecA* и положительные значения \log_2 FC гена *YusFG* означает снижение экспрессии гена *MecA* и увеличение гена *YusFG* при воздействии всех фенольных соединений и экстракта шалфея степного.

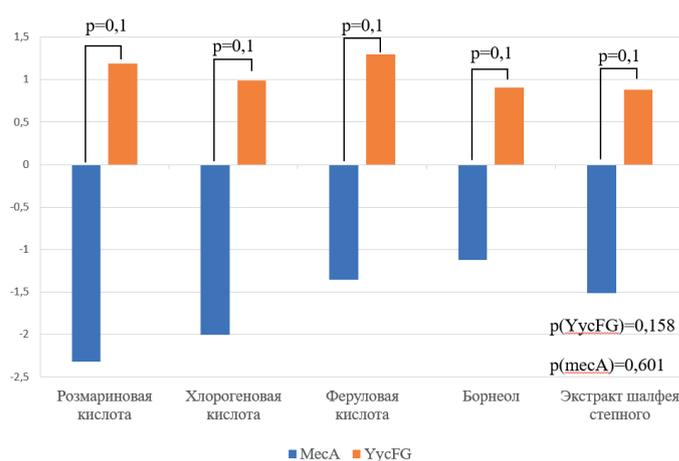
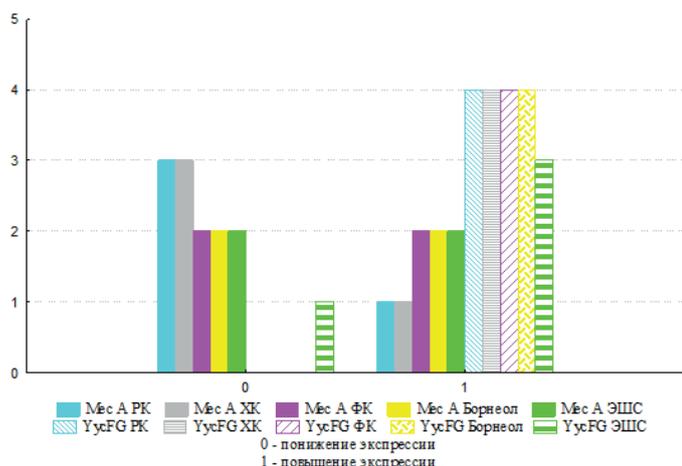


Рисунок 1 – Результаты экспрессии генов MесА и YucFG у MRSA при воздействии фенольных соединений, борнеола и экстракта шалфея степного

Рисунок 2 – Значения log 2 FC для исследуемых генов

Таблица 1 – Значения log 2 FC для исследуемых генов

Ген	Розмариновая кислота	Хлорогеновая кислота	Феруловая кислота	Борнеол	Экстракт шалфея степного	p
MecA	-2,322	-2	-1,358	-1,12	-1,515	0,601
YucFG	1,19	0,993	1,293	0,91	0,88	0,158

При обратном логарифмировании значения log 2 FC было выявлено, что ген MесА при воздействии розмариновой кислоты в среднем уменьшает экспрессию в 5 раз; при воздействии хлорогеновой кислоты – в среднем уменьшает экспрессию в 4 раза; при воздействии феруловой кислоты – в среднем уменьшает экспрессию в 2,6 раза; при воздействии борнеола – в среднем уменьшает экспрессию в 2,17 раза; при воздействии экстракта шалфея степного – в среднем уменьшает экспрессию в 2,86 раза ($p=0,043$). Ген YucFG при воздействии розмариновой кислоты в среднем увеличивает экспрессию в 2,28 раза; при воздействии хлорогеновой кислоты – в среднем увеличивает экспрессию в 1,99 раза; при воздействии феруловой кислоты – в среднем увеличивает экспрессию в 2,45 раза; при воздействии борнеола – в среднем увеличивает экспрессию в 1,88 раза; при воздействии экстракта шалфея степного – в среднем увеличивает экспрессию в 1,84 раза ($p=0,043$).

В норме экспрессия MесА у MRSA активируется индуцибельно через систему генов MесR1 и MесI. В этой системе ген MесI выступает репрессором, блокируя транскрипцию MесА. Однако при контакте с β -лактамами антибиотиками сенсорный белок MесR1 активируется, связывается с репрессором MесI и снимает его ингибирующее действие, что запускает экспрессию гена MесА и синтез PBP2a, обеспечивающего устойчивость к β -лактамам антибиотикам [5, 20].

Снижение уровня экспрессии гена MесА у большинства штаммов MRSA под воздействием розмариновой и хлорогеновой кислот, вероятно, обусловлено подавлением сигнального пути MесR1– MесI, ответственного за контроль синтеза белка PBP2a.

Это указывает на потенциал розмариновой и хлорогеновой кислоты в преодолении β -лактамной резистентности.

По данным анализа $\Delta\Delta Ct$ у одного штамма была выявлена гиперэкспрессия гена MесА при воздействии всех фенольных соединений и экстракта шалфея степного. Данные выбросы были исключены из дальнейшего статистического анализа. Повышение экспрессии MесА у отдельного штамма может объясняться активацией альтернативных регуляторных систем, например, через SOS-ответ или двухкомпонентную систему *traSR*, трансмембранный индуктор MесR1 и вторичных мессенджеров MесR2 стресс-индуцированные сигналы могут подавлять репрессор MесI, блокируя транскрипцию MесА. Наличие мутаций или делеции в MесА или промоторной области *rbp4* (ПСБ4) может нарушать нормальную регуляцию оперона *mec*. Это приводит к гиперэкспрессии пенициллинсвязывающих белков, которая усиливается под действием стрессовых факторов [21, 22, 23].

Различия в регуляции MесА между штаммами обусловлены генетической гетерогенностью MRSA, включая полиморфизм в регуляторных областях генов, наличие мобильных генетических элементов (SCCmec) или различия в активности глобальных регуляторов, например, регуляторный локус *Agg* или регулятор транскрипционных факторов стафилококка A – *sarA* [5].

Повышение экспрессии двухкомпонентной системы YucFG во всех штаммах под действием розмариновой, хлорогеновой, феруловой кислот, борнеола и большинства штаммов под воздействием экстракта шалфея степного может свидетельствовать об их способности индуцировать стрессовые сигналы, связанные с целостностью клеточной стенки. Система YucFG

активируется при повреждении мембраны, что запускает каскад репарационных процессов и влияет на вирулентность. В целом, увеличение экспрессии системы *YucFG* у *MRSA* может привести к повышенной устойчивости к внешним стрессовым факторам, антибиотикам и усилению патогенности [6, 7].

Снижение экспрессии системы *YucFG* у 1 штамма под действием экстракта шалфея может быть связано с подавлением сигнальных путей, ингибированием гистидинкиназной активности *Walk* или наличием в экстракте дополнительных компонентов, модулирующих транскрипцию [24].

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что розмариновая и хлорогеновая кислоты проявляют выраженную способность к подавлению экспрессии гена *MecA* у *MRSA*. В связи с этим розмариновую и хлорогеновую кислоты целесообразно рассматривать в качестве перспективных агентов для разработки антимикробных препаратов или адъювантов, усиливающих эффективность существующих антибиотиков. В перспективе синергетическое применение розмариновой и хлорогеновой кислоты с β -лактамами может преодолевать устойчивость *MRSA*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хлорогеновая и розмариновая кислоты обладают значительным потенциалом для подавления экспрессии гена *MecA* у *MRSA*. Розмариновая кислота уменьшает экспрессию гена *MecA* в 5 раз, хлорогеновая кислота уменьшает экспрессию гена *MecA* в 4 раза. На основе этих данных можно рассматривать данные соединения как многообещающих кандидатов для создания новых антимикробных препаратов или адъювантов, усиливающих действие антибиотиков. В будущем синергетическое сочетание розмариновой и хлорогеновой кислот с β -лактамами может быть эффективным инструментом для преодоления устойчивости *MRSA*.

ВЫВОДЫ

1. По результатам анализа $\Delta\Delta Ct$ было выявлено, что розмариновая кислота и хлорогеновая кислота уменьшили экспрессию гена *MecA* у 3 штаммов и увеличили экспрессию у 1 штамма, экспрессия гена *YucFG* во всех 4 штаммах увеличилась. Розмариновая и хлорогеновая кислоты демонстрируют высокий потенциал в подавлении β -лактаманной устойчивости у большинства штаммов *MRSA*. Ферулловая кислота, борнеол и экстракт шалфея степного обладают двойственным действием на ген *MecA*, увеличивая экспрессию у 2 штаммов и уменьшая экспрессию 2 штаммов соответственно. Увеличение экспрессий гена *YucFG* во всех 4 штаммах при воздействии ферулловой кислотой и борнеолом, а также увеличение большинства штаммов при воздействии экстрактом шалфея степного также вызывают активирование различных путей клеточной адаптации, направленных на сохранение гомеостаза, защиту клеточной мембраны и уменьшение повреждений путем повышения экспрессии двухкомпонентной системы *YucFG*. Увеличение экспрессии системы

YucFG у *MRSA* приводит к усилению патогенности, повышенной устойчивости к антибиотикам и внешним стрессовым факторам.

2. По результатам анализа \log_2 Fold Change было выявлено, что ген *MecA* при воздействии розмариновой кислоты в среднем уменьшает экспрессию в 5 раз; при воздействии хлорогеновой кислоты – в среднем уменьшает экспрессию в 4 раза; при воздействии ферулловой кислоты – в среднем уменьшает экспрессию в 2,6 раза; при воздействии борнеола – в среднем уменьшает экспрессию в 2,17 раза; при воздействии экстракта шалфея степного – в среднем уменьшает экспрессию в 2,86 раза ($p=0,043$). Ген *YucFG* при воздействии розмариновой кислоты в среднем увеличивает экспрессию в 2,28 раз; при воздействии хлорогеновой кислоты – в среднем увеличивает экспрессию в 1,99 раза; при воздействии ферулловой кислоты – в среднем увеличивает экспрессию в 2,45 раза; при воздействии борнеола – в среднем увеличивает экспрессию в 1,88 раза; при воздействии экстракта шалфея степного – в среднем увеличивает экспрессию в 1,84 раза ($p=0,043$).

3. Для определения концентрации воздействия фенольных соединений, борнеола и экстракта шалфея степного были определены минимальные подавляющие концентрации феруловой кислоты (МПК=5,6 мг/мл), борнеола (МПК=8,188 мг/мл), розмариновой кислоты (МПК=12,8 мг/мл), хлорогеновой кислоты (МПК=20,48 мг/мл) и экстракта шалфея степного (МПК=25 мг/мл) в отношении *MRSA*.

Вклад авторов:

А. Д. Бакенова – сбор и обработка материала, написание текста.

А. Д. Бакенова, И. А. Кадырова – обработка статистических данных и редактирование.

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Данный материал ранее не был представлен для публикации в других изданиях и не рассматривается другими издательствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Ф.В., Гумилевский Б.Ю. Микробиологический мониторинг инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023; 12 (138): 1-8.

2. *Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*. <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/MRSA-508.pdf>

3. Kaliyeva S.S. Microbial landscape and antibiotic susceptibility dynamics of skin and soft tissue infections in Kazakhstan 2018 – 2020. *Antibiotics*. 2022; 11 (5): 659.

4. Mlynarczyk-Bonikowska B., Kowalewski C., Krolak-Ulinska A., Marusza W. Molecular Mechanisms of Drug

Resistance in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (15): 8088. <https://doi.org/10.3390/ijms23158088>

5. Алмагамбетов К.Х. Молекулярная биология *Staphylococcus aureus*. *АМЖ*. 2021 (1). <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnaya-biologiya-staphylococcus-aureus>

6. Wu S., Huang F., Zhang H., Lei L. *Staphylococcus aureus* biofilm organization modulated by YycFG two-component regulatory pathway. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2019; 14 (1): 10. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-1055-z>

7. Wu S., Zhang J., Peng Q., Liu Y., Lei L., Zhang H. The Role of *Staphylococcus aureus* YycFG in Gene Regulation, Biofilm Organization and Drug Resistance. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2021; 10 (12): 1555. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121555>

8. Dawan J., Ahn J. Bacterial Stress Responses as Potential Targets in Overcoming Antibiotic Resistance. *Microorganisms*. 2022; 10 (7): 1385. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071385>.

9. Левая Я.К. *Фармацевтическая разработка готовой лекарственной формы на основе биологически активных веществ шалфея степного*. Караганда: Медицинский университет Караганды; 2023: 153.

10. Бадекова К.Ж., Левая Я.К., Атажанова Г.А., Жолдасбаев М.Е. Биологические свойства розмариновой кислоты. *Фармация Казахстана*. 2020; 7-8: 29-35.

11. Kernou O.-N., Azzouz Z., Madani K., Rijo P. Application of Rosmarinic Acid with Its Derivatives in the Treatment of Microbial Pathogens. *Molecules*. 2023; 28 (10): 4243. <https://doi.org/10.3390/molecules28104243>

12. Kang J., Liu L., Liu Y., Wang X. Ferulic Acid Inactivates *Shigella flexneri* through Cell Membrane Destruction, Biofilm Retardation, and Altered Gene Expression. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2020; 68 (27): 7121-7131. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01901>

13. Li G., Qiao M., Guo Y., Wang X., Xu Y., Xia X. Effect of Subinhibitory Concentrations of Chlorogenic Acid on Reducing the Virulence Factor Production by *Staphylococcus aureus*. *Foodborne Pathogens and Disease*. 2014; 11 (9): 677-683. <https://doi.org/10.1089/fpd.2013.1731>

14. Leite-Sampaio N.F., Gondim C.N.F.L., Martins R.A.A., Siyadatpanah A., Norouzi R., Kim B., Sobral-Souza C.E., Gondim G.E.C., Ribeiro-Filho J., Coutinho H.D.M. Potentiation of the Activity of Antibiotics against ATCC and MDR Bacterial Strains with (+)- α -Pinene and (-)-Borneol. *BioMed Research International*. 2022; 2022: 8217380. <https://doi.org/10.1155/2022/8217380>

15. ISO 20776-1:2019. *Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices*. Geneva: International Organization for Standardization. 2019: 11.

16. Wang S., Kang O.H., Kwon D.Y. Bisdemethoxycurcumin Reduces Methicillin-Resistant

Staphylococcus aureus Expression of Virulence-Related Exoproteins and Inhibits the Biofilm Formation. *Toxins*. 2021; 13 (11): 804. <https://doi.org/10.3390/toxins13110804>.

17. Kadyrova I.A., Barkhanskaya V.I. Analysis of the dynamics of gene expression in patients with acute COVID-19 and in recovery period. *Medicine and ecology*. 2024; 2: 48-56. <https://doi.org/10.59598/ME-2305-6045-2024-111-2-48-56>

18. Sihto H.-M., Tasara T., Stephan R., Johler S. Validation of reference genes for normalization of qPCR mRNA expression levels in *Staphylococcus aureus* exposed to osmotic and lactic acid stress conditions encountered during food production and preservation. *FEMS Microbiology Letters*. 2014; 356 (1): 134-140. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12491>

19. *Statistyk: Бесплатное онлайн-приложение для статистического анализа данных*. <https://statistyk.app/>

20. Wolska-Gębarzewska M., Międzobrodzki J., Kosecka-Strojek M. Current types of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) in clinically relevant coagulase-negative staphylococcal (CoNS) species. *Critical Reviews in Microbiology*. 2024; 50 (6): 1020-1036.

21. Дьячкова В.С., Бажукова Т.А. Механизмы резистентности микроорганизмов к β -лактамным антибиотикам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; 4. <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-rezistentnosti-mikroorganizmov-k-laktamnym-antibiotikam>

22. Villanueva M., Roch M., Lasa I., Renzoni A., Kelley W. L. The Role of ArlRS and VraSR in Regulating Ceftaroline Hypersusceptibility in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2021; 10 (7): 821. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070821>

23. Гостев В.В., Пунченко О.Е., Сидоренко С.В. Современные представления об устойчивости *Staphylococcus aureus* к бета-лактамным антибиотикам. *KMAX*. 2021; 4. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-ob-ustoychivosti-staphylococcus-aureus-k-beta-laktamnym-antibiotikam>

24. Абатуров А.Е., Крючко Т.А. Медикаментозное ингибирование активности бактериальных двухкомпонентных систем регуляции. *Здоровье ребенка*. 2018; 13 (3): 326-333.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Ivanov F.V., Gumilevskij B.Ju. Mikrobiologicheskij monitoring infekcii, svjazannoj s okazaniem medicinskoj pomoshhi. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2023; 12 (138): 1-8.

2. *Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*. <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/MRSA-508.pdf>

3. Kaliyeva S.S. Microbial landscape and antibiotic susceptibility dynamics of skin and soft tissue infections in Kazakhstan 2018 – 2020. *Antibiotics*. 2022; 11 (5): 659.

4. Iynarczyk-Bonikowska B., Kowalewski C., Krolak-Ulinska A., Marusza W. Molecular Mechanisms of Drug

- Resistance in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (15): 8088. <https://doi.org/10.3390/ijms23158088>
5. Almagambetov K. H. Molekuljarnaja biologija *Staphylococcus aureus*. *AMZh*. 2021 (1). <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnaya-biologiya-staphylococcus-aureus>
6. Wu S., Huang F., Zhang H., Lei L. *Staphylococcus aureus* biofilm organization modulated by YycFG two-component regulatory pathway. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2019; 14 (1): 10. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-1055-z>
7. Wu S., Zhang J., Peng Q., Liu Y., Lei L., Zhang H. The Role of *Staphylococcus aureus* YycFG in Gene Regulation, Biofilm Organization and Drug Resistance. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2021; 10 (12): 1555. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121555>
8. Dawan J., Ahn J. Bacterial Stress Responses as Potential Targets in Overcoming Antibiotic Resistance. *Microorganisms*. 2022; 10 (7): 1385. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071385>
9. Levaja Ja.K. *Farmaceutičeskaja razrabotka gotovoj lekarstvennoj formy na osnove biologičeski aktivnyh veshhestv shalfeja stepnogo*. Karaganda: Medicinskij universitet Karagandy; 2023: 153.
10. Badekova K.Zh., Levaja Ja.K., Atazhanova G.A., Zholdasbaev M.E. Biologičeskie svojstva rozmarinovyj kisloty. *Farmacija Kazahstana*. 2020; 7-8: 29-35.
11. Kernou O.-N., Azzouz Z., Madani K., Rijo P. Application of Rosmarinic Acid with Its Derivatives in the Treatment of Microbial Pathogens. *Molecules*. 2023; 28 (10): 4243. <https://doi.org/10.3390/molecules28104243>
12. Kang J., Liu L., Liu Y., Wang X. Ferulic Acid Inactivates *Shigella flexneri* through Cell Membrane Destruction, Biofilm Retardation, and Altered Gene Expression. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2020; 68 (27): 7121-7131. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01901>
13. Li G., Qiao M., Guo Y., Wang X., Xu Y., Xia X. Effect of Subinhibitory Concentrations of Chlorogenic Acid on Reducing the Virulence Factor Production by *Staphylococcus aureus*. *Foodborne Pathogens and Disease*. 2014; 11 (9): 677-683. <https://doi.org/10.1089/fpd.2013.1731>
14. Leite-Sampaio N.F., Gondim C.N.F.L., Martins R.A.A., Siyadatpanah A., Norouzi R., Kim B., Sobral-Souza C.E., Gondim G.E.C., Ribeiro-Filho J., Coutinho H.D.M. Potentiation of the Activity of Antibiotics against ATCC and MDR Bacterial Strains with (+)- α -Pinene and (-)-Borneol. *BioMed Research International*. 2022; 2022: 8217380. <https://doi.org/10.1155/2022/8217380>
15. ISO 20776-1:2019. *Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices*. Geneva: International Organization for Standardization. 2019: 11.
16. Wang S., Kang O. H., Kwon D. Y. Bisdemethoxycurcumin Reduces Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Expression of Virulence-Related Exoproteins and Inhibits the Biofilm Formation. *Toxins*. 2021; 13 (11): 804. <https://doi.org/10.3390/toxins13110804>
17. Kadyrova I.A., Barkhanskaya V.I. Analysis of the dynamics of gene expression in patients with acute COVID-19 and in recovery period. *Medicine and ecology*. 2024; 2: 48-56. <https://doi.org/10.59598/ME-2305-6045-2024-111-2-48-56>
18. Sihto H.-M., Tasara T., Stephan R., Johler S. Validation of reference genes for normalization of qPCR mRNA expression levels in *Staphylococcus aureus* exposed to osmotic and lactic acid stress conditions encountered during food production and preservation. *FEMS Microbiology Letters*. 2014; 356 (1): 134-140. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12491>
19. *Statisty: Бесплатное онлайн-приложение для статистического анализа данных*. <https://statisty.app/>
20. Wolska-Gębarzewska M., Międzobrodzki J., Kosecka-Strojek M. Current types of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) in clinically relevant coagulase-negative staphylococcal (CoNS) species. *Critical Reviews in Microbiology*. 2024; 50 (6): 1020-1036.
21. D'jachkova V.S., Bazhukova T.A. Mehanizmy rezistentnosti mikroorganizmov k β -laktamnym antibiotikam. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2014; 4. <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-rezistentnosti-mikroorganizmov-k-laktamnym-antibiotikam>
22. Villanueva M., Roch M., Lasa I., Renzoni A., Kelley W. L. The Role of ArlRS and VraSR in Regulating Ceftaroline Hypersusceptibility in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2021; 10 (7): 821. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070821>
23. Gostev V.V., Puchenko O.E., Sidorenko S.V. Sovremennye predstavlenija ob ustojchivosti *Staphylococcus aureus* k beta-laktamnym antibiotikam. *KMAH*. 2021; 4. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-ob-ustojchivosti-staphylococcus-aureus-k-beta-laktamnym-antibiotikam>
24. Abaturov A.E., Krjuchko T.A. Medikamentoznoe ingibirovanie aktivnosti bakterial'nyh dvuhkomponentnyh sistem reguljacii. *Zdorov'e rebenka*. 2018; 13 (3): 326-333.

Поступила 25.06.2024

Направлена на доработку 21.07.2024

Принята 18.03.2025

Опубликована online 30.06.2025

I. A. Kadyrova¹, A. D. Bakenova^{1*}, A. V. Lavrinenko¹, I. A. Belyaev¹, G. A. Atazhanova², Y. K. Levaya²

EVALUATION OF MECA AND YycFG GENE EXPRESSION DYNAMICS IN METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) UNDER THE INFLUENCE OF PHENOLIC COMPOUNDS, BORNEOL AND EXTRACT OF SALVIA STEPPE (SALVIA STEPPOSA DES. -SHOST)

¹Scientific Research Laboratory, Karaganda medical university NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²School of Pharmacy, Karaganda medical university NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Altyn Duisenkyzy Bakenova** – Scientific Research Laboratory, Karaganda medical university NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: bakenovaa02@gmail.com

Introduction. *Staphylococcus aureus* demonstrates sufficient adaptive potential under external stress conditions, which may determine its key role in the etiology of hospital-acquired infections. The observed exponential growth of strains with multiple antibiotic resistance over the past decades indicates that adaptation mechanisms contribute to the survival and spread of *S. aureus* under conditions of intensive hospital exposure to antimicrobial agents. This phenomenon significantly complicates the clinical treatment of infections and poses a serious threat to the healthcare system. Despite the active study of changes in the activity of genes associated with antibiotic resistance under various stress conditions, the role of phenolic compounds in the regulation of gene expression in MRSA has been insufficiently studied. In particular, there are practically no data on the effect of phenolic compounds and borneol on the expression of the *MecA* and *YycFG* genes, which determines the relevance of this work.

Aim. To evaluate the dynamics of *MecA* and *YycFG* gene expression in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) under the influence of phenolic compounds (rosmarinic, chlorogenic and ferulic acids), borneol and *Salvia Stepposa* Des. -Shost leaf extract.

Materials and methods. The MICs of the studied compounds were determined using the serial dilution micromethod. To evaluate the effect of the studied compounds, daily MRSA cultures were additionally incubated with the studied compounds at subinhibitory concentrations (1/2 MIC) for 4 hours. Changes in *MecA* and *YycFG* expression were analyzed by quantitative PCR ($\Delta\Delta Ct$, log₂ Fold Change). *GyrB* expression was assessed as an endogenous control. Statistical processing included the Kruskal-Wallis, Wilcoxon and Mann-Whitney tests ($p=0.05$).

Results and discussion. The results showed that phenolic compounds, borneol and *Salvia stepposa* leaf extract reduced *MecA* expression by 2.17-5 times ($p=0.043$) and increased *YycFG* by 1.84-2.45 times ($p=0.043$). Rosmarinic and chlorogenic acids showed the greatest activity towards *MecA*.

Conclusion. Chlorogenic and rosmarinic acids have significant potential to suppress *MecA* expression in MRSA. Rosmarinic acid reduces *MecA* expression by 5 times, chlorogenic acid by 4 times. These results allow us to consider the studied compounds as promising candidates for the development of new antimicrobial drugs or adjuvants that enhance the effect of antibiotics. In the future, the synergistic combination of rosmarinic and chlorogenic acids with β -lactams may become an effective tool for overcoming MRSA resistance.

Key words: MRSA; gene expression; qPCR; *MecA* gene; *YycFG* gene; phenolic compounds; borneol; *Salvia Stepposa* extract

I. A. Кадырова¹, А. Д. Бакенова^{1*}, А. В. Лавриненко¹, И. А. Беляев¹, Г. А. Атажанова², Я. К. Левая²

СӘЛБЕН ШАЛФЕЙІНЕН БӨЛІНГЕН СЫҒЫНДЫНЫҢ, ФЕНОЛДЫҚ ҚОСЫЛЫСТАР МЕН БОРНЕОЛДЫҢ ЭСЕРІ АСТЫНДА МЕТИЦИЛЛИНГЕ ТӨЗІМДІ STAPHYLOCOCCUS AURUS (MRSA) МЕСА ЖӘНЕ YycFG ГЕНІНІҢ ЭКСПРЕССИЯСЫНЫҢ ДИНАМИКАСЫН БАҒАЛАУ

¹Ғылыми-зерттеу зертханасы «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Фармация мектебі «Қарағанды Медицина Университеті» КЕАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Алтын Дуйсенқызы Бакенова** – Ғылыми-зерттеу зертханасы «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: bakenovaa02@gmail.com

Кіріспе. *Staphylococcus aureus* сыртқы стресс жағдайында жеткілікті бейімделу потенциалын көрсетуіне байланысты оның ауруханаішілік инфекциялардың этиологиясындағы негізгі рөлін анықтауы мүмкін. Соңғы онжылдықтарда көп антибиотиктерге төзімді штаммдардың байқалған экспоненциалды өсуі бейімделу

механизмдері микробқа қарсы агенттердің қарқынды стационарлық әсер ету жағдайында *S. aureus* өмір сүруіне және таралуына ықпал ететінін көрсетеді. Бұл құбылыс инфекциялардың клиникалық емделуін айтарлықтай қиындатады және денсаулық сақтау жүйесіне үлкен қауіп төндіреді. Өртүрлі стресс жағдайында антибиотиктерге төзімділікпен байланысты гендердің белсенділігінің өзгеруін белсенді зерттеуге қарамастан, *MRSA* штамдардың гендердің белсенділігін реттеудегі фенолдық қосылыстардың рөлі жеткіліксіз зерттелген. Атап айтқанда, фенолды қосылыстар мен борнеолдың *MecA* және *YusFG* гендерінің экспрессиясына әсері туралы деректер іс жүзінде жоқ, бұл осы жұмыстың өзектілігін анықтайды.

Зерттеудің мақсаты. Жұмыстың мақсаты фенолды қосылыстардың (розмарин, хлороген және ферул қышқылдары), борнеол және сәлбен шалфейінің (*Salvia stepposa Des.-Shost*) жапырақтарынан бөлінген сығындының әсерінен метициллинге төзімді алтын түсті стафилококтың (*MRSA*) құрамында *MecA* және *YusFG* генінің экспрессиясының динамикасын бағалау.

Материалдар және әдістер. Сериялық сұйылтудың микроәдісімен зерттелетін қосылыстардың MIC минималды ингибиторлық концентрациясы анықталды. Зерттелетін қосылыстардың әсерін бағалау үшін *MRSA* тәулік дақылдары 4 сағат бойы субингибиторлық концентрацияларда ($1/2$ MIC) зерттелетін қосылыстармен қосымша инкубацияланды. *MecA* және *YusFG* гендерінің өзгерістері сандық ПТП ($\Delta\Delta Ct$, \log_2 Fold Change) арқылы анықталды. *GugV* экспрессиясы эндогендік бақылау ретінде бағаланды. Статистикалық өңдеуге Крускал – Уоллис, Вилкоксон және Манн – Уитни сынақтары кірді ($p=0,05$).

Нәтижелер және талқылау. Фенолды қосылыстар, борнеол және сәлбен шалфейінің жапырақ сығындысы *MecA* экспрессиясын 2,17-5 есе төмендететінін ($p=0,043$) және *YusFG* экспрессиясын 1,84-2,45 есеге артатынын ($p=0,043$) көрсетті. Розмарин және хлороген қышқылдары *MecA* геніне қарсы ең жоғары белсенділікті көрсетті.

