

ISSN 2305-6053

МЕДИЦИНА ЖӘНЕ ЭКОЛОГИЯ

МЕДИЦИНА И ЭКОЛОГИЯ

MEDICINE AND ECOLOGY



№3
2025

2025, №3 (116)
Июль - Сентябрь

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

MEDICINE AND ECOLOGY
2025, №3 (116)
July - September

МЕДИЦИНА ЖӘНЕ ЭКОЛОГИЯ
2025, №3 (116)
Шілде - Қыркүйек

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 22,9 уч. изд. л.
Дата выхода 30.09.2025 г.

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

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

Редакционная коллегия

Б. К. Койчубеков, 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. Ключев, 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

- Беков Е. К., Молотов-Лучанский В. Б., Бакирова Р. Е., Омарбекова Н. К. Особенности метаболизма пуринов на фоне оксидативного стресса, обусловленного дисфункцией щитовидной железы 8
- Бекбосынова М., Жетебаева С., Сайлыбаева А., Таукелова А., Алданыш Ж., Кушугулова А. Возможности искусственного интеллекта в диагностике сердечной недостаточности15
- Шевелева Н. И., Аманбекова А. У., Досмагамбетова Р. С., Отаров Е. Ж., Гребенева О. В., Шадетова А. Ж., Алексеев А. В., Сабиров Ж. Б., Окасов Д. Б. Принципы реабилитации и профилактики профессиональных пылевых заболеваний бронхолегочной системы 27
- Сахова Б., Ошибаева А., Нұсқабаева Н., Искандирова Э., Рсалиева Ж., Карабаев Н., Каримова Л., Озбакыр Л. Распространенность различных этиопатогенетических вариантов хронических диффузных заболеваний печени 35

ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА

- Нурмухамедова Ш. М., Аманшиева А. А., Уразаева С. Т., Бегалин Т. Б., Уразаева А. Б., Тусупкалиева К. Ш., Кумар Г. Б., Ташимова Ж. К. Анализ эпидемиологической ситуации по коклюшу в Актыбинской области Республики Казахстан 48
- Иманкулова Б. Ж., Камзаева Н. К., Галым М. С., Махамбетова С. Б., Ибраева Ж. Н., Тлеубердиева Ж. Т., Байтас Я. Б., Укыбасова Т. М. Роль социально-демографических факторов в инфицировании ВПЧ..... 55

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Сейтекова А. Н., Молотов-Лучанский В. Б., Ногальский А., Косыбаева М. Е., Вистерничан О. А. Динамика изменения толщины эпикардального жира у пациентов с избыточной и нормальной массой тела после аортокоронарного шунтирования 66
- Кадырова И. А., Орынбасар А. Ж., Солянов Д. А., Алина А. Р., Мурзабаев А. А. Влияние малых интерферирующих РНК на экспрессию генов IFN- γ , IL-4, TLR4, TLR7 в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом 74
- Рахманкулова А. М., Пак Л. А., Пивина Л. М., Мусажанова Ж. Б., Бауржан А., Орехов А. Ю. Клинико-морфологические характеристики как предикторы развития радиойодрезистентности при раке щитовидной железы 83
- Кадырова И. А., Туребекова Д. М., Марченко А. Б., Солянов Д. А. Вклад дисрегуляции триптофана и триметиламин-N-оксида в молекулярные механизмы формирования Long COVID-19 в зависимости от КТ-стадии поражения легких 90

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Измалеуов М. К., Измалеуов Е. М. Состояние гомеостаза крови самок крыс при изолированном и комбинированном воздействии шестивалентного хрома и гамма-излучения 99

Аскаргов М. С., Пак И., Ескермесов Д. Б., Батенова У. Г., Ключев Д. А., Камышанский Е. К. Сравнительная комплексная оценка применения различных объемобразующих наполнителей в урологии	108
---	-----

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ

Айткенова А. А., Ишмуратова М. Ю., Атажанова Г. А., Бадекова К. Ж., Тажина А. М., Сыдыкова А. Ж. Изучение анатомо-морфологического строения сырья ириса кожистого (<i>Iris scariosa</i> L.), произрастающего на территории Центрального Казахстана	130
Медешова А. Т., Оразбаева П. З., Эседова А. М., Махмуртова А. С., Кайырбекова К. К. Разработка состава и технологии получения спрея на основе густого экстракта из <i>Inula helenium</i> L.	136

ОРГАНИЗАЦИЯ И ЭКОНОМИКА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Кушугулова А., Бекбосынова М., Джетыбаева С., Исупова М., Жолдыбаева А., Сайлыбаева А., Таукелова А. Т., Дуйсенбина Ж. С. Подходы к амбулаторному ведению больных с хронической сердечной недостаточностью: функции и задачи медицинской сестры	142
Блюм Е. А., Аманова Д. Е., Молотов-Лучанский В. Б., Ногальский А. Разработка и валидация анкеты для оценки удовлетворенности пациентов амбулаторной помощью при болезнях системы кровообращения	148
Шахантаева М. С. Конфликтные ситуации в медицинской организации: правовые аспекты возникающих конфликтов	160

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Бекбосынова М. С., Джетыбаева С. К., Сайлыбаева А. И., Таукелова А. Т., Алданыш Ж. Ж., Кушугулова А. Р. Случай ортотопической бикавальной трансплантации сердца у пациентки с перипартальной кардиомиопатией	166
Аринова Г. П., Токсамбаева Д. Е., Аринова С. П., Жансейтова К. В., Смагулова У. Т. Случай длительного пребывания магнитного инородного тела в глазу	170
Ильясова Э. К., Исакова М. К., Куватбаева У. А. Опыт использования междисциплинарного комплексного подхода при лечении дистального прикуса	175

МАЗМҰНЫ

ӘДЕБИЕТ ШОЛУЫ

- Беков Е. К., Молотов-Лучанский В. Б., Бакирова Р. Е., Омарбекова Н. К. Қалқанша безі қызметінің бұзылу салдарынан оксидативті жағдайы өзгеру аясындағы пулиндік алмасу метаболизмінің өзгеру ерекшелігі 8
- Бекбосынова М., Жетебаева С., Сайлыбаева А., Тауекелова А., Алданыш Ж., Кушугулова А. Жүрек жеткіліксіздігін диагностикалау саласындағы жасанды интеллект 15
- Шевелева Н. И., Аманбекова А. У., Досмағамбетова Р. С., Отаров Е. Ж., Гребенева О. В., Шадетова А. Ж., Алексеев А. В., Сабиров Ж. Б., Окасов Д. Б. Бронхопульмональды жүйенің кәсіби шаң ауруларын оңалту және алдын алу принциптері 27
- Сахова Б., Ошибаева А., Нұсқабаева Н., Искандирова Э., Рсалиева Ж., Карабаев Н., Каримова Л., Озбакыр Л. Бауырдың созылмалы диффузды ауруларының әртүрлі этиопатогенездік нұсқаларының таралуы 35

ЭКОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГИГИЕНА

- Нурмухамедова Ш. М., Аманшиева А. А., Уразаева С. Т., Бегалин Т. Б., Уразаева А. Б., Тусупкалиева К. Ш., Кумар Г. Б., Ташимова Ж. К. Қазақстан Республикасы Ақтөбе облысы бойынша көкжөтелдің эпидемиологиялық жағдайын талдау 48
- Иманкулова Б. Ж., Камзаева Н. К., Галым М. С., Махамбетова С. Б., Ибраева Ж. Н., Тлеубердиева Ж. Т., Байтас Я. Б., Укыбасова Т. М. Адам папилломасы вирусының инфекциясындағы әлеуметтік-демографиялық факторлардың рөлі 55

КЛИНИКАЛЫҚ МЕДИЦИНА

- Сейтекова А. Н., Молотов-Лучанский В. Б., Ногальский А., Косыбаева М. Е., Вистерничан О. А. Аортокоронарлы шунттаудан кейін артық салмағы бар және қалыпты дене салмағы бар науқастарда эпикард майының қалыңдығының динамикасы 66
- Кадырова И. А., Орынбасар А. Ж., Солянов Д. А., Алина А. Р., Мурзабаев А. А. Ревматоидты артритпен ауыратын науқастардың перифериялық қанының моноклеарлық жасушаларындағы IFN- γ , IL4, TLR4, TLR7 гендерінің экспрессиясына кіші интерференциялық РНҚ-ның әсерін зерттеу 74
- Рахманкулова А. М., Пак Л. А., Пивина Л. М., Мусажанова Ж. Б., Бауржан А., Орехов А. Ю. Қалқанша безінің қатерлі ісігінің клинико-морфологиялық сипаттамалары радиойодты терапияға төзімділіктің дамуының болжаушы факторы ретінде 83
- Кадырова И. А., Туребекова Д. М., Марченко А. Б., Солянов Д. А. Триптофан мен триметиламин-N-оксид дисрегуляциясының Long COVID-19 қалыптасуының молекулалық механизмдеріне КТ бойынша өкпе зақымдану сатысына байланысты қосқан үлесі 90

ТЕОРИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫҚ МЕДИЦИНА

- Измлеуов М. К., Измлеуов Е. М. Алты валентті хром мен гамма-сәулеленудің оқшауланған және аралас әсеріндегі аналық егеуқұйрықтардағы қан гомеостазының жағдайы 99

Аскарлов М. С., Пак И. Л., Ескермесов Д. Б., Бәтенова Ұ. Ғ., Ключев Д. А., Камышанский Е. К.
Урологияда әртүрлі көлемді толтырғыштарды қолданудың салыстырмалы кешенді бағасы 108

КЛИНИКАЛЫҚ ФАРМАКОЛОГИЯ ЖӘНЕ ФАРМАЦИЯ

Айткенова А. А., Ишмуратова М. Ю., Атажанова Г. А., Бадекова К. Ж., Тажина А. М.,
Сыдыкова А. Ж. Орталық Қазақстан аумағында өсетін бұжығын (*Iris scariosa* L.) өсімдігі
шикізатының анатомиялық-морфологиялық құрылымын зерттеу 130

Медешова А. Т., Оразбаева П. З., Эседова А. М., Махмутова А. С., Кайырбекова К. К. *Inula*
helenium L. қоя экстракты негізіндегі спрей құрамы мен технологиясын жасау 136

ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДЫҢ ҰЙЫМЫ ЖӘНЕ ЭКОНОМИКАСЫ

Кушугұлова А., Бекбосынова М., Жетыбаева С., Исупова М., Жолдыбаева А., Сайлыбаева Ә.,
Таукелова А., Дүйсенбина Ж. Жүрек жеткіліксіздігі бар науқастарды амбулаторлық емдеу
тәсілдері: chf кабинетіндегі медбикенің функциялары мен міндеттері 142

Блюм Е. А., Аманова Д. Е., Молотов-Лучанский В. Б., Ногальский А. Қанайналым
жүйесі ауруларында амбулаториялық көмекке пациенттердің қанағаттануын бағалау үшін
сауалнаманы әзірлеу және валидациялау 148

Шахантаева М. С. Медициналық ұйымдардағы қақтығыстар: туындайтын жанжалдардың
құқықтық аспектілері 160

ТӘЖІРИБЕДЕН БАҚЫЛАУ

Бекбосынова М. С., Джетыбаева С. К., Сайлыбаева А. И., Таукелова А. Т., Алданыш Ж. Ж.,
Кушугұлова А. Р. Периантальды кардиомиопатиясы бар науқасқа ортотопиялық бикавальды
жүректі трансплантациялау жағдайы 166

Аринова Г. П., Тоқсамбаева Д. Е., Аринова С. П., Жансейтова К. В., Смагулова У. Т.
Көздегі магнитті бөгде дененің ұзақ уақыт болу жағдайы 170

Ильясова Э. К., Исакова М. К., Куватбаева У. А. Дистальдік окклюзияны емдеудегі пән
аралық кеңесті тәсілді қолдану тәжірибесі 175

CONTENTS

LITERATURE REVIEWS

- Bekov Ye. K., Molotov-Luchanskiy V. B., Bakirova R. Ye., Omarbekova N. K.* Features of purine metabolism due to oxidative stress caused by thyroid dysfunction 8
- Bekbosynova M., Jetybayeva S., Sailybayeva A., Tauekelova A., Aldanysh Zh., Kushugulova A.* Possibilities of artificial intelligence in heart failure diagnosis15
- Sheveleva N. I., Amanbekova A. U., Dosmagambetova R. S., Otarov E. Zh., Grebenyeva O. V., Shadietova A. Zh., Alekseev A. V., Sabirov Zh. B., Okassov D. B.* Principles of rehabilitation and prevention of occupational dust-related diseases of the bronchopulmonary system 27
- Sakhova B., Oshibayeva A., Nuskabayeva N., Iskandirova E., Rsalieva Zh., Karabayev N., Karimova L., Ozbakyr L.* Prevalence of various etiopathogenic variants of chronic diffuse liver diseases 35

ECOLOGY AND HYGIENE

- Nurmuamedova Sh. M., Amanshieva A. A., Urazaeva S. T., Begalin T. B., Urazaeva A. B., Tusupkalieva K. Sh., Kumar G. B., Tashimova Zh. K.* Analysis of the epidemiological situation on whooping cough in the Aktobe region of the Republic of Kazakhstan 48
- Imankulova B. Zh., Kamzayeva N. K., Galym M. S., Makhambetova S. B., Ibrayeva Zh. N., Tleuberdieva Z. T., Baitas Y. B., Ukybassova T. M.* The role of socio-demographic factors in HPV infection 55

CLINICAL MEDICINE

- Seytekova A. N., Molotov-Luchanskiy V. B., Nogalski A., Kosybaeva M. Ye., Visternichan O. A.* Dynamics of epicardial fat thickness in overweight and normal weight patients after coronary artery bypass grafting 66
- Kadyrova I. A., Orynassar A. Zh., Solyanov D. A., Alina A. R., Murzabayev A. A.* Study of the effect of small interfering RNAs on the expression of IFN- γ , IL-4, TLR4, and TLR7 genes in peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis 74
- Rakhmankulova A. M., Pak L. A., Pivina L. M., Mussazhanova Zh. B., Baurzhan A., Orekhov A. Yu.* Clinical and morphological characteristics as a predictors of the development of radioiodine resistance in thyroid cancer 83
- Kadyrova I. A., Turebekova D. M., Marchenko A. B., Solyanov D. A.* Contribution of tryptophan and trimethylamine-N-oxide dysregulation to the molecular mechanisms of Long COVID-19 development depending on the CT stage of lung involvement 90

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- Iztleuov M. K., Iztleuov Ye. M.* State of blood homeostasis in female rats under isolated and combined exposure to hexavalent chromium and gamma radiation 99
- Askarov M. S., Pak I. L., Yeskermessov D. B., Batenova U. G., Klyuyev D. A., Kamyshanskiy Ye. K.* Comparative comprehensive assessment of the use of various volume-forming fillers in urology 108

CLINICAL PHARMACOLOGY AND PHARMACY

- Aitkenova A. A., Ishmuratova M. Yu., Atazhanova G. A., Badekova K. Zh., Tazhina A. M., Sydykova A. Zh.* Study of the anatomical and morphological structure of the raw material of *Iris scariosa* L., growing in the territory of Central Kazakhstan 130
- Medeshova A. T., Orazbayeva P. Z., Esedova A. M., Makhmutova A. S., Kayirbekova K. K.* Development of composition and technology of production spray based on thick extract from *Inula helenium* L. 136

ORGANIZATION AND ECONOMICS OF HEALTH

- Kushugulova A., Bekbosynova M., Jetybayeva S., Isupova M., Joldybayeva A., Sailybaeva A., Taukelova A., Duisenbina Zh.* Approaches to outpatient management of patients with heart failure: functions and tasks of a nurse 142
- Blyum E. A., Amanova D. Ye., Molotov-Luchanskiy V. B., Nogalskiy A.* Development and validation of a questionnaire to assess patient satisfaction with outpatient care for diseases of the circulatory system 148
- Shakhantayeva M. S.* Conflict situations in medical organizations: legal aspects of emerging disputes 160

CLINICAL CASES

- Bekbosynova M., Jetybayeva S., Sailybaeva A., Taukelova A., Aldanysh Zh., Kushugulova A.* A case of orthotopic bicaval heart transplantation in a patient with peripartum cardiomyopathy 166
- Arinova G. P., Toksambaeva D. Ye., Arinova S. P., Zhanseitova K. V., Smagulova U. T.* A case of prolonged presence of a magnetic foreign body in the eye 170
- Ilyassova E. K., Iskakova M. K., Kuvatbayeva U. A.* Experience of using the interdisciplinary comprehensive approach in the treatment of distal occlusion 175

ҚАЛҚАНША БЕЗІ ҚЫЗМЕТІНІҢ БҰЗЫЛУ САЛДАРЫНАН ОКСИДАТИВТІ ЖАҒДАЙЫ ӨЗГЕРУ АЯСЫНДАҒЫ ПУРИНДІК АЛМАСУ МЕТАБОЛИЗМІНІҢ ӨЗГЕРУ ЕРЕКШЕЛІГІ

¹Ішкі аурулар кафедрасы КеАҚ «Қарағанды медициналық университеті» (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Информатика және биостатистика кафедрасы КеАҚ «Қарағанды медициналық университеті» (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Ернур Касипович Беков** – Ішкі аурулар кафедрасы КеАҚ «Қарағанды медициналық университеті»; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: bekov@qmu.kz

Қазіргі әлемде еркін радикалдар мен антиоксиданттық қорғаныс арасындағы тепе-теңдіктің болмауымен сипатталатын тотығу стрессі әртүрлі аурулардың патофизиологиясының негізгі факторы ретінде қарастырылатыны және белсенді зерттеу объектісі болып табылатыны кеңінен танылды. Жасушалардың зақымдануы гидроксил радикалдарының қатысуымен ДНҚ, липидтер және ақуыздармен өзара әрекеттесудің ерекше өнімдерінің пайда болуына әкелетін тотығу стрессіне байланысты. Дененің антиоксидантты қорғанысы олардың синтезі мен айналымын бақылайтын гормондармен реттелетін ферментативті және ферментативті емес молекулаларды қамтиды.

Зерттеулер көрсеткендей, гипотиреоз да, гипертиреоз да тотығу стрессімен байланысты болуы мүмкін, бұл әртүрлі органдарда, сондай-ақ Қалқанша безінің өзінде патологияның дамуына ықпал етуі мүмкін. Алайда, пурин алмасуының бұзылуы мысалында биологиялық химия деңгейіндегі ықтимал өзгерістер туралы мәліметтер жеткіліксіз; осы шолу мақалада біз қалқанша безінің гормондары мен тотығу стрессінің антиоксидантты реттеуін қалыпты және қалқанша безінің қызметі бұзылған кезде қарастырамыз. Бұл гормоналды теңгерімсіздік компенсаторлық механизм болып табылады, ол алмастыру терапиясының мүмкіндігін одан әрі зерттеуді қажет етеді. Осылайша, тотығу стрессінің параметрлерін бағалау оның патофизиологиядағы рөлін түсінуге айтарлықтай үлес қоса алады.

Кілт сөздер: қалқанша безі; оксидативті стресс; пуриндер метаболизмі; антиоксиданттық қорғаныс; қалқанша безі гормондары; эндокриндік жүйе

Тотығу стрессінің салдарынан дамуымен жүретін әлеуметтік маңызды аурулар кең таралған. Бұл аурулардың патогенезінде иондаушы сәулелермен де, бактериялық инфекциялармен де туындаған тотығу стрессі шешуші рөл атқарады. Соңғы ғылыми жаңалықтар аутоиммунды тиропатиялардың дамуына тотығу стрессінің елеулі әсерін растайды. Қалқанша безінің гормондарының синтезі H_2O_2 концентрациясымен реттеледі деп саналады, оның жоғары уыттылығы антиоксиданттық жүйелердің белсенділігін қатаң бақылауды талап етеді. Қалыпты жағдайда тироциттердің апикальды мембранасындағы биохимиялық процестер жасушаның жойылуын болдырмайтын бос радикалдардың әсерін шектейді. Бірақ патологиялық жағдайларда ферменттік жүйелердің дисфункциясы пайда болады, бұл олардың цитоплазмадағы компоненттерінің қалыпты емес белсендеуіне әкеледі, функционалдық және морфологиялық өзгерістерді тудырады [13, 26].

Бұл шолу тотығу стрессіне, яғни бос радикалдар, прооксиданттар және реактивті оттегі түрлері сияқты жасушаларды зақымдауы мүмкін реактивті агенттердің жинақталуына бағытталған. Бұл процестер жасушалар-

дың зақымдалуын бастайды және липидтердің асқын тотығуы деп аталатын май қышқылдарының бос радикалды тотығуына негізделген әртүрлі патологиялық жағдайлардың дамуына ықпал етеді.

Тотығу стрессі прооксидантты өндіру мен антиоксиданттық қорғаныс арасындағы теңгерімсіздікке байланысты пайда болады. Негізгі прототықтырғыш заттардың қатарына реактивті оттегі түрлері (БОТ) және реактивті азот түрлері (РАТ) жатады. Биомаркерді зерттеу тотығу стрессі бұл жағдайдың механизмдерін және әртүрлі аурулардың патогенезін түсінуге көмектеседі. Тотығу стрессінің қазіргі маркерлеріне липидтердің асқын тотығу өнімдері (мысалы, липидтердің асқын тотығы және MDA) сияқты бос радикалдар тудыратын тотығу өнімдері, сондай-ақ изопростан (арахидон қышқылының тотығу өнімі), тиминегликоль және 8 басқа көрсеткіштер жатады.

Реактивті оттегі түрлері (БОТ), мысалы, супероксид радикалы (O_2^-), гидроксил радикалы ($OH^\cdot$), сутегі асқын тотығы (H_2O_2), синглетті оттегі (1O_2) және басқалары қалыпты және де биологиялық жүйелердегі негізгі элементтер болып табылады, патологиялық жағдай-

ларда. Оттегінің бұл формалары әртүрлі биологиялық жүйелерде, мысалы, митохондриялық тыныс алу тізбегінде, микросомалардың электронды тасымалдау тізбегінде, оксигемоглобиннің метгемоглобинге ауысуы кезінде, арахидон қышқылының алмасуы процестерінде, гипоксантин-ксантинооксидаза реакциясы арқылы катехоламиндердің биосинтезі және басқалары түзіледі [7, 12, 16]. БОТ иондаушы сәулеленудің, озонның, ультракүлгін сәулелердің және басқа физикалық факторлардың әсерінен де түзілуі мүмкін екенін атап өткен жөн. Жалпы, биологиялық молекулалардың тотығу процестері жиі БОТ генерациясымен жүреді [6, 7, 8, 14, 33].

Дене оттегінің төмен деңгейінде де реактивті оттегі түрлерін (БОТ) үздіксіз өндіруді жалғастырады. Әртүрлі БОТ индукциялық жүйелері бір-бірімен өзара әрекеттеседі, бұл жасушаның тіршілігі үшін бос радикалдық процестердің маңыздылығын көрсетеді. Алынған БОТ екі параллельді биохимиялық процестерге белсенді қатысады: ескі молекулалардың ыдырауы және жаңаларының синтезі. Жасушада БОТ ыдырауға ұшырайтын липидтер мен ақуыздарды тотықтырады, бұл тотыққан субстраттарға тән ферменттердің тиімдірек әрекетіне ықпал етеді [8, 10, 36]. Бұл БОТ жасушаның үнемі жүріп жатқан катаболикалық процестеріне интеграциялануына мүмкіндік береді.

Екінші жағынан, БОТ-да жаңа молекулалардың синтезінің үздіксіз процесіне қатысады. Мысалы, биологиялық мембраналарды құрайтын фосфолипидтердің поликанықпаған май қышқылдарының қалдықтарының бос радикалды тотығуы лейкотриендер, тромбоксандар және простагландиндер сияқты физиологиялық белсенді липидті заттардың түзілуіне ықпал етеді [4, 5, 8, 9, 11, 33]. Осылайша, катаболизмге де, синтезге де қатыса отырып, БОТ мембраналық фосфолипидтердің құрамын өзгерту және ақуыз құрамын жаңарту арқылы жасушалардың жаңа орта жағдайларына бейімделуіне көмектеседі. Реактивті оттегі түрлері басқа физиологиялық процестер мен метаболикалық реакцияларда да маңызды рөл атқарады. Олар дәнекер тінінің метаболизмін реттейді, фибробласттардың пролиферациясын ынталандырады, коллагеннің синтезі мен бұзылуына, сондай-ақ темір алмасуына қатысады. Кейбір оксигеназалар липофильді детоксикациялау үшін оттегі мен БОТ пайдаланады ксенобиотиктер. Реактивті оттегі түрлері эндогендік азот оксидін тежеу арқылы тамыр тонусының реттелуіне де әсер етеді. Оттегі метаболиттері жасушалық және гуморальдық иммунитеттің реакцияларына қатысады, осы процестердің реттеушілері мен эффекторлары ретінде әрекет етеді. Атап айтқанда, нейтрофилді гранулоциттердің және мононуклеарлы фагоциттердің оксидазалары арқылы түзілетін реактивті оттегі түрлері (БОТ) осы жасушалардың бактерицидтік, цитотоксикалық және иммунорегуляциялық әсер ету процестерінде маңызды функцияларды орындайды. БОТ иммунокомпетентті жасушалардың пролиферациясын ынталандырады. Лейкоциттердің белсендеуіне және қабыну ошағына көшуіне ықпал ететін хемотактикалық факторлардың түзілуіне супероксидті анион радикалының тікелей әсері байқалады [11, 12, 22, 30, 34]. Қазіргі заманғы зерттеулер көптеген фаго-

цитоз реакцияларының негізінде БОТ түзілу процестері жатқанын растайды. Фагоцитоз кезінде хемилюминесценция құбылысының айтарлықтай артуы жасушаларда ферментативті белсенділіктің жоғарылауына және бос радикалдық процестердің бастапқы дамуына ықпал ететін физиологиялық механизмдердің болуын көрсетеді [6, 11, 24, 25, 29]. Осылайша, оттегі радикалдары өздерінің жоғары реактивтілігі мен потенциалды уыттылығына қарамастан, төмен концентрацияда әртүрлі жасушалық метаболикалық реакцияларда реттеуші рөл атқарады. Физиологиялық жағдайларда еркін радикалды реакциялар қалыпты белсенділікпен жүреді. Жоғарыда аталған процестер бұл қосылыстардың гомеостазды сақтауда, организмнің иммундық қорғанысын қалыптастыруда, сондай-ақ тіңдер мен мүшелерді қалпына келтіру процестерінде маңыздылығын көрсетеді. БОТ өндірісінің ұлғаюы патологиялық процестердің дамуының бастапқы нүктесі болуы мүмкін, олар әрі қарай талқыланады [11, 12, 30, 34].

Жоғары концентрацияда радикалды қосылыстар барлық деңгейдегі биологиялық жүйелер үшін күшті улану болып табылады - молекулалықдан организмге дейін. Бос радикалдар деп аталатын бұл химиялық белсенді қосылыстар құрылымдық белоктар, жасуша мембранасының липидтері және нуклеин қышқылдары сияқты әртүрлі молекулалармен әрекеттесе алады, бұл олардың ыдырауына, ферменттердің инактивациялануына, гормондар мен олардың рецепторларының құрылымы мен қызметінің өзгеруіне әкеледі [6, 11, 31, 32].

Қалыпты жағдайда базальды метаболизмді реттейтін және өз гормондарын синтездейтін бос радикалдарды шығаратын органдардың бірі - дененің қалыпты жұмысын қамтамасыз ету үшін қалқанша безі қажет.

Қалқанша безі, ішкі секреция органы, төменгі мойынның алдыңғы жағында, бесінші мойын омыртқасынан бірінші кеуде аймағына дейін созылады. Оның пішіні Н-тен U-тәріздіге дейін өзгереді және жоғарғы және төменгі полюсі бар екі бүйірлік лобтардан тұрады, медианалық истанция арқылы жалғасады. Бездің жалпы массасы 25-40 грамм. Бүйірлік көрінісі көбелекке ұқсайды, дегенмен оның атауы «қалқанша безі» этимологиялық жағынан гректің «thyreos» сөзімен байланысты, «ұзын қалқан» дегенді білдіреді. Бұл атау көмейдің қалқанша шеміршектеріне топографиялық жақындағынан туындаса керек [1, 2, 3, 8, 28].

Қалқанша безінің қанмен қамтамасыз етілуі жоғары: оның тініндегі қан ағымының деңгейі бұлшықеттер деңгейінен шамамен 50 есе асып түседі. Оның жақын маңында жалпы ұйқы артериясы, ішкі мойын вена-сы, қайталанатын көмей нервi, жоғарғы көмей нервi, трахея, өңеш және қалқанша маңы бездері сияқты маңызды анатомиялық құрылымдар орналасқан. Бұл қалқанша безіне операцияларды қиындатады: осы құрылымдардың кез келгенінің зақымдануы ауыр, кейде өмірге қауіп төндіретін асқинуларды тудыруы мүмкін [1, 2, 8, 9, 10, 18, 19, 27].

Сондай-ақ ересектерде зат алмасуды реттеу үшін маңызды. Қалқанша безінің гормондарының α және β изоформалары әр түрлі тіңдерде әртүрлі экспрессияланады және сигнал беру процестерінде түрлі рөл-

дерді атқарады. Тироксинді (Т4) трийодтиронинге (Т3) айналдыруда 5'-дейодиназа 2 (D2) типі метаболизмді реттеудің басты механизмі болып табылады. D2 гипоталамуста, ақ және қоңыр май тіндерінде, сондай-ақ қаңқа бұлшықеттерінде экспрессияланады және бейімделген термогенез үшін маңызды. Қалқанша безі тиреотропин-релизинг-гормон (ТРГ) және тиреотропты гормон (ТТГ) арқылы реттеледі [8, 20]. Гипофиз бен гипоталамус қалқанша безінің қызметін бақылайды. Қалқанша безінің гормондарының деңгейі төмендегенде, гипоталамус ТРГ босататын гормонды шығарып, гипофизді ескертеді, ал қалқанша без бұл сигналдарға жауап ретінде көп гормондар бөледі. Қалқанша безінің гормональды фонының бұзылуы гормональды дисфункцияның түріне байланысты айқын тотығу стресінің дамуымен сипатталады [8, 14, 15, 23, 29].

Сутегі асқын тотығы оттегінің белсенді формаларының бірі болып табылады. Жоғарыда айтылғандай, қалқанша безінде физиологиялық жағдайдағы сутегі асқын тотығы қалыпты мөлшерде түзіледі. Олар йодидтің тотығуы үшін және тиреоидты гормоногенез циклына қосу үшін қажет, бұл процестер пероксидаза ферменті және сутегі тотығының көмегімен жүзеге асады. Қалыпты жағдайда бұл процесс антиоксиданттық жүйемен қатаң бақыланады [3, 4, 35, 36].

Тотығу стрессі әртүрлі ауытқулардың дамуы үшін маңызды фактор болып табылатын әртүрлі ДНҚ зақымдануын тудыруда маңызды рөл атқарады. Жасушадағы ең көп таралған метаболиттер кластарының бірі пуриндік және пиримидиндік негіздер болып табылады. Пурин – пиримидин мен имидазол сақинасынан тұратын ароматты гетероциклді қосылыс, суда оңай ериді. Пурин және пиримидиндік негіздер әртүрлі биохимиялық процестерге қатысатын нуклеозидтер мен нуклеотидтердің құрылымдық компоненттері болып табылады. Олардың РНҚ мен ДНҚ биосинтезіндегі рөлі ерекше белгілі. Рибонуклеотидтер организмде маңызды қызметтер атқарады: олар энергия көзі, реттеуші молекулалар, коферменттердің құрамдас бөлігі, метил топтарының тасымалдаушысы қызметін атқарады және көмірсулар алмасуы мен липидтердің синтезіне қатысады. Пуриндер мен пиримидиндердің метаболизмі үш негізгі жолды қамтиды: нуклеозидтер мен нуклеотидтердің синтезі, катаболизмі және өзара конверсиясы. Бұл процестерге қатысатын ферменттердің генетикалық ақаулары әртүрлі аурулардың дамуына әкелуі мүмкін.

Пурин метаболизмі әртүрлі ферменттерді қамтитын күрделі жүйе. Аденозинмонофосфаты (АМФ) АМФ деаминаза немесе нуклеотидаза арқылы аралық өнім ретінде аденозинді қалыптастыру арқылы инозинмонофосфатқа (ИМФ) айналады, содан кейін пуринді нуклеозидфосфорилаза (PNP) аденинді шығарады. Гуанинмонофосфаты (GMP) өз кезегінде нуклеотидаза арқылы гуанозинге айналады, содан кейін ПНП гуанинді құрайды [4, 7]. Гипоксантин ХОР (соның ішінде ХДН және ХО) арқылы ксантинге дейін тотығады, ал гуанин гуаниндеаминаза арқылы ксантинге айналады. Соңында, ХОР реактивті оттегі түрлерінің (БОТ) қатар түзілуімен ксантиннің несеп қышқылына дейін тотығуын катализдейді.

Негізгі пуриндік негіздер - аденин және гуанин, ал пиримидиндік негіздер - цитозин, тимин және урацил. Бұл азотты негіздер ДНҚ мен РНҚ құрылымының негізін, сонымен қатар көптеген маңызды коферменттерді және циклдік нуклеотидтерді құрайды. Пуриндік және пиримидиндік негіздердің, нуклеозидтердің, нуклеотидтердің және олардың туындыларының концентрациясындағы тепе-теңдікті сақтау барлық организмдердің, соның ішінде жасушалардың, тіндердің және мүшелердің әртүрлі типтерінің табысты дамуы мен жұмыс істеуі үшін өте маңызды.

ДНҚ молекулалары тікелей, негізінен гидроксил радикалдарының әсерінен, сондай-ақ белгілі бір дәрежеде оттегі асқын тотығы аниондарының қатысуымен зақымдалуы мүмкін. Гидроксил радикалы пурин және пиримидин негіздерімен, сондай-ақ қант қалдықтарымен (дезоксирибоза және рибоза) тікелей әрекеттесуге қабілетті. Кез келген асқын тотығу процесінде түзілетін бұл белсенді радикалдар ДНҚ молекулаларына да зиянын тигізеді.

Реактивті оттегі түрлерінің генерациялау көздеріне жақындығына және гистондармен қамтамасыз етілген қорғаныстың жоқтығына байланысты ядролық ДНҚ-ға қарағанда реактивті оттегі түрлерінің тотығу әсеріне көбірек ұшырайтыны тәжірибе жүзінде дәлелденген. Тыныс алу тізбегінде түзілген сутегі асқын тотығының (H₂O₂) Fe²⁺ және Cu²⁺ иондарымен (митохондриялық мембраналарда локализацияланған) әрекеттесуі кезінде гидроксил радикалы түзіледі, бұл mtDNA зақымдалуына әкеледі, моноаминоксидаза реакциясы кезінде түзілетін сутегі асқын тотығы (H₂O₂) әсерінен ядродан тыс нуклеин қышқылдары зақымдалуы мүмкін. Митохондриялық ДНҚ-ның (mtDNA) зақымдануы тыныс алу тізбегі компоненттерінің синтезіндегі қателерге әкеледі, бұл оның қалыпты жұмысын бұзады және супероксид аниондарының бөлінуін арттырады. Тотығу стрессінен туындаған жасушаішілік Ca²⁺ иондарының концентрациясының жоғарылауы нәтижесінде эндонуклеазалар белсендірілген кезде де ДНҚ зақымдалуы мүмкін [13, 17, 22, 26, 32].

Реактивті оттегі түрлерінің (БОТ) ДНҚ молекуласына әсері хромосомалық аберрация процестерін индукциялайды, бұл хромосомалардың құрылымының бұзылуына әкеледі. Тотығу митохондриялардағы энергияны генерациялау процесінің ажырамас бөлігі, сонымен қатар қабыну реакциясының және жалпы жасушалық қорғаныс жүйесінің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады. Жедел қабыну реакциясы процесінде әртүрлі қабыну медиаторларын шығару және белгілі бір БОТ (соның ішінде гидроксил радикалы мен супероксид ионын) белсендіру арқылы ДНҚ-ның елеулі зақымдануын тудыруға қабілетті лейкоциттер шешуші рөл атқарады. Гидроксил радикалы ДНҚ молекулаларымен әрекеттесе отырып, гетероциклді негіздердің, қант қалдықтарының зақымдалуын және ДНҚ құрылымының модификациясын тудырады [13, 20, 21, 26, 32, 33, 34].

Осылай шала келе отырып, тотығу стрессін және оның аутоиммунды тиреоидиттің дамуына әсерін терең зерттеу оны бағалаудың жаңа әдістерін жасауға және осы ауруды емдеудің терапевтік нұсқаларын кеңейту-

ге ықпал ететінін атап өтуге болады. Қалқанша безінің гормондары антиоксиданттық жүйелерді реттеуде шешуші рөл атқарады, ал тотығу стрессі гипер- және гипотиреозда да болады. Қалқанша безінің гипотиреозының аясында тиімсіз қалқанша безінің терапиясын (ҚТБТ) емдеу мәселесі маңызды мәселе болып табылады. Әдебиеттердегі қарама-қайшы деректерге қарамастан, біздің зерттеулеріміз NTIS-ті жоғарыда аталған жағдайларға бейімделу реакциясы ретінде ғана емес, тін деңгейіндегі шынайы гипотиреоз ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Атап айтқанда, CoQ10 деңгейлері қалқанша безінің гормонының әсер етуінің сенімді көрсеткіші болып көрінеді; бұдан басқа, гипотиреоз күйін көрсете алатын NTIS физиопатологиясы үшін маңызды механизм ретінде тотығу стрессін қарастыру керек. Орынбасушы терапияның орындылығы күрделі болып қала береді және гормонды таңдау (T4 немесе T3), енгізу жолы (ішу арқылы немесе көктамыр ішіне) және әртүрлі әсер етуші факторлары бар әртүрлі клиникалық үлгілерде клиникалық соңғы нүктелерді анықтау сияқты әртүрлі аспектілерді стандарттауды талап етеді.

Төмен T3 деңгейлерінің негізінде жатқан молекулалық механизмдерді жақсырақ түсіну арқылы емдеудің оңтайлы кестесімен қатар, алмастырушы терапиядан қай пациенттер көбірек пайда көретінін анықтауға.

Ауторлардың үлесі:

Е. К. Беков, В. Б. Молотов-Лучанский, Р. Е. Бакирова – зерттеу жұмысының концепциясымен дизайны.

Е. К. Беков, Н. К. Омарбекова – мәліметтерді жинастыру және өңдеу.

Е. К. Беков – мәтінді жазу.

В. Б. Молотов-Лучанский, Р. Е. Бакирова – редакциялау.

Мүдделер қақтығысы:

Мүдделер қақтығысы анықталмады.

ӘДЕБИЕТ

1. Касаткина Э.П. Актуальные проблемы тиреоидологии: профилактика йоддефицитных заболеваний. *Проблемы эндокринологии*. 2006; 52 (6): 30-33.
2. Сергеев О.В., Сперанская О.А. *Вещества, нарушающие работу эндокринной системы: состояние проблемы и возможные направления работы*. Самара: ООО «Издательство Ас Гард»; 2014: 35.
3. Хамидулина Х.Х., Дорофеева Е.В. Эндокринные разрушители (endocrine disruptors). современное состояние проблемы. *Токсикологический вестник*. 2013; 219 (2): 51-54.
4. Asayama K., Dobashi K., Hayashibe H. Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hypothyroidism. *Endocrinology*. 1987; 121: 2112-2118.
5. Asayama K., Kato K. Oxidative muscular injury and its relevance to hyperthyroidism. *Free Radical Biology & Medicine*. 1990; 8: 293-303.
6. Baskol G. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after

treatment. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2007; 115 (8): 522-526.

7. Bianchi G., Solaroli E., Zaccheroni V. Oxidative stress and antioxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Hormone and Metabolic Research*. 1990; 31: 620-624.

8. Brent G.A., Davies T.F. *Williams Textbook of Endocrinology. Hypothyroidism and thyroiditis*. Philadelphia; 2012: 406-439.

9. Cheng S.Y., Leonard J.L., Davis P.J. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocrine Reviews*. 2010; 31: 139-170.

10. Citterio C.E., Targovnik H.M., Arvan P. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019; 15 (6): 323-338.

11. Dalle-Donne I., Scaloni A., Butterfield D.A. *Redox Proteomics: From Protein Modifications to Cellular Dysfunction and Diseases*. New-York; 2006: 234.

12. Garner B., Witting P.K., Waldeck A.R. Oxidation of high density lipoproteins. I. Formation of methionine sulfide in apolipoproteins AI and AII is an early event that accompanies lipid peroxidation and can be enhanced by alpha-tocopherol. *J. Biol. Chem*. 1998; 273: 6080-6087.

13. Gérard A.-C., Many M.-C., Daumerie Ch. Peroxiredoxin 5 expression in the human thyroid gland. *Thyroid*. 2005; 15 (3): 205-209.

14. Ghorbel H., Fetoui H., Mahjoubi A. Thiocyanate effects on thyroid function of weaned mice. *C. R. Biol*. 2008; 331 (4): 262-271.

15. Gregory A. Brent. Mechanisms of thyroid hormone action. *J. Clin. Invest*. 2012; 122 (9): 3035-3043.

16. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. New York; 2015: 242.

17. Hoermann R., Midgley J.E.M., Larisch R. Recent Advances in Thyroid Hormone Regulation: Toward a New Paradigm for Optimal Diagnosis and Treatment. *Front. Endocrinol*. 2017; 8: 364.

18. Hollenberg A.N. The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor. *Thyroid*. 2008; 18 (2): 131-139.

19. Joanta A.E., Filip A., Clichici S. Iodide excess exerts oxidative stress in some target tissues of the thyroid hormones. *Acta Physiol. Hung*. 2006; 93(4): 347-359.

20. Laurberg P., Pedersen I.B., Carlé A. *The relationship between thiocyanate and iodine. Comprehensive handbook of iodine: nutritional, biochemical, pathological, and therapeutic aspects*. San Diego: Academic Press; 2009: 275-281.

21. Li H.S., Carayanniotis G. Induction of goitrous hypothyroidism by dietary iodide in SJL mice. *Endocrinology*. 2007; 148 (6): 2747-2752.

22. Lopez-Torres M., Romero M., Barja, G. Effect of thyroid hormones on mitochondrial oxygen free radical production and DNA oxidative damage in the rat heart. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2000; 168 (1-2): 127-134.

23. Maenhaut C., Maenhaut C., Christophe D., Gilbert V. *Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000: 102.

24. Maier J. Iodine deficiency activates antioxidant genes and causes DNA damage in the thyroid gland of rats and mice. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007; 1773 (6): 990-999.
25. Raftery M.J. Determination of oxidative protein modifications using mass spectrometry. *Redox report: communications in free radical research*. 2014; 19 (4): 213-218.
26. Rashmi M. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*. 2014; 94 (2): 355-382.
27. Rodrigo A., Fernando C., David C. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2018; 7 (4): 160-188.
28. Salvatore B., Giovanni T., Antonio I., Roberto V. *Thyroid Gland: Anatomy and Physiology*. NY; 2018: 418.
29. Silva J.E. Physiological importance and control of non-shivering facultative thermogenesis. *Front Biosci*. 2011; 3: 352-371.
30. Stadtman E.R., Levine R.L. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*. 2003; 25 (3-4): 207-218.
31. Stefano B., Giorgia C., Lynne T. Oxidation of proteins: Basic principles and perspectives for blood proteomics. *Proteomics. Clinical applications*. 2008; 2 (2): 142-157.
32. Swaroop A., Ramasarma T. Heat exposure and hypothyroid conditions decrease hydrogen peroxide generation in liver mitochondria. *Biochemical Journal*. 1985; 226 (2): 403-408.
33. Venditti P., Puca A., Di Meo S. Effects of thyroid state on H₂O₂ production by rat heart mitochondria: sites of production with Complex I- and Complex II-linked substrates. *Hormone and Metabolic Research*. 2003; 35 (1): 55-61.
34. Villanueva C., Sánchez A., Pacheco-Rosado J. Role of Thyroid Hormones as Inductors of Oxidative Stress and Neurodegeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013; 13: 1-15.
35. Yaglova N.V. Disorders in the secretory cycle of follicular thyrocytes and their correction with thyrotropic hormone in experimental non thyroidal illness syndrome. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2011; 152: 253-257.
36. Zimmermann M.B. Iodine deficiency. *Endocrine Reviews*. 2009; 30: 376-408.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Kasatkina Je.P. Aktual'nye problemy tireoidologii: profilaktika joddefitsitnyh zabolevanij. *Problemy jendokrinologii*. 2006; 52 (6): 30-33.
2. Sergeev O.V., Speranskaja O.A. Veshhestva, narushajushhie rabotu jendokrinnoj sistemy: sostojanie problemy i vozmozhnye napravlenija raboty. Samara: OOO «Izdatel'stvo As Gard»; 2014: 35.
3. Hamidulina H.H., Dorofeeva E.V. Jendokrinnye razrushiteli (endocrine disruptors). sovremennoe sostojanie problemy. *Toksikologicheskij vestnik*. 2013; 219 (2): 51-54.
4. Asayama K., Dobashi K., Hayashibe H. Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction

in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hypothyroidism. *Endocrinology*. 1987; 121: 2112-2118.