Қорытынды. Хлороген және розмарин қышқылдары *MRSA*-тың *MecA* экспрессиясын басу үшін маңызды әлеуеті бар екені анықтады. Розмарин қышқылы *MecA* экспрессиясын 5 есе, хлороген қышқылы 4 есе төмендетеді. Бұл нәтижелер зерттелетін қосылыстарды жаңа микробқа қарсы препараттарды немесе антибиотиктердің әсерін күшейтетін адьюванттарды жасау үшін перспективалы үміткерлер ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Болашақта розмарин және хлороген қышқылдарының β -лактамдармен синергетикалық әсерімен *MRSA* төзімділігін жеңудің тиімді құралы болуы мүмкін.

Кілт сөздер: *MRSA*; ген экспрессиясы; qPCR; *MecA* гені; *YusFG* гені; фенолды қосылыстар; борнеол; сәлбен шалфей сығындысы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 616-001.36-089-092.9

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2025-115-2-137-150

М. С. Аскарлов¹, И. Л. Пак¹, У. Г. Батенова^{2*}, Д. Б. Ескермесов², Д. А. Ключев², Е. К. Камышанский³

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, В КОМБИНАЦИИ С СОСУДИСТО-СТРОМАЛЬНОЙ ФРАКЦИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ РАН

¹Кафедра хирургических болезней НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Институт наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

³Патологоанатомический блок клиники НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz)

*Улпан Галымкызы Батенова – Институт наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: batenovaulpan@gmail.com

Цель. Сравнительная морфометрическая, гистологическая и гистохимическая оценка эффективности комбинированного применения стромально-сосудистой фракции (SVF) и плазмы, обогащённой тромбоцитами (PRP) в лечении длительно незаживающих ран в эксперименте.

Материалы и методы. Выполнено рандомизированное экспериментальное исследование на 32 кроликах. На спине животных были созданы эксцизионные раны диаметром 2 см. Животные случайным образом разделены на четыре группы: контрольная группа (антисептические препараты), группа с предоперационной обработкой физиологическим раствором (NaCl 0,9%), группа с предоперационной обработкой зоны планируемого оперативного вмешательства PRP и группа с предоперационной обработкой комбинацией PRP+SVF. Оценка эффективности проводилась морфометрическим, гистологическим и гистохимическим методами.

Результаты и обсуждение. комбинированная терапия PRP и SVF способствовала ускоренному заживлению ран: усиление ангиогенеза, ускорению активного формирования внеклеточного матрикса.

Выводы. Комбинированное применение PRP и SVF в значительной степени улучшает качество регенерации ткани и может быть эффективным методом терапии длительно незаживающих ран.

Ключевые слова: длительно незаживающие раны; PRP; SVF; заживление ран, клеточные технологии

ВВЕДЕНИЕ

В рамках современной хирургической практики длительно незаживающие раны представляют собой серьёзную медико-социальную проблему. Патологические рубцы, возникающие на месте незаживающих раневых дефектов, приводят к формированию контрактур, что значительно ограничивает подвижность и функциональность конечностей [22]. Эстетический дискомфорт, вызванный наличием заметных деформаций тканей, влияет на психоэмоциональное состояние пациентов, снижая их качество жизни [31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41]. Более того, длительное существование раны требует регулярного медицинского наблюдения и лечения, что приводит к увеличению расходов на медицинское обслуживание и создает дополнительную нагрузку на систему здравоохранения [22]. Проведение эффективной терапии является актуальным как для предупреждения развития отсроченных осложнений, так и для улучшения качества жизни пациентов [32].

Развитие регенеративной медицины предлагает использование клеточных технологий, таких как обогащённая тромбоцитами плазма (Platelet-Rich Plasma (PRP)) и сосудисто-стромальная фракция жировой тка-

ни (Stromal Vascular Fraction (SVF)), которые стимулируют заживление в зоне повреждения. Эти методы рассматриваются как перспективные в области лечения ран, поскольку обеспечивают мощный биологический отклик, направленный на восстановление тканей [6].

PRP содержит факторы роста, такие как PDGF, VEGF и TGF- β , которые играют ключевую роль в стимуляции регенеративных процессов. Эти факторы роста усиливают ангиогенез, ускоряют эпителизацию и активируют клеточную пролиферацию [43].

SVF – это клеточная фракция, выделяемая из жировой ткани. Она содержит стволовые клетки, цитокины и факторы роста, которые способствуют ангиогенезу, снижению воспаления и восстановлению повреждённых тканей. PRP, представляющая собой плазму с высокой концентрацией тромбоцитов, уже активно используется в клинической практике [13, 46]. SVF демонстрирует высокую эффективность в заживлении хронических ран благодаря своим способностям ускорять восстановительные процессы и активировать местные механизмы регенерации [19].

Комбинированное использование SVF и PRP позволяет объединить их биологические свойства. Исследования показывают, что сочетание этих методов

способствует улучшению микроциркуляции, снижению воспаления и повышению скорости заживления длительно незаживающих ран [8]. PRP активирует местные механизмы регенерации, тогда как SVF обеспечивает «строительный материал» для восстановления поврежденных тканей [12].

Несмотря на положительные результаты, мировой консенсус не пришел к единому мнению по стандартизации методов получения SVF и PRP и их комбинирования. Кроме того, необходимы дополнительные клинические исследования для оценки эффективности и безопасности их совместного использования [24].

Оценка применения SVF в комбинации с PRP для лечения длительно незаживающих ран является важной задачей современной регенеративной медицины. Эти методы имеют потенциал для значительного улучшения клинических исходов и повышения качества жизни пациентов.

Цель работы – сравнительная морфометрическая, гистологическая и гистохимическая оценка эффективности комбинированного применения стромально-сосудистой фракции (SVF) и плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP) в лечении длительно незаживающих ран в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Протокол слепого рандомизированного исследования был одобрен комиссией по биоэтике НАО «Карагандинский Медицинский Университет» (протокол №21 от 10.12.2024). Условия содержания животных во время эксперимента соответствовали международным и национальным рекомендациям [1, 2].

Эксперимент состоял из двух этапов:

1) первый этап эксперимента – создание модели длительно незаживающей раны на кроликах;

2) второй этап эксперимента – сравнительное исследование методов обработки ран у кроликов. Комплексная оценка эффективности предоперационной обработки комбинацией PRP и SVF области длительно незаживающей раны.

Размер выборки был рассчитан с использованием метода Монте-Карло с марковскими цепями [5] с учетом наличия животных в виварии клиники медицинского университета, обоснованного увеличения количества случаев и этических соображений по минимизации использования на животных в экспериментах.

Дизайн эксперимента представлен на рисунке 1.

В первой части для создания модели длительно незаживающей раны на кроликах были использованы 8 беспородных кроликов в возрасте 4-5 мес. массой тела 2,5-3,5 кг.

На спине и подреберно-паравертебральной области каждого кролика была создана модель длительно незаживающей раны – эксцизионные раны (рис. 2, 3) [30].

Проводился ежедневный визуальный осмотр послеоперационной раны. Отсутствие приблизительно 15-процентного сокращения еженедельно указывало на длительно незаживающее состояние [17, 21]. Мор-

фометрическая, гистологическая и гистохимическая оценка результатов проводилась после оперативного вмешательства на 7 сут [16, 36, 37].

Во втором этапе эксперимента в качестве экспериментального объекта были использованы 32 беспородных кролика-самца в возрасте 4-5 мес. массой тела 2,5-3,5 кг.

Животные случайным образом были разделены на четыре равные группы по 8 животных: группа I (контрольная) – предоперационная обработка антисептическими средствами; группа II – предоперационная обработка физиологическим раствором NaCl 0,9% области формирования раны до моделирования повреждения + антисептические средства; группа III – предоперационная обработка PRP зоны будущей раны до моделирования повреждения + антисептические средства; группа IV – предоперационная обработка PRP + SVF зоны будущей раны до моделирования повреждения + антисептические средства.

Все кролики получали одинаковые хирургические процедуры. Общая анестезия индуцировалась с помощью комбинации тилетамин/золазепам в дозе 20 мг/кг в сочетании с ксилазином 3 мг/кг при внутримышечном введении с обеспечением кроликов кислородом [9]. Кровь для извлечения PRP собирали из вен ушей животных. Липоаспират для последующего извлечения SVF собирали из паховой области животных [33]. Все хирургические вмешательства выполнялись одним и тем же специалистом. Антибиотики не применялись.

Во всех группах еженедельно оценивали ректальную температуру и массу тела с целью своевременной оценки общего состояния животных и обеспечения их безопасности в ходе эксперимента.

Оценка морфометрических и гистологических, гистохимических результатов проводилась на 7 сут после оперативного вмешательства.

Методы оперативного вмешательства

Создание модели длительно незаживающей раны. Для исследования использовалась эксцизионная модель длительно незаживающей раны на спинах кроликов. На каждом животном создавали по четыре раны диаметром 2 см в подреберно-паравертебральной области, расположенные на расстоянии не менее 2 см друг от друга. Кроликов фиксировали на операционном столе, удаляли шерсть, обрабатывали кожу дезинфицирующим раствором. Раны формировали стерильными инструментами, удаляя эпидермис и дерму до подкожной ткани с частичным захватом жировой клетчатки. Кровотечение останавливали стерильными марлевыми салфетками, после чего раны промывали физиологическим раствором и оставляли открытыми. После операции животных размещали в индивидуальные клетки с мягкой подстилкой, вводили кетопрофен 10% 3 мг/1 кг, 1 раз в сут в течение трех суток для обезболивания [18]. Ежедневно проводили обработку ран антисептическими растворами (хлоргексидин, повидон-йод). На 7 сут выполняли морфометрический, гистологический и гистохимический анализ. Все манипуляции осуществлялись в условиях строгой стерильности.

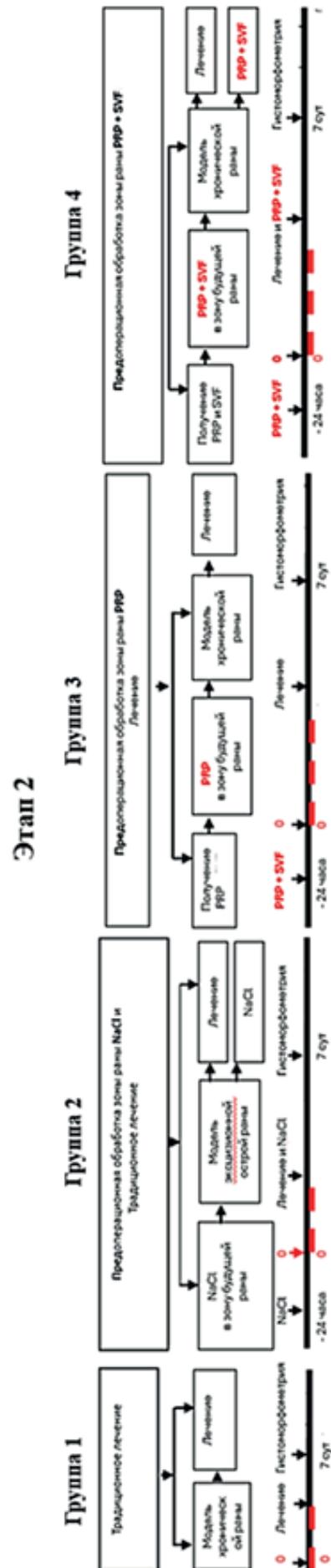
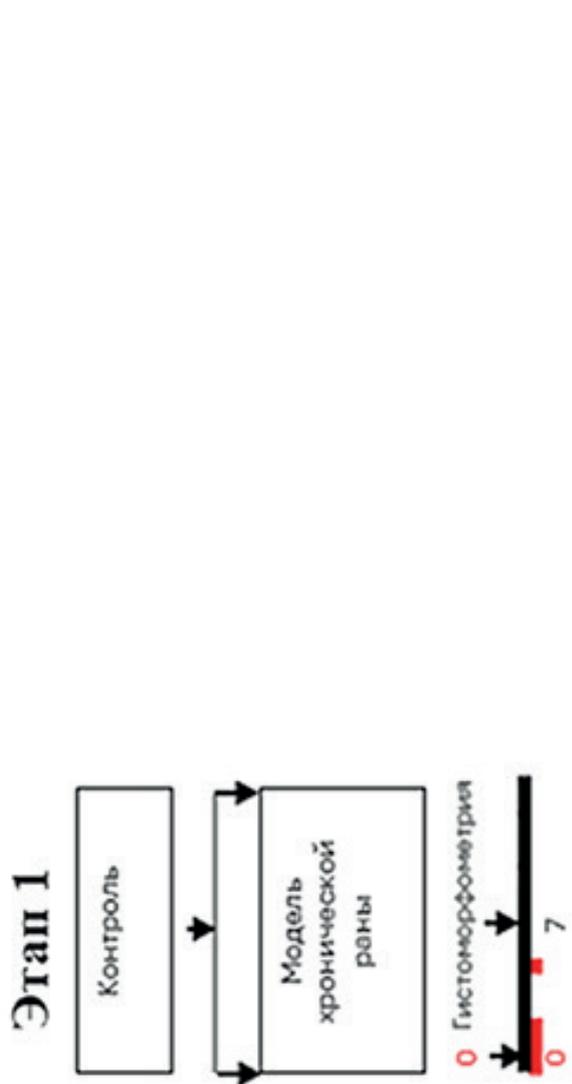


Рисунок 1 – Дизайн исследования



Рисунок 2 – Разметка зон будущих эксцизионных ран в подреберно-паравертебральной области у животных



Рисунок 3 – Эксцизионные раны в подреберно-паравертебральной области у животных

Метод выделения плазмы, обогащенной тромбоцитами. В исследовании был использован метод двухэтапного центрифугирования. Взятую кровь (объем забираемой крови 3,5 мл) переносили в 4,5 мл пробирку, содержащую 3,8% цитрата натрия (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай.). Кровь центрифугировали (центрифуга лабораторная настольная ОПн-3.01 «Дастан») в течение 10 мин при 2 400 об./мин (450 g) для первого центрифугирования. Супернатантную плазму с лейкоцитарным слоем собирали и центрифугировали при 3600 об./мин (850 g) в течение 15 мин. Верхний слой плазмы аккуратно аспирировали стерильным шприцом до тех пор, пока на дне не оставалось 2 мл плазмы. Оставшуюся плазму собирали как PRP, замораживали при -20°C и размораживали перед использованием [11, 40]. Данная техника является стандартным для получения терапевтической PRP (концентрация тромбоцитов $1,2 \times 10^8$ клеток/мл) [11, 46]

Метод забора жирового аутотрансплантата с последующим извлечением стромальной фракции. Забор жировой ткани выполняли по технике Coleman с помощью универсальной канюли для липоаспирации и шприцов объемом 10 мл методом ручной аспирации (рис. 4). Шприцы с липоаспирацией закрывали заглушками Luer-Lok (Tulip, США), после чего удаляли поршень. Липоаспирацию взвешивали при помощи лабораторных весов (Shimadzu AY120, Япо-

ния), средняя масса жировой ткани достигала 3 гр. Затем собранную жировую ткань перемещали в шприцы объемом 1 мл. Область рассечения ушивали 1 узловым швом (Vicryl 5/0)

Экстракцию SVF получали путем механического эмульгирования собранного жира, последовательно пропуская через фильтры (2,4 мм и 1,2 мм, Nanofat filter transfer set, Tulip Medical), и одноразового фильтрующего устройства 600/400 мм (NanoTransfer, Tulip Medical). Далее SVF собирали путем центрифугирования 1500 об./мин в течение 5 мин и удаления надосадочной фракции и масла, высвобождающегося при механическом разрушении зрелых адипоцитов. Количество клеток SVF подсчитывали с помощью цитометра Partec Cyflow Space, 50 000 клеток SVF (~2 гр конечного продукта) разбавляли 0,5 мл дистиллированной водой переносили в пробирку типа Эппендорф для конечного продукта SVF и хранили при температуре 4°C перед использованием [17, 29, 40].

Приготовления продукта комбинации PRP и SVF. Соотношение количества PRP и SVF составило 1:1 и равнялось 0,5 мл PRP на каждые 0,5 мл готового продукта SVF [46]

Подготовка комбинации: PRP и SVF помещали в стерильные шприцы Luer-Lok 5 мл, и смешивали путем процеживания через стерильные титановые фильтры Nano fat transfer Luer to Luer, обеспечивая равномерное распределение тромбоцитов и стромальных клеток (рис. 5).

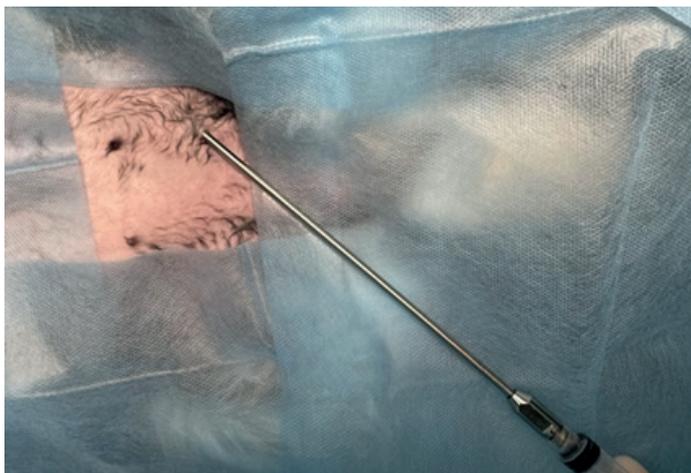


Рисунок 4 – Канюли Coleman (Mentor, США)

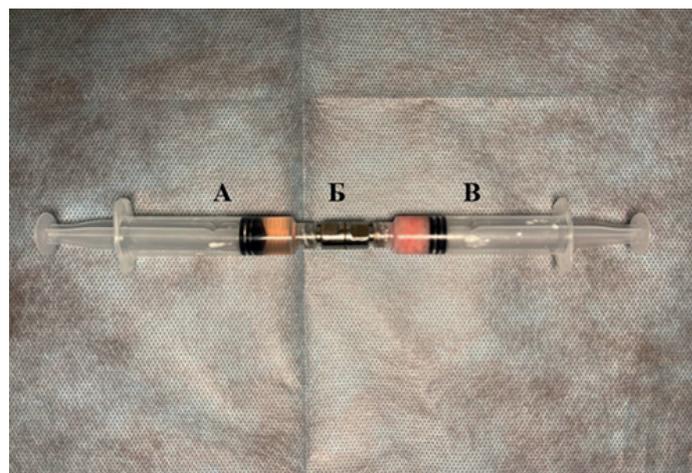


Рисунок 5 – Комбинация PRP и SVF. А – шприц (Luer Lok) с PRP, Б – Nano fat transfer, В – шприц (Luer Lok) с SVF



Рисунок 6 – Обработка зоны будущей раны тонкой иглой (20G KD-Fine Германия) по периметру и вглубь кожи до 4 мм

Обработка зоны: смесь вводилась в область раны с использованием тонкой иглы (20G KD-Fine Германия) по периметру и вглубь кожи до 4 мм [28] (рис. 6).

Частота обработки: инъекции в зону планируемого оперативного вмешательства проводились за 24 ч до создания модели раны [33].

Модель длительно незаживающей раны с лечением антисептическими средствами (контрольная группа)

- Подготовка раны: не проводилась.
- Создание ран: 4 эксцизионные раны диаметром 2 см (удаление эпидермиса, дермы, части подкожно-жировой ткани) [3].

• Лечение: обработка мазью с хлорамфениколом и метилурацилом (Левомеколь®), ежедневные перевязки с хлоргексидином и повидоном-йодом. Обезболивание проводили 10% кетопрофеном (3 мг/1 кг) 1 раз в сут в течение 3 дней. Все манипуляции осуществляли в условиях строгой стерильности.

• Оценка: морфометрический анализ, гистологическое и гистохимическое исследования на 7 сут после создания раны.

Модель с предоперационной обработкой физиологическим раствором (NaCl 0,9%)

• Подготовка: за 24 ч до создания раны в область вводили 0.9% NaCl (по периметру и вглубь кожи до 4 мм) [28].

• Создание ран: 4 эксцизионные раны диаметром 2 см в область, обработанную NaCl 0.9% (удаление эпидермиса, дермы, части подкожно-жировой ткани). Лечение: обработка мазью с хлорамфениколом и метилурацилом (Левомеколь®), ежедневные перевязки с хлоргексидином и повидоном-йодом. Обезболивание проводили 10% кетопрофеном (3 мг/1 кг) 1 раз в сут в течение 3 дней. Все манипуляции осуществляли в условиях строгой стерильности.

• Оценка: морфометрический анализ, гистологическое и гистохимическое исследование на 7 сут после создания раны.

Модель с предоперационной обработкой PRP

• Подготовка: за 24 ч до операции обработка плазмы, обогащенной тромбоцитами (по периметру и вглубь кожи до 4 мм).

• Создание ран: 4 эксцизионные раны в область диаметром 2 см, обработанную PRP (удаление эпидермиса, дермы, части подкожно-жировой ткани).

• Лечение: обработка мазью с хлорамфениколом и метилурацилом (Левомеколь®), ежедневные перевязки с хлоргексидином и повидоном-йодом. Обезболивание проводили 10% кетопрофеном (3 мг/1 кг) 1 раз в сут в течение 3 дней. Все манипуляции осуществляли в условиях строгой стерильности.

• Оценка: морфометрический анализ, гистологическое и гистохимическое исследования на 7 сут после создания раны.

Модель с предоперационным введением комбинации PRP и SVF

• Подготовка: предоперационная обработка комбинации PRP и SVF за 24 ч до создания ран (по периметру и вглубь кожи до 4 мм).

• Создание ран: 4 эксцизионные раны диаметром 2 см (удаление эпидермиса, дермы, части подкожно-жировой ткани).

• Лечение: обработка мазью с хлорамфениколом и метилурацилом (Левомеколь®), ежедневные перевязки с хлоргексидином и повидоном-йодом. Обезболивание проводили 10% кетопрофеном (3 мг/1 кг) 1 раз в сут в течение 3 дней. Все манипуляции осуществляли в условиях строгой стерильности.

• Оценка: морфометрический анализ, гистологическое и гистохимическое исследования на 7 сут после создания раны.

Гистологическое исследование

Подготовка биоматериала. Образцы тканей, иссеченные вместе с 2-3 мм прилежащей здоровой кожи и на глубине 4-5 мм, прикрепленные иглами к плоской поверхности, фиксировали в нейтральном буферном 10% формалине (Biovitrum, Италия) при температуре 4 °С в течение 24 ч. Образцы тканей были маркированы таким образом, чтобы исследователи знали номер животного и день после операции, но не знали группу исследования (I – без лечения, II – стандартная терапия, III – пред. NaCl, IV – пред/после PRP, V – пред/после PRP и SVF), соответствующую образцу. Из каждого образца ткани было получено 3 параллельных среза. Образцы тканей промывали водопроводной водой и обезвоживали, используя серию спиртов возрастающей концентрации, погружали в ксилол и заключали в парафиновые блоки. Срезы тканей толщиной 3-4 мкм получали с помощью микротомы и помещали на предметное стекло. Затем предметные стекла депарафинизировали и окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом Массона и орсеином. Затем на каждый срез наносили монтажную среду, покрывали покровным стеклом и давали высохнуть. Окрашенные срезы исследовали под световым микроскопом для оценки заживления ран.

Окраска гематоксилином и эозином. Срезы ткани погружали в гематоксиллин Майера на четверть часа, затем промывали водой в течение 5 мин. После этого срезы подвергали минутному окрашиванию эозином.

Гистохимическое исследование

Окраска трихромом Массона. Для окрашивания трихромом Массона использовали коммерчески доступный набор (Trichrome Stain (Masson) Biovitrim TU 9398-001-89079081-2012) по стандартному протоколу. Трихром Массона использовали для определения фиброзной ткани и сосудов. Окраска трихромом окрашивает зрелый коллаген I в темно-синий цвет.

Окраска орсеином. Волокна эластина визуализировали окрашиванием орсеином. Для окрашивания орсеином использовали коммерчески доступный набор (Biovitrim TU 9398-001-89079081-2012) по стандартному протоколу.

Морфометрическое исследование

Срезы тканей исследовали с помощью световой

микроскопии и фотографировали с помощью камеры ХС30 (Китай). Окрашивание гематоксилином и эозином использовали в качестве гистоморфометрического стандарта для оценки общей морфологии ткани и воспалительного инфильтрата.

Гистологически оценивали следующие гистологические структуры и изменения в эпидермисе (реэпителизация и кератинизация) и дерме (наличие полиморфноядерных лейкоцитов, тканевых макрофагов, пролиферация и ориентация фибробластов, создание нового внеклеточного матрикса, образование новых коллагеновых волокон и неоангиогенез).

Гистологические структуры и процессы (эпителизация, тканевые макрофаги, фибробласты, коллаген и неоангиогенез) были полуколичественно оценены по шкале от 0 до 3 [4, 38]:

1. **восстановление непрерывности эпителия:** оценивали по наличию сплошного эпителиального покрова над раневой поверхностью;

2. **дифференциация эпидермиса:** 0 – отсутствует, 1 – наличие шиповатого слоя эпидермиса, 2 – наличие гранулярного слоя (появление гранул кератогиалина), 3 – кератинизация (формирование рогового слоя эпидермиса);

3. **гранулоциты:** 0 – отсутствие, 1 – единичные гранулоциты, 2 – умеренное количество гранулоцитов, 3 – множество гранулоцитов;

4. **лимфоциты:** 0 – отсутствие, 1 – единичные лимфоциты, 2 – умеренное количество лимфоцитов, 3 – множество лимфоцитов;

5. **ангиогенез (новообразованные сосуды):** 0 – отсутствие, 1 – единичные, 2 – умеренное количество, 3 – множество сосудов.

6. **коллаген I типа:** количество незрелого коллагена: 0 – отсутствие, 1 – минимальное, 2 – умеренное, 3 – большое количество; количество зрелого коллагена: 0 – отсутствие, 1 – минимальное, 2 – умеренное, 3 – большое количество;

7. **эластин:** 0 – отсутствие, 1 – единичные тонкие и слабоорганизованные волокна, 2 – частичное восстановление, 3 – полное восстановление (структура, плоскость и организация эластических волокон соответствует ткани удаленной от раны);

8. **придатки кожи:** 0 – отсутствие, 1 – единичные фолликулы или сальные железы, 2 – частичное восстановление, 3 – полное восстановление;

Толщина дермы/грануляционной ткани. Измерения проводились в процентах по отношению к толщине неповрежденной кожи, удаленной от раны. Толщина определялась как расстояние от базальной мембраны до границы с мышечной тканью или подкожной жировой клетчаткой. Измерения проводились перпендикулярно базальной мембране в 5 точках для каждой раны. Для анализа использовалось среднее значение, рассчитанное для каждой раны. Участки с артефактами фиксации (например, складки или повреждения ткани) исключались из анализа.

Индексы оценивались по N. Lemo [25]:

1. SCI – Superficial Contraction Index (индекс поверхностного сокращения);

Таблица 1 – Гистопатологическая оценка регенерации эпидермиса и дермы кожных ран кроликов (7 сут)

Структуры и процессы	I этап (n=8)	I группа (антисептики) (n=8)	II группа (NaCl) (n=8)	III группа (PRP) (n=8)	IV группа (PRP и SVF) (n=8)
Эпидермис					
Восстановление непрерывности эпителия ¹					
да	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	3 (37.5)	8 (100.0)
нет	8 (100)	7 (87.5)	8 (100)	5 (62.5)	0 (0)
Дифференциация эпидермиса ²	0	0	0	0	1 (1 – 2)
Дерма²					
Внеклеточный матрикс					
Гранулоциты	1.5 (1 - 2)	1 (1 – 1.25)	1.5 (1 - 2)	1 (1 - 2)	1 (1 - 1)
Лимфоциты	2 (1.75 – 2.25)	1 (1 – 2)	2 (2 - 3)	1 (1 – 1.25)	1 (1 – 1.25)
Ангиогенез	1 (0.75 – 1.25)	1 (1 – 2)	1 (1 - 1)	2 (2 – 2.25)	2 (2 - 3)
Коллаген I типа					
незрелый	2 (1 – 2)	2 (1 – 2)	1 (1 – 1.25)	2 (1.75 – 2.25)	2 (2 – 2.25)
зрелый	0 (0 - 1)	1 (0 – 1)	0	1 (0.75 – 1)	1 (1 - 1)
Эластин	0	0	0	0	0
Придатки кожи	0	0	0	0	0
Толщина	36.6 (25.6 – 45.5)	40.9 (39.2 – 45.7)	16.8 (13.5 – 18.6)	60.0 (57.9 – 63.4)	72.3 (68.5 – 74.4)
Индексы [3]					
SCI	0.145	0.154	0.270	0.124	0.182
DCI	0.365	0.408	0.167	0.600	0.727
WCI	0.528	0.563	0.447	0.690	0.884

¹ – n (%), ² - Me (Q1-Q3)

2. DCI – Deep Contraction Index (индекс глубокого сокращения);

3. WCI – Wound Contraction Index (индекс сокращения ран).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфометрические данные предоставлены в таблице 1. Гистологические и гистохимические результаты представлены на рисунке 7.