5. Asayama K., Kato K. Oxidative muscular injury and its relevance to hyperthyroidism. *Free Radical Biology & Medicine*. 1990; 8: 293-303.
6. Baskol G. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2007; 115 (8): 522-526.
7. Bianchi G., Solaroli E., Zaccheroni V. Oxidative stress and antioxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Hormone and Metabolic Research*. 1990; 31: 620-624.
8. Brent G.A., Davies T.F. *Williams Textbook of Endocrinology. Hypothyroidism and thyroiditis*. Philadelphia; 2012: 406-439.
9. Cheng S.Y., Leonard J.L., Davis P.J. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocrine Reviews*. 2010; 31: 139-170.
10. Citterio C.E., Targovnik H.M., Arvan P. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019; 15 (6): 323-338.
11. Dalle-Donne I., Scaloni A., Butterfield D.A. *Redox Proteomics: From Protein Modifications to Cellular Dysfunction and Diseases*. New-York; 2006: 234.
12. Garner B., Witting P.K., Waldeck A.R. Oxidation of high density lipoproteins. I. Formation of methionine sulfoxide in apolipoproteins AI and AII is an early event that accompanies lipid peroxidation and can be enhanced by alpha-tocopherol. *J. Biol. Chem*. 1998; 273: 6080-6087.
13. Gérard A.-C., Many M.-C., Daumerie Ch. Peroxiredoxin 5 expression in the human thyroid gland. *Thyroid*. 2005; 15 (3): 205-209.
14. Ghorbel H., Fetoui H., Mahjoubi A. Thiocyanate effects on thyroid function of weaned mice. *C. R. Biol*. 2008; 331 (4): 262-271.
15. Gregory A. Brent. Mechanisms of thyroid hormone action. *J. Clin. Invest*. 2012; 122 (9): 3035-3043.
16. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. New York; 2015: 242.
17. Hoermann R., Midgley J.E.M., Larisch R. Recent Advances in Thyroid Hormone Regulation: Toward a New Paradigm for Optimal Diagnosis and Treatment. *Front. Endocrinol*. 2017; 8: 364.
18. Hollenberg A.N. The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor. *Thyroid*. 2008; 18 (2): 131-139.
19. Joanta A.E., Filip A., Clichici S. Iodide excess exerts oxidative stress in some target tissues of the thyroid hormones. *Acta Physiol. Hung*. 2006; 93(4): 347-359.
20. Laurberg P., Pedersen I.B., Carlé A. *The relationship between thiocyanate and iodine. Comprehensive handbook of iodine: nutritional, biochemical, pathological, and therapeutic aspects*. San Diego: Academic Press; 2009: 275-281.
21. Li H.S., Carayanniotis G. Induction of goitrous hypothyroidism by dietary iodine in SJL mice. *Endocrinology*. 2007; 148 (6): 2747-2752.

22. Lopez-Torres M., Romero M., Barja, G. Effect of thyroid hormones on mitochondrial oxygen free radical production and DNA oxidative damage in the rat heart. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2000; 168 (1-2): 127-134.
23. Maenhaut C., Maenhaut C., Christophe D., Gilbert V. *Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000: 102.
24. Maier J. Iodine deficiency activates antioxidant genes and causes DNA damage in the thyroid gland of rats and mice. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007; 1773 (6): 990-999.
25. Raftery M.J. Determination of oxidative protein modifications using mass spectrometry. *Redox report: communications in free radical research*. 2014; 19 (4): 213-218.
26. Rashmi M. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*. 2014; 94 (2): 355-382.
27. Rodrigo A., Fernando C., David C. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2018; 7 (4): 160-188.
28. Salvatore B., Giovanni T., Antonio I., Roberto V. *Thyroid Gland: Anatomy and Physiology*. NY; 2018: 418.
29. Silva J.E. Physiological importance and control of non-shivering facultative thermogenesis. *Front Biosci*. 2011; 3: 352-371.
30. Stadtman E.R., Levine R.L. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*. 2003; 25 (3-4): 207-218.
31. Stefano B., Giorgia C., Lynne T. Oxidation of proteins: Basic principles and perspectives for blood proteomics. *Proteomics. Clinical applications*. 2008; 2 (2): 142-157.
32. Swaroop A., Ramasarma T. Heat exposure and hypothyroid conditions decrease hydrogen peroxide generation in liver mitochondria. *Biochemical Journal*. 1985; 226 (2): 403-408.
33. Venditti P., Puca A., Di Meo S. Effects of thyroid state on H₂O₂ production by rat heart mitochondria: sites of production with Complex I- and Complex II-linked substrates. *Hormone and Metabolic Research*. 2003; 35 (1): 55-61.
34. Villanueva C., Sánchez A., Pacheco-Rosado J. Role of Thyroid Hormones as Inductors of Oxidative Stress and Neurodegeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013; 13: 1-15.
35. Yaglova N.V. Disorders in the secretory cycle of follicular thyrocytes and their correction with thyrotropic hormone in experimental non thyroidal illness syndrome. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2011; 152: 253-257.
36. Zimmermann M.B. Iodine deficiency. *Endocrine Reviews*. 2009; 30: 376-408.

31.03.2024 келіп түсті

12.05.2024, 27.08.2024 пысықтауға жіберілді

29.09.2024 қабылданды

30.09.2025 online жариялады

Ye. K. Bekov^{1*}, V. B. Molotov-Luchanskiy¹, R. Ye. Bakirova¹, N. K. Omarbekova²

FEATURES OF PURINE METABOLISM DUE TO OXIDATIVE STRESS CAUSED BY THYROID DYSFUNCTION

¹Department of Internal Diseases, Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Department of Informatics and biostatistics, Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Yernur Kasipovich Bekov** – Department of Internal Diseases, Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: bekov@qmu.kz

In the modern world, it is widely recognized that oxidative stress, characterized by an imbalance between free radicals and antioxidant protection, is considered as a key factor in the pathophysiology of various diseases and is the object of active study. Cell damage occurs due to oxidative stress, which leads to the formation of specific products of interaction with DNA, lipids and proteins with the participation of hydroxyl radicals. The antioxidant defense of the body includes both enzymatic and non-enzymatic molecules regulated by hormones that control their synthesis and turnover.

Studies show that both hypothyroidism and hyperthyroidism can be associated with oxidative stress, which can contribute to the development of pathology in various organs, as well as in the thyroid gland itself. However, there is insufficient data on potential changes at the level of biological chemistry, for example, a violation of purine metabolism; in this review, we consider the regulation of antioxidants by thyroid hormones and oxidative stress in normal and impaired thyroid function. This hormonal imbalance is a compensatory mechanism that requires further study of the possibility of substitution therapy. Thus, the assessment of the parameters of oxidative stress can make a significant contribution to understanding its role in pathophysiology.

Key words: thyroid gland; oxidative stress; purine metabolism; antioxidant protection; thyroid hormones; endocrine system

Е. К. Беков^{1*}, В. Б. Молотов-Лучанский¹, Р. Е. Бакирова¹, Н. К. Омарбекова²

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ НА ФОНЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ДИСФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Кафедра внутренних болезней НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Кафедра информатики и биостатистики НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Ернур Касипович Беков** – кафедра внутренних болезней НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя 40; e-mail: bekov@qmu.kz)

В современном мире широко признано, что окислительный стресс, характеризующийся неравновесием между свободными радикалами и антиоксидантной защитой, рассматривается как ключевой фактор в патофизиологии различных заболеваний и является объектом активного изучения. Повреждение клеток происходит вследствие окислительного стресса, который приводит к образованию специфических продуктов взаимодействия с ДНК, липидами и белками при участии гидроксильных радикалов. Антиоксидантная защита организма включает как ферментативные, так и неферментативные молекулы, регулируемые гормонами, которые контролируют их синтез и оборот.

Как показывают исследования, как гипотиреоз, так и гипертиреоз могут быть связаны с окислительным стрессом, который может способствовать развитию патологии в различных органах, а также в самой щитовидной железе. Однако существует недостаточно данных о потенциальных изменениях на уровне биологической химии, на примере нарушении пуринового обмена; в настоящем обзоре мы рассматриваем регуляцию антиоксидантов тиреоидными гормонами и окислительного стресса в норме и при нарушении функции щитовидной железы. Этот гормональный дисбаланс является компенсаторным механизмом, который требует дальнейшего изучения возможности заместительной терапии. Таким образом, оценка параметров окислительного стресса может внести значительный вклад в понимание его роли в патофизиологии.

Ключевые слова: щитовидная железа; оксидативный стресс; метаболизм пуринов; антиоксидантная защита; гормоны щитовидной железы; эндокринная система

M. Bekbosynova¹, S. Jetybayeva¹, A. Sailybayeva¹, A. Tauekelova¹, Zh. Aldanysh¹, A. Kushugulova^{1,2}

POSSIBILITIES OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN HEART FAILURE DIAGNOSIS

¹University Medical Center Corporate Fund (010000, Republic of Kazakhstan Astana c., Turan ave., 38; e-mail: cardiacsurgeryres@gmail.com)

²Microbiome Laboratory, Center for Life Sciences of the National Laboratory Astana (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Kabanbay Batyr ave., 53; e-mail: nla@nu.edu.kz)

***Ainur Taukelova** – University Medical Center Corporate Fund; 010000, Republic of Kazakhstan Astana c., Turan ave., 38; e-mail: a.tauekelova@umc.org.kz

Aim. To summarize existing approaches to the use of artificial intelligence in the diagnosis of heart failure, to characterize the algorithms and models employed, to describe the types of medical data used (ECG, echocardiography, EMR, CT/MRI, angiography, wearables), to evaluate model performance (accuracy, AUC, sensitivity/specificity), and to assess feasibility and prospects for clinical implementation – with particular attention to the situation and challenges in Kazakhstan.

Materials and methods. Systematic searches of *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *IEEE Xplore* and *Google Scholar* (2015 – 2025) identified peer-reviewed English and Russian studies on AI applications for heart failure diagnosis; two reviewers independently screened articles, extracted data and assessed quality, and results from 60 eligible studies were synthesized narratively with quantitative pooling where appropriate.

Results and discussion. Across 60 eligible studies (2015 – 2025), AI applied to ECG, echocardiography, EMRs, imaging and wearable data demonstrated diagnostic accuracy typically between 85-95% (AUCs up to 0.97); ECG-based algorithms reliably detected HFrEF, AI-assisted echocardiography improved segmentation and reduced operator dependence, multimodal models enhanced prediction of therapy response (including CRT), while implementation in Kazakhstan remains nascent due to infrastructure and data-access limitations.

Conclusion. Artificial intelligence is a promising direction in heart-failure diagnostics that can enhance the accuracy, timeliness and personalization of clinical decisions. For large-scale clinical adoption – especially in Kazakhstan – prospective validation, standardized protocols, local representative datasets, robust digital infrastructure and workforce training are required.

Key words. artificial intelligence; heart failure; diagnostics; machine learning; ECG; echocardiography; medical data; deep learning

INTRODUCTION

Heart failure (HF) continues to be a major global health problem, affecting more than 64 million people worldwide and is characterized by high morbidity and mortality. Heart failure is the leading cause of hospitalization in people over 65 years of age [1, 2].

Heart failure is a complex, multifaceted syndrome consisting of cardinal symptoms (eg, dyspnea, ankle swelling, and fatigue) that may be accompanied by signs (eg, elevated jugular venous pressure, pulmonary crackles, and peripheral edema). It results from structural and/or functional changes in the heart that result in elevated intracardiac pressure and/or inadequate cardiac output at rest and/or during exercise. Diagnosis and treatment of HF are particularly challenging due to its diverse presentation and variability in patient response. Despite significant advances in medical research and technology, traditional methods for diagnosing HF often prove ineffective, primarily due to the multifactorial nature of the disease. Over the course of the disease, patients with HF undergo numerous inva-

sive and noninvasive diagnostic tests, generating large volumes of medical data. The size, complexity, and dynamic nature of big data can pose challenges to traditional statistical methods. In this changing landscape, artificial intelligence (AI) offers promising new avenues to transform HF diagnostics. Using advanced algorithms and machine learning techniques, AI can improve diagnostic accuracy, facilitate early detection, and support clinical decision making. These technological innovations have the potential to significantly address gaps in current diagnostic approaches and improve overall HF management, ultimately leading to better patient outcomes and more efficient healthcare delivery [2, 3].

Artificial intelligence (AI) is a computing program that has the ability to process functions that are considered typical of human intelligence, such as identifying certain patterns or images, programming, recognizing sounds or objects, and solving problems [2, 5]. AI provides a device with the ability to make autonomous decisions based on previously collected data. Currently, research projects are using large databases to develop an AI model that will be trained

based on additional data from several sources: cardiovascular data, including cardiac imaging, cardiac biomarkers, electrocardiography, and clinical report information. Based on early prediction of a patient's HF risk, the AI will provide patients with personalized recommendations for medication, diet, exercise, pacemakers, and cardiac resynchronization therapy, and eventually ambulatory monitoring [16].

To better understand the role of AI in everyday clinical practice, healthcare professionals need to be familiar with some fundamental AI terms. In the medical field, the vast majority of applications primarily focus on the learning aspect, using machine learning (ML) as the underlying methodology. ML encompasses a set of algorithms that acquire the ability to achieve a goal without the need for strict and specific programming [17].

The **aim** of this review was to summarize existing approaches to the use of artificial intelligence in the diagnosis of heart failure, characterize the algorithms used, types of medical data, the effectiveness of models and consider the prospects for their implementation in clinical practice [6].

MATERIALS AND METHODS

The search for literary sources was carried out in the *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *IEEE Xplore* and *Google Scholar* databases using the following keywords: artificial intelligence, machine learning, heart failure, diagnosis, echocardiography, ECG, deep learning.

Inclusion criteria were the following:

- publications in English or Russian, published from 2015 to 2025;
- peer-reviewed articles containing primary data on the use of AI for the diagnosis of heart failure;
- studies that include assessment of the diagnostic accuracy of models (e.g. AUC, sensitivity, specificity) [8].

Reviews without original data, publications devoted only to outcome prediction, and articles with insufficient methodological transparency were excluded. As a result of the analysis, 60 articles were selected that met the criteria [7].

AI models have been applied to different types of medical information:

- **Electrocardiogram (ECG)**: data from a single-moment or long-term recording of the heart rhythm;
- **Echocardiography**: video and still images used to assess contractile function;
- **Electronic medical records (EMR)**: structured clinical data, laboratory parameters;
- **CT/MRI images of the heart**: visualization of morphological changes;
- **CAG**: coronary angiography with artificial intelligence integration;
- **SRT**: application of machine learning algorithms to assess response to cardiac resynchronization therapy;
- **Data from wearable devices**: long-term monitoring of heart rate, rhythm, activity [9].

Most studies used the following methods:

- **Deep convolutional neural networks (CNN)** – for image and ECG analysis;
- **Decision trees and gradient boosting (e.g. XG-Boost)** – when working with tabular EHR data;

- **Time series models (e.g. LSTM)** – for analyzing sequences of biosignals;

- **Combined architectures (multimodal AI systems)** – combining multiple data sources [10].

In many publications, AI models have demonstrated high quality scores:

1. accuracy: from 85 to 95%;
2. area under the curve (AUC): from 0.88 to 0.97;
3. sensitivity and specificity: often exceeded 90% when using ECG and echocardiography [11].

Examples:

- The ECG-based model achieved an AUC of 0.93 in detecting reduced ejection fraction [11];

- Algorithms for echocardiography analysis provided accurate classification of HF with preserved and reduced ejection fraction [2];

- The use of EHR and laboratory data made it possible to predict HF long before clinical manifestation [12].

RESULTS

Diagnosis of heart failure. The diagnosis of HF depends on the patient's history, clinical examination, and interpretation of imaging and laboratory results. Late diagnosis may result in delayed initiation of optimal medical treatment, complications, and potentially preventable deaths or rehospitalizations that could have been prevented if appropriate treatment had been initiated earlier and in full [18]. Current studies using AI-based models to improve HF diagnosis include multiple data sources such as electrocardiograms (ECG), echocardiography, radiology results, and electronic medical record (EMR) data [1,2,3,4]. These studies have demonstrated impressive performance estimates when using these sources to build big data databases. In the study by Masetic et al., ECG signals from two databases were used to build a model using the random forest method [2]. In both databases, the algorithms demonstrated high accuracy, with HF detection rates ranging from 95% to 100%. Using convolutional neural networks (CNNs), both experiments demonstrated outstanding validity, also ranging from 95% to 100% using the random forest approach. However, the aforementioned datasets were limited to the subset of HF patients, as they did not include patients with preserved ejection fraction (HFpEF) [19].

Better validation of the deep learning method in HF diagnosis is expected after completion of the EAGLE (ECG-AI-guided screening for low ejection fraction, NCT04000087) trial [2,4]. A deep learning algorithm using a 12-lead ECG was developed and implemented in the electronic medical record to screen for HF with reduced ejection fraction (HFrEF), while a subsequent confirmatory echocardiogram will guide diagnosis and therapy. This will be one of the first attempts to evaluate the practical utility of AI through prospective evaluation in real-world scenarios [20].

Chest radiography is usually the initial imaging modality because it is accessible, noninvasive, and helps differentiate between cardiac and pulmonary causes of dyspnea. Celik et al. analyzed chest radiographs of 10,100 outpatients using a convolutional neural network-based artificial intelligence (Qxr) algorithm as a diagnostic tool [3, 6]. Chest radiographs

with CTR > 0.5 and bilateral pleural effusion were flagged as potential HF radiographs. Eligible patients underwent confirmatory tests to establish or exclude the diagnosis of HF. There were also subjects not flagged as potential HF patients who were randomly selected and evaluated for the diagnosis of HF. Overall, the algorithm demonstrated a positive predictive value of 77% and a negative predictive value of 91%, performing well even in diagnosing HFpEF. Thus, 54% of diagnosed patients had HFpEF [21].

Echocardiography based on artificial intelligence.

Echocardiography is widely used for various diagnostic purposes, from screening to cardiovascular risk stratification. Modern artificial intelligence (AI) technologies are increasingly used at all stages of the echocardiographic process: from image acquisition to segmentation and interpretation. One of the key areas is the automation of image acquisition, classification and segmentation [22]. Traditional echocardiographic imaging requires manual adjustment and skillful maneuvering of the ultrasound transducer to obtain high-quality images in various projections. This process is not only labor-intensive, but also subject to variability depending on the operator's level of training [23]. Echocardiographic robots and automated systems with AI are aimed at optimizing this process. They are able to automatically aim the transducer, recognize anatomical structures and record the required projections, which improves the consistency of studies, reduces dependence on personnel qualifications and accelerates the receipt of diagnostically significant data [24]. AI integration also facilitates automatic segmentation of cardiac structures and interpretation of acquired data in real time, facilitating clinical decision-making and improving diagnostic accuracy. In terms of acquired image quality, He et al. designed a study including 3495 echocardiographic reports to evaluate AI-based LVEF assessment [1, 2]. They found that the initial LVEF assessment by AI was as good as or better than the assessment by functional diagnostic physicians, suggesting that AI may improve the efficiency and effectiveness of cardiac function assessment.

In a prospective study mainly aimed at the reliability of AI-based diagnostics, Chen et al. evaluated 80 hospitalized patients with acute left ventricular HF. A deep convolutional neural network (DCNN) algorithm model was built to customize image processing [1, 3]. The patients were equally divided into a control group undergoing routine echocardiography and an observation group undergoing echocardiography based on the DCNN model. After comparing the two groups, it was noted that the AI-based assessment demonstrated higher diagnostic accuracy and was associated with lower readmission and mortality rates. However, since the sample size was small, there was no statistical significance characterizing all the results [25].

Moreover, echocardiographic assessment using AI may help to address the unmet need for accurate diagnosis in a large heterogeneous group of patients with HFpEF. A recent study from Stanford University used a deep learning model (Python, version 3.8.5) to automate echocardiographic assessment of patients, focusing on left ventricular size measurement [2, 6]. Photographs and videos demonstrating left ventricular hypertrophy were computationally

evaluated by a 3D convolutional neural network to distinguish between causes of hypertrophy. The model was able to reliably identify cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy from other causes of LVH [26].

Automated view classification and segmentation are advanced applications of AI in echocardiography. Automated view classification refers to the use of AI algorithms to automatically identify and categorize echocardiographic views. Zhang et al. presented a fully automated echocardiographic interpretation pipeline that includes 23 view classifications [27]. Zhu et al. developed a deep residual CNN to automatically identify multiple contrast and non-contrast echocardiographic views, including LV parasternal short axis, apical 2-, 3-, and 4-chamber views. In the test dataset, the overall classification accuracy is 99.1%. Furthermore, these technologies can improve intra- and inter-observer variability. Christensen et al. developed a basic vision language model for echocardiography called EchoCLIP. It can learn the relationship between cardiac ultrasound images and expert cardiologist interpretations in a wide range of patients [28]. The results showed high accuracy in assessing cardiac function and identifying implanted intracardiac devices. However, one of the major limitations of this work is the use of an image encoder instead of a video encoder when echocardiography videos contain important motion-based information. Ouyang et al. developed the DL-EchoNet-Dynamic algorithm using 10,030 echocardiography videos. 56 The accuracy of EchoNet-Dynamic in assessing LVEF and classifying patients with HF was comparable to that of experienced cardiologists. The AI-based algorithm incorporated information from multiple cardiac cycles and accurately classified HFpEF (area under the curve [AUC] 0.97). Lau et al. proposed 2 DL-based echocardiogram interpretation models, DROID-LA (left atrium) and DROID-LV, to automate the assessment of standard LA and LV structure and function measurements [29]. One of the limiting factors in the accuracy of projection classification is speckle noise and aliasing. Kusunose et al. tested 2 types of input methods for image classification using DL. 50 The best model classified video projections with an overall test accuracy of 98.1% in an independent cohort. The results of these studies served as a basis for AI-assisted echocardiography segmentation and interpretation [3].

From the above, it is clear that AI-assisted echocardiogram interpretations can be applied retrospectively to echocardiographic data to improve the detection of relatively rare findings or early signs of dysfunction that may escape the attention of human interpreters. Measurements can be fully automated without losing diagnostic reliability at the same time. An automated approach to echocardiogram interpretation has the potential to increase the availability of echocardiography by moving cardiac assessment to primary care settings and remote rural areas, thereby making it more widely available [30].

ECG with artificial intelligence. The ECG is a cost-effective, non-invasive diagnostic tool that has stood the test of time in clinical medicine for more than a century after its introduction. Efforts to automate ECG interpretation using rule-based algorithms have been ongoing for decades due to its reproducible, standardized format [31]. Heart

rate variability refers to the change in successive RR intervals of the cardiac cycle, reflecting the function of the autonomic nervous system. The relationship between heart rate variability and HF is one of the key research topics in the field of HF. Most of these studies obtain data from publicly available ECG databases and use AI algorithms to differentiate healthy individuals from HF patients. The built models consistently demonstrate excellent performance. In 2014, Liu and colleagues used a support vector machine classifier with 3 custom heart rate variability features to develop a congestive HF classification model that achieved 100% accuracy, sensitivity, and specificity [3, 4]. In 2019, a study used a DL method with long short-term memory to identify patients with congestive HF. ECG data from 5 publicly available databases were used for training and testing. Although the model performance in such studies seems promising, the main focus is on improving ML methods. These algorithms often rely on a large number of heart rate variability parameters, which increases the complexity of the model. In addition, the sample sizes of the selected databases were relatively small, which limits their further application in clinical practice [32].

Cho et al. obtained 39,371 12-lead ECG results from 17,127 patients and used a CNN model to detect HFrEF. In both internal and external validation cohorts, the AUC for HFrEF detection was 0.913 and 0.961, respectively [5, 9]. The study provides interpretable model performance. In addition, heart rate, QT interval, QRS duration, and T-axis were highly correlated with the model. However, limited availability of digitized and well-labeled ECG data and open-source datasets may limit the development of AI algorithms [33].

AI-enabled MRI. AI is poised to transform the field of cardiovascular magnetic resonance imaging (MRI) by addressing its traditional limitations such as long examination times, high costs, and the need for expert manual review. By automating complex image processing and improving diagnostic accuracy, AI can significantly improve the efficiency and accessibility of MRI in assessing HF [6, 10].

Kucukseymen et al. developed a supervised ML model to predict HF hospitalization in HFpEF patients using non-contrast MRI imaging. The study compared a baseline clinical model with an enhanced model using the XG-Boost algorithm, showing that the machine learning model significantly improved the prediction accuracy (AUC: 0.81 vs. 0.64). However, this study was limited by its retrospective nature and relatively small sample size. Lehmann et al. proposed an AI-enhanced MRI imaging method for the diagnosis of cardiovascular disease classification and diastolic filling pressure. A total of 6936 patients were analyzed, and 4390 were included in the final cohort. The AI models demonstrated high accuracy in predicting various parameters related to cardiovascular diseases [34]. The AI models could help classify diseases and predict LV end-diastolic pressure, adding value to MRI imaging. The study highlights the potential of AI-assisted MRI to improve non-invasive cardiac assessments, suggesting practical applications for cardiac function assessment and HF diagnosis. The development of a cross-modality auto-encoder framework using an unsupervised ML algorithm to

integrate myocardial structural information from MRI and myoelectric information from ECG for a holistic view of cardiovascular health is ongoing [7, 11].

Coronary angiography using artificial intelligence.

One of the causes of end-stage HF is coronary artery disease. The gold standard for diagnosing coronary artery disease is coronary angiography. In the field of coronary angiography, AI has demonstrated potential in assisting in image acquisition, interpretation, and risk stratification.

Avram et al. used neural networks to develop a fully automated coronary angiography interpretation and stenosis scoring system for interpreting angiographic coronary artery stenosis. The coronary angiography interpretation and stenosis scoring system is a pipeline of several deep neural network algorithms. A total of 13,843 angiographic studies were used in the training set [8, 10]. The algorithms were validated internally and externally, with positive predictive value, sensitivity, and F1-score reaching >90% for projection angle detection and 93% for left/right coronary artery angiogram detection. The coronary angiography interpretation and stenosis scoring system exhibits an AUC of 0.86 for predicting stenosis in obstructive coronary artery disease. However, this work was limited by one notable drawback. The authors used training labels derived from physician visual assessment and clinically derived stenosis values [35].

Monitoring and control of the heating system using sensors. With continuous technological advancements, sensors have become an integral part of our daily lives, playing a role in almost every common application we encounter. The types of sensors used in cardiovascular research are hemodynamic and biochemical sensors [3]. In the former category, CardioMEMS™, an implantable pulmonary artery pressure monitoring device, can help prevent HF decompensation, thereby significantly reducing the number of HF hospitalizations [2]. The wearable sensor was implanted on the intra-atrial septum of patients with HFrEF or HFusEF. LA pressure management therapy, based on daily measurements, allowed the physician to self-monitor the patient's condition and resulted in a reduction in decompensation events and a significant decrease in mean left atrial pressure [1, 2]. Biochemical sensors are devices that act as transducers, taking biological fluids as input and providing valuable data regarding the concentration of certain components and plasma volume status [1, 4]. During an invasive assessment of patients with HF, a dedicated sensor designed to measure both venous oxygen saturation and right ventricular (RV) pressure was integrated. This method has shown significant promise for potential use in future HF patients, as it can assess two critical parameters with a single sensor [3]. Another respiratory parameter that can provide valuable information about the status of a patient with HF is minute ventilation. Identifying a person with hyperventilation can help as an early indicator of HF decompensation and also ensure timely treatment [1]. The combination of wearable sensors with ML analytics has the potential to improve outcomes. In a recent study known as the LINK-HF (Long-Term Non-Invasive Multi-Sensor Remote Monitoring to Predict Heart Failure Exacerbation) study, ML analytics demonstrated that remotely collected

monitoring data obtained non-invasively could predict HF readmission with 87.5% sensitivity and 85% specificity [3]. Mobile apps incorporating ML algorithms could improve HF care by motivating patients take preventive measures and to high adherence to therapy [36].

Using machine learning to predict response to cardiac resynchronization therapy. Howell et al. wanted to create a prediction model for short-term response to cardiac resynchronization therapy (CRT) to identify those HF patients who are suitable for early CRT implantation. A total of 741 patients with NYHA III-IV HF and EF < 35% pooled in the SMART-AV trial were considered and multiple variables such as clinical, electrocardiographic, echocardiographic and biomarker characteristics were provided for eight different ML models [8, 12]. The model achieved prediction of CRT response, with the primary endpoint being improvement in mortality, HF hospitalization and LV end-systolic volume index reduction >15%, with an accuracy, sensitivity and specificity of 70%. This is of particular importance as the availability of accessible data is critical for making informed decisions for an important group of patients with HF who may benefit from a systematic approach to follow-up and interventions aimed at improving their outcomes [37].

In another study, Tokodi et al. used ML to evaluate gender differences as predictors of mortality in patients with CRT and to evaluate the prediction of one- and three-year mortality in the same patients. A total of 2191 patients with CRT were evaluated using ML models in a retrospective study, with the results indicating a significant discrepancy in overall lifetime risk between men and women [9]. Specifically, in the male group, the mortality rate was 35.2%, which contrasted with the mortality rate of 23.8% in the female group. Gender-specific variables predicting mortality were NYHA functional class, LVEF, and HF etiology for the female group, while QRS morphology, hemoglobin levels, and allopurinol treatment were most significant for men [10].

Wearable devices. Wearable devices have the potential to enable large-scale AI-based screening. Several models have recently been validated using wrist-mounted wearable devices. ECGs from wearable smartwatches collected outside of clinical settings can effectively identify patients with cardiac dysfunction, which is often life-threatening and may be asymptomatic [38, 43].

Khunte reported a new strategy that automates the detection of hidden cardiovascular diseases such as LV systolic dysfunction, developed for noisy single-lead ECGs from wearable and portable devices. A total of 385,601 ECGs were used to develop both a standard model and a noise-adapted model. Both models showed similar performance on standard ECGs, achieving an AUROC of 0.90 for detecting LVEF <40% [7, 11]. Despite the obvious strengths, this study has 1 limitation that requires consideration. The model was developed in patients with both ECG and echocardiography. Since the training group had a clinical indication for echocardiography, there is a selection bias. This limits the broader use of the algorithm for screening tests for LV systolic dysfunction in those who were clinically unaffected in the real world. Attia et al. con-

ducted a prospective analysis in which Mayo Clinic patients were invited via email to download the Mayo Clinic iPhone app, which transmits ECG records to a secure data platform. In this study, 2454 patients were digitally enrolled and 125,610 ECGs were sent. The AI algorithm identified patients with low EF (defined as $\leq 40\%$) with an AUROC of 0.885 and 0.881 using the mean prediction within a 30-day window or the closest ECG to the echocardiogram that determined EF, respectively. And the researchers conclude that wearable ML-enabled technologies recording cardiac function can assess compensated and decompensated HF states [8].

Main limitations in the use of AI. What is called the «Achilles heel» of AI is its subsequent generation of incorrect or inaccurate results after feeding the ML system erroneous data, or the «garbage in, garbage out» (GIGO) process. Even perfectly trained AI applications can generate incorrect results when fed inaccurate input data [39, 42]. To date, the application of AI in cardiovascular diseases has shown promise. However, as mentioned earlier, there are limitations in both the AI technology itself and the infrastructures in the medical environment that hinder the implementation of AI in everyday clinical practice. [6]. First of all, large medical databases are rarely accessible due to privacy concerns. However, access to big data is essential for the reliable development of AI diagnostic models. Furthermore, in real-world hospital settings, various medical data are often stored on multiple servers and, in some cases, in paper records [41, 45]. Even if AI creates highly accurate predictive models, their effectiveness may be limited if hundreds of prediction parameters are scattered across different systems and must be entered manually. Second, biases in AI algorithms often arise from unrepresentative datasets, leading to biased predictions or results in new populations [40]. Overfitting is another common problem that leads to poor generalizability of AI models. An overfitting model performs well on training data but poorly on validation or test datasets. Several studies have demonstrated poor generalizability of HF scoring systems in new populations [46, 47]. A key limitation of current AI approaches is their inability to establish causal relationships. Furthermore, imprecise analysis and underreporting hinder reliable assessments and may lead to misleading interpretations. Therefore, results obtained using AI should be carefully interpreted within the framework of medical knowledge [10].

Future direction. Despite these limitations, AI has shown early promise in HF diagnosis. Future directions for AI-assisted echocardiography will likely focus on using image acquisition guidance tools, improving the efficiency and reliability of image interpretation, and automating disease detection. A future goal for AI-assisted MRI may be to further improve the speed of image analysis. Real-time telemetry is another bright spot for AI-assisted HF diagnosis [9].

DISCUSSION

Heart failure is indeed a complex disease and still remains a major cause of morbidity and mortality in developing and developed countries. Standard drug therapy has

been successful in the early stages of HF. End-stage HF requires frequent hospitalization due to the presence of severe HF and/or comorbidities, which requires strict implementation of a personalized multidisciplinary approach and quality measures to reduce rehospitalizations [48, 50]. Modern concepts of chronic heart failure (CHF) go beyond the classical understanding of the disease as the final stage of heart damage. To summarize, the integration of AI in HF diagnostics is a transformative achievement in cardiovascular medicine. The use of AI technologies, including ML algorithms, DL models and predictive analytics, has shown significant promise in improving the accuracy, efficiency and timeliness of HF diagnostics. Using large data sets and sophisticated computational methods, AI systems can identify patterns and correlations that may be missed by traditional diagnostic methods, leading to earlier detection and personalized treatment strategies [49]. Despite impressive progress, there remain several challenges and limitations that need to be addressed, including the need for high-quality, diverse datasets; the potential for algorithmic bias; and the requirement for clinical validation to ensure real-world applicability. As research and technology continue to advance, the role of AI in HF diagnosis is likely to expand, offering new opportunities to improve patient outcomes and advance the field of cardiology [51, 53].

Turning to Kazakhstan, the introduction of artificial intelligence (AI) in the diagnosis and treatment of heart failure (HF) in Kazakhstan is an important step in the modernization of the national healthcare system [52, 55]. Analysis of existing initiatives and studies shows that AI technologies can significantly improve the quality of medical care, make diagnostics more accurate and prompt, and treatment more personalized and effective.

One of the key areas is remote patient monitoring using AI systems, as implemented at the Center for Coordination and Diagnostics of Cardiovascular Diseases in Karaganda. This approach is especially important for Kazakhstan with its large territory and dispersed population, where access to quality medical care in remote regions is often limited. The use of biometric data in real time allows not only to identify life-threatening deviations, but also to optimize the workload of medical personnel, reducing the number of emergency hospitalizations [54, 57].

The Ai CARD platform, developed by Kazakhstani specialist Dastan Mukhamediyev, demonstrates the prospects for integrating AI into traditional diagnostic methods, such as cardiac ultrasound. Acceleration and increased accuracy of ultrasound interpretation contribute to earlier detection of heart failure, which ultimately improves prognosis for patients [56]. Similar technologies used by the National Center for High Biomedical Technologies, with an emphasis on improving the quality of ultrasound images, emphasize the importance of not only data analysis, but also their pre-processing in order to increase information content.

However, despite the obvious advantages, there are also significant challenges. Firstly, the integration of AI requires a reliable and scalable digital infrastructure, which remains a problem for many regions of Kazakhstan [58, 59]. Secondly, it is necessary to train medical personnel

to work with new technologies, as well as to develop standards and protocols for the use of AI in clinical practice. An important task is also to ensure the confidentiality and security of medical data during their processing and storage.

Furthermore, the successful implementation of projects such as Remedia LLP's AI-enabled online consultations requires close collaboration between government agencies, healthcare institutions, and the private sector. Only an integrated approach will ensure sustainable growth and innovation in the fight against heart failure [60].

Analysis of data from the Unified National Electronic Healthcare System for 2014 – 2019 highlights the scale of the heart failure problem in Kazakhstan, noting the high mortality rate and significant loss of working capacity among the population. These facts reinforce the need for active implementation of modern technologies, including AI, to improve early diagnosis and increase the effectiveness of treatment.

Despite promising results, this review has several limitations. The included studies are heterogeneous in methodology, data sources, and patient populations, making direct comparisons difficult. Many AI models were validated on retrospective datasets with limited external validation, raising concerns about generalizability. Additionally, the lack of standardized reporting on model interpretability and clinical impact limits the translation into practice. Language bias may also exist, as only English and Russian publications were included. Finally, publication bias toward positive results may have inflated the perceived effectiveness of AI in heart failure diagnosis.

In the future, the development of AI in cardiology in Kazakhstan should include expanding the functionality of existing platforms, integration with other medical systems and the use of big data for predictive analytics. This approach will allow not only to promptly identify signs of heart failure, but also to predict the development of the disease, select the most effective therapeutic regimens and carry out preventive measures.

CONCLUSION

Artificial intelligence is a promising direction in heart failure diagnostics, which can improve the accuracy, timeliness and personalization of clinical decisions. Although AI methods have already demonstrated high results in scientific research, their large-scale application in healthcare requires further efforts in adaptation, standardization and evidence-based clinical validation.

In conclusion, it can be noted that artificial intelligence is a promising tool for solving current problems of diagnosis and treatment of heart failure in Kazakhstan. Existing projects and studies demonstrate that AI can improve the accuracy and speed of diagnosis, facilitate the interpretation of medical data and improve the quality of medical care.

The introduction of AI technologies, such as remote monitoring, intelligent ultrasound imaging and online consultations, contributes to more effective detection and treatment of heart failure, which ultimately leads to a decrease in mortality and an improvement in the quality of life of patients. Kazakhstan has the necessary potential for further development of these technologies, but successful

implementation requires further investment in digital infrastructure, training of specialists and the formation of a regulatory framework.

An important aspect is intersectoral cooperation between government agencies, research centers and private businesses, which will create conditions for sustainable development and scaling of AI projects in cardiology. It is also necessary to continue monitoring the effectiveness of the implemented solutions and conduct scientific research to adapt technologies to the characteristics of the Kazakhstani population and healthcare system.

Overall, the use of artificial intelligence in the fight against heart failure opens up new opportunities to improve the quality of medical care and improve the health of the population of Kazakhstan. With the right strategy and government support, these technologies can become a key factor in reducing the burden of cardiovascular diseases and increasing the overall efficiency of healthcare.

Authors' contribution:

A. R. Kushugulova, M. S. Bekbossynova, A. I. Sailybaeva – concept and design of research.

S. K. Jetybayeva – data collection and preparation.

Zh. Aldanush, A. T. Taukelova – analysis.

Zh. Aldanush, A. T. Taukelova – writing.

A. I. Sailybaeva – editing.

Disclosure:

There are no conflicts of interest among all authors.

Acknowledgments:

None.

Fundings:

This study was funded by the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (IRN BR21882152). Sponsors played no role in the design of the study, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

REFERENCES

1. Krittanawong C., Johnson K.W., Venkatesh V. Artificial intelligence in the diagnosis and detection of heart failure: the past, present, and future. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2021; 22 (4): 1095-1113.
2. Zhang Y., Khan S., Tison G.H. Artificial Intelligence in Heart Failure: Friend or Foe? *Heart Fail. Rev.* 2022; 27: 1-10.
3. Aroundas A.A., Narayan S.M., Arnett D.K., Spector-Bagdady K., Bennett D.A., Celi L.A., Friedman P.A., Gollob M.H., Hall J.L., Kwitek A.E., Lett E., Menon B.K., Sheehan K.A., Al-Zaiti S.S.; American Heart Association Institute for Precision Cardiovascular Medicine; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; and Stroke Council. Use of Artificial Intelligence in Improving Outcomes in Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024; 149 (14): e1028-e1050. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001201>
4. Khan M.S., Arshad M.S., Greene S.J., Van Spall H.G.C., Pandey A., Vemulapalli S., Perakslis E., Butler J. Artificial intelligence and heart failure: A state-of-the-art review. *Eur. J. Heart Fail.* 2023; 25 (9): 1507-1525. <https://doi.org/10.1002/ehf.2994>
5. Medhi D., Kamidi S.R., Mamatha Sree K.P., Shaikh S., Rasheed S., Thengu Murichathil A.H., Nazir Z. Artificial Intelligence and Its Role in Diagnosing Heart Failure: A Narrative Review. *Cureus.* 2024; 16 (5): e59661. <https://doi.org/10.7759/cureus.59661>
6. Dhinra L.S., Aminorroaya A., Sangha V., Pedrosa A.F., Asselbergs F.W., Brant L.C.C., Barreto S.M., Ribeiro A.L.P., Krumholz H.M., Oikonomou E.K., Khera R. Heart failure risk stratification using artificial intelligence applied to electrocardiogram images: a multinational study. *Eur. Heart J.* 2025; 46 (11): 1044-1053. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae914>
7. Attia Z.I., Friedman P.A., Noseworthy P.A. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nat. Med.* 2019; 25 (1): 70-74.
8. Zhang J., Gajjala S., Agrawal P. Fully automated echocardiogram interpretation in clinical practice. *Circulation.* 2020; 141 (10): 750-760.
9. Moghaddasi H., Nourian S., Rezayi S. Early heart failure detection using EHRs and machine learning: a longitudinal approach. *J. Biomed. Inform.* 2022; 128: 104042.
10. Esteva A., Robicquet A., Ramsundar B. A guide to deep learning in healthcare. *Nat. Med.* 2019; 25: 24-29.
11. Hannun A.Y., Rajpurkar P., Haghpanahi M. Cardiologist-level arrhythmia detection with deep neural networks. *Nat. Med.* 2019; 25: 65-69.
12. Topol E.J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat. Med.* 2019; 25 (1): 44-56.
13. Krittanawong C., Zhang H., Wang Z. Machine learning in cardiovascular medicine: are we there yet? *Heart.* 2017; 103 (17): 1225-1234.
14. Johnson K.W., Torres Soto J., Glicksberg B.S. Artificial intelligence in cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (23): 2668-2679.
15. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (6): 776-803.
16. World Health Organization. *Ethics and governance of artificial intelligence for health.* Geneva: WHO; 2021: 124.
17. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. *National project «Healthy Nation» for 2021 – 2025.* Astana: Ministry of Health RK; 2023.
18. UNDP Kazakhstan. *Digitalization of Healthcare in Kazakhstan: Opportunities and Risks.* Astana: UNDP; 2021.

19. Beisekeeva A.K. Prospects for the introduction of digital technologies in cardiology practice in Kazakhstan. *Medical Journal of Kazakhstan*. 2022; 4: 23-29.
20. Kairgaliyev R.Sh. Possibilities of using artificial intelligence in cardiology: analysis of international experience and potential for Kazakhstan. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2023; 2: 11-17.
21. Yoon M., Park J.J., Hur T., Hua C.H., Hussain M., Lee S., Choi D.J. Application and Potential of Artificial Intelligence in Heart Failure: Past, Present, and Future. *Int. J. Heart. Fail.* 2023; 6 (1): 11-19. <https://doi.org/10.36628/ijhf.2023.0050>
22. Sokolov S.F., Popov M.A. Artificial Intelligence Applications in Cardiology: An Overview. *Russ. J. Cardiol.* 2023; 28 (7): 5673.
23. Xie Y., Zhang L., Sun W., Zhu Y., Zhang Z., Chen L., Xie M., Zhang L. Artificial Intelligence in Diagnosis of Heart Failure. *J. Am. Heart. Assoc.* 2025; 14 (8): e039511. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.039511>
24. Petmezas G., Papageorgiou V.E., Vassilikos V., Pagourelas E., Tsaklidis G., Katsaggelos A.K., Maglaveras N. Recent advancements and applications of deep learning in heart failure: A systematic review. *Comput. Biol. Med.* 2024; 176: 108557. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2024.108557>
25. Yao X., Rushlow D.R., Inselman J.W. Electrocardiogram-based artificial intelligence for the diagnosis of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J. Geriatr. Cardiol.* 2022; 19: 1-10.
26. Frizzell J.D., Liang L., Schulte P.J. Evaluation of machine learning methods for prediction of heart failure mortality and readmission: meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2025; 25: 1-12.
27. Angraal S., Mortazavi B.J., Gupta A. Heart Failure Diagnosis, Readmission, and Mortality Prediction Using Machine Learning and Artificial Intelligence Models. *Curr. Epidemiol. Rep.* 2020; 7: 1-9.
28. Siontis K.C., Liu K., Bos J.M. AI-Assisted ECG. *J. Am. Heart. Assoc.* 2024; 13: 1-8.
29. Bernard O., Lalande A., Zotti C. Deep Learning Techniques for Automatic MRI Cardiac Multi-Structures Segmentation and Diagnosis: Is the Problem Solved? *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2018; 37 (11): 2514-2525. <https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2837502>
30. Moreno-Sánchez P.A. Improvement of a prediction model for heart failure survival through explainable artificial intelligence. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023; 10: 1219586. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1219586>
31. Ali L., Rahman A., Khan A. Survival Prediction of Heart Failure Patients using Stacked Ensemble Machine Learning Algorithm. *arXiv*; 2021: preprint.
32. Kwon J M, Lee Y, Lee Y, et al. An explainable Transformer-based deep learning model for the prediction of incident heart failure. *arXiv*; 2021: preprint.
33. Tison G.H., Sanchez J.M., Ballinger B. Passive detection of atrial fibrillation using a commercial wearable device. *JAMA Cardiol.* 2018; 3 (5): 409-416.
34. Ribeiro A.H., Ribeiro M.H., Paixão G.M.M. Automatic diagnosis of the 12-lead ECG using a deep neural network. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1760): 1-9.
35. Avram R., Olgin J.E., Kuhar P. A digital biomarker of diabetes from smartphone-based vascular signals. *Nat. Med.* 2020; 26: 1576-1582.
36. Dey D., Slomka P.J., Leeson P. Machine learning and cardiac CT: current status and future opportunities. *Curr. Cardiovasc. Imaging Rep.* 2018; 11: 1-12.
37. Howell S.J., Ranjbar H., Gholami B. Machine learning to predict response to cardiac resynchronization therapy: a systematic review. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2022; 33 (5): 1104-1113.
38. Goto S., Kimura M., Katsumata Y. Artificial intelligence for predicting heart failure hospitalization. *ESC Heart Fail.* 2021; 8: 1065-1073.
39. Ng K., Steinhubl S.R., deFilippi C. Predicting unplanned readmission after discharge from heart failure hospitalization. *PLoS One*. 2016; 11 (10): e016044.
40. Al'Aref S.J., Singh G., Bavishi C. Machine learning of clinical variables and coronary artery calcium scoring for mortality risk prediction. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9 (18): e017494.
41. Weng S.F., Reps J., Kai J. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One*. 2017; 12 (4): e0174944.
42. Ahmad T., Lund L.H., Rao P. Predicting early readmission risk for heart failure patients using machine learning. *Computers in Cardiology*. 2018; 45: 1-4.
43. Razavian N., Blecker S., Schmidt A.M. Population-level prediction of type 2 diabetes from claims data and analysis of risk factors. *Big Data*. 2015; 3 (4): 277-287.
44. Chen J.H., Asch S.M. Deep learning in healthcare: Review, opportunities and challenges. *Brief Bioinform.* 2020; 21 (2): 553-563.
45. Lundberg S.M., Nair B., Vavilala M.S. Explainable machine-learning predictions for the prevention of hypoxaemia during surgery. *Nat. Biomed. Eng.* 2018; 2: 749-760.
46. Siontis K.C., Noseworthy P.A., Attia Z.I. Artificial intelligence-enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021; 18: 465-478.
47. Li X., Xu C., Yang L. Predicting heart failure readmission using machine learning techniques. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* 2020; 24 (10): 2833-2840.
48. Nasir K, Cainzos-Achirica M., van der Aalst C. Machine learning for cardiovascular disease prediction: A meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2022; 43 (2): 167-177.
49. Krittanawong C., Johnson K.W., Rosenson R.S. Machine learning prediction in cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11: 1292.
50. Ahmed M.U., Eklof C., Hossain M.S. Early detection of heart failure using machine learning techniques. *Comput. Biol. Med.* 2019; 107: 122-130.
51. Ma X., Wang H., Gao L. Machine learning algorithms for heart failure detection and diagnosis. *Biomed. Res. Int.* 2021; 2021: 1-10.
52. Yu S., Ma X., Demosthenes S.G. Machine learning models for prediction of heart failure: a systematic review. *ESC Heart Fail.* 2023; 10 (2): 1081-1092.