Для исключения предвзятости при морфологической оценке все гистологические препараты были зашифрованы и предоставлены патологоморфологу в анонимной форме без указания принадлежности к экспериментальным группам

7-е сутки

Этап I (создание эксцизионной раны)

Раневой дефект был представлен кратерообразным дефектом в дерме и не был покрыт эпидермисом. В зоне дефекта выявлялась пролиферирующая грануляционная ткань, содержащая фибробласты, миофибробласты и умеренное количество новообразованных капилляров (1[0.75-1.25]балла). В дерме

наблюдались гистопатологические признаки отека с экстравазировавшими эритроцитами, умеренное количество макрофагов и гранулоцитов (1.5[1-2]балла) и лимфоцитов (2[1.75-2.25]балла). Внеклеточный матрикс неорганизованный с умеренным количеством (2[1-2]балла) незрелых коллагеновых волокон, окрашенных трихромом Массона в светло-голубой цвет. Расстояние от базальной мембраны до мышечной ткани составило 36.7(25.6-45.5)% в сравнении с тканью вне раны, отмечалось слабое заживление и умеренная контракция раны.

Этап II

Группа I (стандартная терапия)

Раневой дефект не был покрыт эпидермисом. Область дефекта была заполнена массивными слоями грануляционной ткани, охватывающими всю толщину дермальной ткани. Грануляционная ткань была незрелой с небольшим количеством гиперимированных кровеносных сосудов (1[1-2]балла). Воспалительный инфильтрат носил хронический (лимфогистиоцитарный) характер (1[1-2]балла), на поверхности раны отмечалось сохранение гранулоцитарного инфильтрата

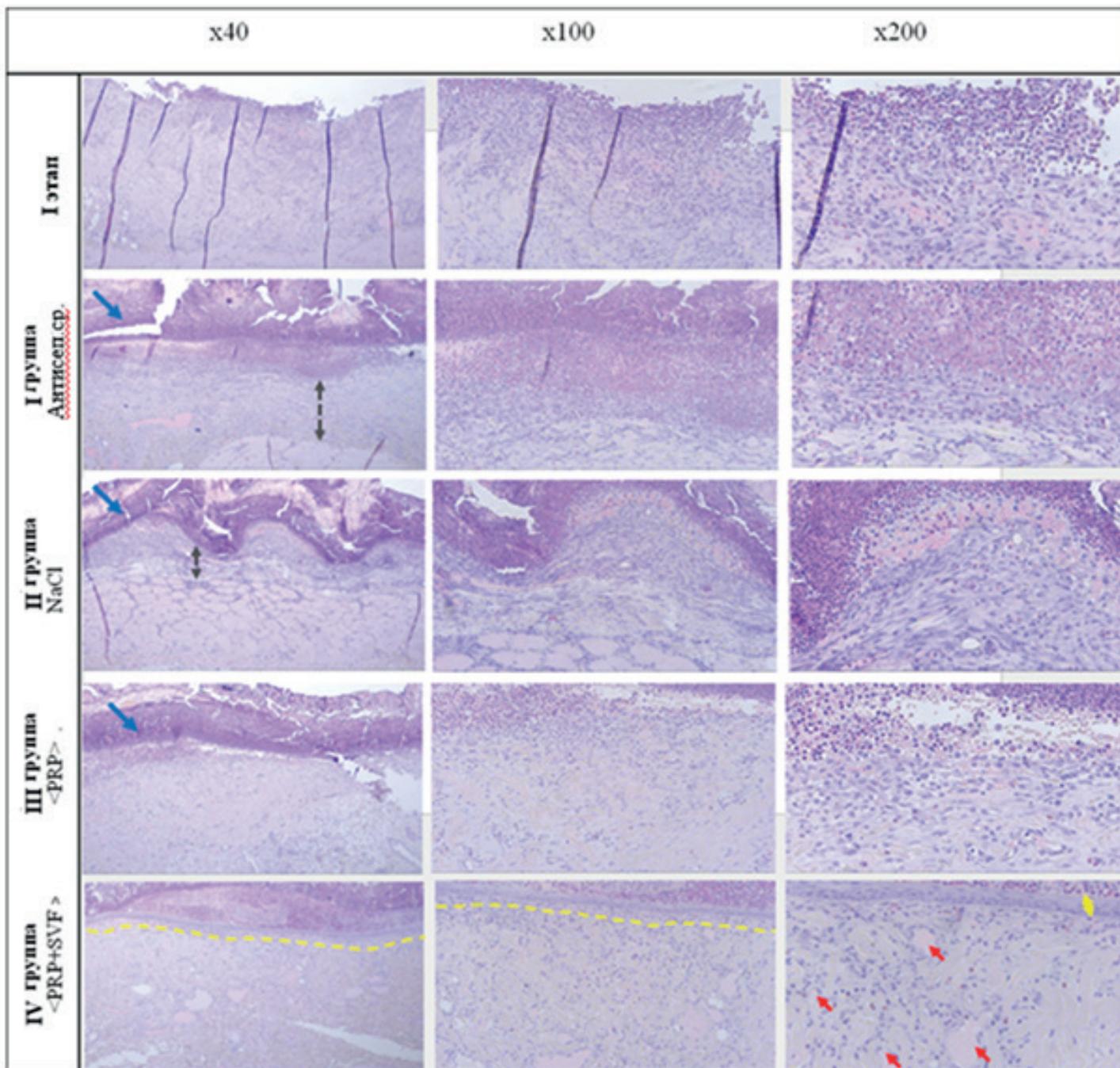


Рисунок 7 – Окрашенные гематоксилином и эозином срезы заживающих ран на 7 сут. Все микрофотографии являются репрезентативными изображениями биопсий из ран животных каждой группы лечения, взятых вблизи центра травмированной области. Обозначения: *желтые стрелки* – эпителий, *красные стрелки* – кровеносные сосуды, *синие стрелки* – струп

(1[1-1.25]балла). Дерма характеризовалась высокой клеточностью, характеризующуюся веретенообразными и овальными клетками, волокнами незрелого коллагена, пролиферирующими в параллельно расположенных пучках (2[1-2]балла). Расстояние от базальной мембраны до мышечной ткани составило 42.3(39.2-45.7)%.

Группа II (NaCl)

Раневой дефект содержал некротические массы, фибрин (струп) и не был покрыт эпителием. Под стру-

пом определялась пролиферирующая грануляционная ткань с умеренной инфильтрацией гранулоцитов (1.5[1-2]балла), небольшим количеством капилляров (1[1-1]балла). Расстояние от базальной мембраны до мышечной ткани составило 16.4(13.5-18.6)%. Отмечалась низкая начальная контракция раны из-за слабого процесса заживления (индексы SCI, DCI и WCI близки к нулю).

Группа III (PRP)

Дефект в дерме не был пркрыт эпидермисом. Пролиферирующая грануляционная ткань содержала не-

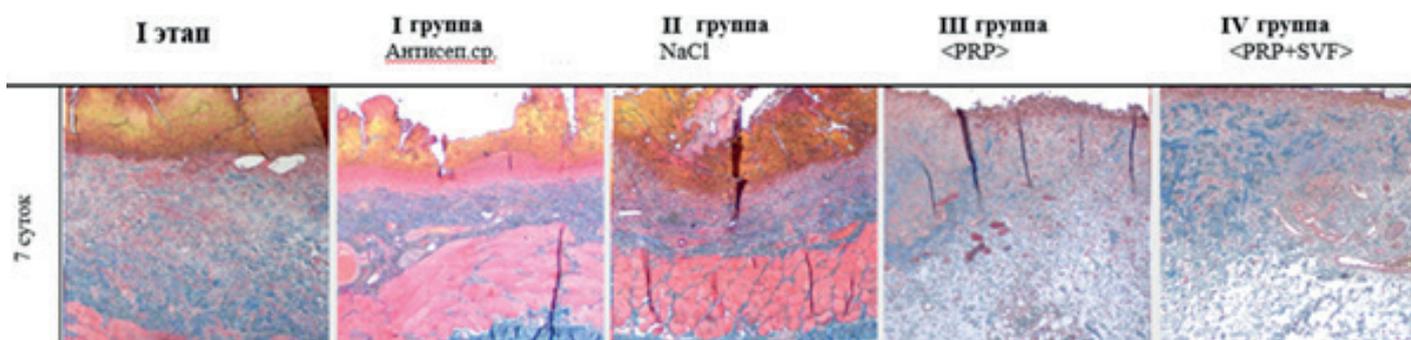


Рисунок 8 – Окрашенные трихромом Массона срезы заживающих ран на 7 сут. Все микрофотографии являются репрезентативными изображениями биопсий из ран животных каждой группы лечения, взятых вблизи центра травмированной области

большое количество гранулоцитов (1[1 – 2]балл), большое количество новообразованных сосудов (2[2-2.25] балла) и умеренное количество волокон незрелого коллагена (2[2-3]балла). Расстояние от базальной мембраны до мышечной ткани или жировой ткани составило 60.2(57.9- 63.4)%.

Группа IV (PRP и SVF)

Во всех случаях поверхность раны была полностью закрыта эпителием. Эпителиальный покров демонстрировал наличие шиповатого слоя эпидермиса, а в отдельных срезах – единичные гранулы кератогиалина. В дерме наблюдались единичные макрофаги и гранулоциты (1[1-1]балл), значительное количество сосудов (2[2-3]балла). Увеличение клеточности дермы происходило преимущественно за счет пролиферации фибробластов и активного формирования внеклеточного матрикса. Матрикс содержал значительное количество незрелых коллагеновых волокон (2[2-3]балла) с небольшим количеством зрелых плотных и широких темно-синих волокон коллагена (1[1-1]балл). Расстояние от базальной мембраны до мышечной ткани в сравнении с неповрежденной тканью вне раны составило 71.7(68.5 – 74.3)%.

Эластические волокна и придатки кожи (волосяные фолликулы, сальные и потовые железы) в проекции раны не определялись ни в одной из экспериментальных групп.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования демонстрируют, что предоперационное введение комбинации PRP и SVF в область предполагаемого повреждения существенно улучшает заживление раны, создавая благоприятную среду для начальной стадии регенерации тканей. Группа, получавшая комбинацию PRP и SVF (IV), продемонстрировала наилучшие результаты регенерации на 7 сут наблюдения, включая полную реэпителизацию, активное формирование коллагенового матрикса и значительное увеличение количества новообразованных сосудов в сравнении с остальными группами исследования. Результаты согласуются с данными научных исследований, по-

казавших, что предварительное обогащение зоны будущей раны активными факторами роста и клеточными компонентами привело к ускоренному началу ключевых процессов восстановления, таких как ангиогенез, пролиферация фибробластов и формирование внеклеточного матрикса. Срезы кожи группы PRP и SVF показали полную эпителизацию эпидермиса на 7 сут, который состоял из многослойного плоского эпителия по сравнению с группами без лечения и стандартной терапией. Эти результаты показывают влияние комбинации PRP и SVF на дифференциацию эпителиальных клеток эпидермиса. Результаты согласуются с данными [15], которые демонстрируют способность PRP уменьшать площадь раны и ускорять эпителизацию на протяжении миграции пролиферативных эпителиальных клеток.

Группа, получившая PRP (III), продемонстрировала хорошие результаты регенерации на 7 сут наблюдения, включая активное формирование коллагенового матрикса и значительное увеличение количества новообразованных сосудов. Это можно объяснить тем фактом, что предимплантационная PRP-обработка зоны имплантации, вызывающая немедленное местное действие активных факторов (таких как цитокины, факторы роста), может быть более эффективной для ускорения неангиогенеза в первые дни. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, в которых показано, что PRP вызывала усиление ангиогенеза [20, 26, 44], увеличивая плотность сосудов и улучшая их распределение. Во многих исследованиях изучалась роль сыворотки в заживлении ран, и в течение многих десятилетий PRP использовалась в качестве основного компонента для роста клеток животных в культивируемых твердых средах и жидких средах и в эксперименте [7, 42]. Достаточное кровоснабжение и, следовательно, улучшенное напряжение кислорода в ране необходимы для оптимальной фиброплазии и выработки коллагена [14, 35]. Значительно большее производство коллагена в ранах, обработанных PRP и PRP с SVF, соответствовало значительно большему ангиогенезу, который также наблюдался на этой стороне. Выработка коллагена вызывает первона-

чальное увеличение прочности раны, которое дополнительно усиливается врастанием капилляров и адгезионными силами мигрирующих эпителиальных клеток [39]. Таким образом, большее производство коллагена, вызванное применением PRP, может улучшить раннюю прочность раны. Группа III (PRP) показала значительное улучшение параметров заживления по сравнению с группой контроля и стандартной терапией. Однако его эффективность уступала комбинации PRP и SVF, что подтверждает синергический эффект двух компонентов.

В группе II (0,9% NaCl) и группе I (без лечения) процессы регенерации характеризовались выраженной воспалительной реакцией, минимальным ангиогенезом и нарушением структурной организации внеклеточного матрикса. Эти данные подчеркивают важность активного вмешательства для оптимизации сроков заживления ран.

В совокупности результаты, полученные в текущем исследовании, свидетельствуют о том, что предоперационное введение PRP с SVF приводит к улучшению заживления длительно незаживающих ран в экспериментальной модели на кроликах. На основании гистопатологической оценки введение PRP с SVF улучшило ангиогенез, закрытие раны эпителием, морфологические особенности созревания грануляционной ткани и образование коллагена типа I на ранних стадиях заживления ран (7 сут).

Таким образом, результаты исследования раскрывают потенциал применения комбинации PRP и SVF в стимуляции процессов регенерации, демонстрируя их способность не только ускорять заживление ран, но и восстанавливать структурные и функциональные характеристики поврежденных тканей. Использование этой комбинации может быть перспективным для клинического лечения длительно незаживающих ран, однако дальнейшие исследования необходимы для создания стандартов и внедрения этих технологий в рутинную медицинскую практику.

Вклад авторов:

М. С. Аскарлов – научное руководство, систематизация ретроспективных данных, рецензия статьи.

И. Л. Пак – внесение замечаний в драфт-версию, утверждение итоговой версии.

У. Г. Батенова – поиск литературы, сбор данных, статистическая обработка, написание драфт-версии.

Д. Б. Ескермесов – описательная обработка.

Д. А. Ключев – научное руководство, формальный анализ.

Е. К. Камышанский – научное руководство, утверждение итоговой версии.

Финансирование:

Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Сведения о публикации:

Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-248/2020. «Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, клинико-лабораторных испытаний медицинских изделий для диагностики вне живого организма (*in vitro*) и требования к клиническим базам и оказания государственной услуги Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий». Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 14 декабря 2020 года №21772. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772/info>

2. Стандарт надлежащей лабораторной практики (GLP). Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 мая 2015 года № 392 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик». Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 30 июня 2015 года №11506. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506>

3. Masson-Meyers D.S., Andrade T.A., Leite S.N., Frade M.A. Цитотоксичность и ранозаживляющие свойства олеорезина *Copaifera langsdorffii* у кроликов. *Int. J. Nat. Prod. Sci.* 2013; 3: 10–20.

4. Abramov Y., Golden B., Sullivan M., et al. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair Regen.* 2007; 15(1): 80-86. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00188.x>

5. Allgoewer A., Mayer B. Sample size estimation for pilot animal experiments by using a Markov Chain Monte Carlo approach. *Altern. Lab. Anim.* 2017; 45 (2): 83-90.

6. Brown K. Chronic Wounds and Innovations in Healing. *ScienceDirect.* 2019; 24 (3): 138-142.

7. Butler M. *Animal Cell Culture.* Switzerland: Cell Engineering. Springer; 2016: 345.

8. Carter R. Integration of PRP and SVF for Tissue Regeneration. *Nature Communications.* 2022; 12 (4): 245-249.

9. Dupras J., Vachon P., Cuvellez S., Blais D. Anesthesia of the New Zealand rabbit using the combination of tiletamine-zolazepam and ketamine-midazolam with or without xylazine. *Can. Vet. J.* 2001; 42 (6): 455-460.

10. Davis R. Challenges in Standardizing PRP and SVF Use. *Journal of Clinical Research.* 2022; 6 (4): 222-234.

11. Dhurat R., Sukesh M.S. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J. Cutaneous. Aesthetic. Surg.* 2014; 7 (4): 189-197. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>

12. Foster T.. The Efficacy of PRP and SVF Combinations in Chronic Wound Management. *Journal of Surgery.* 2023; 18 (4): 218-231.

13. Garcia M. Innovations in Regenerative Medicine. *Frontiers in Medicine*. 2020; 20 (6): 146-164.
14. Hosgood G. Stages of wound healing and their clinical relevance. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 2006; 36 (4): 667-685. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2006.02.006>
15. Jangpromma N. In Vitro and in Vivo Wound Healing Properties of Plasma and Serum from *Crocodylus siamensis* Blood. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2016; 26 (6): 1140-1147. <https://doi.org/10.4014/jmb.1601.01054>
16. Jee C. H. Effect of autologous platelet-rich plasma application on cutaneous wound healing in dogs. *J. Vet. Sci.* 2016; 17 (1): 79-87. <https://doi.org/10.4142/jvs.2016.17.1.79>
17. Josh F., Kobe K., Tobita M., Tanaka R., Suzuki K., Ono K. Accelerated and safe proliferation of human adipose-derived stem cells in medium supplemented with human serum. *J. Nippon. Med. Sch.* 2012; 79: 444-452. <https://doi.org/10.1272/jnms.79.444>
18. Kanashiro G.P., Cassu R.N. Anestesia em animais selvagens e de laboratório. *Manual de terapêutica veterinária*. São Paulo: Roca; 2008: 728-745.
19. Kim H. Platelet-Rich Plasma in Regenerative Surgery. *BMJ Open*. 2018; 4 (2): 114-117.
20. Kosaka K., Takayama N., Paul S.K. iPSC-derived megakaryocytes and platelets accelerate wound healing and angiogenesis. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2024; 15: 364. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03966-z>
21. Koschwanez H.E., Broadbent E. The use of wound healing assessment methods in psychological studies: a review and recommendations. *Br. J. Health. Psychol.* 2011; 16: 1-32.
22. Kwan P.O., Tredget E.E. Etiological principles of scar and contracture. *Hand. Clin.* 2017; 33 (2): 277-292.
23. Laidling S.R., Francisca J.F., Faruk M., Palissei A.S., Warsingih S.B., Bukhari A., Massi M.N., Islam A.A. Combination of platelet-rich plasma and stromal vascular fraction on the level of transforming growth factor- β in rat subjects experiencing deep dermal burn injury. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2020; 60: 737-742.
24. Lee D. SVF and PRP: Mechanisms of Action in Wound Healing. *Lancet*. 2019; 4 (1): 174-179.
25. Lemo N. Cutaneous reepithelialization and wound contraction after skin biopsies in rabbits: a mathematical model for healing and remodelling index. *Vet. Arh.* 2010; 80: 637-652.
26. Majeed A.A., Abood D.A. Histological assessment of the efficiency of rabbit serum in healing skin wounds. *Vet. World*. 2019; 12 (10): 1650-1656. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1650-1656>
27. Martin A. Future Perspectives in Regenerative Medicine. *Clinical Medicine*. 2023; 16 (3): 391-410.
28. Ranieri M., Marvulli R., D'Alesio E. Effects of Intra-dermal Therapy (Mesotherapy) on Bilateral Cervicobrachial Pain. *J. Personalized Med.* 2024; 14 (1): 122. <https://doi.org/10.3390/jpm14010122>
29. Nachira D. Successful Therapy of Esophageal Fistulas by Endoscopic Injection of Emulsified Adipose Tissue Stromal Vascular Fraction. *Gastroenterology*. 2021; 160 (4): 1026-1028. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.063>
30. Nauta A.C., Gurtner G.C., Longaker M.T. Adult stem cells in small animal wound healing models. *Wound Regeneration and Repair Methods and Protocols*. New York: Humana Press; 2013: 81-98.
31. Nguyen A., Guo J., Banyard D.A., Fadavi D., Toranto J.D., Wirth G.A., Paydar K.Z., Evans G.R., Widgerow A.D. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2016; 69 (2): 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.10.015>
32. Olsson M., Jarbrink K., Divakar U., Bajpai R., Upton Z., Schmidtchen A., Car J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair and Regeneration*. 2019; 27: 114-125. <https://doi.org/10.1111/wrr.12683>
33. Pak I., Askarov M., Klyuyev D., Tak M.S., Batenova U., Yeskermessov D., Kamyshanskiy Y. PRP Pre-treatment of the Implantation Zone Improves the Survival Rate of Fat Autograft. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2025; 13: 1545419. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1545419>
34. Papazoglou E.S. Image analysis of chronic wounds for determining the surface area. *Wound Repair Regen.* 2010; 18 (4): 349-358. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2010.00594.x>
35. Pavletic M.M. *Atlas of Small Animal Reconstructive Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1999: 12-19.
36. Planz V., Franzen L., Windbergs M. Novel in vitro approaches for the simulation and analysis of human skin wounds. *Skin. Pharmacol. Physiol.* 2015; 28: 91-96.
37. Romanelli M. Use of diagnostics in wound management. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*. 2013; 7: 106-110.
38. Sabol F. Immunohistological changes in skin wounds during the early periods of healing in a rat model. *Veterinarni Medicina*. 2012; 57: 77-82.
39. Swaim S.F., Henderson R.A. *Small Animal Wound Management*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997: 1-12.
40. Tajima S., Tobita M., Orbay H., Hyakusoku H., Mizuno H. Direct and indirect effects of a combination of adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma on bone regeneration. *Tissue Eng.* 2014; 21: 895-905. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2014.0336>
41. Aghaloo T.L., Moy P.K., Freymiller E.G. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2002; 60 (10): 1176-1181.
42. Tsubota K. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology*. 1999; 106 (10): 1984-1989. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90412-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90412-8)
43. Wilson P. The Role of SVF in Chronic Wound Healing. *Clinical Research Journal*. 2021; 48 (6): 149-148.
44. Xu P. Platelet-rich plasma accelerates skin wound healing by promoting re-epithelialization. *Burns. Trauma*. 2020; 8: tkaa028. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa028>
45. Zhang L. *PRP and Its Applications in Wound Healing*. Heliyon; 2021: 512.
46. Hersant B., Bouhassira J., SidAhmed-Mezi M. Should platelet-rich plasma be activated in fat grafts? An animal study. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2018; 71 (5): 681-690. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.01.005>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Prikaz Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan ot 11 dekabrya 2020 goda № ҚР DSM-248/2020. «Ob utverzhenii pravil provedenija klinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv i medicinskih izdelij, kliniko-laboratornykh ispytanij medicinskih izdelij dlja diagnostiki vne zhivogo organizma (in vitro) i trebovanija k klinicheskim bazam i okazanija gosudarstvennoj usluzhi Vydacha razreshenija na provedenie klinicheskogo issledovanija i (ili) ispytanija farmakologicheskikh i lekarstvennykh sredstv, medicinskih izdelij». Zaregistrirovano v Ministerstve justicii Respubliki Kazahstan 14 dekabrya 2020 goda №21772. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772/info>
2. Standart nadlezhashhej laboratornoj praktiki (GLP). Prikaz Ministra zdravoohranenija i social'nogo razvitija Respubliki Kazahstan ot 27 maja 2015 goda № 392 «Ob utverzhenii nadlezhashhih farmacevticheskikh praktik». Zaregistrirovano v Ministerstve justicii Respubliki Kazahstan 30 iyunja 2015 goda №11506. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506>
3. Masson-Meyers D.S., Andrade T.A., Leite S.N., Frade M.A. Citotoksichnost' i ranozazhivljajushhie svojstva oleorezina Copaifera langsdorffii u krolikov. *Int. J. Nat. Prod. Sci.* 2013; 3: 10□20.
4. Abramov Y., Golden B., Sullivan M., et al. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair Regen.* 2007; 15(1): 80-86. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00188.x>
5. Allgoewer A., Mayer B. Sample size estimation for pilot animal experiments by using a Markov Chain Monte Carlo approach. *Altern. Lab. Anim.* 2017; 45 (2): 83-90.
6. Brown K. Chronic Wounds and Innovations in Healing. *ScienceDirect.* 2019; 24 (3): 138-142.
7. Butler M. *Animal Cell Culture.* Switzerland: Cell Engineering. Springer; 2016: 345.
8. Carter R. Integration of PRP and SVF for Tissue Regeneration. *Nature Communications.* 2022; 12 (4): 245-249.
9. Dupras J., Vachon P., Cuvelliez S., Blais D. Anesthesia of the New Zealand rabbit using the combination of tiletamine-zolazepam and ketamine-midazolam with or without xylazine. *Can. Vet. J.* 2001; 42 (6): 455-460.
10. Davis R. Challenges in Standardizing PRP and SVF Use. *Journal of Clinical Research.* 2022; 6 (4): 222-234.
11. Dhurat R., Sukesh M.S. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J. Cutaneous. Aesthetic. Surg.* 2014; 7 (4): 189-197. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>
12. Foster T. The Efficacy of PRP and SVF Combinations in Chronic Wound Management. *Journal of Surgery.* 2023; 18 (4): 218-231.
13. Garcia M. Innovations in Regenerative Medicine. *Frontiers in Medicine.* 2020; 20 (6): 146-164.
14. Hosgood G. Stages of wound healing and their clinical relevance. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 2006; 36 (4): 667-685. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2006.02.006>
15. Jangpromma N. In Vitro and in Vivo Wound Healing Properties of Plasma and Serum from *Crocodylus siamensis* Blood. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2016; 26 (6): 1140-1147. <https://doi.org/10.4014/jmb.1601.01054>
16. Jee C. H. Effect of autologous platelet-rich plasma application on cutaneous wound healing in dogs. *J. Vet. Sci.* 2016; 17 (1): 79-87. <https://doi.org/10.4142/jvs.2016.17.1.79>
17. Josh F., Kobe K., Tobita M., Tanaka R., Suzuki K., Ono K. Accelerated and safe proliferation of human adipose-derived stem cells in medium supplemented with human serum. *J. Nippon. Med. Sch.* 2012; 79: 444-452. <https://doi.org/10.1272/jnms.79.444>
18. Kanashiro G.P., Cassu R.N. Anestesia em animais selvagens e de laboratório. *Manual de terapêutica veterinária.* São Paulo: Roca; 2008: 728-745.
19. Kim H. Platelet-Rich Plasma in Regenerative Surgery. *BMJ Open.* 2018; 4 (2): 114-117.
20. Kosaka K., Takayama N., Paul S.K. iPSC-derived megakaryocytes and platelets accelerate wound healing and angiogenesis. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2024; 15: 364. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03966-z>
21. Koschwanez H.E., Broadbent E. The use of wound healing assessment methods in psychological studies: a review and recommendations. *Br. J. Health. Psychol.* 2011; 16: 1-32.
22. Kwan P.O., Tredget E.E. Etiological principles of scar and contracture. *Hand. Clin.* 2017; 33 (2): 277-292.
23. Laidling S.R., Francisca J.F., Faruk M., Palissei A.S., Warsingih S.B., Bukhari A., Massi M.N., Islam A.A. Combination of platelet-rich plasma and stromal vascular fraction on the level of transforming growth factor-β in rat subjects experiencing deep dermal burn injury. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2020; 60: 737-742.
24. Lee D. SVF and PRP: Mechanisms of Action in Wound Healing. *Lancet.* 2019; 4 (1): 174-179.
25. Lemo N. Cutaneous reepithelialization and wound contraction after skin biopsies in rabbits: a mathematical model for healing and remodelling index. *Vet. Arh.* 2010; 80: 637-652.
26. Majeed A.A., Abood D.A. Histological assessment of the efficiency of rabbit serum in healing skin wounds. *Vet. World.* 2019; 12 (10): 1650-1656. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1650-1656>
27. Martin A. Future Perspectives in Regenerative Medicine. *Clinical Medicine.* 2023; 16 (3): 391-410.
28. Ranieri M., Marvulli R., D'Alesio E. Effects of Intradermal Therapy (Mesotherapy) on Bilateral Cervicobrachial Pain. *J. Personalized Med.* 2024; 14 (1): 122. <https://doi.org/10.3390/jpm14010122>
29. Nachira D. Successful Therapy of Esophageal Fistulas by Endoscopic Injection of Emulsified Adipose Tissue Stromal Vascular Fraction. *Gastroenterology.* 2021; 160 (4): 1026-1028. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.063>
30. Nauta A.C., Gurtner G.C., Longaker M.T. Adult stem cells in small animal wound healing models. *Wound Regeneration and Repair Methods and Protocols.* New York: Humana Press; 2013: 81-98.
31. Nguyen A., Guo J., Banyard D.A., Fadavi D., Toronto J.D., Wirth G.A., Paydar K.Z., Evans G.R., Widgerow A.D.

Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2016; 69 (2): 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.10.015>

32. Olsson M., Jarbrink K., Divakar U., Bajpai R., Upton Z., Schmidtchen A., Car J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair and Regeneration.* 2019; 27: 114-125. <https://doi.org/10.1111/wrr.12683>

33. Pak I., Askarov M., Klyuyev D., Tak M.S., Batenova U., Yeskermessov D., Kamyshanskiy Y. PRP Pre-treatment of the Implantation Zone Improves the Survival Rate of Fat Autograft. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2025; 13: 1545419. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1545419>

34. Papazoglou E.S. Image analysis of chronic wounds for determining the surface area. *Wound Repair Regen.* 2010; 18 (4): 349-358. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2010.00594.x>

35. Pavletic M.M. *Atlas of Small Animal Reconstructive Surgery.* Philadelphia: WB Saunders; 1999: 12-19.

36. Planz V., Franzen L., Windbergs M. Novel in vitro approaches for the simulation and analysis of human skin wounds. *Skin. Pharmacol. Physiol.* 2015; 28: 91-96.