53. Xie Y., Zhang L., Sun W., Zhu Y., Zhang Z., Chen L., Xie M., Zhang L. Artificial Intelligence in Diagnosis of Heart Failure. *J. Am. Heart Assoc.* 2025; 14 (8): e039511. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.039511>

54. Petmezas G., Papageorgiou V.E., Vassilikos V., Pagourelas E., Tsaklidis G., Katsaggelos A.K., Maglaveras N. Recent advancements and applications of deep learning in heart failure: A systematic review. *Comput. Biol Med.* 2024; 176:108557. doi: 10.1016/j.compbmed.2024.108557

55. Yao X., Rushlow D.R., Inselman J.W. Electrocardiogram-based artificial intelligence for the diagnosis of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J. Geriatr. Cardiol.* 2022; 19: 1-10.

56. Frizzell J.D., Liang L., Schulte P.J. Evaluation of machine learning methods for prediction of heart failure mortality and readmission: meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2025; 25: 1-12.

57. Angraal S., Mortazavi B.J., Gupta A. Heart Failure Diagnosis, Readmission, and Mortality Prediction Using Machine Learning and Artificial Intelligence Models. *Curr. Epidemiol. Rep.* 2020; 7: 1-9.

58. Siontis K.C., Liu K., Bos J.M. AI-Assisted ECG. *J. Am. Heart Assoc.* 2024; 13: 1-8.

59. *Digital Watch Observatory. Concept of development of artificial intelligence in Kazakhstan for 2024-2029.* <https://dig.watch/resource/kazakhstan-concept-for-the-development-of-artificial-intelligence-for-2024-2029>

60. Beisekeeva A.K., Kaigaliyev R.Sh. Artificial Intelligence in Cardiology. *Vestnik KazNMU.* 2022; 1: 45-51.

TRANSLITERATION

1. Krittanawong C., Johnson K.W., Venkatesh V. Artificial intelligence in the diagnosis and detection of heart failure: the past, present, and future. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2021; 22 (4): 1095-1113.

2. Zhang Y., Khan S., Tison G.H. Artificial Intelligence in Heart Failure: Friend or Foe? *Heart Fail. Rev.* 2022; 27: 1-10.

3. Aroundas A.A., Narayan S.M., Arnett D.K., Spector-Bagdady K., Bennett D.A., Celi L.A., Friedman P.A., Gollob M.H., Hall J.L., Kwitek A.E., Lett E., Menon B.K., Sheehan K.A., Al-Zaiti S.S.; American Heart Association Institute for Precision Cardiovascular Medicine; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; and Stroke Council. Use of Artificial Intelligence in Improving Outcomes in Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024; 149 (14): e1028-e1050. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001201>

4. Khan M.S., Arshad M.S., Greene S.J., Van Spall H.G.C., Pandey A., Vemulapalli S., Perakslis E., Butler J. Artificial intelligence and heart failure: A state-of-the-art review. *Eur. J. Heart Fail.* 2023; 25 (9): 1507-1525. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.2994>

5. Medhi D., Kamidi S.R., Mamatha Sree K.P., Shaikh S., Rasheed S., Thengu Murichathil A.H., Nazir Z. Artificial Intelligence and Its Role in Diagnosing Heart Failure: A Narrative Review. *Cureus.* 2024; 16 (5): e59661. <https://doi.org/10.7759/cureus.59661>

6. Dhingra L.S., Aminorroaya A., Sangha V., Pedrosa A.F., Asselbergs F.W., Brant L.C.C., Barreto S.M., Ribeiro A.L.P., Krumholz H.M., Oikonomou E.K., Khera R. Heart failure risk stratification using artificial intelligence applied to electrocardiogram images: a multinational study. *Eur. Heart J.* 2025; 46 (11): 1044-1053. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae914>

7. Attia Z.I., Friedman P.A., Noseworthy P.A. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nat. Med.* 2019; 25 (1): 70-74.

8. Zhang J., Gajjala S., Agrawal P. Fully automated echocardiogram interpretation in clinical practice. *Circulation.* 2020; 141 (10): 750-760.

9. Moghaddasi H., Nourian S., Rezayi S. Early heart failure detection using EHRs and machine learning: a longitudinal approach. *J. Biomed. Inform.* 2022; 128: 104042.

10. Esteva A., Robicquet A., Ramsundar B. A guide to deep learning in healthcare. *Nat. Med.* 2019; 25: 24-29.

11. Hannun A.Y., Rajpurkar P., Haghpanahi M. Cardiologist-level arrhythmia detection with deep neural networks. *Nat. Med.* 2019; 25: 65-69.

12. Topol E.J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat. Med.* 2019; 25 (1): 44-56.

13. Krittanawong C., Zhang H., Wang Z. Machine learning in cardiovascular medicine: are we there yet? *Heart.* 2017; 103 (17): 1225-1234.

14. Johnson K.W., Torres Soto J., Glicksberg B.S. Artificial intelligence in cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (23): 2668-2679.

15. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (6): 776-803.

16. World Health Organization. *Ethics and governance of artificial intelligence for health.* Geneva: WHO; 2021: 124.

17. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. *National project «Healthy Nation» for 2021 – 2025.* Astana: Ministry of Health RK; 2023.

18. UNDP Kazakhstan. *Digitalization of Healthcare in Kazakhstan: Opportunities and Risks.* Astana: UNDP; 2021.

19. Beisekeeva A.K. Prospects for the introduction of digital technologies in cardiology practice in Kazakhstan. *Medical Journal of Kazakhstan.* 2022; 4: 23-29.

20. Kaigaliyev R.Sh. Possibilities of using artificial intelligence in cardiology: analysis of international experience and potential for Kazakhstan. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2023; 2: 11-17.

21. Yoon M., Park J.J., Hur T., Hua C.H., Hussain M., Lee S., Choi D.J. Application and Potential of Artificial Intelligence in Heart Failure: Past, Present, and Future. *Int. J. Heart. Fail.* 2023; 6 (1): 11-19. <https://doi.org/10.36628/ijhf.2023.0050>

22. Sokolov S.F., Popov M.A. Artificial Intelligence Applications in Cardiology: An Overview. *Russ. J. Cardiol.* 2023; 28 (7): 5673.
23. Xie Y., Zhang L., Sun W., Zhu Y., Zhang Z., Chen L., Xie M., Zhang L. Artificial Intelligence in Diagnosis of Heart Failure. *J. Am. Heart Assoc.* 2025; 14 (8): e039511. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.039511>
24. Petmezas G., Papageorgiou V.E., Vassilikos V., Pagourelas E., Tsaklidis G., Katsaggelos A.K., Maglaveras N. Recent advancements and applications of deep learning in heart failure: A systematic review. *Comput. Biol. Med.* 2024; 176: 108557. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2024.108557>
25. Yao X., Rushlow D.R., Inselman J.W. Electrocardiogram-based artificial intelligence for the diagnosis of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J. Geriatr. Cardiol.* 2022; 19: 1-10.
26. Frizzell J.D., Liang L., Schulte P.J. Evaluation of machine learning methods for prediction of heart failure mortality and readmission: meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025; 25: 1-12.
27. Angraal S., Mortazavi B.J., Gupta A. Heart Failure Diagnosis, Readmission, and Mortality Prediction Using Machine Learning and Artificial Intelligence Models. *Curr. Epidemiol. Rep.* 2020; 7: 1-9.
28. Siontis K.C., Liu K., Bos J.M. AI-Assisted ECG. *J. Am. Heart Assoc.* 2024; 13: 1-8.
29. Bernard O., Lalande A., Zotti C. Deep Learning Techniques for Automatic MRI Cardiac Multi-Structures Segmentation and Diagnosis: Is the Problem Solved? *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2018; 37 (11): 2514-2525. <https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2837502>
30. Moreno-Sánchez P.A. Improvement of a prediction model for heart failure survival through explainable artificial intelligence. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023; 10: 1219586. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1219586>
31. Ali L., Rahman A., Khan A. Survival Prediction of Heart Failure Patients using Stacked Ensemble Machine Learning Algorithm. *arXiv*; 2021: preprint.
32. Kwon J M, Lee Y, Lee Y, et al. An explainable Transformer-based deep learning model for the prediction of incident heart failure. *arXiv*; 2021: preprint.
33. Tison G.H., Sanchez J.M., Ballinger B. Passive detection of atrial fibrillation using a commercial wearable device. *JAMA Cardiol.* 2018; 3 (5): 409-416.
34. Ribeiro A.H., Ribeiro M.H., Paixão G.M.M. Automatic diagnosis of the 12-lead ECG using a deep neural network. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1760): 1-9.
35. Avram R., Olgin J.E., Kuhar P. A digital biomarker of diabetes from smartphone-based vascular signals. *Nat. Med.* 2020; 26: 1576-1582.
36. Dey D., Slomka P.J., Leeson P. Machine learning and cardiac CT: current status and future opportunities. *Curr. Cardiovasc. Imaging Rep.* 2018; 11: 1-12.
37. Howell S.J., Ranjbar H., Gholami B. Machine learning to predict response to cardiac resynchronization therapy: a systematic review. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2022; 33 (5): 1104-1113.
38. Goto S., Kimura M., Katsumata Y. Artificial intelligence for predicting heart failure hospitalization. *ESC Heart Fail.* 2021; 8: 1065-1073.
39. Ng K., Steinhubl S.R., deFilippi C. Predicting unplanned readmission after discharge from heart failure hospitalization. *PLoS One.* 2016; 11 (10): e016044.
40. Al'Aref S.J., Singh G., Bavishi C. Machine learning of clinical variables and coronary artery calcium scoring for mortality risk prediction. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9 (18): e017494.
41. Weng S.F., Reps J., Kai J. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One.* 2017; 12 (4): e0174944.
42. Ahmad T., Lund L.H., Rao P. Predicting early readmission risk for heart failure patients using machine learning. *Computers in Cardiology.* 2018; 45: 1-4.
43. Razavian N., Blecker S., Schmidt A.M. Population-level prediction of type 2 diabetes from claims data and analysis of risk factors. *Big Data.* 2015; 3 (4): 277-287.
44. Chen J.H., Asch S.M. Deep learning in healthcare: Review, opportunities and challenges. *Brief Bioinform.* 2020; 21 (2): 553-563.
45. Lundberg S.M., Nair B., Vavilala M.S. Explainable machine-learning predictions for the prevention of hypoxaemia during surgery. *Nat. Biomed. Eng.* 2018; 2: 749-760.
46. Siontis K.C., Noseworthy P.A., Attia Z.I. Artificial intelligence-enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021; 18: 465-478.
47. Li X., Xu C., Yang L. Predicting heart failure readmission using machine learning techniques. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* 2020; 24 (10): 2833-2840.
48. Nasir K, Cainzos-Achirica M., van der Aalst C. Machine learning for cardiovascular disease prediction: A meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2022; 43 (2): 167-177.
49. Krittanawong C., Johnson K.W., Rosenson R.S. Machine learning prediction in cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11: 1292.
50. Ahmed M.U., Eklof C., Hossain M.S. Early detection of heart failure using machine learning techniques. *Comput. Biol. Med.* 2019; 107: 122-130.
51. Ma X., Wang H., Gao L. Machine learning algorithms for heart failure detection and diagnosis. *Biomed. Res. Int.* 2021; 2021: 1-10.
52. Yu S., Ma X., Demosthenes S.G. Machine learning models for prediction of heart failure: a systematic review. *ESC Heart Fail.* 2023; 10 (2): 1081-1092.
53. Xie Y., Zhang L., Sun W., Zhu Y., Zhang Z., Chen L., Xie M., Zhang L. Artificial Intelligence in Diagnosis of Heart Failure. *J. Am. Heart Assoc.* 2025; 14 (8): e039511. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.039511>
54. Petmezas G., Papageorgiou V.E., Vassilikos V., Pagourelas E., Tsaklidis G., Katsaggelos A.K., Maglaveras N. Recent advancements and applications of deep learning in heart failure: A systematic review. *Comput. Biol. Med.* 2024; 176:108557. doi: 10.1016/j.compbiomed.2024.108557
55. Yao X., Rushlow D.R., Inselman J.W. Electrocardiogram-based artificial intelligence for the diagnosis of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J. Geriatr. Cardiol.* 2022; 19: 1-10.

56. Frizzell J.D., Liang L., Schulte P.J. Evaluation of machine learning methods for prediction of heart failure mortality and readmission: meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2025; 25: 1-12.

57. Angraal S., Mortazavi B.J., Gupta A. Heart Failure Diagnosis, Readmission, and Mortality Prediction Using Machine Learning and Artificial Intelligence Models. *Curr. Epidemiol. Rep.* 2020; 7: 1-9.

58. Siontis K.C., Liu K., Bos J.M. AI-Assisted ECG. *J. Am. Heart Assoc.* 2024; 13: 1-8.

59. *Digital Watch Observatory. Concept of development of artificial intelligence in Kazakhstan for 2024-2029.* <https://dig.watch/resource/kazakhstans-concept-for-the-development-of-artificial-intelligence-for-2024-2029>

60. Beisekeeva A.K., Kairgaliyev R.Sh. Artificial Intelligence in Cardiology. *Vestnik KazNMU.* 2022; 1: 45-51.

Received 23.08.2024

Accepted 12.10.2024

Published online 30.09.2025

М. Бекбосынова¹, С. Жетебаева¹, А. Сайлыбаева¹, А. Таукелова¹, Ж. Алданыш¹, А. Кушугулова^{1, 2}

ВОЗМОЖНОСТИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹Корпоративный фонд «University Medical Center» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр-т Туран, 38; e-mail: cardiacsurgeryres@gmail.com)

²Лаборатория микробиома, Центр естественных наук Национальной лаборатории Астана (010000, Республика Казахстан, пр-т Кабанбай батыра 53; e-mail: nla@nu.edu.kz)

***Айнур Таукелова** – Корпоративный фонд «University Medical Center»; 010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр-т Туран, 38; e-mail: a.tauekelova@umc.org.kz

Цель. Систематический обзор современных подходов к применению искусственного интеллекта в диагностике сердечной недостаточности, проанализировать используемые алгоритмы и модели, охарактеризовать источники медицинских данных (ЭКГ, эхокардиография, ЭМК, КТ/МРТ, ангиография, носимые устройства), оценить их диагностическую эффективность (точность, AUC, чувствительность/специфичность), а также определить возможности и ограничения клинической имплементации с акцентом на условия здравоохранения в Казахстане.

Материалы и методы. Систематический поиск в базах данных *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *IEEE Xplore* и *Google Scholar* (2015 – 2025 гг.) выявил рецензируемые англоязычные и русскоязычные исследования по применению искусственного интеллекта в диагностике сердечной недостаточности. Два независимых рецензента проводили скрининг статей, извлечение данных и оценку качества; результаты 60 отобранных исследований были синтезированы в описательной форме с количественным обобщением там, где это было уместно.

Результаты и обсуждение. В 60 исследованиях (2015 – 2025 гг.) применение искусственного интеллекта к данным ЭКГ, эхокардиографии, ЭМК, визуализации и носимых устройств продемонстрировало диагностическую точность на уровне 85-95% (AUC до 0,97). Алгоритмы на основе ЭКГ надежно выявляли HFrEF, ИИ-ассистированная эхокардиография улучшала сегментацию и снижала зависимость от оператора, мультимодальные модели усиливали прогнозирование ответа на терапию (включая СРТ), тогда как внедрение в Казахстане остается на начальном этапе из-за ограничений инфраструктуры и доступа к данным.

Выводы. Искусственный интеллект представляет собой перспективное направление в диагностике сердечной недостаточности, способное повысить точность, своевременность и персонализацию клинических решений. Для масштабного клинического внедрения искусственного интеллекта, особенно в Казахстане, необходимы проспективная валидация, стандартизированные протоколы, локальные репрезентативные базы данных, надежная цифровая инфраструктура и подготовка кадров.

Ключевые слова: искусственный интеллект; сердечная недостаточность; диагностика; машинное обучение; ЭКГ; эхокардиография; медицинские данные; глубокое обучение

М. Бекбосынова¹, С. Жетебаева¹, А. Сайлыбаева, А. Таукелова¹, Ж. Алданыш¹, А. Кушугулова^{1, 2}

ЖҮРЕК ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІН ДИАГНОСТИКАЛАУ САЛАСЫНДАҒЫ ЖАСАНДЫ ИНТЕЛЛЕКТ

¹«University Medical Center» Корпоративтік қоры (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Тұран д., 38; e-mail: cardiacsurgeryres@gmail.com)

²Жаратылыстану ғылымдары орталығындағы микробиома зертханасы С. У. Ұлттық зертхана (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Қабанбай батыр д., 53; e-mail: nla@nu.edu.kz)

***Айнур Таукелова** – «University Medical Center» Корпоративтік қоры; 010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Тұран д., 38; e-mail: a.tauekelova@umc.org.kz

Зерттеудің мақсаты. Жүрек жеткіліксіздігін диагностикалауда жасанды интеллекттің қолдану тәсілдерін жүйелі түрде шолу, қолданылған алгоритмдер мен модельдерді сипаттау, қолданылған медициналық деректер түрлерін (ЭКГ, эхокардиография, электрондық медициналық жазбалар (ЭМЖ), КТ/МРТ, ангиография, киілетін құрылғылар) баяндау, модельдердің тиімділігін (дәлдік, AUC, сезімталдық/ерекшелік) бағалау және клиникалық енгізу мүмкіндіктері мен перспективаларын – Қазақстандағы жағдай мен қиындықтарды ерекше ескере отырып – бағалау.

Материалдар және әдістер. PubMed, Scopus, Web of Science, IEEE Xplore және Google Scholar дерекқорлары бойынша 2015 – 2025 жылдар аралығындағы мақалалар жүйелі түрде ізделді; жүрек жеткіліксіздігін диагностикалауда жасанды интеллект қолданған ағылшын және орыс тіліндегі рецензияланған зерттеулер анықталды. Екі тәуелсіз шолушы мақалаларды іріктеп, деректерді шығарды және сапасын бағалады; 60 сәйкес зерттеудің нәтижелері сипаттамалық түрде біріктіріліп, деректердың жеткілікті біркелкілігі болған жағдайда сандық синтез жүргізілді.

Нәтижелер және талқылау. 2015 – 2025 жылдар аралығындағы 60 зерттеу көрсеткендей, ЭКГ, эхокардиография, ЭМЖ, медициналық бейнелеу және киілетін құрылғылар деректеріне қолданылған жасанды интеллект модельдері әдетте 85-95% аралығындағы диагностикалық дәлдік көрсетті (AUC мәндері 0.97 дейін). ЭКГ негізіндегі алгоритмдер HFrEF-ті сенімді түрде анықтады, ЖИ арқылы жетілдірілген эхокардиография сегментацияны жақсартып, операторға тәуелділікті азайтты; көпмодальды модельдер терапияға жауапты (оның ішінде CRT – жүректі қайта синхрондау терапиясы) болжауды жақсартты. Қазақстандағы енгізу әлі бастапқы сатыларда болып, бұл процеске цифрлық инфрақұрылым мен деректерге қолжетімділік сияқты шектеулер әсер етеді.

Қорытынды. Жасанды интеллект – жүрек жеткіліксіздігін диагностикалауда дәлдік, жеделдік және клиникалық шешімдерді дараландыруды жақсартуға мүмкіндік беретін перспективалық бағыт. Кең ауқымды клиникалық енгізу үшін (әсіресе Қазақстан жағдайында) проспективті валидация, стандартталған хаттамалар, жергілікті репрезентативті деректер жиынтықтары, сенімді сандық инфрақұрылым және мамандарды оқыту қажет.

Кілт сөздер: жасанды интеллект; жүрек жеткіліксіздігі; диагностика; машиналық оқыту; ЭКГ; эхокардиография; медициналық деректер; терең оқыту

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 616.24-057: 613.62

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2025-116-3-27-34

Н. И. Шевелева¹, А. У. Аманбекова², Р. С. Досмагамбетова³, Е. Ж. Отаров², О. В. Гребенева²,
А. Ж. Шадетова², А. В. Алексеев², Ж. Б. Сабилов², Д. Б. Окасов^{2*}

ПРИНЦИПЫ РЕАБИЛИТАЦИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПЫЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

¹НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²НАО «Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний» (100012, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Мустафина, 15; e-mail: priemnaya@ncgtpz.kz)

³РГП на ПХВ «НИИ Курортологии и медицинской реабилитации» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Достык, 13/3; e-mail: sanborovoe@mail.kz)

***Дидар Бекежанович Окасов** – НАО «Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний»; 100012, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Мустафина, 15; e-mail: okassovdb@gmail.com

Осуществлен обзор современных подходов к профилактике, лечению и реабилитации профессиональных пылевых заболеваний легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких, с акцентом на сохранение трудоспособности. Проведен анализ научной литературы, включая статьи, руководства и рекомендации профессиональных ассоциаций, с оценкой уровней доказательств. Описаны патогенетические принципы лечения, медикаментозные и немедикаментозные методы (легочная реабилитация, физиотерапия, бальнеотерапия), их эффективность в улучшении функции дыхания, качества жизни и снижении нетрудоспособности. Профилактика включает технические, гигиенические и медицинские меры.

Хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии остается глобальной проблемой, требующей комплексного подхода. Существующие методы эффективны, но необходимы новые решения для профилактики и реабилитации.

Ключевые слова: профессиональные заболевания; пылевые заболевания легких; хроническая обструктивная болезнь легких; легочная реабилитация; профилактика; патогенетическое лечение; физиотерапия; бальнеотерапия; трудоспособность

Проблема профилактики профессиональных заболеваний работников является весьма актуальной во всем мире [1]. Не менее актуальна проблема изучения организационных аспектов медико-социальной реабилитации лиц, пострадавших от профессиональных заболеваний, поскольку в современных условиях социально-политическая и социально-экономическая стоимость восстановления трудопотерь связана со стойкой утратой трудоспособности квалифицированных работников.

Среди перечня профессиональных заболеваний, все более актуальными и социально значимыми становятся заболевания легких, связанные с экологическими проблемами [2]. Длительное воздействие промышленных аэрозолей снижает эффективность защитных механизмов бронхолегочного отдела легких, что приводит к профессиональной пылевой и хронической легочной интоксикации легких у работников некоторых отраслей промышленности [4, 10].

Пылевые заболевания легких в настоящее время считаются одними из самых распространенных профессиональных заболеваний человека. Они занимают одно из первых мест по числу дней нетрудоспособности, инвалидности и смертности в мире [5].

Цель работы – обобщить современные данные о профилактике, лечении и реабилитации профессиональных пылевых заболеваний легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) пылевой этиологии, с акцентом на медикаментозные и немедикаментозные методы, а также организационные аспекты сохранения трудоспособности работников.

Анализ проводился на основе обзора научной литературы, включая работы отечественных и зарубежных авторов, посвященные патогенезу, профилактике, лечению и реабилитации профессиональных заболеваний легких. Использованы данные из статей, руководств и рекомендаций профессиональных медицинских ассоциаций, таких как Американское торакальное общество и Американская ассоциация сердечно-сосудистой и легочной реабилитации. Уровни убедительности рекомендаций и достоверности доказательств оценивались в соответствии с принятыми классификациями.

Согласно утверждению Б. Т. Величковского [2], лечение хронического обструктивного бронхита пылевой этиологии должно опираться на новые представления о патогенезе заболевания. Поэтому при формировании лечебной программы необходимо исходить из следующих принципов:

1. Ведущее место в борьбе с профессиональными пылевыми заболеваниями легких по-прежнему занимают инженерно-технические обеспыливающие мероприятия. Однако роль патогенетического лечения горнорабочих угольных шахт также нельзя недооценивать. Оно должно быть обязательным и начинаться в период, когда шахтеры еще продолжают работать в своей профессии. В первую очередь в реализации лечебной программы нуждаются горнорабочие очистных забоев, подвергающиеся наиболее массивному воздействию угольной пыли. Лечение следует начинать при стаже подземной работы в среднем 10 лет. Но решающим показателем служит развитие у горнорабочего начальных проявлений обструктивного синдрома, устанавливаемых на основании исследования функции внешнего дыхания (ФВД). При обнаружении таких изменений лечение следует проводить и при меньшем стаже.

2. Для всех горнорабочих угольных шахт настоящим условием сохранения здоровья и трудоспособности в своей профессии является необходимость бросить курить. Ни одно медицинское вмешательство не может сравниться по важности с прекращением курения, так как при этом снижается опасность развития не только профессиональной пылевой патологии, но и злокачественных новообразований. Между тем, вызывает крайнее беспокойство то, что лишь 17% горнорабочих, поступивших в клинику, местные лечащие врачи настоятельно рекомендовали бросить курить. В достижении этой цели врачу необходимо проявлять постоянную, неиссякаемую настойчивость, какой бы нереальной она ни казалась с первого взгляда.

3. Патогенетические методы лечения и профилактики хронического обструктивного пылевого бронхита направлены прежде всего на нормализацию молекулярных и клеточных нарушений, лежащих в основе развития заболевания:

- усиление системы антиоксидантной защиты организма, нейтрализующей генерируемые кониофагами активные формы кислорода и продукты перекисного окисления липидов клеточных мембран, с помощью антиоксидантных и антиперекисных препаратов;

- повышение устойчивости альвеолярных макрофагов, осуществляющих самоочищение легких от осевших в них пылевых частиц, путем задержки развития в клетке энергодефицитного состояния и внутри клеточной гипоксии с помощью глутаминовой кислоты и ее солей;

- смягчение степени выраженности обструктивного синдрома и улучшение воздухопроницаемости респираторного тракта путем применения бронходилататоров пролонгированного действия типа травентола;

- усиление процессов синтеза эластического волокна и восстановления эластического каркаса легких в результате достижения в тканях баланса между содержанием протеаз и ингибиторов протеаз путем ингаляции препаратов природных антипротеаз;

- улучшение отделения вязкого бронхиального секрета с помощью применения муколитиков и средств, стимулирующих отхаркивание;

- противовоспалительная терапия с использованием кортикостероидов и антибиотиков;

- снижение дыхательной недостаточности и легочной гипертензии с помощью оксигенотерапии и сердечных средств.

Лекарственная терапия при хроническом пылевом бронхите должна быть направлена на восстановление бронхиальной проходимости: снятие спазма гладкой мускулатуры, отека слизистой оболочки, гиперпродукции вязкого секрета. С целью изменения реологических свойств бронхиального секрета и лучшего отделения мокроты назначают препараты, оказывающие отхаркивающее и муколитическое действие. При хроническом пылевом обструктивном бронхите пробы с бронхолитиками часто не дают выраженной реакции, характерной для бронхиальной астмы. Это порождает представление о наличии у больного «необратимой» обструкции и сомнения в обоснованности применения бронходилатирующих средств. Однако описанный выше особый механизм сужения бронхов у таких больных делает подобные опасения напрасными.

Согласно литературным данным, бронхорасширяющая терапия может принести существенное клиническое улучшение, наступающее обычно не сразу, а через 7-10 дней, когда объективное исследование показывает улучшение функции внешнего дыхания [6].

Важное значение в комплексной терапии хронического пылевого бронхита имеет легочная реабилитация. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5) [8].

Результатами легочной реабилитации являются следующие эффекты: улучшение переносимости физической нагрузки; уменьшение ощущения одышки; улучшение качества жизни, связанного со здоровьем; уменьшение количества и длительности госпитализаций; уменьшение уровня тревоги и депрессии, связанных с хроническим бронхитом (ХБ); улучшение результатов госпитализации по поводу обострений ХБ [9, 10].

В программу реабилитации всех пациентов с ХБ для всестороннего улучшения их состояния рекомендуется включать психологическую поддержку и борьбу с депрессией, обучение, нутритивную поддержку и физическую тренировку [9]. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Уровень убедительности применения физических упражнений в пульмореабилитации – В (уровень достоверности доказательств – 2) [9]. При разработке тренировочных программ требуется индивидуальный подход, который зависит от исходного состояния пациента и сопутствующих заболеваний, а также мотивации пациента.

В качестве физической тренировки используются занятия на беговой дорожке или велоэргометре от 10 до 45 мин на 1 занятие с интенсивностью от 50% пикового потребления кислорода до максимального уровня переносимости [9]. В общетерапевтической практике при отсутствии ресурсов для полноценной реабилитации рекомендуются ежедневные прогулки (например, от 30 до ≥ 60 мин – в зависимости от физического статуса и тяжести сопутствующих заболеваний), а также скандинавская ходьба. В ряде программ предусмотрены тренировки верхней группы мышц, что улучшает их функцию и силу [11].

Эффект от физической тренировки имеет продленное действие. В программе тренировок дыхательной мускулатуры пациентов с ХБ рекомендуется использовать различные виды устройств (дыхательные тренажеры) [12]. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Тренировка респираторных мышц может демонстрировать положительный эффект, особенно в сочетании с общими тренировками.

В заявлении Американского торакального общества о легочной реабилитации (2013), пульмореабилитация определяется как комплексное вмешательство, включающее в себя тренировку упражнений, обучение и изменение поведения, направленное на улучшение физического и психологического состояния людей с хроническими респираторными заболеваниями и содействие долгосрочному соблюдению здорового образа жизни [13].

Руководящие принципы Американской коллегии врачей пульмонологов/Американской ассоциации сердечно-сосудистой и легочной реабилитации рекомендуют использовать упражнения преимущественно на верхние и нижние конечности и силовые тренировки в качестве основы реабилитации [14]. Упражнения на выносливость нижних конечностей, такие как езда на велосипеде и беговая дорожка, показали высокую степень доказательств в улучшении одышки у пациентов с ХОБЛ, что делает их настоятельно рекомендуемым компонентом пульмореабилитации [15, 16]. Для тренировки выносливости рекомендуется частота от трех до пяти раз в неделю с интенсивностью более 60% от максимальной рабочей скорости в течение 20 – 60 мин [17]. Целевая интенсивность тренировки составляет приблизительно от 4 до 6 баллов по шкале одышки Борга или оценку воспринимаемого напряжения от 12 до 14, что считается умеренной или высокой интенсивностью [18].

Отмечено, что у пациентов с ХОБЛ дополнительная подача кислорода во время упражнений приводит к улучшению переносимости упражнений и более интенсивным тренировкам, что может быть связано со снижением давления в легочной артерии, угнетением сонных артерий и снижением дыхательной активности, а также со снижением выработки молочной кислоты [16].

Рекомендации по применению кислорода во время физической нагрузки объясняются тем, что ограничение работоспособности у пациентов с прогрессирующим заболеванием легких происходит из-за нарушения газообмена и альвеолярной вентиляции. Возникающее в результате снижение снабжения скелетных мышц кислородом может сместиться в сторону анаэробного метаболизма в скелетных мышцах и вызвать накопление молочной кислоты [19]. Кроме того, наблюдается снижение активности аэробных ферментов и более низкая доля аэробных мышечных волокон (тип I) [9].

Тем не менее, не рекомендуется проведение кислородотерапии у пациентов с обострением ХБ в целях увеличения сатурации кислорода в периферической крови [24]. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

При отсутствии ресурсов для полноценной реабилитации следует рекомендовать ежедневные прогулки (например, от 30 до 60 и более минут – в зависимости от физического статуса и тяжести сопутствующих заболеваний), а также тренировки с помощью скандинавской ходьбы. В ряде программ имеются тренировки верхней группы мышц, что улучшает их функцию и силу [21].

Для улучшения мукоцилиарного клиренса и облегчения отхождения мокроты не рекомендуется при выполнении упражнений создавать положительного давления на выдохе у пациентов с ХБ [22]. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

В комплексную реабилитацию лиц с ХОБЛ, некоторыми авторами рекомендуется применение массажа, который способствует отхождению мокроты и бронхорасслабляющему действию. Используется классический, сегментарный, точечный массаж [3]. Дифференцированные приемы массажа позволяют уменьшить спазм и напряженность дыхательной мускулатуры, снять ощущение утомления вспомогательной дыхательной мускулатуры, улучшить подвижность грудной клетки и диафрагмы, повысить эластичность легочной ткани, активизировать крово- и лимфообращение, ускорить рассасывание инфильтратов и экссудата, облегчить отхождение мокроты, устранить или уменьшить бронхоспазм, усилить локальную вентиляцию легких, укрепить дыхательную мускулатуру, улучшить функцию внешнего дыхания.

Физиотерапевтические факторы оказывают противовоспалительное, десенсибилизирующее, бактериостатическое действие, улучшают кровоснабжение легких, способствуют стимуляции механизмов мукоцилиарного транспорта, активизации адаптивно-приспособительных процессов в дыхательной и сердечно-сосудистой системах, снижают выраженность патологических аутоиммунных процессов в организме. Раннее назначение физических факторов (с 3-4 сут – конца первой недели от начала заболевания) значительно повышает эффективность комплексных терапевтических мероприятий [7].

Под воздействием на организм электромагнитных полей высокой частоты усиливается кровообращение и лимфообращение, повышается обмен веществ, расслабляются гладкие и поперечнополосатые мышцы.

При наличии явлений выраженной интоксикации и отсутствии лихорадки в острой стадии заболевания для уменьшения отека тканей, улучшения капиллярного кровообращения, стимуляции обменных процессов в очаге воспаления назначают переменное низкочастотное магнитное поле [4].

Цель лазеротерапии или магнитолазеротерапии при лечении заболеваний бронхолегочной системы – улучшение микроциркуляции в легочной ткани, ослабление спазма гладкой мускулатуры бронхов, местная и общая иммуностимуляция, потенцирование действия антибиотиков путем увеличения концентрации их в легочной ткани за счет интенсификации тканевого кровотока [5].

При вялотекущем воспалительном процессе предпочтительно использование лекарственного электрофореза; выбор лекарственного вещества определяется его фармакологическими свойствами и особенностями клинического течения заболевания. Механизм лечебного действия обусловлен трофическим, регенераторным, рассасывающим и анальгетическим эффектами гальванического тока. При снижении функциональной активности, утомлении дыхательных мышц, особенно диафрагмы, обеспечивающей до 80% легочной вентиляции, показано проведение чрескожной электростимуляции диафрагмы. Курсовое использование электростимуляции предотвращает развитие плевральных сращений. Важная роль отводится методам, способным эвакуировать мокроту и оказать лечебное действие на другие обратимые компоненты бронхиальной обструкции: спазм гладкой мускулатуры, воспалительную инфильтрацию слизистой оболочки. К ним в первую очередь относят ингаляционное применение лекарственных препаратов, которое пользуется заслуженной популярностью в практической деятельности.

Для стимуляции эвакуаторной функции бронхов обоснованно применение импульсных токов с локализацией воздействия на область грудной клетки. Им свойственно избирательное влияние на нервные рецепторы (включая тусогенные, расположенные в крупных бронхах), а также на гладкие и поперечнополосатые (в том числе дыхательные) мышцы. Результатом повышения возбудимости и биоэлектрической активности нервно-мышечных образований служит улучшение проходимости дыхательных путей, обусловленное спазмолитическим действием и увеличением клиренса мокроты [7].

Ключевыми элементами санаторно-курортных мероприятий при ХОБЛ являются бальнеотерапия, водолечение и климатотерапия. В настоящее время в литературе имеются убедительные доказательства того, что лечебные водные упражнения улучшают состояние здоровья пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких [29]. Лечение ингаляционной термальной водой с солью, бромом и йодом оказывает легкий противовоспалительный эффект на дыхательные пути у пациентов с ХОБЛ [30].

Бальнеотерапия, включающая в себя H_2S -содержащую воду и бромисто-йодную термальную воду, оказывает антибактериальное и противовоспалительное действие. Экзогенный H_2S эффективен в уменьшении острого воспаления, вызванного микоплазмой. Ингаляции с богатой серой водой улучшают мукоцилиарный клиренс, уменьшают продукцию воспалительных цитокинов и воспалительную инфильтрацию слизистой оболочки, уменьшают секрецию эластазы нейтрофилами, сохраняя эластические свойства легочного интерстиция и облегчая этим отхаркивание.

Несмотря на существующий скепсис в отношении озонотерапии, в литературе есть работы по применению общей озонотерапии (внутривенное введение озонированного физиологического раствора) в гнойной торакальной хирургии с обеспечением бактерицидного,

фунгицидного, вирулицидного и фибринолитического эффектов. При сохраняющейся степени насыщения гемоглобина крови кислородом (сатурации крови кислородом – SpO_2 или SpO_2) менее 90% целесообразно проведение оксигенотерапии гелий-кислородной смесью, например медицинской газовой смесью HELIOX28, состоящей из 72% гелия и 28% кислорода. Оксигенотерапию больному РЛ возможно сочетать с вдыханием аэрозолей антибиотиков. *I. Ohsawa* и др. продемонстрировали, что вдыхание 2% водорода может облегчить окислительный стресс путем селективной нейтрализации гидроксильных радикалов (ОН) и антагонизма пероксинитрита (ONOO-) [31]. Однократная ингаляция водорода в течение 45 минут ослабляет воспалительный статус в дыхательных путях у пациентов с астмой и ХОБЛ [32].

Профилактика пылевых бронхитов должна быть комплексной и состоять из организационно-технических, санитарно-гигиенических и медицинских мероприятий. Большое значение следует придавать организации режима труда и отдыха, обеспечению рабочих средствами индивидуальной защиты, спецодеждой, строгому соблюдению правил личной гигиены. Регулярно должна проводиться диспансеризация как практически здоровых лиц, но имеющих отдельные признаки заболевания (группа риска), так и больных. С профилактической целью рекомендуется применение иммуномодуляторов – натрия нуклеинат по 1 г в течение 10 сут [1].

Меры по вторичной профилактике являются аналогичными таковым при первичной профилактике, однако направлены уже на предотвращение прогрессирования заболевания. Важными мерами вторичной профилактики ХБ является своевременное лечение обострений заболевания (в случаях их возникновения), а также санация носоглотки и других очагов хронической инфекции.

ВЫВОДЫ

1. Проблема ХОБЛ отражена в Глобальном плане действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними, и в Повестке дня Организации Объединенных Наций в области устойчивого развития на период до 2030 года.

2. В настоящее время существование ХОБЛ профессиональной этиологии, что признано мировым научным сообществом.

3. Анализ литературы показал, что для лечения и профилактики больных с профессиональной респираторной патологией используется большой спектр медикаментозных и немедикаментозных воздействий. Физические воздействия, дозированная физическая нагрузка в значительной мере влияют на функциональные показатели пациентов указанной группы пациентов. Но так как профессиональные заболевания легких продолжают занимать лидирующие позиции в структуре профессиональной патологии, это требует разработки и внедрения новых, более эффективных методов профилактики и реабилитации для длительного сохранения трудоспособности работников.

Вклад авторов:

А. В. Алексеев, Ж. Б. Сабилов, Д. Б. Окасов – концепция, редактирование.

А. У. Аманбекова, О. В. Гребенева, А. Ж. Шадетова – сбор материала.

Н. И. Шевелева, Р. С. Досмагамбетова, Е. Ж. Отапов – анализ источников, написание текста.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование:

Работа выполнена в рамках Программно-целевого финансирования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан по проекту BR27199517 «Комплексный подход к медицинской профилактике и реабилитации профессиональных заболеваний бронхолегочной системы пылевой этиологии» на 2024 – 2026 годы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sigsgaard T. ERS position paper: work-related respiratory diseases in the EU. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 234-238.
2. Losacco C., Perillo A. Particulate matter air pollution and respiratory impact on humans and animals. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018; 25 (34): 33901-33910. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3344-9>
3. Visonà S.D., Capella S., Bodini S., Borrelli P., Villani S., Crespi E. Inorganic fiber lung burden in subjects with occupational and/or anthropogenic environmental asbestos exposure in Broni (Pavia, Northern Italy): a semi-eds study on autoptic samples. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18 (4): 2053. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042053>
4. Philippova A., Aringazina R., Kurmanalina G., Beketov V. Epidemiology, clinical and physiological manifestations of dust lung disease in major industrial centers. *Emerg. Themes Epidemiol.* 2022; 19 (1): 3. <https://doi.org/10.1186/s12982-022-00111-0>
5. Величковский Б. Т. Патогенетическая терапия и профилактика хронического пылевого бронхита с обструктивным синдромом. *Пульмонология.* 1995; 3: 6-19.
6. Ульмер В. *Патофизиологические основы обструктивных заболеваний дыхательных путей и терапевтическая тактика. Ингаляционный бронхоспазм.* М.; 1990: 1-22.
7. *Хронический бронхит.* Клинические рекомендации. Межрегиональная общественная организация «Российское Респираторное Общество», 2023. https://spulmo.ru/upload/kr/HB_2023.pdf
8. Nici L., Donner C., Wouters E. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1390-413.
9. Ries A.L., Bauldoff G.S., Carlin B.W. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2007; 131: 40-42.
10. El Moussaoui R. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax.* 2008; 63 (5): 415-422.
11. Mahler D.A. Pulmonary rehabilitation. *Chest.* 1998; 113: 263-268.
12. Spruit M., Singh S., Garvey C. ATS/ERS task force on pulmonary rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): e13-64.
13. Rochester C.L., Vogiatzis I., Holland A.E., Lareau S.C., Marciniuk D.D., Puhon M.A. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: 1373-1386. <https://doi.org/10.1164/rccm.201510-1966ST>
14. Gordon C.S., Waller J.W., Cook R.M., Cavallera S.L., Lim W.T., Osadnik C.R. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Symptoms of Anxiety and Depression in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2019; 156 (1): 80-91.
15. Spruit M.A., Singh S.J. ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): e13-64.
16. Garber C.E., Blissmer B., Deschenes M.R., Franklin B.A., Lamonte M.J., Lee I.M., Nieman D.C., Swain D.P. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011; 43 (7): 1334-1359.
17. Horowitz M.B., Littenberg B., Mahler D.A. Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD. *Chest.* 1996; 109 (5): 1169-1175.
18. Sharma B.B., Singh V. Pulmonary rehabilitation: An overview. *Lung India.* 2011; 28 (4): 276-284.
19. Agustí A.G., Sauleda J., Miralles C., Gomez C., Togores B., Sala E., Batle S., Busquets X. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 485-489.
20. Mahler D.A. Pulmonary rehabilitation. *Chest.* 1998; 113: 263-268.
21. Casaburi R., Mahler D., Jones P. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 217-224. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00269802>
22. Shenoy M.A., Paul V. *Pulmonary Rehabilitation.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563166/>
23. Chen M., Chen P., Zhong N. The Chinese national guidelines on diagnosis and management of cough (December 2010). *Chinese Med. J.* 2011; 124 (20): 3207-3219. <https://doi.org/10.3760/cma.j.is.sn.0366-6999.2011.20.002>
24. Окорочков А.Н. *Руководство по лечению внутренних болезней.* М.; 2013: 560.
25. Пономаренко Г.Н. *Физическая и реабилитационная медицина.* М.; 2024: 912.

26. Магнитотерапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации. М.; 2015: 47.

27. Никитин В.А., Васильева Л.В., Карпухина Е.П., Попов А.В. Оценка эффективности лазерно-ультразвуковой терапии в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей артериальной гипертензией. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 43-51. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-43-51>

28. Martín-Valero R., Cuesta-Vargas A.I., Labajos-Manzanares M.T. Evidence-Based Review of Hydrotherapy Studies on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *International Journal of Aquatic Research and Education*. 2012; 6: 8. <https://doi.org/10.25035/ijare.06.03.08>

29. Khaltaev N., Solimene U., Vitale F., Zanasi A. Balneotherapy and hydrotherapy in chronic respiratory disease. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12 (8): 4459-4468. <https://doi.org/10.21037/jtd-gard-2019-009>

30. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K., Watanabe M., Nishimaki K., Yamagata K. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med.* 2007; 13: 688-694.

31. Wang S.T., Bao C., He Y., Tian X., Yang Y., Zhang T., Xu K.F. Hydrogen gas (XEN) inhalation ameliorates airway inflammation in asthma and COPD patients. *QJM Int. J. Med.* 2020; 113: 870-875. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa164>

32. Авдеев С.Н., Демко И.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Кравченко Н.Ю., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Французевич Л.Я. Хронический бронхит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 448-472. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-448-472>

33. World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2020. *Disease burden and mortality estimates* [Internet] [cited 2020 Jun 14]. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/

34. Bolton C.E., Bevan-Smith E.F., Blakey J.D., Crowe P., Elkin S.L., Garrod R., Greening N.J., Heslop K., Hull J.H., Man W.D., Morgan M.D., Proud D., Roberts C.M., Sewell L., Singh S.J., Walker P.P., Walmsley S., British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*. 2013; 68 (2): 1-30.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Sigsgaard T. ERS position paper: work-related respiratory diseases in the EU. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 234-238.

2. Losacco C., Perillo A. Particulate matter air pollution and respiratory impact on humans and animals. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018; 25 (34): 33901-33910. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3344-9>

3. Visonà S.D., Capella S., Bodini S., Borrelli P., Villani S., Crespi E. Inorganic fiber lung burden in subjects with occupational and/or anthropogenic environmental asbestos

exposure in Broni (Pavia, Northern Italy): a semi-structured study on autopsic samples. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18 (4): 2053. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042053>

4. Philippova A., Aringazina R., Kurmanalina G., Beketov V. Epidemiology, clinical and physiological manifestations of dust lung disease in major industrial centers. *Emerg. Themes Epidemiol.* 2022; 19 (1): 3. <https://doi.org/10.1186/s12982-022-00111-0>

5. Velichkovskij B. T. Patogeneticheskaja terapija i profilaktika hronicheskogo pylevogo bronhita s obstruktivnym sindromom. *Pul'monologija*. 1995; 3: 6-19.

6. Ul'mer V. Patofiziologicheskie osnovy obstruktivnyh zabolevanij dyhatel'nyh putej i terapevticheskaja taktika. *Ingalyacionnyj bronhospazmoliz*. M.; 1990: 1-22.