37. Romanelli M. Use of diagnostics in wound management. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* 2013; 7: 106-110.

38. Sabol F. Immunohistological changes in skin wounds during the early periods of healing in a rat model. *Veterinarni Medicina.* 2012; 57: 77-82.

39. Swaim S.F., Henderson R.A. *Small Animal Wound Management.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1997: 1-12.

40. Tajima S., Tobita M., Orbay H., Hyakusoku H., Mizuno H. Direct and indirect effects of a combination of adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma on bone regeneration. *Tissue Eng.* 2014; 21: 895-905. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2014.0336>

41. Aghaloo T.L., Moy P.K., Freymiller E.G. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2002; 60 (10): 1176-1181.

42. Tsubota K. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology.* 1999; 106 (10): 1984-1989. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90412-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90412-8)

43. Wilson P. The Role of SVF in Chronic Wound Healing. *Clinical Research Journal.* 2021; 48 (6): 149-148.

44. Xu P. Platelet-rich plasma accelerates skin wound healing by promoting re-epithelialization. *Burns. Trauma.* 2020; 8: tkaa028. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa028>

45. Zhang L. *PRP and Its Applications in Wound Healing.* Heliyon; 2021: 512.

46. Hersant B., Bouhassira J., SidAhmed-Mezi M. Should platelet-rich plasma be activated in fat grafts? An animal study. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2018; 71 (5): 681-690. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.01.005>

Поступила 19.07.2024

Направлена на доработку 28.09.2024

Принята 19.11.2024

Опубликована online 30.06.2025

M. S. Askarov¹, I. L. Pak¹, U. G. Batenova^{2*}, D. B. Yeskermessov², D. A. Klyuyev², Ye. K. Kamyshanskiy³

PREOPERATIVE USE OF PLATELET-RICH PLASMA IN COMBINATION WITH STROMAL VASCULAR FRACTION IN TREATMENT OF LONG NON-HEALING WOUNDS

¹Department of Surgical Diseases of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Institute of Life Sciences of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

³Pathological Anatomy Unit of the Clinic of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail:kamyshanskiy@qmu.kz)

***Ulpan Galymkyzy Batenova** – Institute of Life Sciences of Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: batenovaulpan@gmail.com

Aim. Comparative morphometric, histological, and histochemical evaluation of the efficacy of combined application of stromal vascular fraction (SVF) and platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of long non-healing wounds in an experimental model.

Materials and methods. A randomized experimental study was conducted on 32 rabbits. Excisional wounds with a diameter of 2 cm were created on the animals' backs. The animals were randomly divided into four groups: control group (standard treatment), group with preoperative treatment using physiological saline, group with preoperative PRP+SVF injection, and group with both preoperative and postoperative PRP+SVF injections. The effectiveness was assessed using morphometric, histological, and histochemical methods.

Results. The combined use of PRP and SVF enhanced angiogenesis, stimulated collagen synthesis, and reduced inflammatory cell infiltration.

Conclusion. The combined use of PRP and SVF significantly improves tissue regeneration quality and may be an effective method for the treatment of chronic wounds.

Key words: chronic wounds; PRP; SVF; wound healing; regenerative medicine

М. С. Аскаргов¹, И. Л. Пак¹, Ұ. Ғ. Бәтенова², Д. Б. Ескермесов², Д. А. Ключев², Е. К. Камышанский³

ТРОМБОЦИТТЕРМЕН БАЙЫТЫЛҒАН ПЛАЗМАНЫ ҰЗАҚ УАҚЫТ ЕМДЕЛМЕЙТІН ЖАРЛАРДЫ ЕМДЕУДЕ ТАМЫРЛЫ-СТРОМАЛЬДЫ ФРАКЦИЯМЕН БІРГЕ ОПЕРАЦИЯ АЛДЫНДАҒЫ ҚОЛДАНУ

¹«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ хирургиялық аурулар кафедрасы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институты (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

³«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ клиникасының патологиялық-анатомиялық блогы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz)

***Ұлпан Ғалымқызы Бәтенова** – «Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институты; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: batenovaulpan@gmail.com

Мақсаты. Экспериментте ұзақ уақыт жазылмайтын жараларды емдеуде тромбоциттерге бай плазма (PRP) мен стромальды-қантамырлық фракцияның (SVF) біріктірілген қолданылуының тиімділігін салыстырмалы морфометриялық, гистологиялық және гистохимиялық бағалау.

Материалдар мен әдістер. Экспериментальды зерттеу 32 қоянда жүргізілді. Жануарлардың арқа жағында 2 см диаметрі бар эксцизионды жаралар жасалды. Жануарлар кездейсоқ төрт топқа бөлінді: бақылау тобы (стандартты емдеу), физиологиялық ерітіндімен алдын ала өңдеу тобы, PRP+SVF алдын ала обработкасы бар топ және PRP+SVF алдын ала және кейінгі обработкасы бар топ. Эффе́ктивтілікті бағалау морфометриялық, гистологиялық және гистохимиялық әдістермен жүргізілді.

Нәтижелер. PRP және SVF қолдану ангиогенезді арттырды, коллаген түзілуін ынталандырды және қабыну жасушаларының санын азайтты.

Қорытынды. PRP және SVF комбинирленген қолданылуы тіндердің регенерация сапасын айтарлықтай жақсартады және созылмалы жараларды емдеуде тиімді әдіс болуы мүмкін.

Кілт сөздер: созылмалы жаралар; PRP; SVF; жараның жазылуы; регенеративті медицина

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 616-098/9-07

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2025-115-2-151-157

А. В. Лавриненко^{1*}, С. И. Колесниченко¹

ОЦЕНКА ХРОМОГЕННОЙ СРЕДЫ CHROMAGAR™ ORIENTATION ДЛЯ ИЗОЛЯЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИЯ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

¹Научно-исследовательская лаборатория НАО «Медицинский университет Караганды» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

*Алена Владимировна Лавриненко – НАО Медицинский университет Караганды; 100008, Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: lavrinenko@qmu.kz

Цель исследования. Оценка хромогенной среды CHROMagar™ Orientation для изоляции и дифференцирования патогенных микроорганизмов мочевыводящих.

Материалы и методы. Было проведено проспективное исследование, в которое были включены 147 последовательных образцов мочи, взятых у пациентов с клиническим подозрением на инфекции мочевыводящих путей в г. Караганде (Республика Казахстан) в 2019 г.

Идентификацию микроорганизмов проводили на среде CHROMagar™ Orientation в соответствии с морфологией, цветом колоний и характеристиками, рекомендованными производителем. Окончательную идентификацию изолятов до вида осуществляли с помощью лазерной десорбционно-ионизационно-времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper Compass v.4.1.80 (Bruker Daltonics, Германия). Рекомендуемые значения балла $\geq 2,0$ были использованы в качестве критерия для надежной идентификации видов.

Результаты и обсуждение. 55 (37,4%) из 147 посевов мочи дали положительный результат на рост бактерий, 86 (58,5%) не дали роста, 6 образцов были расценены как контаминированный материал. Сравнительные результаты применения CHROMagar™ Orientation для идентификации заявленных микроорганизмов достигли 100% чувствительности и специфичности в сравнении с масс-спектрометрией. Зарегистрирована отличная видовая идентификация для *E. coli* – колонии окрашивались в темно-розовый цвет, но для остальных микроорганизмов этого порядка имелись некоторые ограничения – в случае с *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Serratia* необходима дальнейшая видовая идентификация дополнительными тестами.

Выводы. Среда CHROMagar™ Orientation может быть использована для выделения и дифференциации микроорганизмов мочевыводящих путей, что обеспечит надежную идентификацию соответствующих уропатогенов, дифференциацию культур, экономию времени и затрат на исследования.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей; хромогенные среды; уропатогены; микробиологическая диагностика

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования показывают, что инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются второй по распространенности бактериальной инфекцией (по сле респираторных). Ежегодно в мире около 150 млн человек имеют диагноз ИМП, что обходится мировой экономике более чем в 6 миллиардов долларов [17]. ИМП является одной из наиболее часто диагностируемых инфекций при внутрибольничных и внебольничных патологиях [7], чаще возникает у сексуально активных женщин, беременных, пожилых людей, после катетеризации мочевого пузыря и урологических операций, а также при диабете или нефролитиазе [9]. В последнее время ИМП становится распространенным заболеванием и у детей, общий показатель распространенности достигает 2-8% [11].

Диагностика и лечение ИМП – это сложная проблема, часто требующая специализированных процедур а также госпитализации. Выбор терапии определяется:

типом инфекции, общим состоянием, возрастом и сопутствующими заболеваниями. Быстрая диагностика и правильная фармакотерапия могут сократить сроки лечения и госпитализации, предотвратить серьезные осложнения и повторные инфекции [18]. Практически во всех случаях лечение ИМП начинается до получения окончательных результатов по микробиологии. Мониторинговые регионарные исследования в этиологии ИМП крайне важны, поскольку полученные знания о патогене, его чувствительности к антимикробным препаратам могут помочь врачу выбрать правильное эмпирическое лечение [2].

На протяжении многих лет в классической диагностике ИМП в микробиологии для обнаружения этиологического агента используются кровяной агар, агар MacConkey, с дальнейшей биохимической идентификацией [6]. В результате длительность исследования составляет 48-72ч. В последние несколько лет в микробиологии разрабатываются и внедряются коммерциа-

Таблица 1 – Микроорганизмы, полученные на среде CHROMagar™ Orientation

Предполагаемый микроорганизм	Цвет микроорганизмов на среде CHROMagar™ Orientation
<i>E. coli</i>	темно-розовый
<i>Klebsiella spp.</i>	синий металллик
<i>Enterobacter spp.</i>	синий металллик
<i>Citrobacter spp.</i>	синий металллик
<i>Serratia spp.</i>	синий металллик
<i>Proteus spp.</i>	коричнево-белый
<i>Morganella spp.</i>	коричнево-белый
<i>Proteus spp.</i>	синий с коричневым
<i>S saprophyticus</i>	розовый
<i>Streptococcus spp.</i>	светло-синий
<i>Enterococcus spp.</i>	бирюзовый

лизированные хромогенные среды, которые позволяют проводить более быструю и точную диагностику [13].

Цель работы – оценка хромогенной среды CHROMagar™ Orientation для изоляции и дифференцирования патогенных микроорганизмов мочевыводящих путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное исследование которое включало 147 последовательно взятых проб мочи от пациентов с клинически подозреваемыми ИМП различных возрастных и половых групп, которые поступили в стационары г. Караганды (Республика Казахстан) в 2019 г. Пациентам рекомендовали собирать среднюю порцию мочи в стерильный флакон со всеми асептическими мерами. Доставка образцов осуществлялась в течение 1 ч в научно-исследовательскую лабораторию НАО «Медицинский университет Караганды» в герметично закрытых контейнерах.

Доставленные образцы в лаборатории инокулировали в асептических условиях на агар CHROMagar™ Orientation (CHROMagar, Франция). Приготовление CHROMagar™ Orientation проводили согласно инструкции (<http://www.chromagar.com/>). Тестирование роста *Escherichia coli* ATCC (25922) на каждой партии агара свидетельствовало о качестве и способности к окрашиванию микроорганизмов на среде.

Посев мочи осуществляли в асептических условиях: с использованием калибровочной петли, содержащей 0,01 мл мочи. Чашки с рассевом инкубировали при температуре 35 °С в течение 18-24 ч.

Клинически значимым являлось микробиологическое исследование при наличии ≥ 10 лейкоцитов/мкл мочи при всех видах ИМП, а также следующие показатели бактериурии: острый неосложненный цистит у женщин $\geq 10^3$ КОЕ/мл; острый неосложненный пиелонефрит $\geq 10^4$ КОЕ/мл, осложненные ИМП: $\geq 10^5$ КОЕ/мл у женщин и $\geq 10^4$ КОЕ/мл у мужчин или в моче, полученной с помощью катетера у женщин; рецидивирующие/хронические ИМП $< 10^3$ КОЕ/мл,

бессимптомная бактериурия: ≥ 10 лейкоцитов/мкл и $\geq 10^5$ КОЕ/мл в 2 последовательных образцах, взятых с интервалом ≥ 24 ч [9].

При положительном результате количество выросших микроорганизмов оценивали следующим образом: 1 колония – 10^2 КОЕ/мл; 10 колоний – 10^3 КОЕ/мл; 100 колоний – 10^4 КОЕ/мл; при сплошном росте – 10^5 КОЕ/мл и выше [1].

Предполагаемая идентификация микроорганизмов была проведена на CHROMagar™ Orientation в соответствии с морфологией, цветом колоний по характеристикам, рекомендованным производителем. Окончательная идентификация изолятов до вида методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации осуществлялась с использованием времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS), системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper Compass v.4.1.80 (Bruker Daltonics, Германия). В качестве критерия надежной видовой идентификации использовали рекомендуемые значения Score $\geq 2,0$ [10].

Статистическая обработка была проведена в программе статистика 6.0. Для валидации метода использовали определение чувствительности, специфичности по сравнению с методом идентификации на масс-спектрометре.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 147 посевов мочи 55 (37,4%) дали положительный рост бактерий, 86 (58,5%) не дали роста, 6 образцов расценили как контаминированный материал. Культуропозитивные образцы в 100% случаев включали рост только одного микроорганизма.

Для предполагаемой идентификации видов микроорганизмов по характеристикам колоний на чашках CHROMagar™ Orientation были получены результаты, описанные в таблице 1.

На среде CHROMagar™ Orientation наблюдалось распределение микроорганизмов порядка *Enterobacterales*, так, колонии *E. coli* окрашивались в

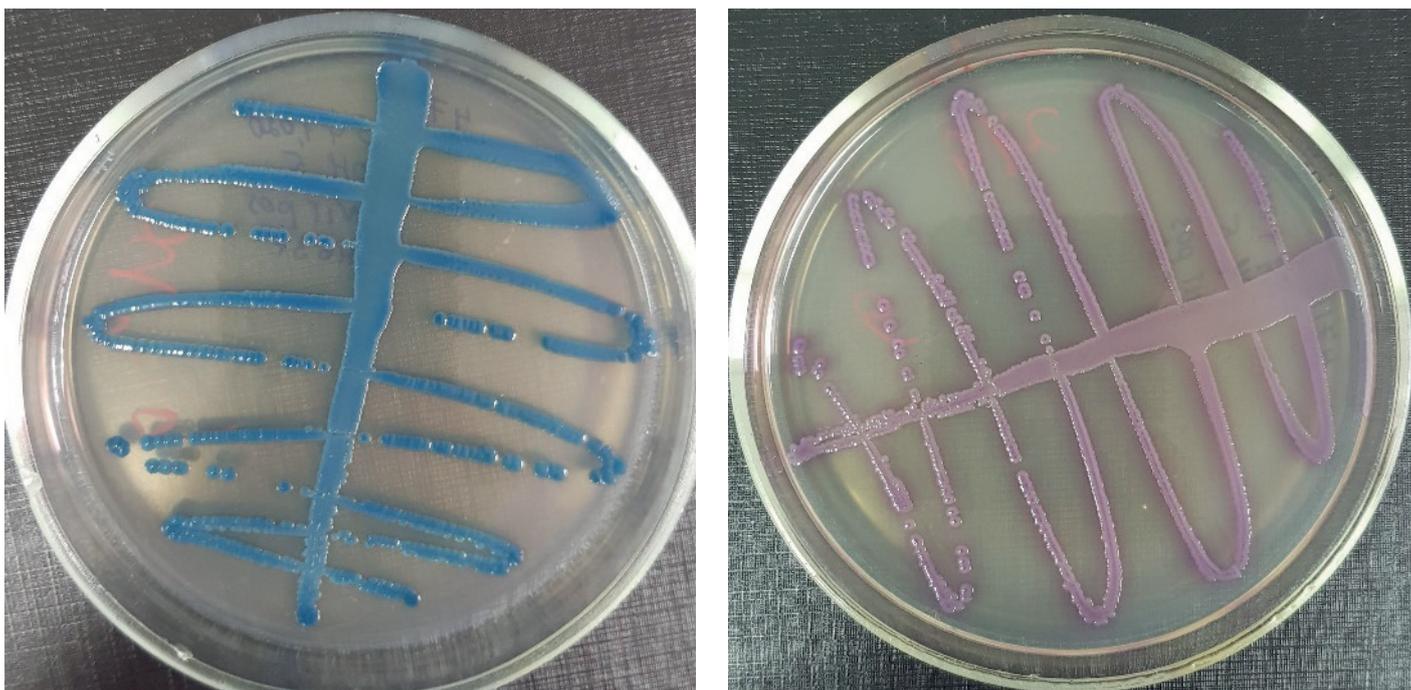


Рисунок 1 – Цвет колоний микроорганизмов на среде CHROMagar™ Orientation

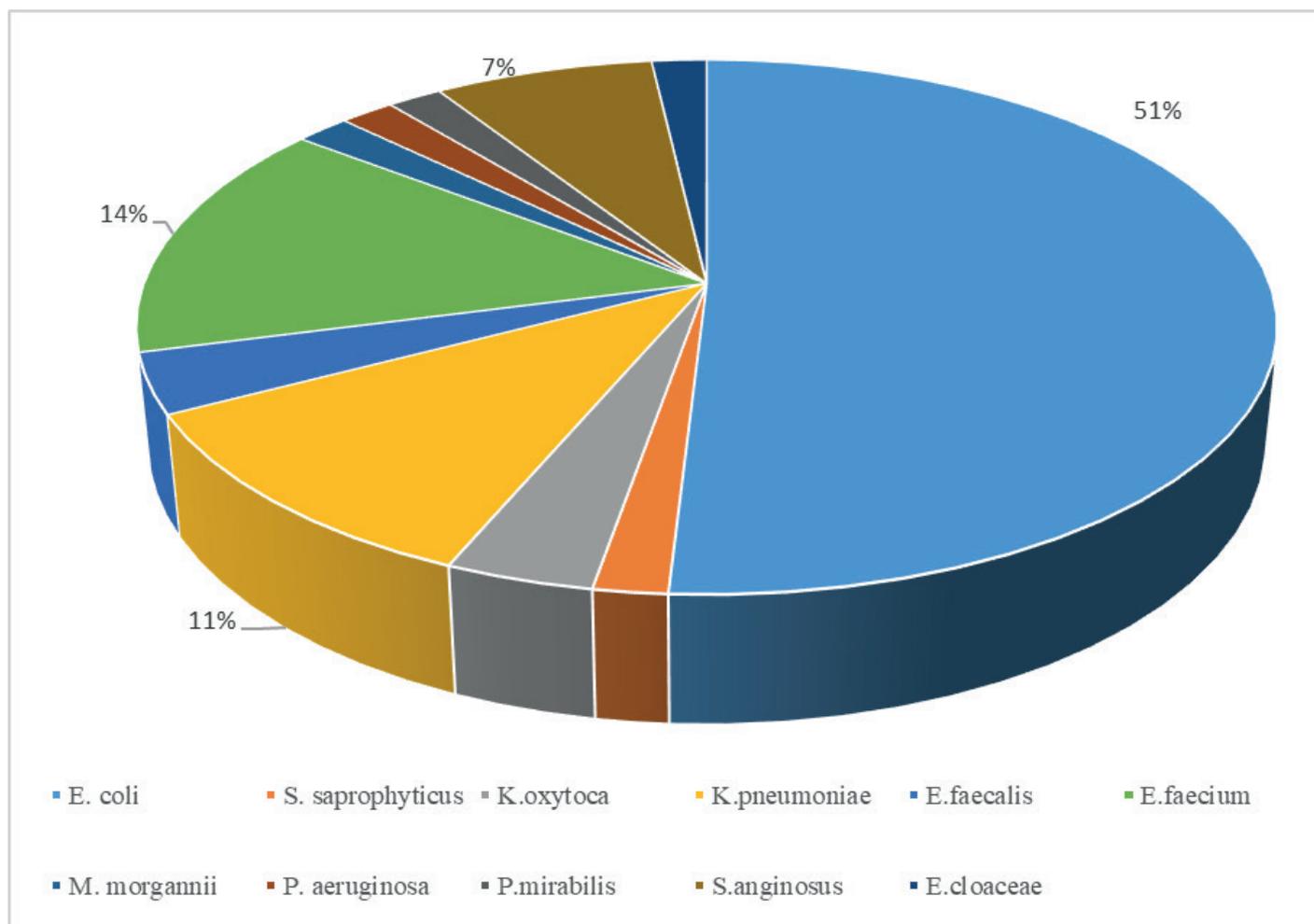


Рисунок 2 – Этиологическая структура выделенных микроорганизмов

темно-розовый цвет, остальные граммотрицательные микроорганизмы этого порядка (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*) – в синий металллик, *Proteus* и *Morganella* – в коричнево-белый; грамположительные микроорганизмы окрашивались в соответствие с инструкцией производителя в розовый (*S. saprophyticus*) и бирюзовый (*Enterococcus*) цвет. На рисунке 1 отображены наиболее часто встречающиеся микроорганизмы в исследовании.

Следующим этапом работы было проведение точной видовой идентификации микроорганизмов методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации – времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS). Распределение микроорганизмов представлено на рисунке 2.

Чаще других выделялись микроорганизмы порядка *Enterobacterales* (70,91%) и рода *Enterococcus* (18,2%). При анализе видового состава микроорганизмов, полученного при помощи масс-спектрометрии обнаружено преобладание *E. coli* (50,91% выделенных штамма) в 14,55% случаев выделены *E. faecium*, на долю *K. pneumoniae* пришлось 10,91% выделенных штаммов реже были выделены *S. saprophyticus*, *S. anginosus*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *E. faecalis*, *M. morgannii*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* (рис. 2).

Сравнительные результаты применения CHROMagar™ Orientation для идентификации заявленных микроорганизмов достигали 100% чувствительности и специфичности по сравнению с масс-спектрометрией. Необходимо отметить отличную видовую идентификацию *E. coli* – колонии окрашивались в темно-розовый цвет, но для остальных микроорганизмов этого порядка имелись некоторые ограничения. Так, в случае с *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Serratia* была необходима дальнейшая видовая идентификация дополнительными тестами [5, 12].

CHROMagar™ Orientation может стать скрининговой средой для диагностики мочевыводящих путей учитывая, что основная этиологическая причина внебольничных и внутрибольничных инфекций мочевыводящих путей – *E. coli* [9]. Помимо граммотрицательной флоры в распространенности мочевыводящих путей в последних исследованиях роль принадлежит грамположительным микроорганизмам рода *Enterococcus* [14, 15]. В нашем исследовании была также достигнута 100% чувствительность и специфичность микроорганизмов рода *Enterococcus* на хромогенной среде по сравнению с масс-спектрометрией. Идентификация на уровне рода важна для надлежащего скрининга и диагностики ванкомицинрезистентных штаммов энтерококков, которые зачастую являются внутрибольничными штаммами [4]. Недостаток был выявлен при видовой идентификации – два распространенных выделенных вида *E. faecalis* и *E. faecium* продемонстрировали похожую окраску – бирюзовый цвет – и, соответственно, были неразличимы на уровне вида.

Идентификация бактериальных изолятов из образцов мочи занимает достаточно времени, затрат (приготовление питательных сред, реагентов для биохимической идентификации), опыта персонала (работа на

биохимических анализаторах). При этом не в каждой лаборатории на сегодняшний день имеется масс-спектрометр. При использовании хромогенной среды для изоляции и дифференцирования патогенных микроорганизмов мочевыводящих путей были получены высокие значения роста и идентификации микроорганизмов с короткими сроками. Результаты идентификации микроорганизмов до рода или даже вида можно получить в течение 24 ч. Важно отметить, что высокая скорость и точность результатов также соотносится с легкой техникой работы и процессом интерпретации/визуализации результатов [3, 19].

Во многих случаях дополнительные тесты для идентификации бактерий, которые связаны с традиционными методами культивирования могут больше не применяться [8, 16]. Использование хромогенной среды CHROMagar™ Orientation может существенно снизить лабораторную нагрузку при сохранении высокой производительности и приемлемой стоимости среды.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали, что хромогенная среда CHROMagar™ Orientation может использоваться для изоляции и дифференцирования микроорганизмов мочевыводящих путей. Это надежная идентификация актуальных уропатогенов, дифференциации культур, а также экономия времени и затрат на исследование.

Вклад авторов:

А. В. Лавриненко – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста

С. И. Колесниченко – сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21 (2): 134 -146.
2. Шипицына Е.В., Хуснутдинова Т.А., Савичева А.М. Инфекции мочевыводящих путей в акушерстве и гинекологии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015; 6: 91-104.
3. Prasad M., Shetty S.K., Nair B.G. A novel and improved selective media for the isolation and enumeration of *Klebsiella* species. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2022; 106 (24): 8273-8284.
4. Shah K.J., Cherabuddi K., Shultz J., Borgert S., Ramphal R., Klinker K.P. Ampicillin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus* spp (VRE): a single-center university hospital experience. *Int. J. Antimicrob Agents*. 2018; 51 (1): 57-61.
5. Akter L., Haque R., Salam M.A. Comparative evaluation of chromogenic agar medium and conventional culture

system for isolation and presumptive identification of uropathogens. *J. Med. Sci.* 2014; 30 (5): 1033-1041.

6. Skulnick M., Mitchell B., Mazzulli T. Cost Effectiveness of BBL™ CHROMagar™ Orientation Medium for Routine Urine Cultures. *American Society for Microbiology.* 2004; 6: 323-329.

7. Dickson K., Zhou J., Lehmann C. Lower. Lower Urinary Tract Inflammation and Infection: Key Microbiological and Immunological Aspects. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (2): 315.

8. Mulet B.J.V., Salvador G.C., Tormo P.N. Novel Chromogenic Medium CHROMagar™ Candida Plus for Detection of *Candida auris* and Other *Candida* Species from Surveillance and Environmental Samples: A Multicenter Study. *J. Fungi.* (Basel). 2022; 8 (3): 281.

9. Smit C.C.H., Lambert M., Rogers K. One Health Determinants of *Escherichia coli* Antimicrobial Resistance in Humans in the Community: An Umbrella Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 17204.

10. Patel R. MALDI-TOF MS for the diagnosis of infectious diseases. *Clin. Chem.* 2015; 61 (1): 100-111.

11. Desai D.J., Gilbert B., McBride C.A. Paediatric urinary tract infections: Diagnosis and treatment. *Aust. Fam. Physician.* 2016; 45 (8): 558-563.

12. Perry J.D. A Decade of Development of Chromogenic Culture Media for Clinical Microbiology in an Era of Molecular Diagnostics. *Clin. Microbiol. Rev.* 2017; 30 (2): 449-479.

13. Robberts F.J.L., Owusu-Ofori A., Oduro G. Rapid, Low-Complexity, Simultaneous Bacterial Group Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing Performed Directly on Positive Blood Culture Bottles Using Chromogenic Agar. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2022; 107 (6): 1302-1307.

14. Aydin A., Ahmed K., Zaman I. Recurrent urinary tract infections in women. *Int. Urogynecol. J.* 2015; 26 (6): 795-804.

15. Kodner C.M., Gupton T. Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and management. *Am. Fam. Physician.* 2010; 82 (6): 638-643.

16. Stefaniuk E.M. The Usefulness of Chromogenic Media for Qualitative and Semi-Quantitative Diagnostic of Urinary Tract Infections. *Pol. J. Microbiol.* 2018; 67 (2): 213-218.

17. Foroogh N., Rezvan M., Ahmad K., Mahmood S. Structural and functional characterization of the FimH adhesin of uropathogenic *Escherichia coli* and its novel applications. *Microb. Pathog.* 2021; 161: 105288.

18. Gupta K., Grigoryan L., Trautner B. Urinary Tract Infection. *Ann. Intern. Med.* 2017; 167 (7): 2017 Oct 3;167 (7): ITC49-ITC64.

19. Sharmin S., Alamgir F., Begum F. Use of Chromogenic Agar Media for Identification of Uropathogen. *Bangladesh J. Med. Microbiol.* 2010; 4 (1): 18-23.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Palagin I.S., Suhorukova M.V., Dehnic A.V. 'Antibiotikorezistentnost' vzbuditelej vnebol'nichnyh infekcij mochevyh putej v Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija «DARMIS-2018». *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2019; 21 (2): 134 -146.

2. Shipicyna E.V., Husnutdinova T.A., Savicheva A.M. Infekcii mochevyvodjashhijh putej v akusherstve i ginekologii. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* 2015; 6: 91-104.

3. Prasad M., Shetty S.K., Nair B.G. A novel and improved selective media for the isolation and enumeration of *Klebsiella* species. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2022; 106 (24): 8273-8284.

4. Shah K.J., Cherabuddi K., Shultz J., Borgert S., Ramphal R., Klinker K.P. Ampicillin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus* spp (VRE): a single-center university hospital experience. *Int. J. Antimicrob Agents.* 2018; 51 (1): 57-61.

5. Akter L., Haque R., Salam M.A. Comparative evaluation of chromogenic agar medium and conventional culture system for isolation and presumptive identification of uropathogens. *J. Med. Sci.* 2014; 30 (5): 1033-1041.

6. Skulnick M., Mitchell B., Mazzulli T. Cost Effectiveness of BBL™ CHROMagar™ Orientation Medium for Routine Urine Cultures. *American Society for Microbiology.* 2004; 6: 323-329.

7. Dickson K., Zhou J., Lehmann C. Lower. Lower Urinary Tract Inflammation and Infection: Key Microbiological and Immunological Aspects. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (2): 315.

8. Mulet B.J.V., Salvador G.C., Tormo P.N. Novel Chromogenic Medium CHROMagar™ Candida Plus for Detection of *Candida auris* and Other *Candida* Species from Surveillance and Environmental Samples: A Multicenter Study. *J. Fungi.* (Basel). 2022; 8 (3): 281.

9. Smit C.C.H., Lambert M., Rogers K. One Health Determinants of *Escherichia coli* Antimicrobial Resistance in Humans in the Community: An Umbrella Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 17204.

10. Patel R. MALDI-TOF MS for the diagnosis of infectious diseases. *Clin. Chem.* 2015; 61 (1): 100-111.

11. Desai D.J., Gilbert B., McBride C.A. Paediatric urinary tract infections: Diagnosis and treatment. *Aust. Fam. Physician.* 2016; 45 (8): 558-563.

12. Perry J.D. A Decade of Development of Chromogenic Culture Media for Clinical Microbiology in an Era of Molecular Diagnostics. *Clin. Microbiol. Rev.* 2017; 30 (2): 449-479.

13. Robberts F.J.L., Owusu-Ofori A., Oduro G. Rapid, Low-Complexity, Simultaneous Bacterial Group Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing Performed Directly on Positive Blood Culture Bottles Using Chromogenic Agar. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2022; 107 (6): 1302-1307.

14. Aydin A., Ahmed K., Zaman I. Recurrent urinary tract infections in women. *Int. Urogynecol. J.* 2015; 26 (6): 795-804.

15. Kodner C.M., Gupton T. Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and management. *Am. Fam. Physician.* 2010; 82 (6): 638-643.

16. Stefaniuk E.M. The Usefulness of Chromogenic Media for Qualitative and Semi-Quantitative Diagnostic of Urinary Tract Infections. *Pol. J. Microbiol.* 2018; 67 (2): 213-218.

17. Foroogh N., Rezvan M., Ahmad K., Mahmood S. Structural and functional characterization of the FimH adhesin of uropathogenic *Escherichia coli* and its novel applications. *Microb. Pathog.* 2021; 161: 105288.

18. Gupta K., Grigoryan L., Trautner B. Urinary Tract Infection. *Ann. Intern. Med.* 2017; 167 (7): 2017 Oct 3;167 (7): ITC49-ITC64.

19. Sharmin S., Alamgir F., Begum F. Use of Chromogenic Agar Media for Identification of Uropathogen. *Bangladesh J. Med. Microbiol.* 2010; 4 (1): 18-23.

Поступила 27.08.2024

Направлена на доработку 21.09.2024

Принята 14.11.2024

Опубликована online 30.06.2025

A. V. Lavrinenko^{1*}, S. I. Kolesnichenko¹

EVALUATION OF CHROMAGAR™ ORIENTATION CHROMOGENIC MEDIUM FOR ISOLATION AND DIFFERENTIATION OF PATHOGENIC URINARY TRACT MICROORGANISMS

¹Scientific Research Laboratory of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Alyona Vladimirovna Lavrinenko** – Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: lavrinenko@qmu.kz

Aim. To evaluate CHROMagar™ Orientation Chromogenic Medium for isolation and differentiation of pathogenic urinary tract microorganisms.

Materials and methods. A prospective study was conducted, which included 147 consecutive urine samples from patients with clinically suspected UTIs of Karaganda city (Republic of Kazakhstan) in 2019. The presumptive microorganisms' identification was carried out at CHROMagar™ Orientation in accordance with morphology, colony color on the characteristics recommended by the manufacturer. The final identification of isolates to species was performed by matrix-associated laser desorption/ionization – time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) using the Microflex LT system and the MALDI Biotyper Compass v.4.1.80 software (Bruker Daltonics, Germany). The recommended values of Score ≥ 2.0 were used as a criterion for reliable species identification.

Results and discussion. 55 (37.4%) of 147 urine cultures gave a positive growth of bacteria, 86 (58.5%) did not give a growth, 6 samples were regarded as contaminated material. Comparative results of using CHROMagar™ Orientation for identification of the claimed microorganisms reached 100% sensitivity and specificity compared to mass-spectrometry. Excellent species identification was for *E. coli* – colonies were stained in dark pink, but there are some limitations for the rest microorganisms – *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, respectively, in such cases, further species identification with additional tests is necessary.

Conclusions. The results of the study showed that the chromogenic environment of CHROMagar™ Orientation can be used to isolate and differentiate urinary tract microorganisms. This is a reliable identification of relevant uropathogens, cultures differentiation, saving time and research costs.

Key words: urinary tract infections; chromogenic media; uropathogens; microbiological diagnostics

A. B. Лавриненко^{1*}, С. И. Колесниченко¹

ЗЕР ШЫҒАРУ ЖОЛДАРЫНЫҢ ПАТОГЕНДЕРІН ОҚШАУЛАП АЛУ ЖӘНЕ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯЛАУ ҮШІН CHROMAGAR™ ХРОМОГЕНДІК ОРТАСЫНЫҢ БАҒЫТЫН БАҒАЛАУ

¹«Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ ғылыми-зерттеу зертханасы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Алена Владимировна Лавриненко** – Қарағанды медицина университеті; 100008, Қазақстан, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: lavrinenko@qmu.kz

Зерттеудің мақсаты. CHROMagar™ Orientation хромогендік ортасының зәр шығару жолдарының патогендерін оқшаулау және дифференциациялау бағытын бағалау.

Материалдар және әдістер. 2019 жылы Қарағандыда (Қазақстан) ЖЖИ клиникалық күдігі бар пациенттерден алынған зәрдің 147 үлгісі бойынша перспективалық зерттеу жүргізілді. Болжалды микроорганизмдерді анықтау хромогенді бағыттау бойынша морфологиясына, колониялардың түсіне және өндіруші ұсынған сипаттамаларға сәйкес жүргізілді. Түріне сәйкес изоляттарды түпкілікті анықтау Microflex LT жүйесін және MALDI Biotyper Compass

v.4.1.80 (Bruker Daltonics, Германия) бағдарламалық құралын пайдалана отырып, лазерлік десорбциялық-иондалу-ұшу уақыты масс-спектрометриясы (MALDI-TOF MS) арқылы жүргізілді. Ұсынылған $\geq 2,0$ балл мәндері түрлерді сенімді сәйкестендіру критерийі ретінде пайдаланылды.

Нәтижелер және талқылау. 147 зәр үлгілерінде 55-і (37,4%) бактериялардың өсуіне оң нәтиже көрсетті, 86-сы (58,5%) өспеді, 6 үлгі ластанған материал ретінде қарастырылды. Мәлімделген микроорганизмдерді анықтау үшін CHROMagar™ Orientation қолданудың салыстырмалы нәтижелері масс-спектрометриямен салыстырғанда сезімталдық пен ерекшеліктің 100%-ға жеткенін көрсетті. *E. coli* үшін өте жақсы түрлік идентификациясын көрсетті – колониялар қою қызғылт түске боялады, бірақ қалған микроорганизмдер үшін кейбір шектеулер бар - сәйкесінше *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, мұндай жағдайларда қосымша сынақтармен қосымша түр идентификациясы қажет болады.

Қорытынды. Зерттеу нәтижелері CHROMagar™ Orientation хромогендік бағдарлау ортасын зәр шығару жолдарының микроорганизмдерін оқшаулау және дифференциациялау үшін пайдалануға болатынын көрсетті. Бұл тиісті уропатогендерді сенімді идентификациялауды, дифференциациялауды, уақыт пен зерттеу шығындарын үнемдеуді қамтамасыз етеді.

Кілт сөздер: зәр шығару жолдарының инфекциясы; хромогендік орта; уропатогендер; микробиологиялық диагностика

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ ДУАЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ В УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ГИГИЕНА ТРУДА»

¹Школа общественного здоровья НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Светлана Ивановна Рогова** – Школа общественного здоровья НАО «Карагандинский медицинский университет», 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: S.Rogova@qmu.kz

Цель. Оценка эффективности внедрения элементов дуального обучения у студентов специальности «Общественное здравоохранение» при освоении дисциплины «Гигиена труда» путем изучения и анализа степени удовлетворенности студентов изменениями в образовательном процессе.

Материалы и методы. Проведено сплошное поперечное исследование среди студентов 3 и 4 курсов специальности «Общественное здравоохранение».

Изучение удовлетворенности студентов дуальным обучением при прохождении дисциплины «Гигиена труда» включало два этапа. Первый этап – анонимный онлайн-опрос с использованием специально разработанной анкеты. На втором этапе проводилось собеседование со студентами в офлайн формате, при котором уточнялось отношение к дуальному обучению.

Результаты и обсуждение. Результаты анкетирования по удовлетворенности отработкой практических навыков по гигиене труда на базе научно-исследовательской санитарно-гигиенической лаборатории распределились следующим образом: 86,5% респондентов полностью удовлетворены отработкой практических навыков, 10,8% опрошенных отметили частичную удовлетворенность отработкой практических навыков, так как хотели бы оттачивать свои практические навыки непосредственно в производственных условиях, полностью не удовлетворены отработкой практических навыков на базе научно-исследовательской санитарно-гигиенической лаборатории 2,7% студентов, не объясняя весомой причины данного ответа.

Социально-психологическим климатом при изучении теоретических вопросов гигиены труда и на практической базе удовлетворены 92% студентов. При этом, в ходе собеседования студенты отмечали недостаток выделенного объема часов по дисциплине для детальной проработки вопросов с преподавателем и наставником.

Выводы. Внедрение элементов дуального обучения положительно повлияло на степень удовлетворенности студентов, прежде всего, возможностью закрепления теоретических знаний и практических навыков на рабочем месте. Большинство опрошенных студентов полностью удовлетворены социально-психологическим климатом и организацией дуального обучения, считают его более эффективным по сравнению с традиционными формами.

Ключевые слова: образовательный процесс; образовательные технологии; практико-ориентированное обучение; дуальное обучение

ВВЕДЕНИЕ

Будущий выпускник медицинского вуза должен не только обладать суммой необходимых теоретических знаний и практических навыков, но и уметь быстро адаптироваться к новому коллективу и к различным профессиональным ситуациям. Повышение качества подготовки специалистов, степени их конкурентоспособности и соответствия запросам рынка труда требуют постоянного поиска продуктивных решений в совершенствовании высшего образования, разработке многовариантных образовательных технологий [1].

Современные тенденции реформирования процесса обучения в вузах направлены на сокращение количества контактных часов на преподавание дисциплин с одновременным увеличением объема часов самостоятельной подготовки обучающихся. В то же время компетентностный подход к профессиональному обучению

предполагает смещение акцента на практико-ориентированное обучение. В этой связи, одной из перспективных и одновременно стратегически важных технологий организации образовательного процесса является внедрение дуальной системы обучения [2, 3].

В Приказе Министра образования и науки Республики Казахстан «Об утверждении «Правил организации дуального обучения» дуальное обучение трактуется как форма подготовки кадров, сочетающей обучение в организации образования с обязательными периодами производственного обучения и профессиональной практики на предприятии (в организации) с предоставлением рабочих мест и компенсационной выплатой обучающимся, при равной ответственности предприятия (организации), учебного заведения и обучающегося [4].

Особенностью системы дуального образования является ранняя и постепенная профессиональная

адаптация студента с минимальным эмоционально-психологическим дискомфортом, вхождение его в трудовой режим в реальных производственных условиях [5].

В процессе дуального обучения студент приобретает навыки взаимодействия с коллегами на рабочем месте, где формируются социальная компетентность, ответственность за общий результат. Стоит отметить, что по успешности прохождения студентами дуального обучения можно оценить степень предшествующего теоретического обучения [6].

Цель работы – оценка эффективности внедрения элементов дуального обучения у студентов специальности «Общественное здравоохранение» при освоении дисциплины «Гигиена труда» путем изучения и анализа степени удовлетворенности студентов изменениями в образовательном процессе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одной из целей высшего образования является обеспечение удовлетворенности результатами обучения так называемых «потребителей», основными из которых являются сами обучающиеся. Оценка удовлетворенности студентов может служить одним из критериев качества обучения. Так, в процессе аккредитации образовательных организаций экспертные комиссии обязательно обращают внимание на удовлетворенность обучающихся качеством образовательной деятельности вуза [7].

В этой связи для изучения степени удовлетворенности студентов учебным процессом по дисциплине «Гигиена труда» с учетом внедрения элементов дуального обучения проведено сплошное поперечное исследование среди студентов 3 курса сокращенной формы обучения и 4 курса полной формы обучения специальности «Общественное здравоохранение». Всего в исследовании приняли участие 37 студентов.

Базой прохождения дуального обучения являлись Школа общественного здоровья и научно-исследовательская санитарно-гигиеническая лаборатория Института общественного здравоохранения и профессионального здоровья НАО «Медицинский университет Караганды».

Изучение удовлетворенности студентов дуальным обучением при прохождении дисциплины «Гигиена труда» включало в себя два этапа. Первый этап – анонимный онлайн-опрос с использованием специально разработанной анкеты. На втором этапе проводилось собеседование со студентами в офлайн формате, при котором уточнялось отношение к дуальному обучению.

В процессе анкетирования и собеседования студентам необходимо было выразить свое отношение к дуальному обучению по четырем основным аспектам: 1) удовлетворенность организацией дуального обучения; 2) удовлетворенность закреплением и углублением теоретических знаний; 3) удовлетворенность отработкой практических навыков; 4) удовлетворенность социально-психологическим климатом в коллективе на производственной базе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В образовательный процесс студентов специальности «Общественное здравоохранение» при изучении профильных дисциплин было внедрено дуальное обучение, которое предполагает самостоятельную работу студентов с преподавателем на производственных базах под руководством наставников из числа высококвалифицированных специалистов практического здравоохранения.

В НАО «Медицинский университет Караганды» в рамках Академической политики разработано «Положение о дуальном обучении», в котором определены цель, задачи и правила организации учебного процесса с внедрением дуального обучения.

Практическое обучение студентов организуется на производственных базах университета или в территориальных органах здравоохранения, с которыми подписаны меморандумы о сотрудничестве и стратегическом партнерстве, компенсационные выплаты обучающимся не предусмотрены. Поэтому можно говорить о внедрении *элементов* дуального обучения в образовательный процесс.

Перевод студентов на дуальную систему обучения производится только с 3 курса, так как к этому времени студенты полностью осваивают цикл общеобразовательных дисциплин, приобретают основные базовые знания по специальности и приступают к изучению профилирующих дисциплин, формирующих необходимые профессиональные знания, умения и навыки. В этих условиях дуальная система наиболее эффективна в проверке результатов предшествующего теоретического обучения, закреплению полученных знаний, формированию профессиональных компетентностей будущих специалистов [8].

Специфической особенностью подготовки специалистов сферы общественного здоровья и профилактической медицины является разнообразие направлений (организация здравоохранения, эпидемиология, различные разделы гигиены, валеология и др.) и функций (санитарно-эпидемиологическая экспертиза, надзор, контроль и др.). Каждое направление подготовки и каждый вид деятельности требует выбора адекватных условий и средств обучения для формирования коммуникативных, организационно-управленческих, контрольно-надзорных и других профессиональных компетенций.

Профессиональная подготовка студентов специальности «Общественное здравоохранение» по профильным гигиеническим дисциплинам на производственных базах должна способствовать формированию профессионального мышления, умения оценивать реальную гигиеническую ситуацию и навыков принятия квалифицированного решения по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Одной из важнейших сфер профилактической медицины является гигиена труда, которая изучает влияние производственных факторов на здоровье человека и разрабатывает научно обоснованные практические меры по снижению неблагоприятного воздействия трудового процесса на здоровье работающих, повышению их работоспособности [9].

Дисциплина «Гигиена труда» предусмотрена образовательной программой бакалавриата «Общественное здравоохранение» на 4 курсе, для студентов сокращенной формы обучения – на 3 курсе. Образовательной целью дисциплины «Гигиена труда» является формирование у обучающихся знаний правовых основ деятельности специалистов государственной санитарно-эпидемиологической службы в области гигиены труда, правил организации и навыков проведения текущего санитарного надзора за производственными объектами.

Внедрение дуального обучения при изучении дисциплины «Гигиена труда» предусматривает принципиальное изменение организации учебного процесса, при котором в рамках аудиторных занятий студент должен овладеть теоретическими основами профессиональной деятельности, а практическую подготовку получить непосредственно на рабочем месте. Смысл такого обучения заключается в максимальном уменьшении разрыва между теоретической и практической составляющими учебного процесса путем усиления прикладного аспекта профессиональной подготовки.

Исходя из этого, нами была предпринята попытка использования результатов оценки удовлетворенности студентов дуальному обучению, как показателя эффективности его внедрения.

Результаты анкетирования показали, что 78% респондентов считают дуальное обучение более эффективным по сравнению с традиционными формами обучения, объясняя свой ответ возможностью применения полученных теоретических знаний на практике.

Относительно места прохождения практической части обучения 65% опрошенных студентов отметили, что полностью удовлетворены организацией его на базе научно-исследовательской санитарно-гигиенической лаборатории Института общественного здравоохранения и профессионального здоровья НАО «МУК». Частичный уровень удовлетворенности отмечен у 35% респондентов, которые считают более эффективным способом закрепление практических навыков в реальных условиях производственной среды на промышленных объектах.

Полностью удовлетворены закреплением и углублением теоретических знаний посредством дуального обучения при изучении дисциплины «Гигиена труда» 76% респондентов. У 24% опрошенных ожидания от дуального обучения относительно повышения качества преподавания реализованы не в полной мере, что связано, по их мнению, с завышенными требованиями к процессу и результатам обучения.

Результаты анкетирования по удовлетворенности отработкой практических навыков по гигиене труда на базе научно-исследовательской санитарно-гигиенической лаборатории распределились следующим образом: 86,5% респондентов полностью удовлетворены отработкой практических навыков, 10,8% опрошенных отметили частичную удовлетворенность отработкой практических навыков, так как хотели бы оттачивать свои практические навыки непосредственно в производственных условиях, полностью не удовлетворены

отработкой практических навыков на базе научно-исследовательской санитарно-гигиенической лаборатории 2,7% студентов, не объясняя весомой причины данного ответа.

Социально-психологическим климатом при изучении теоретических вопросов гигиены труда и на практической базе удовлетворены 92% студентов. При этом, в ходе собеседования студенты отмечали недостаток выделенного объема часов по дисциплине для детальной проработки вопросов с преподавателем и наставником.

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ обратной связи со студентами показал, что внедрение элементов дуального обучения положительно повлияло на степень удовлетворенности студентов, прежде всего, возможностью закрепления теоретических знаний и практических навыков на рабочем месте. Большинство опрошенных студентов полностью удовлетворены социально-психологическим климатом и организацией дуального обучения, считают его более эффективным по сравнению с традиционными формами.

Регулярный анализ обратной связи со студентами позволит оперативно отслеживать степень и динамику удовлетворенности качеством обучения и принимать соответствующие управленческие решения. Результаты оценки показателей степени удовлетворенности студентов обучением в вузе, апробированные в НАО МУК, могут рассматриваться в качестве информационного материала для разработки мероприятий по повышению эффективности управления образовательным процессом.

Вклад авторов:

М. Г. Калишев, С. И. Рогова – концепция и дизайн исследования

С. И. Рогова, Ж. Ж. Жарылкасын, Д. С. Абитаев, А. Ж. Жиенбекова – сбор и обработка материала, написание текста.

М. Г. Калишев, С. И. Рогова, Ж. Ж. Жарылкасын – редактирование.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шамуратова Г.Ю. Синергетический подход как форма многовариантности в образовательном процессе. *Молодой ученый*. 2017; 22 (156): 203-205.
2. Мубаракوف А.М. *Обучение в рамках дуальной системы обучения*. http://www.rusnauka.com/40_OINBG_2014/Pedagogica/5_183404.doc.htm
3. Растегаева Д.А. Особенности дуального образования в системе подготовки бакалавров. *Мир науки, культуры, образования*. 2018; 1 (68): 97-99.
4. *Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан от 21 января 2016 года № 50 «Об утверждении Правил организации дуального обучения»*. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1600013422>

5. Яров Д.В. Дуальная система подготовки компетентных, востребованных рынком труда выпускников образовательных организаций СПО. <https://nsportal.ru/npo-spo/obrazovanie-i-pedagogika/library/2020/01/12/dualnaya-model-obucheniya>

6. Решетников Д.Л. Организация системы дуального обучения в сфере образования: региональный аспект. Тольятти; 2017: 34.

7. Образцов И.В. Удовлетворенность студентов качеством обучения в вузе: социологический анализ на примере МГЛУ. *Вестник МГЛУ*. 2017; 2 (786): 221-241.

8. Аканов А.А. Дуальная форма медицинского образования как продукт социального партнерства. *Вестник КазНМУ*. 2013; 4: 38-42.

9. Измеров Н.Ф., Кириллов В.Ф. *Гигиена труда*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016: 480.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Shamuratova G.Ju. Sinergeticheskij podhod kak forma mnogovariantnosti v obrazovatel'nom processe. *Molodoj uchenyj*. 2017; 22 (156): 203-205.

2. Mubarakov A.M. *Obuchenie v ramkah dual'noj sistemy obucheniya*. http://www.rusnauka.com/40_OIN-BG_2014/Pedagogica/5_183404.doc.htm

3. Rastegaeva D.A. Osobennosti dual'nogo obrazo-

vanija v sisteme podgotovki bakalavrov. *Mir nauki, kul'tury, obrazovanija*. 2018; 1 (68): 97-99.

4. *Prikaz Ministra obrazovanija i nauki Respubliki Kazahstan ot 21 janvarja 2016 goda № 50 «Ob utverzhdenii Pravil organizacii dual'nogo obucheniya»*. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1600013422>

5. Jarov D.V. *Dual'naja sistema podgotovki kompetentnyh, vostrebovannyh rynkom truda vypusknikov obrazovatel'nyh organizacij SPO*. <https://nsportal.ru/npo-spo/obrazovanie-i-pedagogika/library/2020/01/12/dualnaya-model-obucheniya>

6. Reshetnikov D.L. *Organizacija sistemy dual'nogo obucheniya v sfere obrazovanija: regional'nyj aspekt*. Tol'jatti; 2017: 34.

7. Образцов И.В. Удовлетворенность студентов качеством обучения в вузе: социологический анализ на примере МГЛУ. *Вестник МГЛУ*. 2017; 2 (786): 221-241.

8. Akanov A.A. Dual'naja forma medicinskogo obrazovanija kak produkt social'nogo partnerstva. *Vestnik KazN-MU*. 2013; 4: 38-42.

9. Измеров Н.Ф., Кириллов В.Ф. *Гигиена труда*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016: 480.

Поступила 18.04.2024

Направлена на доработку 21.05.2024

Принята 28.06.2024

Опубликована online 30.06.2025

M. G. Kalishev¹, S. I. Rogova¹, Zh. Zh. Zharylkasyn¹, D. S. Abitaev¹, A. Zh. Zhienbekova¹

EXPERIENCE OF INTRODUCING ELEMENTS OF DUAL TRAINING INTO THE EDUCATIONAL PROCESS IN THE DISCIPLINE «OCCUPATIONAL HYGIENE»

¹School of Public Health of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Svetlana Ivanovna Rogova** – School of Public Health of Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: S.Rogova@qmu.kz

Aim. Evaluation of the effectiveness of the introduction of elements of dual education among students of the specialty «Public Health» when mastering the discipline «Occupational Hygiene» by studying and analyzing the degree of student satisfaction with changes in the educational process.

Materials and methods. The continuous cross-sectional study was conducted among 3rd and 4th year students of the specialty «Public Health».

The study of students' satisfaction with dual education during the course of the discipline «Occupational Hygiene» included two stages. The first stage is an anonymous online survey using a specially designed questionnaire. At the second stage, an interview was conducted with students in an offline format, which clarified the attitude towards dual education.

Results and discussion. The results of the survey on satisfaction with the development of practical skills in occupational hygiene at the scientific research sanitary and hygienic laboratory were distributed as follows: 86.5% of respondents were completely satisfied with the development of practical skills, 10.8% of respondents noted partial satisfaction with the development of practical skills, as they would like to hone their practical skills directly in the workplace, 2.7% of students are completely dissatisfied with the development of practical skills on the basis of the scientific research sanitary and hygienic laboratory, without explaining the weighty reason for this answer.

92% of students are satisfied with the socio-psychological climate when studying theoretical issues of occupational health and on a practical basis. At the same time, during the interview, students noted the lack of allocated hours in the discipline for detailed study of questions with a teacher and mentor.

Conclusions. The introduction of dual learning elements has had a positive impact on the degree of student

satisfaction, primarily with the opportunity to consolidate theoretical knowledge and practical skills in the workplace. The majority of the students surveyed are completely satisfied with the socio-psychological climate and the organization of dual education, and consider it more effective than traditional forms.

Key words: educational process; educational technologies; practice-oriented learning; dual education

М. Г. Қалишев¹, С. И. Рогова¹, Ж. Ж. Жарылқасын¹, Д. С. Әбітаев¹, А. Ж. Жиенбекова¹

«ЕҢБЕК ГИГИЕНАСЫ» ПӘНІ БОЙЫНША ОҚУ ПРОЦЕСІНЕ ДУАЛЬДЫ ОҚЫТУ ЭЛЕМЕНТТЕРІН ЕНГІЗУ ТӘЖІРИБЕСІ

¹«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ Қоғамдық денсаулық мектебі (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Светлана Ивановна Рогова** – «Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ Қоғамдық денсаулық мектебі; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: S.Rogova@qmu.kz

Зерттеудің мақсаты. Студенттердің білім беру процесіндегі өзгерістерге қанағаттану дәрежесін зерделеу және талдау арқылы «Еңбек гигиенасы» пәнін игеру кезінде «Қоғамдық денсаулық сақтау» мамандығының студенттерінде дуальды оқыту элементтерін енгізудің тиімділігін бағалау.

Материалдар және әдістер. «Қоғамдық денсаулық сақтау» мамандығының 3 және 4 курс студенттері арасында үздіксіз көлденең зерттеу жүргізілді.

«Еңбек гигиенасы» пәнінен өту кезінде студенттердің дуальды оқытуға қанағаттануын зерттеу екі кезеңнен тұрды. Бірінші кезең-арнайы жасалған сауалнаманы қолдана отырып, анонимді онлайн сауалнама. Екінші кезеңде студенттермен офлайн форматта сұхбат жүргізілді, онда дуальды оқытуға деген көзқарас нақтыланды.

Нәтижелер және талқылау. Ғылыми-зерттеу санитариялық-гигиеналық зертхана базасында еңбек гигиенасы бойынша практикалық дағдыларды пысықтауға қанағаттану бойынша сауалнама нәтижелері былайша бөлінді: респонденттердің 86,5%-ы практикалық дағдыларды пысықтауға толық қанағаттанды, респонденттердің 10,8%-ы практикалық дағдыларды пысықтауға ішінара қанағаттанғандығын атап өтті, өйткені олар өздерінің практикалық дағдыларын тікелей өндірістік жағдайларда шыңдағысы келеді, студенттердің 2,7%-ы ғылыми-зерттеу санитарлық-гигиеналық зертханасының базасында практикалық дағдыларды пысықтауға толық қанағаттанбайды, бұл жауаптың маңызды себебін түсіндірмейді.

Әлеуметтік-психологиялық ахуал еңбек гигиенасының теориялық мәселелерін зерделеу кезінде және практикалық негізде студенттердің 92%-ы қанағаттандырылды. Бұл ретте, әңгімелесу барысында студенттер оқытушымен және тәлімгермен мәселелерді егжей-тегжейлі пысықтау үшін пән бойынша бөлінген сағат көлемінің жетіспеушілігін атап өтті.

Қорытындылар. Дуальды оқыту элементтерін енгізу студенттердің қанағаттану деңгейіне, ең алдымен, жұмыс орнында теориялық білім мен практикалық дағдыларды бекіту мүмкіндігіне оң әсер етті. Сауалнамаға қатысқан студенттердің көпшілігі әлеуметтік-психологиялық климатқа және дуальды оқытуды ұйымдастыруға толығымен қанағаттанады, оны дәстүрлі формалармен салыстырғанда тиімдірек деп санайды.

Кілт сөздер: білім беру процесі; білім беру технологиялары; тәжірибеге бағытталған оқыту; дуальды оқыту

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 616.24-008.87/094-07

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2025-115-2-163-170

М. М. Тусупбекова¹, Р. А. Бакенова², Л. М. Стабаева^{1*}

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА

¹Кафедра морфологии. НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Мангилик ел, 80; e-mail: international@bmc.mcupd.kz)

***Лейла Медеубаева Стабаева** – Кафедра морфологии, НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: Stabaeva@qmu.kz

Аспергиллез легких – инфекционное заболевание, вызываемое грибами рода *Aspergillus*, которое может поражать легочную ткань, обуславливая воспаление, некроз и утрату функции. Это заболевание становится все более актуальным в связи с увеличением числа пациентов с ослабленным иммунитетом, таких как больные с хроническими заболеваниями дыхательных путей. Заболевание может протекать в различных формах (острых, подострых, хронических, инвазивных), что затрудняет диагностику и требует индивидуализированного подхода к лечению. Необходимо проводить дифференциальную диагностику легочной формы аспергиллеза с туберкулезом, саркоидозом, пневмонией (деструктивными формами), опухолевыми процессами и их метастазами.