7. *Hronicheskij bronhit*. Klinicheskie rekomendacii. Mezhhregional'naja obshhestvennaja organizacija «Rossijskoe Respiratornoe Obshhestvo», 2023. https://spulmo.ru/upload/kr/HB_2023.pdf

8. Nici L., Donner C., Wouters E. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1390-413.

9. Ries A.L., Bauldoff G.S., Carlin B.W. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007; 131: 40-42.

10. El Moussaoui R. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax*. 2008; 63 (5): 415-422.

11. Mahler D.A. Pulmonary rehabilitation. *Chest*. 1998; 113: 263-268.

12. Spruit M., Singh S., Garvey C. ATS/ERS task force on pulmonary rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): e13-64.

13. Rochester C.L., Vogiatzis I., Holland A.E., Lareau S.C., Marciniuk D.D., Puhan M.A. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: 1373-1386. <https://doi.org/10.1164/rccm.201510-1966ST>

14. Gordon C.S., Waller J.W., Cook R.M., Cavallera S.L., Lim W.T., Osadnik C.R. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Symptoms of Anxiety and Depression in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2019; 156 (1): 80-91.

15. Spruit M.A., Singh S.J. ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): e13-64.

16. Garber C.E., Blissmer B., Deschenes M.R., Franklin B.A., Lamonte M.J., Lee I.M., Nieman D.C., Swain D.P. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011; 43 (7): 1334-1359.

17. Horowitz M.B., Littenberg B., Mahler D.A. Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD. *Chest*. 1996; 109 (5): 1169-1175.
18. Sharma B.B., Singh V. Pulmonary rehabilitation: An overview. *Lung India*. 2011; 28 (4): 276-284.
19. Agustí A.G., Saucedo J., Miralles C., Gomez C., Togores B., Sala E., Batle S., Busquets X. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (4): 485-489.
20. Mahler D.A. Pulmonary rehabilitation. *Chest*. 1998; 113: 263-268.
21. Casaburi R., Mahler D., Jones P. Long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 217-224. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00269802>
22. Shenoy M.A., Paul V. *Pulmonary Rehabilitation*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563166/>
23. Chen M., Chen P., Zhong N. The Chinese national guide-lines on diagnosis and management of cough (December 2010). *Chinese Med. J.* 2011; 124 (20): 3207-3219. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.0366-6999.2011.20.002>
24. Okorokov A.N. *Rukovodstvo po lecheniju vnutrennih boleznej*. M.; 2013: 560.
25. Ponomarenko G.N. *Fizicheskaja i reabilitacionnaja medicina*. M.; 2024: 912.
26. *Magnitoterapija v lehebno-reabilitacionnyh i profilakticheskijh programmah: klinicheskie rekomendacii*. M.; 2015: 47.
27. Nikitin V.A., Vasil'eva L.V., Karpuhina E.P., Popov A.V. Ocenka jeffektivnosti lazerno-ul'trazvukovoj terapii v kompleksnom lechenii hronicheskij obstruktivnoj bolezni legkih s soputstvujushhej arterial'noj gipertenziej. *Pul'monologija*. 2019; 29 (1): 43-51. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-43-51>
28. Martín-Valero R., Cuesta-Vargas A.I., Labajos-Manzanares M.T. Evidence-Based Review of Hydrotherapy Studies on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *International Journal of Aquatic Research and Education*. 2012; 6: 8. <https://doi.org/10.25035/ijare.06.03.08>
29. Khaltayev N., Solimene U., Vitale F., Zanasi A. Balneotherapy and hydrotherapy in chronic respiratory disease. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12 (8): 4459-4468. <https://doi.org/10.21037/jtd-gard-2019-009>
30. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K., Watanabe M., Nishimaki K., Yamagata K. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med.* 2007; 13: 688-694.
31. Wang S.T., Bao C., He Y., Tian X., Yang Y., Zhang T., Xu K.F. Hydrogen gas (XEN) inhalation ameliorates airway inflammation in asthma and COPD patients. *QJM Int. J. Med.* 2020; 113: 870-875. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa164>
32. Avdeev S.N., Demko I.V., Zajcev A.A., Ignatova G.L., Kravchenko N.Ju., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Sinopal'nikov A.I., Francuzevich L.Ja. Hronicheskij bronhit: federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju. *Pul'monologija*. 2022; 32 (3): 448-472. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-448-472>
33. World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2020. *Disease burden and mortality estimates* [Internet] [cited 2020 Jun 14]. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
34. Bolton C.E., Bevan-Smith E.F., Blakey J.D., Crowe P., Elkin S.L., Garrod R., Greening N.J., Heslop K., Hull J.H., Man W.D., Morgan M.D., Proud D., Roberts C.M., Sewell L., Singh S.J., Walker P.P., Walmsley S., British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*. 2013; 68 (2): 1-30.

Поступила 21.01.2025

Направлена на доработку 18.02.2025

Принята 06.03.2025

Опубликована online 30.09.2025

N. I. Sheveleva¹, A. U. Amanbekova², R. S. Dosmagambetova³, E. Zh. Otarov², O. V. Grebenyeva², A. Zh. Shadietova², A. V. Alekseev², Zh. B. Sabirov², D. B. Okassov^{2*}

PRINCIPLES OF REHABILITATION AND PREVENTION OF OCCUPATIONAL DUST-RELATED DISEASES OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM

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

²National Center for Occupational Health and Diseases NC JSC (100012, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Mustafina str., 15; e-mail: priemnaya@ncgtpz.kz)

³Research Institute of Balneology and Medical Rehabilitation Republican State Enterprise on the Right of Economic Management (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Dostyk str., 13/3; e-mail: sanborovoe@mail.kz)

***Didar Bekezhonovich Okassov** – National Center for Occupational Health and Diseases NC JSC; 100012, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Mustafina str., 15; e-mail: okassovdb@gmail.com

A review of modern approaches to the prevention, treatment and rehabilitation of occupational dust-related lung diseases, including chronic obstructive pulmonary disease, with an emphasis on maintaining working capacity, is realized. The analysis of scientific literature, including articles, guidelines and recommendations of professional associations,

with an assessment of the levels of evidence, is carried out. The pathogenetic principles of treatment, medicinal and non-medicinal methods (pulmonary rehabilitation, physiotherapy, balneotherapy), their effectiveness in improving respiratory function, quality of life and reducing disability are described. Prevention includes technical, hygienic and medical measures.

Chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology remains a global problem requiring an integrated approach. Existing methods are effective, but new solutions for prevention and rehabilitation are needed.

Key words: occupational diseases; dust-related lung diseases; chronic obstructive bronchitis; pulmonary rehabilitation; prevention; pathogenetic treatment; physiotherapy; balneotherapy; work capacity

Н. И. Шевелева¹, А. У. Аманбекова², Р. С. Досмагамбетова³, Е. Ж. Отаров², О. В. Гребенева², А. Ж. Шадетова², А. В. Алексеев², Ж. Б. Сабиров², Д. Б. Окасов^{2}*

БРОНХОПУЛЬМОНАЛЬДЫ ЖҮЙЕНІҢ КӘСІБИ ШАҢ АУРУЛАРЫН ОҢАЛТУ ЖӘНЕ АЛДЫН АЛУ ПРИНЦИПТЕРІ

¹«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²«Еңбек гигиенасы және кәсіби аурулар ұлттық орталығы» КЕАҚ (100012, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Мұстафин к-сі, 15; e-mail: priemnaya@ncgtpz.kz)

³«Курортология және медициналық оңалту ғылыми-зерттеу институты» шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Достық к-сі, 13/3; e-mail: sanborovoe@mail.kz)

***Дидар Бекежанович Окасов** – «Еңбек гигиенасы және кәсіби аурулар ұлттық орталығы» КЕАҚ; 100012, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Мұстафин к-сі, 15; e-mail: okassovdb@gmail.com

Өкпенің кәсіптік шаң ауруларының, соның ішінде өкпенің созылмалы обструктивті ауруының алдын алу, емдеу және оңалтудың қазіргі заманғы тәсілдеріне шолу жасалып, еңбекке қабілеттілігін сақтауға баса назар аударылды. Дәлелдемелер деңгейін бағалай отырып, мақалаларды, нұсқаулықтарды және кәсіби қауымдастықтардың ұсыныстарын қоса алғанда, ғылыми әдебиеттерге талдау жүргізілді. Емдеудің патогенетикалық принциптері, дәрілік және дәрілік емес әдістер (өкпе реабилитациясы, физиотерапия, бальнеотерапия), олардың тыныс алу функциясын, өмір сапасын жақсартудағы және еңбекке жарамсыздықты төмендетудегі тиімділігі сипатталған. Алдын алу техникалық, гигиеналық және медициналық шараларды қамтиды.

Кәсіби этиологияның созылмалы обструктивті өкпе ауруы кешенді тәсілді қажет ететін жаһандық мәселе болып қала береді. Қолданыстағы әдістер тиімді, бірақ алдын алу және оңалту үшін жаңа шешімдер қажет.

Кілт сөздер: кәсіптік аурулар; өкпенің шаң аурулары; созылмалы обструктивті бронхит; өкпені оңалту; алдын алу; патогенетикалық емдеу; физиотерапия; бальнеотерапия; еңбекке қабілеттілік

Б. Сахова^{1*}, А. Ошибаева¹, Н. Нұсқабаева¹, Э. Искандирова¹, Ж. Рсалиева², Н. Карабаев², Л. Каримова¹, Л. Озбакыр¹

БАУЫРДЫҢ СОЗЫЛМАЛЫ ДИФFUЗДЫ АУРУЛАРЫНЫҢ ӘРТҮРЛІ ЭТИОПАТОГЕНЕЗДІК НҰСҚАЛАРЫНЫҢ ТАРАЛУЫ

¹Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті (161200, Қазақстан Республикасы, Түркістан қаласы, Б. Саттарханов даңғылы, 29; e-mail: info@ayu.edu.kz)

²№2 қалалық ауруханасы ШЖҚ (160013, Қазақстан Республикасы, Шымкент қ., Жандосов к., 52; e-mail: shgmb17@mail.ru)

***Базаркуль Сахова** – Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент кампусы, ішкі аурулар кафедрасының аға оқытушысы; 161200, Қазақстан Республикасы, Түркістан қаласы, Б. Саттарханов даңғылы, 29; e-mail: bazarkul.sahova@ayu.edu.kz

Бауырдың созылмалы диффузды аурулары (БСДА) – әртүрлі себептерге байланысты пайда болатын және бауыр паренхимасының зақымдалуымен сипатталатын нозологиялық бірлік. Бұл аурулар бауыр қызметінің биохимиялық көрсеткіштерінің қалыпты жағдайдан ауытқуымен және 6 айдан астам уақыт бойы жалғасуымен ерекшеленеді.

Соңғы онжылдықта БСДА гепатологтар мен дәрігерлердің басты назарында тұр. Себебі бауыр ауруларының таралу жиілігі жылдан жылға артып келеді. Әсіресе, еңбекке жарамды жастағы адамдар арасында жиі кездесуі олардың өмір сапасын айтарлықтай төмендетеді. Қазіргі әдеби деректерге сүйенсек, бауырдың созылмалы аурулары ерте мүгедектік пен өлімнің негізгі себептерінің бірі болып табылады.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) мәліметі бойынша, соңғы 20 жылда вирустық және вируссыз этиологиялы бауыр ауруларының тұрақты өсуі байқалуда. Әлем бойынша 2 миллиардтан астам адам БСДА-мен ауырады, бұл көрсеткіш АИТВ инфекциясынан 100 есе жоғары. Мұндай науқастардың басым бөлігі еңбекке жарамды, әлеуметтік белсенді адамдар. БСДА этиологиясы әртүрлі қабыну ауруларын қамтиды. Осыған байланысты, бауыр ауруларының даму барысы «бауыр континуумы» деп аталатын бірізділік бойынша жүреді. Бұл континуумның соңғы кезеңі – бауыр жасушаларының қатерлі ісігі (ГЦҚ). Сондықтан БСДА-ның өз уақытында емделуі мен алдын алу шаралары, сондай-ақ континуумға тиімді араласу – қазіргі гепатологияның маңызды мәселелерінің бірі.

Азия, Африка және Латын Америкасы аймақтарындағы эпидемиологиялық мәліметтердің аздығын және бауырдың созылмалы диффузды ауруларының таралуындағы аймақтық және жас ерекшеліктерінің сәйкессіздігін ескере отырып, бұл мәселені толық зерттеу қажет.

Бұл шолудың мақсаты әртүрлі этиопатогенездік факторларға байланысты диффузды инфилтративті және қабыну ауруларының таралуы туралы әдеби деректерді іздеу болып табылды.

Мақсатқа жету үшін Scopus және PubMed дерекқорларындағы шетелдік авторлардың соңғы 10 жылдағы (іздеу тереңдігі) орыс және ағылшын тілдеріндегі 38 толықмәтінді жарияланымы талданды.

Кілт сөздер: бауырдың созылмалы диффузды аурулары; бауыр циррозы; МАБМА; вирустық гепатиттер; аутоиммунды гепатит; біріншілік склероздаушы холангит; алкогольдік бауыр зақымдануы

КІРІСПЕ

Диффузды инфилтративті және қабыну аурулары мен олардың табиғи ағымы – бауыр циррозы адамдар арасында аурушаңдық пен мүгедектік бойынша жетекші орындардың бірін алуды жалғастыруда және жыл сайын екі миллион өлімнің себебі болып табылады (әлемдегі әр 25 өлімнің бірі) [11, 15].

Өлімнің негізгі себептері – бауыр циррозы мен гепатоцеллюлярлы карцинома, жедел бауыр жеткіліксіздігі, бұл тек созылмалы бауыр ауруларының фонында ғана емес, сонымен қатар жедел гепатит кезінде де орын алуы мүмкін. Патогенезі, нәтижелері мен асқынулары ұқсас әртүрлі нозологиялық нысандардың таралуы мен олардың бауыр этиологиясымен

байланысты жалпы өлім-жітімге қосқан үлесі соңғы онжылдықтарда вакцинацияның, вирусқа қарсы терапияның, тамақтану әдеттерінің, отырықшы өмір салтының және көптеген басқа факторлардың әсерінен белгілі бір өзгерістерге ұшырады. Алкогольдік бауыр ауруы мен вирусқа байланысты гепатиттердің таралуы мен аурушаңдығы, олардың бауыр циррозы мен гепатоцеллюлярлы карциноманың дамуына қосқан рөлі азайғанымен [11,18]; басқа генезді гепатиттер созылмалы қабыну процесінің пайда болуына және бауыр құрылымының қайтымсыз дезорганизациясымен бауыр циррозының пайда болуына елеулі әсерін тигізді, бұл процестерге метаболизм ассоциирленген бауыр ауруы (МАБМА), аутоиммунды гепатиттер, бауырдың

басқа да диффузды аурулары өз үлесін қосуда, мұнда басты рөлді МАБМА және оның асқынулары алады [10, 16, 35, 37].

ВИРУСТЫ ГЕПАТИТТЕР

GBD (global burden of disease) 2017 жылғы нәтижелері бойынша, 1990-2017 жылдар аралығында HAV, HCV және HEV инфекцияларымен сырқаттанушылық көрсеткіштері тұрақты болған, бірақ В гепатитінің (HBV) жедел түрінің таралу деңгейі төмендеген, бұл HBV-ға қарсы вакцинация деңгейінің артуына байланысты болды [11,13]. Жасына қарай стандартталған DALY (disability-adjusted life year) – еңбекке жарамсыздықпен байланысты корреляцияланған өмір жылдары көрсеткіштері де сол кезеңде төмендегенін көрсетті [13].

Вирусты гепатитке қатысты анағұрлым сенімді нәтижелерді ДДСҰ-ның 2024 жылғы есебінен (Global hepatitis report 2024) көруімізге болады. Бұл есеп 187 елдегі вирусты гепатиттің сырқаттанушылығы мен өлім-жітім көрсеткіштерін қамтыған, ал 2019 жылғы есепте 130 ел, 2018 жылғы есепте тек 42 ел қарастырылған болатын [18].

2022 жылғы есепке сәйкес, вирусты гепатиттен 1,3 миллион адам қайтыс болды, оның ішінде В гепатитінен 1,1 миллион өлім, ал С гепатитінен 240 мың өлім тіркелген. Қазіргі таңда шамамен 254 миллион адам В гепатитімен, ал 50 миллион адам С гепатитімен өмір сүруде. Әлемдегі В және С гепатитінің жүктемесінің үштен екісі Қытай, Үндістан, Индонезия, Нигерия, Пәкістан, Эфиопия, Бангладеш, Вьетнам, Филиппин және Ресей Федерациясына тиесілі [18].

Алайда, жаңа мәліметтерге қарамастан, вирусты гепатитін алғаш рет жұқтырған адамдар саны 2019 жылы 3 миллионнан 2022 жылы 2,2 миллионға дейін азайды. Оның ішінде 1,2 миллион адам В гепатитін, ал шамамен 1 миллион адам С гепатитін жұқтырған [18].

Қайта қаралған бағалаулар таралу туралы деректердің жақсарғанын көрсетіп, В және С гепатиттерінің алдын алу шараларының, соның ішінде В гепатитіне қарсы үш реттік вакцинацияның, қауіпсіз инъекциялардың, сондай-ақ С гепатитін тікелей әсер ететін вирусқа қарсы дәрілермен емдеудің сырқаттанушылықтың төмендеуіне ықпал еткенін дәлелдейді.

Алдын алу шараларын күшейту және вирусқа қарсы терапияның қолжетімділігін арттыру парентеральді гепатиттермен күрестің тұрақты жауабына қол жеткізу және ДДСҰ-ның 2030 жылға арналған В және С гепатиттерін бақылау стратегиясының мақсатына жету үшін өте маңызды [18].

D гепатиті және басқа вирусты гепатиттердің таралуы. 2019 жылы Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) 6 аймақта D гепатиті (HDV) вирусының таралуы бойынша жүргізілген жүйелі шолу мен метаанализі нәтижесінде, әлем бойынша HDV-дің таралуы 12,0 миллион (8,7-18,7) адамды құрайды деп бағаланды [32]. HBsAg-позитивті адамдар арасында анти-HDV таралуы жалпы популяцияда 4,5%-ды құрайды. Бұл көрсеткіш бойынша Моңғолия бірінші орында тұр: HBsAg-позитивті тұрғындардың 36,9%-ы HDV инфек-

циясын жұқтырған. Одан кейін Гвинея-Бисау (23,9%), Габон (22%), Мавритания (19,4%), Того (18,5%) және Молдова (15%) орналасқан.

Батыс елдерінде HDV таралуының төмен болуы HBsAg тасымалдаушыларының аздығын көрсетеді. Мұндай елдердегі HDV жағдайлары көбінесе мигранттармен байланысты, мысалы, АҚШ-тағы азиялық елдерден немесе Франциядағы африкалық елдерден келгендер арасында кездеседі [28, 32]. Осы мәліметтерге сүйенсек, В гепатитінің алдын алу және оны емдеу HDV таралуы мен сырқаттанушылығын бақылауға мүмкіндік береді.

А гепатиті бақыланатын инфекция болғанына қарамастан, ДДСҰ және GBD 2019 жылғы мәліметтері бойынша, А гепатиті әлемде ең жиі кездесетін жедел вирусты гепатит түрі болып табылады. Сонымен қатар, 5 жасқа дейінгі балалар арасындағы ауру жиілігінің төмендеуі байқалады, ал жасөспірімдер мен 18 жастан асқан ересектердің инфекцияға сезімталдығы жоғарылаған [8].

2019 жылғы зерттеуге сәйкес, GBD 2019 мәліметтері негізінде, әлем бойынша А гепатитінің жиілігі 13,90%-ға артқан: 1990 жылы 139,54 миллион жағдайдан 2019 жылы 158,94 миллион жағдайға дейін. Алайда, А гепатиті салдарынан өлім-жітім саны 63,61%-ға азайған: 1990 жылы 10,79 мыңнан 2019 жылы 3,93 мыңға дейін [8].

Орталық Азия елдерінде, соның ішінде Қазақстан Республикасында, жоспарлы вакцинацияның арқасында А гепатитімен сырқаттанушылық 20%-ға төмендеді. Балаларға 6 ай аралығымен егудің енгізілуі, вакцинациямен 95%-дан астам қамту, әлеуметтік-экономикалық жағдайдың жақсаруы, санитарлық-гигиеналық талаптардың сақталуы және таза ауыз суға қолжетімділіктің кеңеюі А гепатитін жоюдың негізгі шаралары болып табылады [8].

Е гепатитінің таралуы мен IgM антиденелері оң нәтижелі науқастар санына қатысты қолжетімді зерттеулердің аздығына байланысты, бұл инфекциямен нақты сырқаттанушылық көрсеткіштерін анықтау мүмкін емес [22]. Дегенмен, зерттеулерге сәйкес, жыл сайын әлемде 20 миллион HEV инфекциясы тіркеледі, оның ішінде 3,3 миллион симптомдық жағдай бар. HEV жалпы сырқаттанушылығы HAV-қа қарағанда төмен болғанымен, өлім-жітім деңгейі жоғарырақ (вирусты гепатиттен болатын жалпы өлімнің 3,3%-ы, 2015 жылы 44 мың өлім) [25].

HEV Азия мен Африканың кейбір бөліктерінде эндемиялық болып қала береді, мұнда инфекция негізінен HEV1 генотипімен байланысты және ластанған су мен тағам арқылы беріледі [22, 25].

МЕТАБОЛИЗМ АССОЦИРЛЕНГЕН БАУЫРДЫҢ МАЙЛЫ АУРУЫ (МАБМА)

Метаболизммен ассоцирленген бауырдың майлы ауруы (МАБМА), бұрын «алкогольсіз майлы бауыр ауруы» деп аталған, қазіргі уақытта ең кең таралған созылмалы бауыр ауруы болып табылады және әлем халқының шамамен үштен бірін қамтиды. 2016-2019 жылдардағы метаанализ нәтижелері бойынша, әлемдегі ересектердің 38%-ында МАБМА анықталды, бұл

1990-2006 жылдармен салыстырғанда 50%-ға жоғары [37]. 2040 жылға қарай МАБМА жаһандық таралуы 55,4%-ға жетеді деп болжануда [37].

МАБМА пен 2 типті қант диабеті арасындағы жоғары байланыс 2022 жылғы EMBASE және MEDLINE деректер базасындағы жүйелі шолуда көрсетілген, ол әлемнің алты аймағын қамтиды: Оңтүстік Америкадан 7, Солтүстік Америкадан 21, Еуропадан 31, Шығыс Азиядан 44, Оңтүстік Азиядан тоғыз және Батыс Азиядан бір зерттеу.

Биопсия нәтижелері бойынша, 2 типті қант диабеті бар науқастардың арасында стеатоздың жалпы үлесі 95,5% (95% ДИ 89,5 – 99,2%), стеатогепатиттің 67,4% (95% ДИ 57,7 – 76,4%), бауыр қабынуының 93,1% (95% ДИ 84,0 – 98,7%) және гепатоциттердің баллонды дистрофиясының 75,3% (95% ДИ 60,5 – 87,6%) құрады.