В статье приведен клинический случай диссеминированного легочного аспергиллеза у женщины, при котором возникла трудность клинической диагностики патологического процесса без морфологической верификации.

Представленный клинический случай демонстрирует, что патоморфолог должен проводить тщательную морфологическую верификацию гранулематозного процесса с оценкой клинико-лабораторных данных, результатов лучевой диагностики и дополнительных методов исследования, учитывая особенности гистологической картины при каждом гранулематозном заболевании. Дифференциальная диагностика гранулематозных образований дает возможность при гистологическом исследовании материала торакобиопсии исключить другие виды гранулематоза, в частности, при туберкулезе и саркоидозе. Своевременная морфологическая верификация клинического диагноза позволит выбрать адекватную тактику лечения и оценить прогноз заболевания. Аспергиллез утяжеляет течение основного патологического процесса в связи иммунодефицитным состоянием.

Аспергиллез легких представляет собой серьезную угрозу для здоровья, особенно среди пациентов с ослабленным иммунитетом. Раннее выявление и точная диагностика заболевания играют ключевую роль в его успешном лечении.

Ключевые слова: гранулематоз; гранулематозные болезни; аспергиллез; гистологическая диагностика; морфологическая верификация

ВВЕДЕНИЕ

Гранулематозные болезни легких – это гетерогенная группа заболеваний, обусловленных различными причинами. Эти заболевания клинически характеризуются разнообразием синдромов, разнообразными вариантами тканевых реакций, но преобладанием общего доминирующего гистологического признака, такого как формирование гранулемы, что и определяет клинико-морфологическую сущность болезни. Вопросы дифференциальной диагностики гранулематозных образований в легких остаются одной из важных проблем пульмонологии, и правильная интерпретация клинико-морфологических проявлений в дальнейшем определяет выбор тактики лечения и оценку прогноза. Проблемы дифференциальной диагностики гранулематозных болезней заключаются в однотипности клинических проявлений и отсутствии четко сформированных единых клинико-рентгенологических признаков, однозначно свидетельствующих в пользу конкретной

нозологической. Долгое время гранулематозные процессы протекают бессимптомно. Как правило, они обнаруживаются случайно, при профилактических осмотрах, рентгенологическом или КТ-исследовании грудного отдела, выполненных по другому поводу. В связи с этим дифференциальная диагностика гранулематозных болезней основана преимущественно на данных гистологического исследования [2, 3, 7, 9, 10].

Факторами риска гранулематозных образований легких могут быть инфекционные агенты, такие как бактериальные (неспецифической или специфической этиологии), различные вирусы, грибковые поражения, животные паразиты, а также как проявления других процессов (абсцессы, септическая эмболия), повреждений легкого при ревматоидных заболеваниях, обусловленных иммунопатологическим процессом. В группе неинфекционных агентов необходимо выделить такие факторы риска, как опухолевый процесс (первичная локализация или же метастазы опухоли), профес-

сиональные факторы (пневмокониозы), употребление ингаляционных наркотиков, опиатов, барбитуратов и другие, прием лекарственных различных препаратов (метотрексата, интерферона, иммунодепрессантов), а также инфаркт легкого или же амилоидоз. Пусковым фактором, как правило, являются иммунологические механизмы: повышенная активность иммунитета на воспалительный процесс, воздействие антигена, активация Т-лимфоцитов, макрофагов, эпителиоидных, гигантских, многоядерных клеток, как ответная тканевая реакция на повреждение. Важными морфологическими проявлениями гранулематоза являются два компонента. Первый – это формирование гранулемы, ведущего морфологического компонента в виде ответной продуктивной тканевой реакции на воспалительный процесс с формированием клеточного инфильтрата с участием клеток макрофагальной системы. Вторым компонентом служит внеклеточный матрикс гранулематоза, продуцируемый фибробластами, позволяющий отграничить и изолировать антиген; морфологическим субстратом служит развитие склероза или фиброза легкого, или же формирование капсулы в очаге повреждения. Основными принципами дифференциальной диагностики гранулематозных поражений легкого служат болезни, при которых имеет место формирование гранулем, схожесть клинических проявлений и однотипность интерпретации выявленных данных при рентгенологическом или КТ-исследовании грудного отдела легкого. К таким гранулематозным заболеваниям относятся туберкулез, саркоидоз, лимфоидная пневмония, грибковые поражения, висцеральная форма сифилиса, опухоли или метастазы в легкие, абсцессы легкого, пневмокониозы (силикоз, антракосиликоз узловатая форма), альвеолярный протеиноз, карциноматозный лимфангит и другие редкие формы гранулематоза [1, 2, 5, 7].

Как известно, при туберкулезе в 90-95% поражаются легкие, возбудителем является микобактерия туберкулеза. Как правило, заболевание развивается у клинически выздоровевших лиц от перенесенного первичного туберкулеза, сохранивших чувствительность к туберкулину. Характерными признаками служат наличие очагов отсева и незаживших фокусов, оставшиеся после первичной туберкулезной инфекции.

При саркоидозе легкие поражаются в 90% наблюдений. Заболевание долго протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при профосмотрах или обращении по другому поводу. Группу риска составляют лица, подвергающиеся в профессиональной деятельности интоксикации различными химическими реагентами, инфекционными агентами или взаимодействующие с аллергенами при нарушении иммунной защиты организма. Отмечено, что развитие саркоидоза легких нередко развивается у пациентов в связи с поражением патогенными микроорганизмами (туберкулез, хламидиоз, вирус Эпштейн-Барра).

При аспергиллезе бронхолегочная система поражается в 75% всех случаев грибковых поражений, возбудителем является грибы рода *Aspergillus*. Клинически заболевание долгое время протекает бессимптомно и обнаруживается случайно. Аспергиллез развивается

преимущественно у иммуноскомпрометированных лиц вследствие заболевания или на фоне иммуносупрессивной терапии, поражение легочным аспергиллезом отмечено у 20% реципиентов органов и тканей в послеоперационный период. В группу риска входят сотрудники библиотек и архивов, сельскохозяйственные рабочие мельниц, птицефабрик, пивоварен, фермеры, споры аспергилл в большом количестве могут содержаться в прядильном сырье, системах вентиляции и кондиционирования воздуха, сантехническом оборудовании, в воздухе, почве, воде, мицелий активно растет в условиях повышенной влажности. Споры аспергилл устойчивы к высушиванию и длительно сохраняются в частицах пыли. Распространению способствуют мухи, тараканы и другие насекомые. Дифференцировать легочную форму аспергиллеза необходимо с туберкулезом, саркоидозом, пневмониями (деструктивные формы), опухолевыми процессами и их метастазами. Диагностическое значение имеет проведение серологических реакций (иммуноферментный анализ, реакция связывания комплемента) с целью выявления антител к плесневым грибкам, микроскопическое исследование мокроты, промывных вод бронхов, где часто и обнаруживаются грибные гифы.

Аспергиллез легких поражает все отделы дыхательной системы, протекает в острой или хронической форме, характеризуется разнообразием клинических симптомов и наличием признаков аллергии. По механизму инфицирования выделяют экзогенный, эндогенный аспергиллез бронхолегочной системы. Следует отметить, что при полноценном клеточном иммунном ответе происходит уничтожение и фагоцитоз гифов грибов. Экзогенный легочный аспергиллез обычно развивается при вдыхании спор грибов, при выраженной иммуносупрессии, когда возможна активация сапрофитных аспергилл, обитающих на коже и слизистых оболочках, при этом происходит аутоинфицирование, и аспергиллы попадают в легкие [1, 8, 9, 11].

Выделяют следующие клинико-морфологические формы аспергиллеза: неинвазивный, инвазивный, аллергический и хронический аспергиллез [3, 4, 6, 10].

Неинвазивный легочный аспергиллез характеризуется наличием единичных или множественных аспергиллом в легких с относительно доброкачественным течением. Клинически в начале заболевание имеет бессимптомное течение, в таких случаях определить длительность инкубационного периода не представляется возможным. Заболевание обнаруживается случайно при прохождении профилактического рентгенологического обследования легких. Появление крови в мокроте свидетельствует о прорастании сосудов мицелием грибов и начале инвазивного процесса.

Инвазивный аспергиллез – изолированный некротический аспергиллез бронхов с развитием пневмонии, плеврита и хронической легочной диссеминации грибковой этиологии. При вдыхании большого количества патогенов развивается аспергиллезный трахеобронхит или интерстициальная пневмония. Клинически предшествует короткий инкубационный период от 1-3 ч до 3 сут. Появляется стойкое непрекращающееся ощу-

щение горечи во рту, першение в горле, повышение температуры до высоких цифр, сопровождающееся ломотой в костях, ознобом. Для аспергиллезной пневмонии характерна лихорадка неправильного типа. Температура повышается в утренние часы, снижается до нормальных или субфебрильных значений к вечеру. Заболевание протекает бурно. Кашель в начале болезни мучительный, носит приступообразный характер, позднее становится продуктивным, появляется одышка. Выражены симптомы общей интоксикации.

Аллергический аспергиллез чаще всего протекает в форме тяжелой гормональнозависимой бронхиальной астмы. Гиперчувствительность к грибковым аллергенам приводит к развитию аллергического бронхолегочного аспергиллеза в виде микогенной бронхиальной астмы и экзогенных аллергических альвеолитов. Характерен подъем уровня общего IgE. Клинически эта форма болезни проявляется частыми дневными и ночными приступами удушья, свистящими хрипами и тяжестью в груди, приступами сухого кашля. Больные аллергическим альвеолитом предъявляют жалобы на нарастающую одышку и отхождение небольшого количества слизистой мокроты. Острая форма альвеолита сопровождается признаками общего недомогания, артралгиями.

Хронический аспергиллез формируется при эндогенном инфицировании, и легочный аспергиллез принимает первично-хроническое течение. Характерен подъем уровня IgG. Клинические проявления отличаются от картины интерстициальной пневмонии и характеризуются вялой симптоматикой с длительным субфебрилитетом, незначительным болевым синдромом. Микоз часто развивается на фоне персистирующего туберкулеза, саркоидоза, хронической обструктивной болезни легких, другой легочной патологии, что меняет клиническую картину основного заболевания. Пациенты обычно отмечают усиление одышки и кашля, обнаруживают серо-зеленые комочки в мокроте [4, 5, 6].

Грибковое поражение легких часто выявляется у лиц с первичным иммунодефицитом, у больных СПИДом, сахарным диабетом, при онкологических заболеваниях и после трансплантации легких. Своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют добиться выздоровления у 25-50% больных респираторным аспергиллезом. Осложнения возникают при любой форме заболевания, их частота и тяжесть напрямую зависят от состояния иммунной системы и наличия фоновых патологий. Аспергиллез утяжеляет течение основного патологического процесса. Среди осложнений у больных с аспергилломами может развиваться кровохарканье. Острый инвазивный бронхолегочный аспергиллез при выраженном снижении иммунитета приводит к возникновению микогенного сепсиса с высокой летальностью. Хроническое течение осложняется сердечно-легочной недостаточностью и последующей инвалидизацией больного.

Цель работы – обоснование морфологической верификации клинического диагноза при диссеминированной форме аспергиллеза легкого, а также привле-

чение внимания врачей к разнообразию гранулематозных заболеваний на основании дифференциальной диагностики по характерным гистологическим проявлениям в каждом конкретном случае.

Приводим описание собственного клинического случая:

Приводим наблюдение морфологической верификации диссеминированного легочного аспергиллеза у женщины, 09.07.1985 года рождения. Из анамнеза известно, что в январе 2024 г. был зарегистрирован двухдневный эпизод повышения температуры тела до 39 °С, пациентка была пролечена антибактериальными препаратами, какими не помнит. Пациентка обследована на предмет туберкулеза и по онкопрограмме с проведением торакоскопической биопсии легких. Предварительно, выявленные изменения в ткани легких были расценены как туберкулома? Однако результаты исследований в отношении туберкулеза были с отрицательными результатами тестов.

При поступлении в клинику пациентка предъявляла жалобы на умеренные боли в правой половине грудной клетки в области послеоперационной раны после торакобиопсии. Респираторных жалоб не было. Наследственность не отягощена. Со слов пациентки рабочее место – в сыром помещении с наличием кондиционера. Среди перенесенных заболеваний – острые вирусные инфекции. Не момент осмотра пациентки не курила, проживала в доме с печным отоплением. При осмотре пациентки общее состояние было удовлетворительным, температура тела – 36,9 °С. Рост – 169 см, вес – 84 кг, индекс массы тела – 29,5. Носовое дыхание не нарушено. В легких везикулярное дыхание с некоторым ослаблением в правой аксиллярной зоне, SpO₂ – 98%.

Результаты инструментальных исследований: рентгенологически в легких выявлены признаки множественных образований, проведены компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (30.07.24 г.) – заключение: метастазы? опухоль?, патологический процесс не верифицирован. Результаты фиброгастродуоденоскопии (21.02.24 г.) – эритематозный гастрит. Результаты МРТ органов малого таза (26.02.24 г.) – кисты шейки матки, внутриматочная спираль. Результаты МРТ головного мозга (26.02.24 г.) – без патологии. Результаты КТ органов брюшной полости – хронический холецистит, диффузные изменения поджелудочной железы.

Проведено определение диффузионной способности легких со спирографией (29.07.2024 г.) (табл. 1).

Референсные значения (табл. 1): GLI2017&ECCS93. Заключение: Нарушение легочной вентиляции не выявлено ОФВ1 – 88%, при нормальных значениях отношения ОФВ1/ФЖЕЛ – 90%. Нарушение диффузионной способности легких выраженной степени (гемоглобин 129 г/л, DLco 59%). Альвеолярный объем снижен до 50% должного. Соотношение DLco/Va не снижено – 104% от должного.

Результаты лабораторных исследований: без существенных отклонений. IgG на аспергиллез (31.07.2024 г.) – положительный. Аспергиллез IgG (КП) – 1,53 (ре-

Наблюдения из практики

Таблица 1 – Результаты определения диффузионной способности легких со спирографией

Показатель	Абс.	%	Z-критерий	Показатель	Абс.	%	Z-критерий
FVC, л	3,55	97%	-0,3	DLCO, ммоль/мин/кПа	5,37	59%	-3,2
FEV1, л	2,66	88%	-1,0	DLCO PB ммоль/мин/кПа	4,58	50%	-3,9
FEV1/FVC	74,99	90%	-1,4	KCO, ммоль/мин/кПа/л	1,79	104%	0,1
MEF 75, л/с	5,20	86%	-0,6	VA, л	2,56	50%	
MEF 50, л/с	2,64	61%5	-1,5	Hb, ммоль/л	129		
MEF 25, л/с	0,77	41%	-1,6	DLCOc, ммоль/мин	4,58	50%	-3,9
MMEF, л/с	2,06	64%	-1,5	KCOc, ммоль/мин/кПа/л	1,79	104%	0,1
PEF, л/с	4,39	106%	0,51	VCвд, л	3,12	97%	-0,2

ференсные значения 0,00-0,99). Предшествующее заключение патоморфолога от (18.04.2024 г.) по материалам торакобиопсии легких: Морфологическая картина характерна для туберкулеза легкого.

Пациентка самостоятельно обратилась в другую клинику для уточнения патологии легких, где после оценки истории заболевания и данных дополнительных методов исследования был выставлен клинический диагноз: D86.2, основное заболевание: Саркоидоз, 2 степени? ДН – 0 (от 29.07.2024 г.). Пациентке было рекомендовано провести дополнительную консультацию по материалам торакобиопсии с привлечением независимого эксперта врача-патоморфолога по поводу интерпретации характера выявленных морфологических изменений в легких.

Проведен анализ клиничко-лабораторных данных и результатов КТ-исследования грудного отдела. Полученный материал торакобиопсии легкого фиксирован в нейтральном растворе формалина с последующей проводкой материала по общеизвестной методике для обработки гистологического материала. Использованы гистологические методики: окраска гематоксилином и эозином для обзорной оценки гистологической картины патологического процесса, проведена гистохимическая Шик-реакция с целью верификации структур аспергилл. Микроскопическое исследование гистологического материала с микрофотографированием проведено на микроскопе Leica Microsystems DM1000 при увеличении x100, x200, x400 и под иммерсионным маслом при 1000-кратном увеличении.

С целью оценки характера патологического процесса проведено дополнительное исследование, представленного материала торакобиопсии, где при обзорном микроскопическом исследовании отмечена пестрота гистологической картины в виде обширных зон некроза с причудливыми включениями различных форм и множественные некротические гранулемы без четких очертаний в перибронхиальных зонах. Местами они сливались, образуя обширные поля некроза с большим количеством фагоцитирующих макрофагов

с пенистой цитоплазмой с наличием лейкоцитов, лимфоцитов и эозинофилов. Встречались также некротические гранулемы по периферии которых отмечается лимфоидно-лейкоцитарная инфильтрация (рис. 1 а, б, в). В других зонах некроза выявлены хаотически расположенные структуры из тонких разветвленных нитеобразных мицелиев грибов, местами были сформированы полостные образования с наличием гифов в виде волокнистых удлиненных и ветвящихся нитей, переплетающихся между собой, разной толщины (рис. 1 г, д, е), такие же структуры были выявлены и в просветах бронхов.

Кроме того, в зонах некроза легочной ткани также визуализировались группы апоптотических телец, множественные фагоцитирующие макрофаги, септированные гифы аспергилл и их фрагменты вытянутых форм с мелко вакуолизированной цитоплазмой (рис. 2 а, б, в, г). При постановке гистохимической реакции выявлены фрагменты аспергилл в виде удлиненных структур ярко-розового цвета с вакуолизированной цитоплазмой, которые продемонстрировали положительную Шик-реакцию (рис. 2 е). Стенки бронхов были как крупного калибра (в стенке выявлен гиалиновый хрящ), так и средних генераций с диффузной лимфоидно-лейкоцитарной инфильтрацией. Отмечен некроз и десквамация покровного эпителия, в просвете бронхов выявлено вязкое содержимое с причудливыми фрагментами частиц гифов переплетающихся между собой вытянутых нитевидных форм, расположенных хаотично. В разных полях зрения визуализировались множественные бронхиолоспазмы с плоскоклеточной метаплазией эпителия гиперсекретирующего типа с выраженной фагоцитарной реакцией (рис. 2 д).

Выявлены очаги дистелектазов легкого, на значительном протяжении наблюдался субплевральный фиброз. При обзорном исследовании встречались единичные четко очерченные лимфоидноклеточные и гранулемы в стадии организации саркоидного типа.

На основании выявленных морфологических изменений, учитывая данные анамнеза, положительный

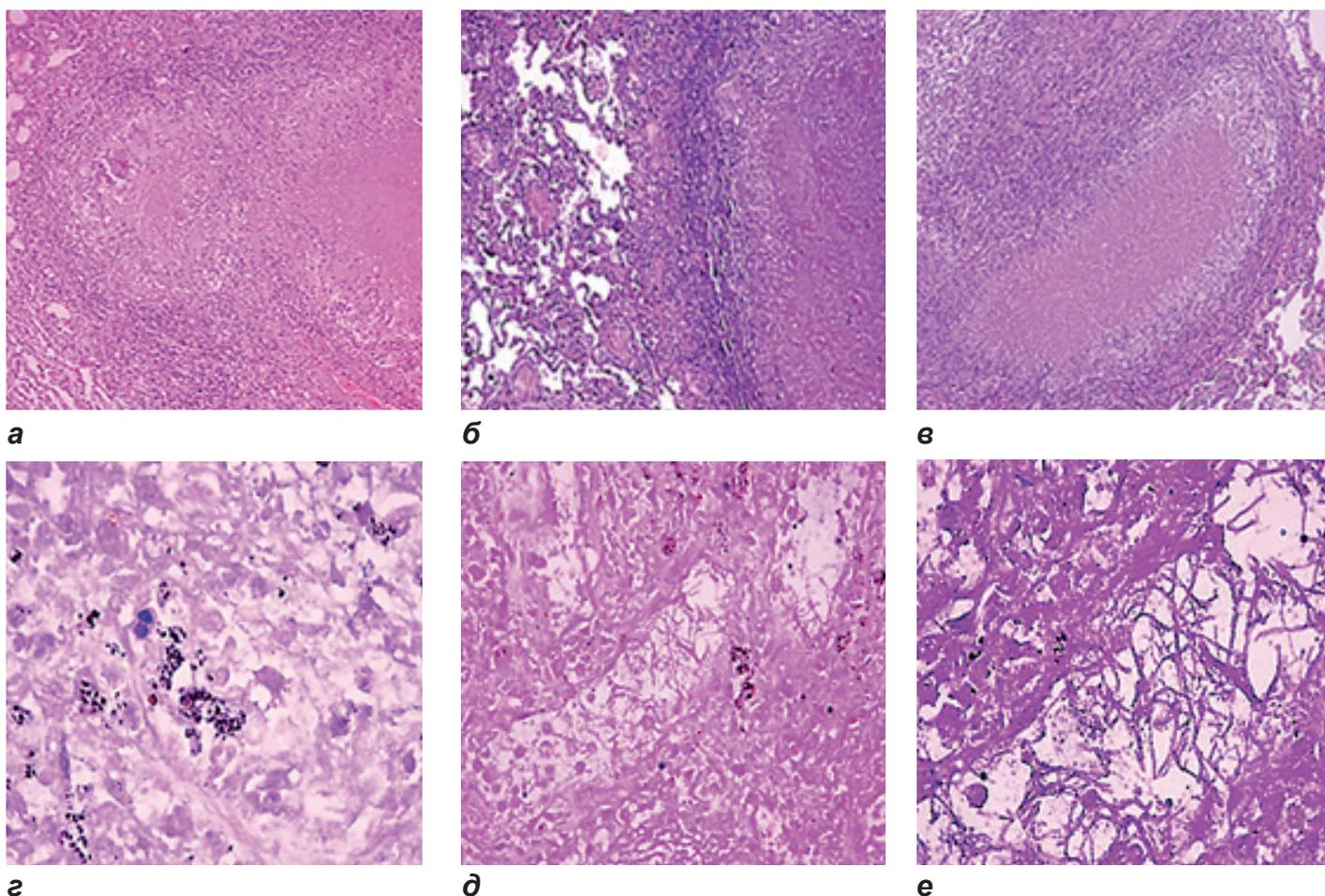


Рисунок 1 – Легкие: некротические гранулемы – аспергиллемы (а, б, в); зоны некроза, ветвящиеся гифы грибов (г, д, е). Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: а, б, в, д x 400; г, е x 1 000 (иммерсионное масло)

тест IgG на аспергиллез (КП) – 1,53, положительную Шик-реакцию, следует, что в данном случае обнаружился гранулематозный процесс при аспергиллезе с диссеминированным поражением легких в стадии формирования некротических гранул (аспергиллом), аспергиллезный бронхит с плоскоклеточной метаплазией эпителия с гиперсекрецией и выраженной фагоцитарной активностью, множественные бронхиолоспазмы, очаги лимфоидноклеточных и гиалинизированных гранул саркоидного типа.

ВЫВОДЫ

Представленный клинический случай демонстрирует трудность клинической диагностики патологического процесса в легких без проведения морфологической верификации.

Гистологическое исследование материала торакобиопсии легкого позволило выявить характерные структурные изменения для диссеминированного легочного аспергиллеза на фоне саркоидоза в стадии формирования лимфоидноклеточных и гиалинизированных гранул.

При оценке характера патологического процесса патоморфолог должен проводить тщательную дифференциальную диагностику выявленных структурных изменений, дать оценку особенностям самого грануле-

матозного процесса, при этом обязательно учитывать клинико-лабораторные данные, результаты бактериологического исследования и лучевой диагностики при каждом конкретном гранулематозном заболевании. Необходимо помнить о возможности развития сочетанной патологии и знать, что грибковые поражения часто являются проявлением осложнений других заболеваний в связи со снижением иммунных механизмов организма.

Таким образом, в случаях трудности клинической диагностики необходимо проведение по показаниям торакобиопсии легкого, что дает возможность проведения дифференциальной диагностики гранулематозных образований на основании морфологической верификации с целью исключения других видов гранулематоза, в частности, при аспергиллезе, туберкулезе или саркоидозе. Данное наблюдение показывает, что своевременная морфологическая верификация клинического диагноза позволила выбрать адекватную тактику лечения и оценить прогноз заболевания.

Аспергиллез легких представляет серьезную угрозу для здоровья, особенно среди пациентов с ослабленным иммунитетом, у которых происходит генерализация процесса и развитие осложнений вплоть до сепсиса. Ранняя диагностика заболевания играет ключевую роль в успешном лечении.

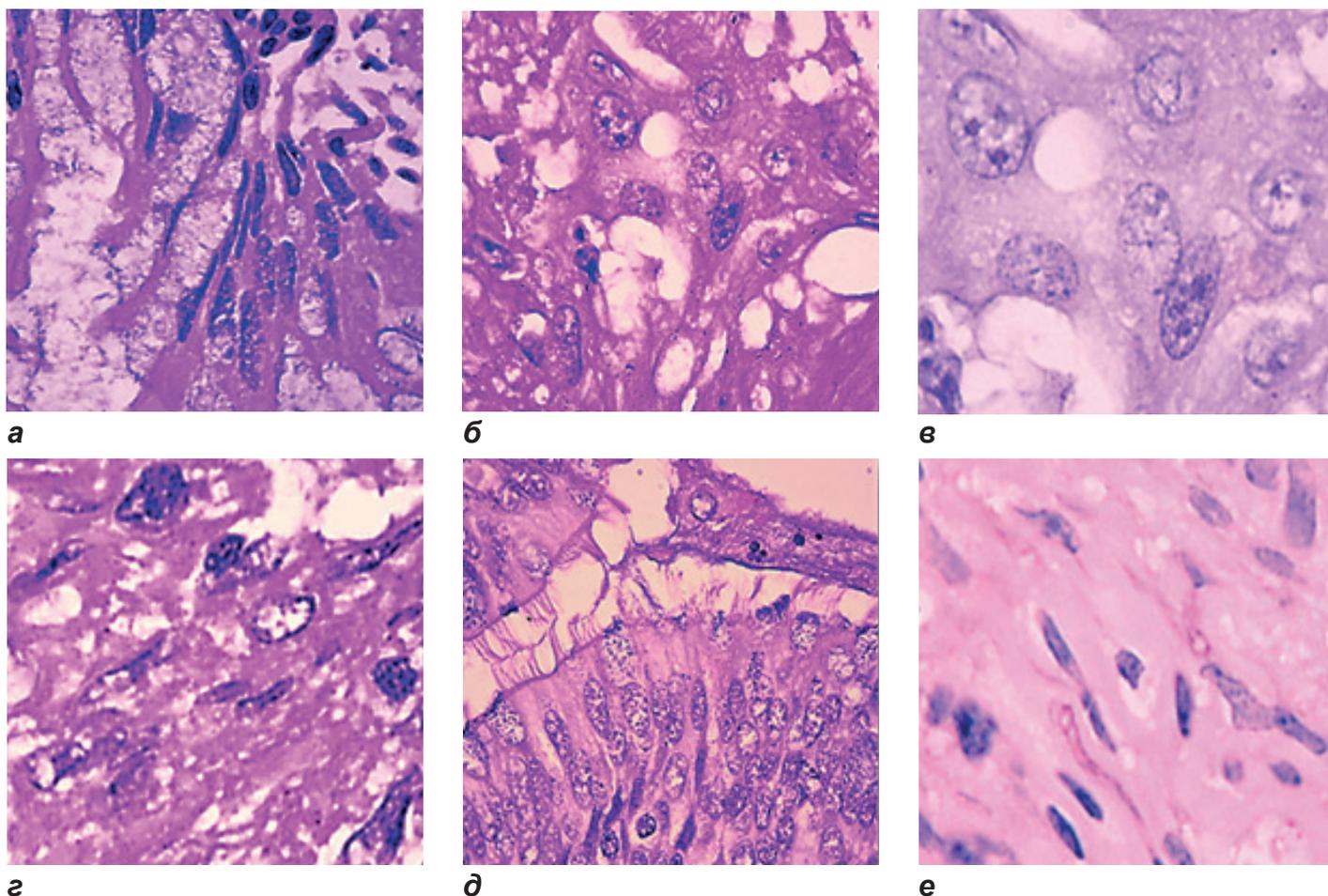


Рисунок 2 – Легкие: зоны скопления аспергилл (а, б, в, г, е); метаплазия, гиперсекреция эпителия бронха с фагоцитарной активностью (д). Окраска: гематоксилином и эозином (а-д). Ув.: а, б, в, г, д х 1000 (иммерсионное масло); е – Шик-реакция, ув.: х 400

Вклад авторов:

М. М. Тусупбекова, Р. А. Бакенова – концепция, дизайн исследования, сбор материала.

М. М. Тусупбекова – обработка материала, написание текста, редактирование.

Л. М. Стабаева – обработка материала, сбор литературы, редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврисюк В.К., Кривец В.А. Аспергиллез легких: клинические формы, диагностика, лечение. *Украинский пульмонологический журнал*. 2015; 4: 69-74.
2. Лискина И.В., Кузовкова С.Д. Аспергиллома. *Международный медицинский журнал*. 2011; 4: 41-48.
3. Denning D., Cadranel J., Beigelman C. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur. Respir. J.* 2016; 47: 45-68. <https://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015>
4. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C., Ader F., Chakrabarti A., Blot S., Ullmann A.J., Dimopoulos G. Diagnosis and treatment of chronic pulmonary aspergillosis: clinical guidelines of European Society for Clinical

Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. *Pulmonologiya*. 2016; 26 (6): 657-679. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-2-6-665-7679>

5. Gerardi T., Cartellà A., Mombelli M., Christe A., Ognà A. Aspergillus et poumon [Aspergillus and the lung]. *Rev. Med. Suisse*. 2024; 20 (895): 2126-2129. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2024.20.895.2126>

6. Gupta C., Das S., Dar S.A. Chronic pulmonary aspergillosis in patients with post-TB sequelae. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2024; 28 (12): 600-602. <https://doi.org/10.5588/ijtld.24.0163>

7. Jaggi T.K., Agarwal R., Tiew P.Y., Shah A., Lydon E.C., Hage C.A., Waterer G.W., Langelier C.R., Delhaes L., Chotirmall S.H. Fungal lung disease. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (5): 2400803. <https://doi.org/10.1183/13993003.00803-2024>

8. Jenks J.D., Salzer H.J.F., Hoenigl M. Improving the rates of Aspergillus detection: an update on current diagnostic strategies. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2019; 17 (1): 39-50. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1558054>

9. Matsumoto K., Goto M., Kamikokura Y., Takasawa K., Kobayashi N., Aoyama T., Murakami T., Kamikokura M., Ikechi Y., Kawahata T., Tanaka K., Takatori S., Fujishiro D., Okamoto K., Makino Y., Nishikawa Y., Takasawa A. Molec-

ular and ultrastructural morphological analyses of highly metamorphosed *Aspergillus fumigatus* on human formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Med. Mol. Morphol.* 2024; 57 (4): 326-332. <https://doi.org/10.1007/s00795-024-00402-2>

10. Costa-Pinto R, Bellomo R. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis - we should take an individualised approach with early treatment too. *Intensive Care Med.* 2024; 50 (12): 2231-2232. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07583-5>

11. Степанова А.А. Васильева Н.В. Аравийский Р.А. Борзова Ю.В. Электронно-микроскопическое изучение аспергиллеза легких человека на примере архивного биопсийного материала. *Проблемы медицинской микологии.* 2014; 16 (3): 70-79.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Gavrisjuk V.K., Krivec V.A. Aspergillez legkih: klinicheskie formy, diagnostika, lechenie. *Ukrainskij pul'monologicheskij zhurnal.* 2015; 4: 69-74.

2. Liskina I.V., Kuzovkova S.D. Aspergilloma. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal.* 2011; 4: 41-48.

3. Denning D., Cadranel J., Beigelman C. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur. Respir. J.* 2016; 47: 45-68. <https://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015>

4. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C., Ader F., Chakrabarti A., Blot S., Ullmann A.J., Dimopoulos G. Diagnosis and treatment of chronic pulmonary aspergillosis: clinical guidelines of European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. *Pulmonologiya.* 2016; 26 (6): 657-679. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-2-6-665-7679>

5. Gerardi T., Cartellà A., Mombelli M., Christe A., Ognà A. Aspergillus et poumon [Aspergillus and the lung]. *Rev. Med. Suisse.* 2024; 20 (895): 2126-2129. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2024.20.895.2126>

6. Gupta C., Das S., Dar S.A. Chronic pulmonary aspergillosis in patients with post-TB sequelae. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2024; 28 (12): 600-602. <https://doi.org/10.5588/ijtld.24.0163>

7. Jaggi T.K., Agarwal R., Tiew P.Y., Shah A., Lydon E.C., Hage C.A., Waterer G.W., Langelier C.R., Delhaes L., Chotirmall S.H. Fungal lung disease. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (5): 2400803. <https://doi.org/10.1183/13993003.00803-2024>

8. Jenks J.D., Salzer H.J.F., Hoenigl M. Improving the rates of *Aspergillus* detection: an update on current diagnostic strategies. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2019; 17 (1): 39-50. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1558054>

9. Matsumoto K., Goto M., Kamikokura Y., Takasawa K., Kobayashi N., Aoyama T., Murakami T., Kamikokura M., Ikechi Y., Kawahata T., Tanaka K., Takatori S., Fujishiro D., Okamoto K., Makino Y., Nishikawa Y., Takasawa A. Molecular and ultrastructural morphological analyses of highly metamorphosed *Aspergillus fumigatus* on human formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Med. Mol. Morphol.* 2024; 57 (4): 326-332. <https://doi.org/10.1007/s00795-024-00402-2>

10. Costa-Pinto R, Bellomo R. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis - we should take an individualised approach with early treatment too. *Intensive Care Med.* 2024; 50 (12): 2231-2232. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07583-5>

11. Stepanova A.A. Vasil'eva N.V. Aravijskij R.A. Borzova Ju.V. Jelektronno-mikroskopicheskoe izuchenie aspergilleza legkih cheloveka na primere arhivnogo biopsijnogo materiala. *Problemy medicinskoj mikologii.* 2014; 16 (3): 70-79.

Поступила 12.08.2024

Направлена на доработку 22.09.2024

Принята 30.11.2024

Опубликована online 30.06.2025

M. M. Tussupbekova¹, R. A. Bakenova², L. M. Stabayeva^{1*}

MORPHOLOGICAL VERIFICATION OF PULMONARY ASPERGILLOSIS

¹Department of Morphology, Karaganda medical university NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str.; 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Hospitals of the Medical Center of the Office of the President of the Republic of Kazakhstan RSE (010000, Republic of Kazakhstan, Astana city, Mangilik el str., 80; e-mail: international@bmc.mcupd.kz)

***Leyla Medeubayeva Stabayeva** – Department of Morphology, Karaganda medical university NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str.; 40; e-mail: Stabaeva@qmu.kz)

Aspergillosis of the lungs is an infectious disease caused by fungi of the genus *Aspergillus*, which can affect lung tissue, causing inflammation, necrosis and loss of function. This disease is becoming increasingly relevant due to the increasing number of patients with weakened immune systems, such as patients with chronic respiratory diseases (for example, COPD, asthma, etc.). The disease can occur in various forms, from acute and subacute to chronic and invasive, which makes diagnosis difficult and requires an individualized approach to treatment. Differential diagnosis of the pulmonary form of aspergillosis should be performed with tuberculosis, sarcoidosis, pneumonia (destructive forms), tumor processes and their metastases.

The article presents a clinical case of disseminated pulmonary aspergillosis in a woman, in which it became difficult to clinically diagnose the pathological process without morphological verification.

This clinical case shows that a pathologist should carry out a thorough morphological verification of the granulomatous process, taking into account clinical and laboratory data, radiation diagnostics and additional research methods, taking into account the peculiarities of the histological picture in each granulomatous disease. Differential diagnosis of granulomatous formations makes it possible to exclude other types of granulomatosis, in particular in tuberculosis, during histological examination of thoracobiopsy material. Timely morphological verification of the clinical diagnosis will make it possible to choose an adequate treatment strategy and assess the prognosis of the disease. Aspergillosis worsens the course of the underlying pathological process.

Aspergillosis of the lungs is a serious threat to health, especially among patients with weakened immune systems. Early detection and accurate diagnosis of the disease play a key role in its successful treatment.

Key words: granulomatosis; granulomatous diseases; aspergillosis; histological diagnosis; morphological verification

М. М. Түсіпбекова¹, Р. А. Бақенова², Л. М. Стабаева^{1}*

ӨКПЕ АСПЕРГИЛЛЕЗІНІҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ВЕРИФИКАЦИЯСЫ

¹«Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ. Морфология кафедрасы. Қарағанды. Қазақстан, Гоголь 40, 100008, e-mail: info@qmu.kz.

²РГП «Қазақстан Республикасы Президентінің Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханалары», e-mail: www.bmcudpkz Мәңгілік ел. 80, 010000, Астана. Қазақстан.

¹Морфология кафедрасы, «Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²«Қазақстан Республикасы Президентінің Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» РМК (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Мәңгілік ел к-сі, 80; e-mail: international@bmc.mcudp.kz)

***Лейла Медеубаева Стабаева** – Морфология кафедрасы, «Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: Stabaeva@qmu.kz

Өкпе аспергиллезі-бұл *Aspergillus* тұқымдасының саңырауқұлақтарынан туындаған жұқпалы ауру, ол өкпе тініне әсер етіп, қабынуды, некрозды және функцияның жоғалуын тудыруы мүмкін. Бұл ауру иммунитеті төмен науқастардың, мысалы, тыныс алу жолдарының созылмалы аурулары бар науқастардың (мысалы, COPD, астма және т.б.) көбеюіне байланысты өзекті бола түсуде. Ауру жедел және субакутадан созылмалы және инвазивтіге дейін әр түрлі формада болуы мүмкін, бұл диагнозды қиындатады және емдеудің жеке тәсілін қажет етеді. Аспергиллездің өкпе түрінің дифференциалды диагностикасы туберкулез, саркоидоз, пневмония (деструктивті формалар), ісік процестері және олардың метастаздарымен жүргізілуі керек.

Біз әйелдегі өкпе аспергиллезінің клиникалық жағдайын келтіреміз, бұл морфологиялық тексерусіз патологиялық процесті клиникалық диагностикалаудың қиындығын көрсетеді.

Бұл клиникалық жағдай патоморфологтың әрбір гранулематозды аурудың гистологиялық көрінісінің ерекшеліктерін ескере отырып, клиникалық және зертханалық деректерді, сәулелік диагностиканы және қосымша зерттеу әдістерін ескере отырып, гранулематоздық процесті мұқият морфологиялық тексеруді жүргізуі керек екенін көрсетеді. Гранулематозды түзілімдердің дифференциалды диагностикасы торакобиопсия материалын гистологиялық зерттеу кезінде гранулематоздың басқа түрлерін, атап айтқанда туберкулезді болдырмауға мүмкіндік береді. Клиникалық диагнозды уақтылы морфологиялық тексеру адекватты таңдауға мүмкіндік береді емдеу тактикасы және аурудың болжамын бағалау. Аспергиллез негізгі патологиялық процестің барысын ауырлатады.

Өкпенің аспергиллезі денсаулыққа үлкен қауіп төндіреді, әсіресе иммунитеті төмен науқастар арасында. Ауруды ерте анықтау және дәл диагностикалау оны сәтті емдеуде шешуші рөл атқарады.

Кілт сөздер: гранулематоз; гранулематозды аурулар; аспергиллез; гистологиялық диагностика; морфологиялық тексеру

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

UDC 616-006.04

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2025-115-2-171-177

A. M. Rakhmankulova^{1*}, L. A. Pak², Zh. B. Mussazhanova^{3,4}, A. S. Baktiyar¹, D. M. Seitkhanova¹,
K. K. Kudaiberdinov¹, M. A. Mussulmanova¹, Zh. K. Burkitbayev²

CURRENT DIAGNOSTIC APPROACHES FOR RADIOIODINE-REFRACTORY THYROID CANCER: THE ROLE OF 18^F-FDG PET/CT

¹Department of clinical oncology and nuclear medicine named after Prof. D. R. Mussinov, Semey Medical University NC JSC (071400, Republic of Kazakhstan, Semey city, Abaya str., 103; e-mail: smu@smu.edu.kz)

²National Research Oncology Center (010000, Republic of Kazakhstan, Astana city, 3/2 Kerey and Zhanibek khans str.; e-mail: nntsot@mail.ru)

³Al-Farabi Kazakh National University (050040, Republic of Kazakhstan, Almaty city, Al-Farabi Ave., 71; e-mail: info@kaznu.edu.kz)

⁴Department of Tumor And Diagnostic Pathology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University (Japan, Nagasaki 852-8523, Sakamoto 1-12-4; e-mail: genkenbyori@ml.nagasaki-u.ac.jp)

***Aidana Manarovna Rakhmankulova** – Department of clinical oncology and nuclear medicine named after prof. D. R. Mussinov, Semey Medical University NC JSC; 071400, Republic of Kazakhstan, Semey city, Abay str., 103; e-mail: dana77792@mail.ru

Aim. Demonstration of a clinical case of radioiodine resistance highly differentiated thyroid cancer and discussion of current diagnostic methods: the role of PET-CT with 18^F-FDG.

Materials and methods. The study design is a retrospective study. A database of patients who underwent treatment in the radionuclide therapy department of the Centre for Nuclear Medicine and Oncology of the Abay Regional Healthcare Institution was formed. This clinical case was taken from this database.

Results and discussion. The clinical case we reviewed confirms the presence of a flip-flop phenomenon in the radioiodine resistance course of thyroid cancer. PET-CT with 18^F-FDG is an important component in the diagnostic algorithm of patients with highly differentiated thyroid cancer, suspected or confirmed radioiodine resistance. The method provides visualization of metabolically active tumor foci due to the accumulation of fluorodeoxyglucose in tissues with increased glycolysis.

Conclusions. PET-CT using 18F-FDG occupies an important place in the diagnosis of radioiodine resistance differentiated thyroid cancer. The method makes it possible to identify metabolically active tumors and metastases that do not accumulate radioactive iodine and indicates the aggressiveness of the process. Despite the existing limitations, PET-CT with 18F-FDG remains an effective tool for making decisions about the expediency of radioiodine therapy and the choice of further treatment tactics.

Key words: highly differentiated thyroid cancer; radioiodine resistance; clinical case; PET-CT

INTRODUCTION

The incidence of thyroid cancer is increasing every year both in the world and in Kazakhstan. According to the indicators of the oncological service of the Republic of Kazakhstan, an increase in this disease was detected in 2023. It is one of the 10 most common cancers in women, accounting for 4.4% (4.2%) [3]. In most cases, the course of well-differentiated thyroid cancer (WDTC) is characterized by a favorable prognosis. Moreover, this disease has a good sensitivity to radioiodine therapy.

After performing organ-preserving operations on the thyroid gland, in cases where, according to the results of the stratification of the risk of recurrence, the patient belongs to the intermediate or high-risk group, total thyroidectomy is indicated for the subsequent use of radioactive iodine [8].

Radioiodine therapy (RIT) allows you to destroy the

remnants of thyroid tissue and accumulating radioactive iodine tumor foci. It has a positive effect on overall and disease-free survival in patients with highly differentiated thyroid cancer.

However, it should be noted that a certain group of patients develops resistance to radioiodine therapy during treatment. Cases with one or more of the following signs should be considered as resistance cases of WDTC: the presence of one or more foci of WDTC, visualized on positron emission tomography (PET), but not accumulating I-131 on post-treatment scintigraphy of the whole body; progression of the tumor process after < 12 months against the background of cancer activity of at least 3.7 GBq under the condition of successfully ablated thyroid residue; absence of regression of tumor foci with a total therapeutic activity of radioactive iodine of more than 22 GBq (600 mCi) [4]. Other predictors of radioiodine resistance are: the pres-

ence of BRAF, TERT mutations; an increase in thyroglobulin levels without visible structural progression; significant uptake of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) in PET/CT by metastatic foci; lack of accumulation of I-131 according to SPECT/CT scan during the introduction of therapeutic or diagnostic activity [1].

Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-R DTC) is an aggressive form of this disease characterized by limited therapeutic options. In this regard, timely and accurate diagnosis becomes important for determining the optimal treatment strategy. Modern imaging methods play an essential role in the diagnosis, choice of treatment strategy and monitoring of the condition of patients with this pathology. Single-photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET), when combined with computed tomography (CT), not only allow for the visualization of tumor lesions but also enable their quantitative assessment, which significantly improves the diagnostic accuracy of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-R DTC).

For a correct assessment of tumor dynamics in patients with radioiodine resistance, it is advisable to use the RECIST 1.1 system [6]. It should be noted that for a comprehensive assessment and diagnosis of radioiodine resistance in patients, it is necessary to take into account: the level of thyroglobulin, antibodies to thyroglobulin in the blood serum, the result of post-therapeutic scintigraphy of the whole body, the conclusion of PET-CT with ^{18}F -FDG. Whole-body scintigraphy performed after radioiodine therapy can detect thyroid cancer metastases. PET-CT of the whole body provides an opportunity to detect a discrepancy between the distribution of radiopharmaceuticals I-131 and ^{18}F -FDG. In particular, in the absence of accumulation of I131 for SPECT/CT with radioactive iodine and the presence of increased uptake of ^{18}F -FDG during PET-CT of the whole body, the so-called "flip-flop" phenomenon is observed, reflecting the inverse relationship between the iodine storage capacity of tumor cells and their metabolic activity.

The aim of the study was to demonstrate a clinical case of radioiodine resistance highly differentiated thyroid cancer and to discuss current diagnostic methods - the role of PET-CT with ^{18}F -FDG.

MATERIALS AND METHODS

The study design is a retrospective study. A database of patients who underwent treatment in the radionuclide therapy department of the Centre for Nuclear Medicine and Oncology of the Abay Regional Healthcare Institution was formed. This clinical case was taken from this database.

RESULTS

Patient Zh., 43 years old, has been ill since 2018, when he complained of weakness and the appearance of an formation in the cervical region. He was examined at his place of residence, and surgical treatment was recommended. In 2018, a volume operation was performed - a hemithyroidectomy on the left. Postoperative histological conclusion: follicular cancer. Thyroglobulin is more than 600 ng/ml. In January 2019 and February 2019, 2 repeated

surgeries were performed for the progression of the disease in volume: lymphadenectomy of the neck on the left and hemithyroidectomy on the right. In September 2019, he completed 1 course of radioiodine therapy with 3 GBq activity. On the 3rd day after radioiodine therapy, on the background of the physiological distribution of I-131 in the projection of the gastrointestinal tract and salivary glands, focal hyperfixation of the drug in the projection of the thyroid gland bed is determined by 26% of the total body scintigraphy (SVT). No other foci of pathological hyperfixation of the indicator have been identified.

In dynamics, in June 2020, a second volume operation was performed - cervical lymphodissection on both sides. In March 2021, he completed the 2nd course of radioiodine therapy with 3 GBq activity. Scintigraphy of the whole body on the third day after radioiodine therapy against the background of the physiological distribution of I-131 in the projection of the gastrointestinal tract and salivary glands did not reveal data for the presence of foci of hyperfixation of the indicator. In May 2021, a second volume operation was performed – removal of a recurrent thyroid tumor on the left. Postoperative histological conclusion: The morphological picture corresponds to follicular carcinoma of the thyroid gland with invasion of the tumor capsule. In December 2021, he received the 3rd course of radioiodine therapy with an activity of 5610 MBq. Conclusion of whole body post-therapeutic scintigraphy: signs of a focus of weak isotope accumulation in the area of the thyroid isthmus. Recommended: Full body SPECT with I-131 in dynamics. Consultation with a radionuclide therapy doctor. Ultrasound of the neck lymph nodes (level V). Analyzes dated December 2021: antibodies to thyroglobulin - 13.84 IU/ml, thyroglobulin-230 mg/ml.

In dynamics, on November 23, the patient underwent a diagnostic CT scan (fig. 1). Conclusion: The focus of isotope accumulation in the area of the thyroid gland bed has not been revealed (figure 1). Cancer markers from December 2023: thyroglobulin – 528 ng/ml, thyroglobulin antibodies – 19.06 IU/ml. She is consulted by doctors of nuclear medicine. Recommended: follow-up with an oncologist, endocrinologist at the place of residence. A course of radioiodine therapy is currently not indicated.

Further, in dynamics, in March 2025, the patient underwent a full-body PEC-CT scan. Conclusion: The PET-CT picture of a metabolically active nodule formation in the thyroid gland bed with hyperfixation of the thyroid gland corresponds to a recurrence of the underlying disease (figure 2), and consultation with an oncologist is recommended. The metabolically active nodular seals of both lungs are of a secondary nature. Metabolically weakly active subclavian lymph node on the left is reactive, ultrasound monitoring is recommended.

The patient is currently under the supervision of an oncologist at his place of residence.

Ethical issues. The conduct of this study was approved by the Local Ethics Commission of the NCJSC "Semy Medical University" (Extract from the minutes of the meeting №1b dated November 02, 2023). Also, before admission to the hospital, patients signed a written "Informed consent of the patient" for the impersonal dissemination of his medical information.

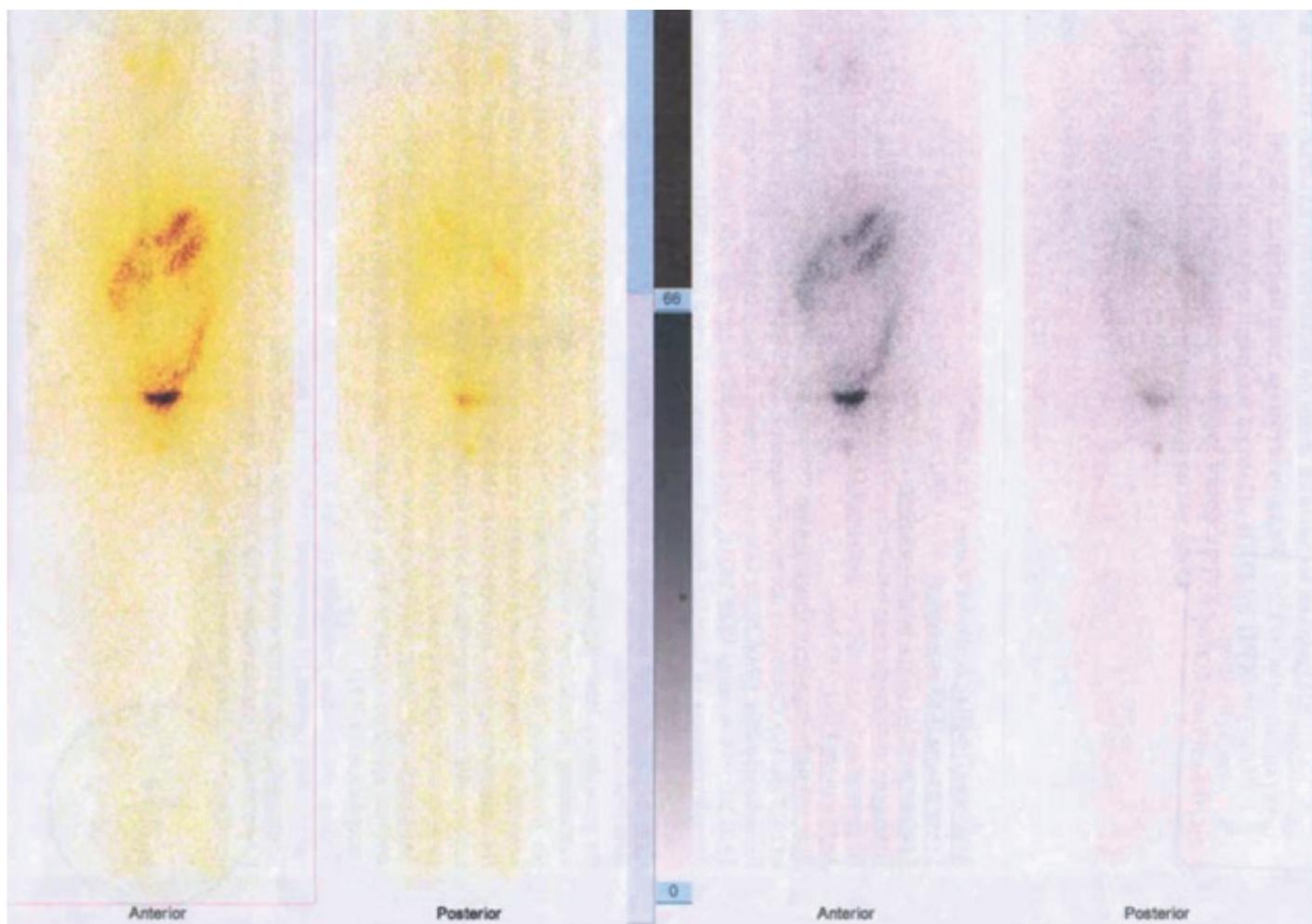


Figure 1 – Conclusion of the SPECT: The focus of isotope accumulation in the area of the thyroid gland bed was not revealed

DISCUSSION

Positron emission tomography combined with computed tomography (PET-CT) using ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) is included in the diagnostic algorithm for the examination and follow-up of patients with highly differentiated thyroid cancer in the presence of confirmed or suspected radioiodine resistance.

Once inside the cell, fluorodeoxyglucose (FDG) is phosphorylated by the enzyme hexokinase to FDG-6-phosphate. FDG-6-phosphate, in turn, is not a suitable substrate for the enzyme glucose-6-phosphate isomerase and does not undergo a further stage of metabolism. This process leads to its intracellular accumulation, which will be recorded by PET-CT of the whole body. The rate of elimination of phosphorylated FDG is very low. Therefore, in tumor cells with an increased need for glucose, it accumulates to a greater extent than in healthy ones. This makes it possible to differentiate metabolically active metastases or tumors from healthy tissues.

The discrepancy between the accumulation of fluorodeoxyglucose and radioactive iodine was called the flip-flop phenomenon. Thus, PET-CT with ^{18}F -fluorodeoxyglucose has been recognized as an effective diagnostic method for thyroid cancer in patients with radioiodine

resistance [5] and is the basis for abandoning radioiodine therapy and searching for other methods of antitumor treatment [10].

In April 2024, a master class was held in the Russian Federation called «Differentiated thyroid cancer. Patient management». The purpose and objectives of this master class were to assess the difficulties associated with the interaction between radiologists of radioiodine therapy centers and clinical oncologists in the field, as well as to develop a unified approach to understanding the stages of treatment of progressive radioiodine resistance differentiated thyroid cancer. Based on the results of this event, limitations of positron emission tomography combined with computed tomography were announced, such as: lack of clear recommendations on the time of re-evaluation; false negative results with a small tumor size; false positive results in inflammatory processes, iatrogenism and foci with high physiological glucose accumulation. However, this diagnostic method has a number of positive qualities in determining radioiodine resistance. It should be taken into account that with PET/CT is advisable to evaluate SUL (standardized uptake lean body mass) – the standardized level of glucose uptake by muscle mass. This indicator has a greater diagnostic value than the SUV. The advantages

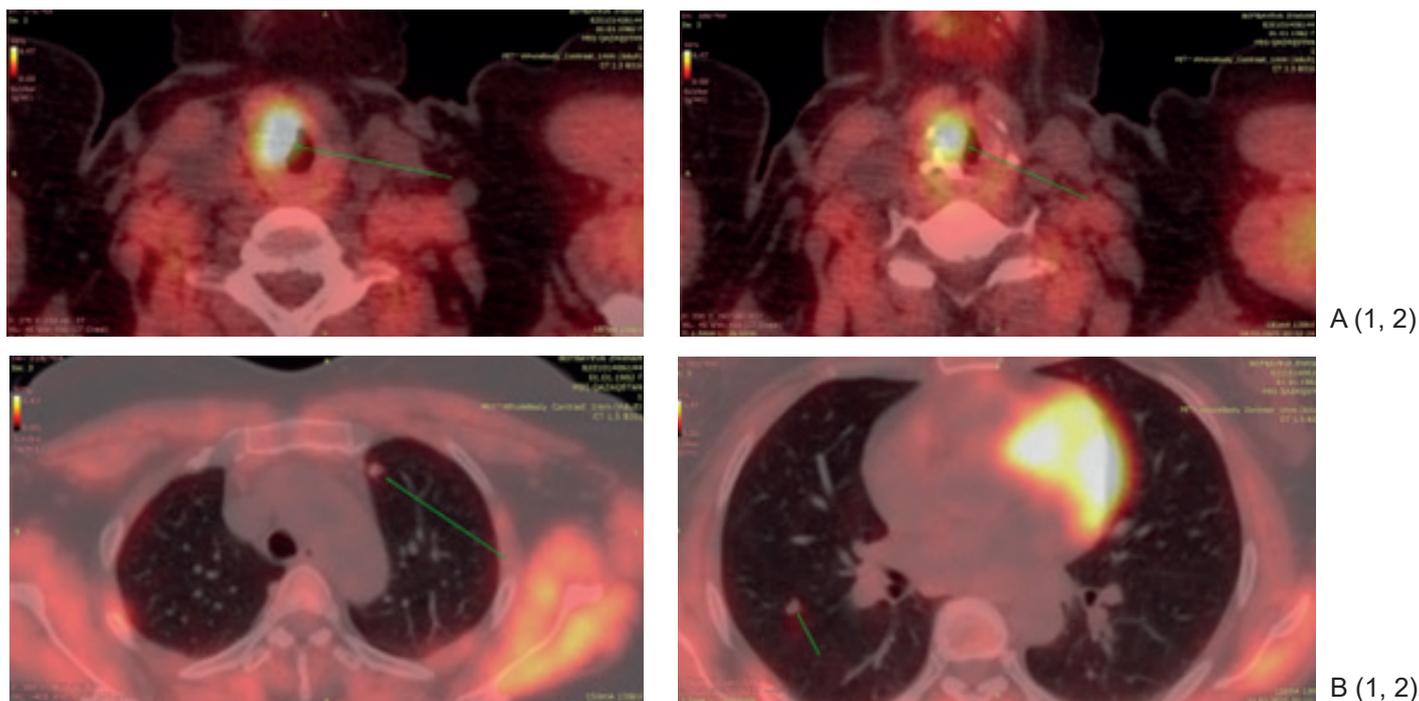


Figure 2 – Conclusion of PET-CT scan. A (1, 2) is a pattern of metabolically active nodular formation in the thyroid gland bed with hyperfixation of the thyroid gland, which corresponds to a recurrence of the underlying disease. B (1, 2), Metabolically active nodular seals of both lungs are of a secondary nature

of using SUL in the assessment of foci are a more uniform distribution of ^{18}F -FDG in muscle mass; SUL does not take into account white fat and correctly assumes the distribution of ^{18}F -FDG, which reaches equilibrium in low-fat tissues. PET/CT results should also be supplemented with an assessment of all the clinical data of patients as a whole [1].

Doctors from Finland published about the successful use of PET-CT with FDG in prostate cancer in their practice in 1987. They described a number of clinical cases of patients with thyroid cancer with multiple distant metastases. The authors concluded that metastases can accumulate only FDG, only I-131, and both FDG and I-131; the accumulation of FDG in metastases increases in parallel with their progression; metastases that accumulate FDG but do not accumulate I-131 may behave more aggressively than metastases that accumulate I-131 rather than FDG [9].

Along with this, the benefits of FDG accumulation in thyroid cancer have been studied by other authors in their works. In his work, U. Feine demonstrated the discrepancy between the accumulation of ^{18}F -FDG and radioactive iodine. He called this phenomenon the flip-flop phenomenon. The essence of the phenomenon boils down to the fact that thyroid cancer with low iodine avidity is prone to higher glucose metabolism. Thus, the probability of a positive PET scan increases, which means that this case is probably radioiodine resistance [2, 7].

CONCLUSIONS

Positron emission tomography, combined with computed tomography with ^{18}F -FDG, is an important component in the diagnostic algorithm of patients with high-

ly differentiated thyroid cancer who have suspected or confirmed radio resistance. The method provides visualization of metabolically active tumor foci due to the accumulation of fluorodeoxyglucose in tissues with increased glycolysis. The flip-flop phenomenon, expressed in the inverse dependence of the accumulation of I-131 and ^{18}F -FDG, emphasizes the need to integrate PET-CT in assessing the biological behavior of a tumor in cases where there is no accumulation of radioactive iodine. Despite its high sensitivity, PET-CT has some limitations: false positive results are possible for inflammatory changes, as well as false negative results for small foci. This requires a comprehensive approach to interpreting the results, taking into account the patient's clinical and laboratory data. The clinical data accumulated to date show that FDG-positive, but iodine-negative metastases are characterized by a more aggressive course. As a result, it can be concluded that the results of PET-CT may serve as a basis for abandoning radioactive iodine and choosing alternative therapies, such as targeted or systemic treatment.

Authors' contribution:

L. A. Pak, Zh. B. Mussazhanova – concept and design of the study.

K. K. Kudaiberdinov, M. A. Mussulmanova – collection and processing of the material.

A. M. Rakhmankulova, D. M. Seitkhanova, A. S. Bakhtiyar – writing the text.

Zh. K. Burkitbayev – editing.

Conflict of interest:

The authors claim that there is no conflict of interest.

Funding:

The work was carried out within the framework of grant funding for scientific and (or) scientific and technical projects for 2024-2026 (Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan) No. AP23488193 «Optimization of the management system for radioiodine-resistant thyroid cancer in Kazakhstan, considering individual clinicopathological and molecular characteristics».

REFERENCES

1. Бородавина Е.В., Кутукова С.И., Шуринов А.Ю. Наблюдение и лечение больных прогрессирующим метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы после установления радиойодрефрактерности. *Опухоли головы и шеи*. 2024; 14 (2): 98-107. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-98-107>
2. Гелиашвили Т.М., Важенин А.В., Афанасьева Н.Г. Основы применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой при дифференцированном раке щитовидной железы после первичного лечения. *Опухоли головы и шеи*. 2017; 1: 12-21.
3. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Жылкайдарова А.Ж., Сейсенбаева Г.Т., Лаврентьева И.К., Саги М.С. *Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2023 год (статистические и аналитические материалы)*. Алматы; 2024: 152. <https://doi.org/10.52532/20-09-2024-1-410>
4. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи*. 2014; 3: 4-9.
5. Сычев П.В., Удалов Ю.Д., Маякова Е.В., Кайдаш Ю.А., Щербakov М.И., Барышников И.А. Эпидемиологический анализ рака щитовидной железы в системе ФМБА России. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2025; 70 (2): 81-87. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2025-70-2-81-87>
6. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009; 45 (2): 228-247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
7. Feine U. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 1996; 37 (9): 1468-1472.
8. Haugen B.R. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26 (1): 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
9. Joensuu H., Ahonen A. Carcinoma with fluorine-18. *J. Nucl. Med.* 1987; 28 (910â): 910-914.
10. Lebouilleux S. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron

emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid*. 2012; 22 (8): 832-838.

TRANSLITERATION

1. Borodavina E.V., Kutukova S.I., Shurinov A.Ju. Nabljudenie i lechenie bol'nyh progressirujushhim metastaticheskim differencirovannym rakom shhitovidnoï zhelezy posle ustanovlenija radioïodrefrakternosti. *Opuholi golovy i shei*. 2024; 14 (2): 98-107. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-98-107>
2. Geliashvili T.M., Vazhenin A.V., Afanas'eva N.G. Osnovy primeneniya sovmeshhennoj pozitronno-jemissionnoj i komp'juternoj tomografii s 18-ftordezoksigliukozoj pri differencirovannom rake shhitovidnoj zhelezy posle pervichnogo lechenija. *Opuholi golovy i shei*. 2017; 1: 12-21.
3. Kajdarova D.R., Shatkovskaja O.V., Ongarbaev B.T., Zhylkajdarova A.Zh., Sejsenbaeva G.T., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. *Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazahstan za 2023 god (statisticheskie i analiticheskie materialy)*. Almaty; 2024: 152. <https://doi.org/10.52532/20-09-2024-1-410>
4. Rumjancev P.O., Fomin D.K., Rumjanceva U.V. Kriterii rezistentnosti vysokodifferencirovannogo raka shhitovidnoj zhelezy k terapii radioaktivnym jodom. *Opuholi golovy i shei*. 2014; 3: 4-9.
5. Sychev P.V., Udalov Ju.D., Majakova E.V., Kaïdash Ju.A., Shherbakov M.I., Baryshnikov I.A. Jepidemiologicheskii analiz raka shhitovidnoï zhelezy v sisteme FMBA Rossii. *Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'*. 2025; 70 (2): 81-87. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2025-70-2-81-87>
6. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009; 45 (2): 228-247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
7. Feine U. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 1996; 37 (9): 1468-1472.
8. Haugen B.R. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26 (1): 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
9. Joensuu H., Ahonen A. Carcinoma with fluorine-18. *J. Nucl. Med.* 1987; 28 (910â): 910-914.
10. Lebouilleux S. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron

Received 12.01.2025

Sent for revision 24.02.2025

Accepted 18.04.2025

Published online 30.06.2025

А. М. Рахманкулова^{1*}, Л. А. Пак², Ж. Б. Мусажанова^{3, 4}, А. С. Бактияр¹, Д. М. Сейтханова¹,
К. К. Кудайбердинов¹, М. А. Мусульманова¹, Ж. К. Буркитбаев²

АКТУАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАДИОИОДРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЗНАЧЕНИЕ ПЭТ-КТ С ¹⁸F-FDG

¹Кафедра клинической онкологии и ядерной медицины им. проф. Д. Р. Мусинова, НАО «Медицинский университет Семей» (071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая 103; e-mail: smu@smu.edu.kz)

²Национальный научный онкологический центр (010000, Республика Казахстан, г. Астана, улица Керей и Жанибек хандар 3/2; e-mail: nntsot@mail.ru)

³Казахский национальный университет им. Аль-Фараби (050040, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 71; e-mail: info@kaznu.edu.kz)

⁴Отделение диагностики патологии и опухоли, Институт заболеваний от атомных взрывов, Университет Нагасаки (Япония, г. Нагасаки 852-8523, Сакамото 1-12-4; e-mail: genkenbyori@ml.nagasaki-u.ac.jp)

***Айдана Манаровна Рахманкулова** – кафедра клинической онкологии и ядерной медицины им. проф. Д. Р. Мусинова, НАО «Медицинский университет Семей»; 071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая 103; e-mail: dana77792@mail.ru

Цель. Демонстрация клинического случая радиойодрезистентного высокодифференцированного рака щитовидной железы и обсуждение современных методов диагностики: роль ПЭТ-КТ с ¹⁸F-FDG.

Материалы и методы. Дизайн исследования – ретроспективное исследование. Сформирована база данных пациентов, прошедших курс лечения в отделении радионуклидной терапии Центра Ядерной медицины и онкологии УЗ Области Абай. Представленный клинический случай был взят из данной базы.

Результаты и обсуждение. Рассмотренный клинический случай подтверждает наличие феномена «flip-flop» в течении радиойодрезистентного рака щитовидной железы. ПЭТ-КТ с ¹⁸F-FDG является важным компонентом в диагностическом алгоритме пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы, подозреваемой или подтвержденной радиойодрезистентностью. Метод обеспечивает визуализацию метаболически активных очагов опухоли за счет накопления фтордезоксиглюкозы в тканях с повышенным гликолизом.

Выводы. ПЭТ-КТ с ¹⁸F-FDG занимает важное место в диагностике радиойодрезистентного дифференцированного рака щитовидной железы. Метод позволяет выявлять метаболически активные опухоли и метастазы, не накапливающие радиоактивный йод и указывающие на агрессивность процесса. Несмотря на имеющиеся ограничения, ПЭТ-КТ с ¹⁸F-FDG остается эффективным инструментом для принятия решения о целесообразности проведения радиойодтерапии и выбора дальнейшей тактики лечения.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы; радиойодрезистентность; клинический случай; ПЭТ-КТ

А. М. Рахманкулова^{1*}, Л. А. Пак², Ж. Б. Мусажанова^{3, 4}, А. С. Бактияр¹, Д. М. Сейтханова¹,
К. К. Кудайбердинов¹, М. А. Мусульманова¹, Ж. К. Буркитбаев²

РАДИОИОДҚА ТӨЗІМДІ ҚАЛҚАНША БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ДИАГНОСТИКАСЫНДАҒЫ ЗАМАНАУИ ӘДІСТЕР: ¹⁸F-FDG ПЭТ-КТ МАҢЫЗЫ

¹Профессор Д. Р. Мусинов атындағы клиникалық онкология және ядролық медицина кафедрасы, КеАҚ «Семей медицина университеті» (071400, Қазақстан Республикасы, Семей қ., Абай көшесі 103; e-mail: smu@smu.edu.kz)

²Ұлттық ғылыми онкология орталығы (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Керей және Жәнібек хандар көшесі 3/2; e-mail: nntsot@mail.ru)

³Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті 050040, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Әл-Фараби даңғылы, 71; e-mail: info@kaznu.edu.kz)

⁴Патология және ісік диагностикасы бөлімі, Атомдық жарылыс аурулары институты, Нагасаки Университеті (Жапония, Нагасаки қ. 852-8523, Сакамото 1-12-4; e-mail: genkenbyori@ml.nagasaki-u.ac.jp)

***Айдана Манаровна Рахманкулова** – профессор Д. Р. Мусинов атындағы клиникалық онкология және ядролық медицина кафедрасы, КеАҚ «Семей Медицина Университеті»; 071400, Қазақстан Республикасы, Семей қ., Абай көшесі 103; e-mail: dana77792@mail.ru

Зерттеудің мақсаты. Радиойодқа төзімді жоғары сараланған қалқанша безінің қатерлі ісігінің клиникалық жағдайын көрсету және заманауи диагностикалық әдістерді талқылау: ¹⁸F-FDG бар ПЭТ-КТ рөлі.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу дизайны ретроспективті болып табылады. Абай облыстық денсаулық сақтауды басқару Ядролық медицина және онкология орталығының радионуклидті терапия бөлімінде емделген науқастардың деректер қоры құрылды. Бұл клиникалық жағдай осы дерекқордан алынған.

Нәтижелер мен талқылау. Берілген клиникалық жағдай радиойодқа төзімді қалқанша безінің қатерлі ісігі кезінде «flir-flor» құбылысының болуын растайды. ^{18}F -FDG бар ПЭТ-КТ радиойодқа төзімділікке күдік бар немесе расталған, жоғары сараланған қалқанша безінің қатерлі ісігі бар науқастарды жүргізудегі диагностикалық алгоритмнің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады. Әдіс гликолизі жоғарылаған тіндерде фтордеоксиглюкозаның жиналуына байланысты метаболикалық белсенді ісік ошақтарын визуализациялауды қамтамасыз етеді.

Қорытынды. ^{18}F -FDG бар ПЭТ-КТ радиойодқа төзімді сараланған қалқанша безінің обырын диагностикалауда маңызды орын алады. Әдіс радиоактивті йодты жинақтамайтын және үрдістің агрессивтілігін көрсететін метаболикалық белсенді ісіктерді және метастаздарды анықтауға мүмкіндік береді. Қазіргі кезде кейбір шектеулердің болуына қарамастан, ^{18}F -FDG бар ПЭТ-КТ радиойодты терапияны жалғастыру немесе одан басқа емдеу тактикасын таңдау үшін тиімді құрал болып қала береді.

Кілт сөздер: Қалқанша безінің жоғары сараланған обыры; радиойодты терапияға төзімділік; клиникалық жағдай; ПЭТ-КТ

Требования к рукописям, представляемым в редакцию ежеквартального рецензируемого научно-практического журнала «МЕДИЦИНА И ЭКОЛОГИЯ»

1. Общая информация

В журнале «Медицина и экология» публикуются статьи, посвященные различным проблемам клинической, практической, теоретической и экспериментальной медицины, истории, организации и экономики здравоохранения, экологии и гигиены, вопросам медицинского и фармацевтического образования. Рукописи могут быть представлены в различных жанрах научной статьи: обзор, оригинальная статья, наблюдение из практики и т. п.

Представляемый материал должен быть оригинальным, ранее не опубликованным. При выявлении факта нарушения данного положения (дублирующая публикация, плагиат, самоплагиат и т.п.), редакция оставляет за собой право отказать всем соавторам в дальнейшем сотрудничестве.

Редакция не ограничивает авторов в общем объеме представляемой рукописи (включая библиографический список, аннотацию, таблицы и подписи к рисункам). Рукописи, имеющие нестандартную структуру, могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией журнала.

Работы должны быть оформлены в соответствии с указанными далее требованиями. Рукописи, оформленные не в соответствии с требованиями журнала, а также опубликованные в других изданиях, к рассмотрению не принимаются.

При оформлении рукописей редакция рекомендует авторам придерживаться также Единых требований к рукописям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Полное соблюдение требований значительно ускорит рассмотрение и публикацию статей в журнале.

Авторы несут полную ответственность за содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе наличия в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Представление авторами рукописи в редакцию журнала «Медицина и экология» является подтверждением гарантированного отсутствия в ней указанных выше нарушений. В случае возникновения претензий третьих лиц к опубликованным в журнале авторским материалам все споры решаются в установленном законодательством порядке между авторами и стороной обвинения, при этом изъятия редакцией материала, являющегося предметом спора, из опубликованного печатного тиража не осуществляется. Изъятие материала, являющегося предметом спора, из электронной версии журнала возможно при условии полной компенсации морального и материального ущерба, нанесенного редакции авторами.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей и изменения стиля изложения, не оказывающих влияния на содержание. Кроме того, редакция оставляет за собой право отклонять рукописи, не соответствующие уровню журнала, возвращать рукописи на доработку. Редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки рецензентом степени соответствия исходных данных и содержания статьи.

При представлении рукописи в редакцию журнала «Медицина и экология» автор (-ы) передает (-ют) исключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет, на перевод рукописи на иностранные языки и т.д. Указанные права автор передает редакции журнала без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без исключения.

2. Порядок представления рукописи в журнал

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Медицина и экология» использует онлайн-систему подачи и рецензирования статей – <https://medecol.elpub.ru/jour>. Эта система облегчает представление рукописей от авторов, упрощает процесс рецензирования и публикации. Войдите в систему, выберите кнопку «Отправить статью» и следуйте инструкциям.

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Рукопись будет возвращена авторам, если она им не соответствует:

- Статья не была опубликована ранее, а также не была представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.
- Файл отправляемой статьи представлен в формате документа Microsoft Word.
- Приведены полные интернет-адреса (URL) для ссылок там, где это возможно.
- Текст набран с двойным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 14 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание (за исключением интернет-адресов); все иллюстрации, графики и таблицы имеют названия и расположены в соответствующих местах в тексте, а не в конце документа.
- Текст соответствует стилистическим и библиографическим требованиям, описанным в Руководстве для авторов, расположенном на странице «О журнале».

Выполнены требования к обеспечению слепого рецензирования (документ, соответствующий этим требованиям необходимо прикрепить в системе онлайн-подачи статей отдельным файлом).

Структура рукописи соответствует образцу (документ, соответствующий этому требованию необходимо прикрепить в системе онлайн-подачи статей отдельным файлом).

В общей сложности при загрузке рукописи в систему онлайн-подачи статей автор должен прикрепить **3 отдельных обязательных файла** (прим.: количество необязательных файлов зависит от желания авторов представить в редакцию дополнительные материалы):

- готовый вариант рукописи, оформленный по образцу.
- вариант рукописи, подготовленный для слепого рецензирования.
- сопроводительное письмо.

Сопроводительное письмо на имя главного редактора с подписью всех авторов и печатью учреждения оформляется в произвольной форме, но должно содержать следующие пункты (сопроводительное письмо необходимо прикрепить в системе онлайн-подачи статей отдельным файлом):

1) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

2) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

3) сведения о статье: тип рукописи (оригинальная статья, обзор и др.); количество печатных знаков с пробелами, включая библиографический список, аннотацию, таблицы и подписи к рисункам, с указанием детализации по количеству печатных знаков в следующих разделах: текст статьи, аннотация (рус.), аннотация (англ.), аннотация (каз.); количество ссылок в библиографическом списке литературы; количество таблиц; количество рисунков;

4) конфликт интересов. Необходимо указать источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, спонсоры, коммерческая заинтересованность в рукописи тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского);

5) фамилии, имена и отчества всех авторов статьи полностью.

Рукописи, имеющие нестандартную структуру, которая не соответствует предъявляемым журналом требованиям, могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией по электронной почте Serbo@qmu.kz.

Для получения разрешения редакции на подачу такой рукописи необходимо предварительно представить в редакцию мотивированное ходатайство с указанием причин невозможности выполнения основных требований к рукописям в журнале «Медицина и экология». В случае, если авторы в течение двух недель с момента отправки статьи не получили ответа – письмо не получено редколлегией и следует повторить его отправку.

3. Требования к представляемым рукописям

Соблюдение установленных требований позволит авторам правильно подготовить рукопись к представлению в редакцию, в том числе через online-систему.

3.1. Технические требования к тексту рукописи

Принимаются рукописи на казахском, русском и английском языках.

Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Word (файлы RTF и DOC), шрифт Times New Roman, кегль 14 pt., черного цвета, выравнивание по ширине, межстрочный интервал – двойной. Поля сверху, снизу – 2 см, справа – 1,5 см, слева – 3 см. Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной, номер страницы должен быть отпечатан в правом нижнем углу каждой страницы.

Интервалы между абзацами отсутствуют. Первая строка – отступ на 1 см. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль 14 pt. Обозначениям единиц измерения различных величин, сокращениям типа «г.» (год) должен предшествовать знак неразрывного пробела, отмечающий наложение запрета на отрыв их при верстке от определяемого ими числа или слова. То же самое относится к набору инициалов и фамилий. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки («»). Тире обозначается символом «–»; дефис – «-».

Структура оформления статьи: 1) УДК (обязательно), 2) заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор и др.), 3) инициалы и фамилии всех авторов в строчку с индексацией астериском автора, ответственного за переписку, 4) название статьи, 5) полное название учреждения, адрес и e-mail с индексацией каждого автора в зависимости от аффилиации, 6) имя, фамилия, отчество автора, ответственного за переписку, и его данные (должность, звание, место работы, полный адрес места работы, e-mail), 7) аннотация на языке статьи с указанием ключевых слов на языке статьи, 8) текст рукописи (с разделением на разделы в зависимости от жанра научной статьи), 9) вклад авторов, 10) конфликт интересов, 11) пристатейный библиографический список, 12) транслитерация пристатейного библиографического списка, 13) аннотация на 2 языках с указанием ключевых слов, т. е. если языком статьи является русский, то аннотация на казахском и английском языках; если языком статьи является английский, то аннотация на русском и казахском языках; если языком статьи является казахский, то аннотация на английском и русском языках. Аннотация на 2 языках приводится с обязательным указанием пунктов 1-6, приведенных выше.

3.2. Подготовка текста рукописи

Статьи о результатах исследования (оригинальные статьи) должны содержать последовательно следующие разделы: «УДК», «Аннотация на языке статьи», «Введение», «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение» (допускается «Результаты и обсуждение»), «Заключение» или «Выводы», «Вклад авторов», «Конфликт интересов», «Литература», «Транслитерация», «Аннотация», «Аннотация». Статьи другого типа (обзоры, лекции, наблюдения из практики и т. п.) могут иметь другие разделы. Также допускается указание таких разделов, как «Благодарность» и «Финансирование» при необходимости.

3.2.1. Название рукописи

Название должно отражать основную цель статьи. Для большинства случаев длина текста названия ограничена 150 знаками с пробелами. Необходимость увеличения количества знаков в названии рукописи должна быть согласована с редакцией.

3.2.2. Аннотация

Аннотация (на русском, казахском и английском языках) должна обеспечить понимание главных положений статьи. При направлении в редакцию материалов можно ограничиться неструктурированной аннотацией с описанием основных положений, результатов и выводов, но использование структурированной аннотации предпочтительнее. Объем аннотации должен быть не менее 1500 знаков с пробелами и не более 300 слов. Перед основным текстом аннотации на 2 языках в конце рукописи необходимо повторно указать авторов, название статьи и аффилиацию (в счет количества знаков не входит). В конце аннотации необходимо указать ключевые слова. Желательно использовать общепринятые термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях, например, <http://www.medlinks.ru/dictionaries.php>

3.2.3. Введение

Введение отражает основную суть описываемой проблемы, содержит краткий анализ основных литературных источников по проблеме. В конце раздела необходимо сформулировать основную цель работы (для статей о результатах исследования).

3.2.4. Цель работы

После раздела «Введение» описывается цель статьи, которая должна быть четко сформулирована, в формулировке цели работы запрещается использовать сокращения.

3.2.5. Материалы и методы

В этом разделе в достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения/исключения, методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов исследования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, с указанием нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования необходимо привести соответствующие литературные ссылки; указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения).

Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменно оформленное согласие на участие. Авторы должны предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материалы и методы» и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает в себя рентгенологические опыты, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе «Материалы и методы».

Авторы, представляющие обзоры литературы, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Эти методы также должны быть приведены в аннотации.

Статистические методы необходимо описывать настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные результаты. По возможности, полученные данные должны быть подвергнуты количественной оценке и представлены с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы).

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материалы и методы», при этом саму статистическую обработку данных следует рассматривать не как вспомогательный, а как основной компонент исследования. Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Недопустимо использование фраз типа «использовались стандартные статистические методы» без конкретного их указания. Обяза-

тельно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «р» (например: «Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05»). В каждом конкретном случае желательно указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости «р» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев. Необходимо дать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям, например, M – выборочное среднее, m – ошибка среднего и др. Далее в тексте необходимо указывать объем выборки (n), использованного для вычисления статистических критериев. Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, укажите, как проверялись эти ограничения и каковы результаты данных проверок (например, как подтверждался факт нормальности распределения при использовании параметрических методов статистики). Следует избегать неконкретного использования терминов, имеющих несколько значений (например, существует несколько вариантов коэффициента корреляции: Пирсона, Спирмена и др.). Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

3.2.6. Результаты и обсуждение

В данном разделе описываются результаты проведенного исследования, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Нельзя повторять в тексте все данные из таблиц или рисунков; необходимо выделить и суммировать только важные наблюдения.

При обсуждении результатов исследования допускаются ссылки на работы других авторских коллективов. Необходимо выделить новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. В разделе необходимо обсудить возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Необходимо сравнить наблюдения авторов статьи с другими исследованиями в данной области, связать сделанные заключения с целями исследования, однако следует избегать «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы.

Необходимо избежать претензии на приоритет и ссылок на работу, которая еще не закончена. Формулировать новые гипотезы нужно только в случае, когда это оправданно, но четко обозначать, что это только гипотезы. В этот раздел могут быть также включены обоснованные рекомендации.

3.2.7. Заключение

Данный раздел может быть написан в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов в зависимости от специфики статьи.

3.2.8. Выводы

Выводы должны быть пронумерованы, четко сформулированы и следовать поставленной цели.

3.2.9. Вклад авторов

В данном разделе необходимо указать вклад каждого автора в работу над статьей. Вклад в работу над статьей – это интеллектуальное вложение, без которого часть работы или работа в целом не могла быть завершена или статья написана. В соответствии с рекомендациями Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов авторами статьи могут быть лица, чей вклад в работу основан на следующих критериях:

- существенный вклад в концепцию или дизайн работы; сбор, анализ или интерпретация результатов работы;
- написание текста и/или критический пересмотр его содержания;
- утверждение окончательного варианта статьи для публикации;
- согласие нести ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных или целостностью всех частей статьи.

3.2.10. Конфликт интересов

В данном разделе необходимо указать любые финансовые взаимоотношения, которые способны привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Если конфликта интересов нет, то пишется: «Конфликт интересов не заявлен».

Необходимо также указать источники финансирования работы. Основные источники финансирования должны быть указаны в заголовке статьи в виде организаций-работодателей в отношении авторов рукописи. В тексте же необходимо указать тип финансирования организациями-работодателями (НИР и др.), а также при необходимости предоставить информация о дополнительных источниках: спонсорская поддержка (гранты различных фондов, коммерческие спонсоры).

Требования

В данном разделе также указывается, если это применимо, коммерческая заинтересованность отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы, наличие в рукописи описаний объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского).

Подробнее о понятии «Конфликт интересов» читайте в Единых требованиях к рукописям Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (ICMJE).

3.2.11. Благодарности

Данный раздел не является обязательным, но его наличие желательно, если это применимо.

Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности». В качестве примеров тех, кому следует выражать благодарность, можно привести лиц, осуществляющих техническую поддержку, помощников в написании статьи или руководителя подразделения, обеспечивающего общую поддержку. Необходимо также выражать признательность за финансовую и материальную поддержку. Группы лиц, участвовавших в работе, но чье участие не отвечает критериям авторства, могут быть перечислены как: «клинические исследователи» или «участники исследования». Их функция должна быть описана, например: «участвовали как научные консультанты», «критически оценивали цели исследования», «собирали данные» или «принимали участие в лечении пациентов, включенных в исследование». Так как читатели могут формировать собственное мнение на основании представленных данных и выводов, эти лица должны давать письменное разрешение на то, чтобы быть упомянутыми в этом разделе (объем не более 100 слов).

3.2.12. Литература

Редакция не ограничивает авторов в количестве используемых литературных источников, но просит авторов рачительно относиться к финансовым и временным ресурсам редакции и вносить только необходимые ссылки. Ссылки на литературные источники должны быть обозначены арабскими цифрами и указываться в тексте рукописи в квадратных скобках.

Пристатейный библиографический список должен быть приведен в алфавитном порядке и оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления». Все источники приводятся нумерованным последовательно списком, перечисляются по алфавиту – сначала источники на кириллице, затем на латинице. Источники приводятся на языке оригинала. При оформлении названий иноязычных работ сохраняется расстановка заглавных и строчных букв.

3.2.13. Транслитерация

При составлении списка библиографических ссылок русскоязычные источники необходимо транслитерировать, а иностранные источники привести в соответствие требованиям транслитерации. Все транслитерированные источники даются нумерованным последовательно списком, в соответствии с последовательностью источников из списка «Литература».

Для получения транслитерированного списка литературы можно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу на сайте <http://translit.ru>

3.2.14. Графический материал

Объем графического материала – минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

Рисунки и схемы в электронном виде необходимо представить с расширением JPEG, GIF или PNG (разрешение 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белый, оттенки серого, цветные. Цветные рисунки будут представлены в цветном исполнении только в электронной версии журнала, в печатной версии журнала они будут публиковаться в оттенках серого. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то эти люди либо не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Изменение формата рисунков (высокое разрешение и т. д.) предварительно согласуется с редакцией. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков.

3.2.15. Таблицы

Таблицы должны иметь заголовки и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10pt. Каждая таблица печатается через 1 интервал. Фото таблицы не принимаются.

Нумеруйте таблицы последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Дайте краткое название каждой из них. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Укажите, какие статистические меры использовались для отражения вариабельности данных, например стандартное отклонение или ошибка средней. Убедитесь, что каждая таблица упомянута в тексте.

3.2.16. Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом указании в тексте статьи с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в названии статьи и в аннотации.