Бауыр фиброзының 1, 2, 3 және 4 сатыларының таралуы сәйкесінше 29,9% (95% ДИ 22,9 – 37,5%), 13,1% (95% ДИ 9,2 – 17,6%), 16,5% (95% ДИ 11,0 – 22,9%) және 5,9% (95% ДИ 2,8 – 10,0%) болды [35]. Биопсия жасалған 2 типті қант диабеті бар пациенттер арасында фиброздың дамыған түрінің аймақтық таралуы Еуропада 39,4% (95% ДИ 21,6 – 58,8%), Шығыс Азияда 37,3% (95% ДИ 21,4–54,7%), Солтүстік Америкада 26,6% (95% ДИ 17,4 – 36,9%), Оңтүстік Америкада 10,2% (95% ДИ 0,0 – 34,8%) және Оңтүстік Азияда 6,7% (95% ДИ 2,6 – 12,3%) құрады. Бұл 2017-2022 жылдар аралығында бауыр циррозының таралуы 2004-2016 жылдармен салыстырғанда 34%-ға артқанын және жалпы таралуы 20,1%-ды құрағанын көрсетеді [35]. Бұл зерттеу МАБМА-ның бауыр циррозы мен оның асқынуларының дамуына әсер ететін рөлі артып келе жатқанын дәлелдейді.

2024 жылғы зерттеу мәліметтері бойынша, МАБМА алкогольдік бауыр ауруымен бірге бауыр жасушалық карциномасының (гепатоцеллюлярлы карцинома) дамуында маңызды рөл атқарады [7].

АҚШ-тың Органдарды сатып алу және трансплантациялау желісі (OPTN – Organ Procurement and Transplantation Network) және Трансплантат реципиенттерінің ғылыми тізілімі (SRTR – Scientific Registry of Transplant Recipients) деректеріне сәйкес, 2022 жылы МАБМА бауыр трансплантациясы (БТ) үшін гепатоцеллюлярлы карциномасы жоқ пациенттер арасында таралуы бойынша екінші көрсеткіш болды. Ал ГЦК бар пациенттер арасында ең жиі кездесетін көрсеткіш ретінде тіркелді. Ұқсас тенденциялар Еуропа мен Латын Америкасында да байқалды [30].

МАБМА жеке этиология ретінде алғаш рет 2012 жылы хабарланды, ол кезде ол барлық этиологиялық факторлардың 8,1%-ын құрады; OPTN/SRTR 2022 жылғы есебіне сәйкес бұл көрсеткіш 19,9%-ға дейін өсті. Сол сияқты, 33 елді қамтитын Еуропалық бауыр трансплантациясы реестрі деректер базасы МАБМА-ға байланысты БТ көрсеткіші 2002 жылғы 1,2%-дан 2016 жылы 8,4%-ға дейін өскенін хабарлады. Канадада МАБМА-ға байланысты ТП таралуы 2008 жылғы 0%-дан 2018 жылы 13,2%-ға дейін артты, бұл жыл сайын 1,2%-ға өсуін көрсетеді [30].

Постковидті синдром (PACS) әртүрлі мүшелер жүйесін қамтитын симптомдарды, соның ішінде нейрокогнитивті, вегетативті, асқазан-ішек, тыныс алу, қаңқа-бұлшықет, психологиялық, сенсорлық және дерматологиялық кластерлерді білдіреді.

COVID-19-дан кейін 3 ай өткен соң ауруханадан шыққан пациенттердің шамамен 50-80%-ы бір немесе бірнеше симптомдарды сезінеді. Алайда, бауырға қатысты мәселелер аурудың жедел фазасында да байқалады. Жедел ауру кезінде пациенттердің шамамен жартысында бауыр сынамалары жоғары болуы мүмкін, бірақ кейбір науқастарда бұл аномалия ауруханадан шыққаннан кейін де сақталады. Сонымен қатар, әдебиеттерде COVID-19 инфекциясы салдарынан бауыршілік өт жолдарының зақымдалуы туралы хабарламалар бар.

Зерттеушілер 2020 жылдың шілдесі мен 2021 жылдың сәуірі аралығында COVID-19 инфекциясымен ауруханаға жатқызылған 235 пациентті ретроспективті түрде анықтады. Алкогольді шамадан тыс пайдаланған, сондай-ақ В немесе С гепатитімен ауырған пациенттер зерттеуден шығарылды. Пациенттердің 69%-ы ер адамдар болса, орташа жас 61 жасты құрады.

PACS симптомдарын анықтау үшін кейінгі клиникалық тексерулер барысында барлық пациенттер МАБМА-на скринингтен өтті. МАБМА диагнозы бауыр стеатозының болуы, артық салмақ/семіздік немесе 2 типті қант диабетімен бірге анықталды. Бауыр стеатозы транзитті эластография арқылы бақыланатын параметрді сөндіру әдісімен бағаланды.

PACS – бұл SARS-CoV-2 инфекциясынан кейінгі қабыну жағдайы, ол МАБМА қаупінің жоғарылауымен байланысты. Бұл туралы Канада клиникаларының біріндегі пациенттерді талдауға негізделген және Open Forum Infectious Diseases-те жарияланған зерттеуде айтылған.

Алынған мәліметтер COVID-19-ға қарсы вакцинацияның маңыздылығын және тиісті сақтық шараларын қабылдау қажеттігін көрсетеді, өйткені жаңа коронавирус инфекциясы тыныс алу жүйесіне әсер етуден басқа әртүрлі салдарға әкелуі мүмкін.

2023 жылы МАБМА-ның жиілеуіне байланысты «бауырдың майлы ауруы» (SLD – steatotic liver disease) жаңа номенклатурасы қабылданды. Ол MASLD (метаболизммен байланысты бауырдың майлы ауруы) және MetALD (MASLD-ны алкогольдік бауыр ауруымен үйлестіретін санат) түсініктерін қамтиды. Бұл нақты этиологиялық факторларды, қауіп факторларын, алдын алу шараларын және емдеуді анықтау үшін жасалды [37].

МАБМА мен АЕБМА арасындағы негізгі айырмашылық МАБМА диагнозы қою үшін алкоголь тұтынуы жоққа шығарудың қажет еместігі. Бұл метаболизмдік бұзылыстары бар адамдарды, алкогольді шамадан тыс тұтыну немесе гепатит вирусымен жұқтыруына қарамастан, МАБМА ретінде жіктеуге мүмкіндік береді. Сондықтан МАБМА таралуы АЕБМА-ға қарағанда жоғары болуы мүмкін, бұл барлық статистикалық мәліметтерді қайта қарауды талап етеді [37].

АУТОИММУНДЫ ГЕПАТИТТЕР (АИГ)

Қазіргі гепатологияның басты мәселелерінің бірі – аутоиммунды гепатитпен (АИГ) ауыратындардың санының өсуі. Бұл 37 зерттеуден алынған мәліметтерді қамтитын жүйелі шолу және метаанализ нәтижесінде көрсетілді. Жалпы зерттеулердің таңдама көлемі

239 345 726 қатысушыны және 18 елдің (Аргентина, Канада, Дания, Финляндия, Франция, Исландия, Израиль, Жапония, Жаңа Зеландия, Норвегия, Сингапур, Оңтүстік Корея, Испания, Швеция, Тайвань, Нидерланд, Ұлыбритания және АҚШ) бес континентінен алынған 55 839 пациентті қамтыды [елдер бойынша 10,9% әлем халқы] [16].

Жаһандық АИГ-ң жинақталған жылдық сырқаттанушылық деңгейі 100 000 адамға шаққанда 1,28 жағдайды, ал жиынтық таралу деңгейі 100 000 тұрғынға шаққанда 15,65 жағдайды құрады. Уақыт өте келе АИГ-ң таралуы біртіндеп артты: 1970-1999 жылдар аралығында 100 000 тұрғынға шаққанда 9,95 жағдайдан 2015-2022 жылдары 27,91 жағдайға дейін өсті. Еуропалық және американдық популяцияда таралу деңгейі азиялық популяцияға қарағанда жоғарырақ болды; ал әйелдер мен 65 жастан асқан ересектер арасында сырқаттанушылық ең жоғары деңгейде болды [16].

АИГ-ң жиілеу себептері. АИГ-тың таралуының артуы бірнеше себептік факторлармен байланыстырылады, олардың ішінде аутоиммунды аурулар мен семіздіктің қауіп факторларының едәуір өсуі маңызды рөл атқарады. Бұл аутоиммунды аурулардың жаһандық таралуының өсуіне әкеледі [26]. АИГ бар пациенттерде бауырдан тыс қосымша аутоиммунды аурулар да жиі кездеседі, олардың ішінде Хашимото тиреоидиті, 1 типті қант диабеті және ішектің қабыну аурулары (ІҚА) бар. Сонымен қатар, ІҚА бар науқастарда АИГ даму қаупі жоғарылайды [16]. АИГ-ң жаһандық деңгейде әртүрлі сырқаттанушылық және таралу көрсеткіштері бұл аурудың дамуында генетикалық және қоршаған орта факторларының ықтимал рөлін көрсетеді.

Біріншілік склероздаушы холангит (БСХ). Біріншілік склероздаушы холангит (БСХ) эпидемиологиясын зерттеу санының аздығына байланысты бұл аурудың сырқаттанушылығы мен таралуы туралы нақты деректер жетіспейді. Дегенмен, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 Guidelines ұсынымдарына сәйкес, MEDLINE (1946 жылдан бері) және EMBASE (1974 жылдан бері) дерекқорларына негізделген жүйелі шолудың нәтижелері бойынша Солтүстік Америка, Океания және Еуропа сияқты 3 аймақтан алынған БСХ туралы мәліметтер берілген [10].

Батыс әлемінің деректері БСХ-тың жылдық сырқаттанушылық жиынтық көрсеткіші 100 000 адамға шаққанда 0,87 жағдайды құрайтынын көрсетеді, бұл бұрынғы жүйелі шолулардың мәліметтеріне сәйкес келеді, онда бұл көрсеткіш 100 000 адамға шаққанда 0,60-1,00 жағдай аралығында болған [10].

Алынған мәліметтерге сәйкес, ішек қабыну аурулары (ІҚА) кезінде БСХ-ның таралуы (МРХПГ нәтижелері негізінде) шамамен 8%-ды құрайды, және БСХ-ның барлық жағдайларының 70%-ы ІҚА-мен байланысты, соның ішінде жарақаттық колиттің үлесі шамамен 80%-ды құрайды, осыған орай ІҚА-ның эпидемиологиялық деректері ескерілді [10, 11].

Солтүстік Америка, Еуропа және Мұхит аралы аймақтарынан алынған деректер бойынша жүргізілген популяциялық зерттеулер, ІҚА-ның әлемдегі ең жоғары

жүктемеге ие болған аймақтарда 2022 жылы ІҚА-ның таралуы шамамен 0,7%-ды (яғни 100 000 адамға 700 жағдай) құрайтынын тіркеді және болжам бойынша 2030 жылы 1%-ға дейін өсетіні күтілуде, яғни ІҚА таралуы күрт артып келеді [34].

Ал, керісінше, БСХ таралуы ІҚА сияқты жылдам өспейтін сияқты. Мысалы, АҚШ-тың Миннесота штатында 2000 жылы БСХ таралуы 100 000 адамға 20,9 жағдайды құраса, 2017 жылы бұл көрсеткіш тек 24 жағдайға артты. Сол сияқты, Жаңа Зеландияда 2008 жылы БСХ таралуы 100 000 адамға 12,7 жағдайды құраса, 2016 жылы бұл көрсеткіш тек 13,17 жағдайға өсіп отырды [10]. Дегенмен, соңғы 20 жылда БСХ аурушандығы кейбір аймақтарда өсті, мысалы, АҚШ-тың Олмстед округінде 1976 – 2017 жылдар аралығында аурушандықтың дерлік екі есеге артқаны хабарланған, ал канадалық популяция 2005 жылы 100 000 адамға 0,92 жағдайдан 2019 жылы 2,09 жағдайға дейін, яғни екі есе өсті [10].

АЛКОГОЛЬДЫ КӨП ТҰТЫНУ САЛДАРЫНАН БАУЫР ЗАҚЫМДАНУЫ

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) соңғы алкоголь мен денсаулық жағдайы туралы жаһандық шолуына сәйкес, қазіргі уақытта әлемде шамамен 2,3 миллиард адам алкоголь тұтынады [36]. Алкогольді Америка, Еуропа және Тынық мұхитының батыс бөлігіндегі халықтың жартысынан көбі тұтынады [17, 19, 36]. 15 жастан асқан әлем халқы арасында жалпы алкоголь тұтыну мөлшері (әр адамға шаққанда) 2005 жылы 5,5 литр таза алкогольден 2016 жылы 6,4 литрге дейін өсті, ал болжам бойынша 2030 жылы 7,6 литрге дейін артады. Алкоголь тұтынудың ең жоғары деңгейлері Еуропа аймағында тіркелген [17, 19, 36].

ДДҰ-ның 2018 жылғы есептеріне сәйкес, әлемдегі барлық өлім-жітімнің шамамен 5,3%-ы алкоголь тұтынумен байланысты болып, бүкіл әлемде 3 миллион өлім тіркелген [4]. Алкогольды бауыр ауруы (АБА) барлық аурулардың 5,1%-ын құрайды және әлемде өлімнің ең жиі себептерінің бірі болып табылады, 30-шы орынды алады және тұтынылатын алкоголь мөлшерімен тікелей байланысты [4].

2019 жылы Моңғолия, Қазақстан, Сальвадор, Гватемала, Гренландия, Қырғызстан, Польша, Руанда, Ирландия және Бразилия АБА-дан зардап шеккен елдердің алғашқы ондығына кірді [33].

Португалия, Канада, Исландия, Франция, Қытай, АҚШ, Дания, Оңтүстік Корея, Уганда, Үндістан, Ұлыбритания, Швеция, Жапония және Италияны қамтитын 14 елді зерттеген ауқымды жүйелі зерттеу бойынша, жалпы әлем халқы арасында АБА-ның таралуы 4,8%-ды (95% ДИ 4,1 – 5,6) құрады [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23].

Әлемде алкоголь тұтынудың ең жоғары деңгейі бар аймақ - Еуропа, онда АБА таралуы ең жоғары болды (5,4%, 95% ДИ 3,9 – 7,1) [14]. Италияда таралу деңгейі ең жоғары болды – 16,1% (95% ДИ 1,2 – 43,3), одан кейін Швеция (14,0%, 95% ДИ 13,0 – 15,0) және Ұлыбритания (7,2%, 95% ДИ 3,0 – 13,0) орналасқан, ал Франция, Дания, Исландия және Португалияда таралу

деңгейі ең төмен болды: 1,4% (95% ДИ 1,3 – 1,4), 1,2% (95% ДИ 0,1 – 3,4), 1,0% (95% ДИ 0,8 – 1,2) және 1,0% (95% ДИ 0,9 – 1,1) сәйкесінше [14]. Азияда алкоголь тұтыну Еуропаға қарағанда төмен болса да, Үндістанда (11,8%, 95% ДИ 10,7 – 12,9) және Жапонияда (10,4%, 95% ДИ 3,2 – 20,9) таралу деңгейі жоғары болды. Африкада Угандада таралу деңгейі жоғары 11,0% (95% ДИ 7,7 – 10,2) болды. Ал, АҚШ-та ең көп зерттеулер мен қатысушылар (137 929 285 адам) болғанымен, таралу деңгейі төмен болды (5,0%, 95% ДИ 2,9 – 7,6) [14].

Бауыр циррозының таралуы, АБА-ның тікелей нәтижесі ретінде, компенсацияланған циррозбен 23,6 миллион адам және декомпенсацияланған циррозбен 2,46 миллион адам деп бағаланады [4, 17].

2019 жылы цирроздан болған өлімдердің 25%-ы алкогольмен байланысты деп бағаланған [19]. Алкоголь шамамен әлемде 2019 жылы барлық гепатоцеллюлярлық карцинома (ГЦК) жағдайларының бестен бір бөлігін қамтиды.

COVID-19 пандемиясы кезінде алкоголь тұтыну деңгейі әлем бойынша өскенін атап өту қажет [4, 19]. АҚШ, Ұлыбритания, Канада, Польша және Бельгияда әлеуметтік оқшаулану және қашықтық сақтау шараларына байланысты алкоголь тұтыну айтарлықтай өсті. АҚШ-та 2020 жылдың наурызынан 2021 жылдың ақпанына дейін алкогольдік гепатитпен ауруханаға жатқызылған пациенттердің трансплантацияға күту тізіміне қосылу жылдамдығы 107%-ға өсті және бауыр трансплантациясының жүргізілуі 210%-ға артты, ал 2018 жылдың наурызынан 2020 жылдың ақпанына дейінгі кезеңмен салыстырғанда [19]. Осыған байланысты, АБА-ның асқынуларының жиілігі, оның ішінде компенсацияланған және декомпенсацияланған бауыр циррозы мен ГЦК ұлғаяды деп күтілуде.

ДӘРІ-ДӘРМЕКПЕН БАУЫР ЗАҚЫМДАНУЫ

Дәрі-дәрмекпен бауыр зақымдануы (ДДБЗ) батыс елдерде жедел бауыр жетіспеушілігінің (ЖБЖ) ең таралған себебі болып қала береді. Парацетамолдың артық дозасынан басқа, клиникалық жағдайларда кездесетін барлық ДДБЗ көбінесе идиосинкразиялық сипатта болады, өйткені бұл препараттарды қолданатын адамдар тек олардың аз ғана бөлігі болып табылады [3, 5].

ДДБЗ алғаш рет 1960-жылдары сипатталды және бұл термин әлеуетті гепатотоксикалық химиялық қосылыстардың әсерінен бауырдағы патологиялық реакциялардың спектрін сипаттайды [5, 20].

Дамыған елдерде жедел бауыр жетіспеушілігінің жиі себебі фармакологиялық интоксикация болып табылады, ал екінші орынға жедел гепатит В келеді [3]. ДДБЗ АҚШ пен Еуропада ЖБЖ-ның шамамен 15%-ын құрайды [3].

Белгілі бір қосылыс немесе дәрі-дәрмек тобының жиі қолданылуы мен нақты аймақтар мен елдердегі дәрі-дәрмекпен бауыр зақымдануының (ДДБЗ) жоғары жиілігі арасында айқын корреляция байқалады. Африкада, әсіресе 2013 жылы Нигерияда және 2009 жылы Оңтүстік Африкада жүргізілген зерттеулер бойынша, ДДБЗ-ның ең көп тараған себебі туберкулезге қарсы және антиретровирустық препараттардың қолда-

нылуы болған [3]. Бұл аймақта адам иммун тапшылығы вирусы (АИТВ) және туберкулездің жоғары деңгейлері кездейсоқ емес [3, 24]. 2010-2011 жылдары Исландияда 96 пациенттің қатысуымен ЛПП диагнозы қойылған зерттеу жүргізілді, онда себеп-салдарлық байланыс бағалау әдісі ретінде RUCAM шкаласы (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) қолданылды. Бұл зерттеудің нәтижесінде амоксициллин-клавуланат 22% пациенттерде ең көп қолданылған препарат болып шықты, содан кейін диклофенак (6%), азатиоприн (4%), инфликсимаб (4%) және нитрофурантоин (4%) болды [3]. Сонымен қатар, ең жоғары гепатотоксикалық қауіп азатиопринді (0,75%) және инфликсимабты (0,68%) қолданған кезде байқалды, ал идиопатиялық ДДБЗ бойынша популяциялық аурушаңдық 100 000 адамға 19,1 құрады [3].

Ұқсас зерттеулер Швеция мен Францияда жүргізіліп, нәтижесінде ДДБЗ әйелдерде жиі кездесетіні анықталды, ал ең жиі қолданылатын препараттар антибиотиктер (30%), содан кейін диклофенак (22%) болды [3].

Басқа бір кең ауқымды ретроспективті зерттеуде, Ұлыбританияда жүргізілген, жалпы практика зерттеулерінің дерекқорын (General Practice Research Database) қолдану арқылы, онда 1994 жылдан 1999 жылға дейін бүкіл ел бойынша жалпы тәжірибедегі дәрігерлердің анонимді медициналық жазбалары сақталған, алынған мәліметтер 100 000 адамға 2,4 аурушаңдық көрсеткішін көрсетті, ал ДДБЗ-ның ең күшті ассоциациясы антибиотикалық препараттармен (амоксициллин-клавуланат, флуоксациллин, макролидтер, тетрациклиндер) және ҚҚСЕМ-мен байқалды [3, 5].

Барселонада 2018-2023 жылдар аралығында жүргізілген ЛПП күдігімен бағытталған соңғы зерттеуде, ЛПП-ге алып келетін ең көп тараған препараттар класы 20/76 (26%) жағдайында ісікке қарсы препараттар болды, ең жиі қолданылғаны ниволумаб [5].

Тағы бір маңызды зерттеу - Испаниядағы ДДБЗ тіркеу реестрінде 1994 жылдан 2018 жылға дейін тіркелген жалпы 843 ДДБЗ жағдайын CIOMS/RUCAM шкаласын қолдану арқылы талдау. Препараттар негізінен пероральды түрде қабылданған (94% жағдайлар), парентеральды енгізу 48 жағдайда тіркелген (60% тамырішілік, 23% бұлшықетке, 10% тері астына, 4,2% ингаляционды және 2,1% сублингвальды). Ең көп қолданылған парентеральды препараттар антибактериалды препараттар (25%), иммуномодуляторлар (17%) және ісікке қарсы препараттар (15%) болды [9].

Батыс елдерінде антибиотиктер мен ҚҚСЕМ ДДБЗ-ның негізгі себебі болып табылса, Азияда жүргізілген зерттеулер өсімдік дәрілік құралдар мен тағамдық қоспаларға әсер етудің жоғары аурушаңдықпен байланысты екенін көрсетеді [3].

2005 – 2007 жылдар аралығында Оңтүстік Корея ауруханаларында жүргізілген маңызды зерттеу 100 000 тұрғынға шаққанда 12 аурушаңдықты көрсетті, ал жиі қоздырғыштар өсімдік дәрілік құралдары болды (27,5%). Қытайда жүргізілген бірқатар когорттық зерттеулердің нәтижелері де ұқсас болды, бұл зерттеулерде өсімдік препараттары 53,63% когортының арасында ДДБЗ-ға жиі себеп болған [3].

Керісінше, Қытайда жүргізілген тағы бір зерттеу батыс елдеріндегі нәтижелерге ұқсас көрсеткіштерді көрсетті, яғни антибактериалды препараттарды қолдану 32% жағдайларда, ал глюкокортикостероидтар 24% жағдайларда ауруға себеп болды [3]. Жоғарыда аталған елдермен географиялық жақындыққа қарамастан, Үндістанның үшінші деңгейлі ауруханасында 2014-2015 жылдары жүргізілген зерттеуде 82 пациент ДДБЗ күдігімен тіркелді, ал жиі қолданылған препараттар туберкулезге қарсы препараттар (49%) және эпиплексияға қарсы препараттар (12%) болды [3].

Әлем бойынша ДДБЗ жағдайлары бойынша жүргізілген мета-анализ географиялық орналасуға байланысты ең көп тағайындалған дәрі-дәрмектерде айтарлықтай айырмашылықтарды анықтады [3]. АРТ/туберкулезге қарсы және өсімдік препараттары Шығыс елдерінде кең таралған, ал антибиотиктер, ҚҚСЕМ және психотропты дәрі-дәрмектер Батыс елдерінде жиі қолданылады [23].

COVID-19 қарсы бүкіләлемдік вакцинациялау бағдарламасы енгізілгеннен кейін, вакцинациядан туындаған аутоиммунды гепатит туралы есеп жарияланды [5, 6]. Есепте авторлар Pfizer-BioNTech вакцинасының алғашқы дозасынан кейін бір аптадан соң сарғаю дамыған 35 жастағы әйелді сипаттады. Оның қанында гепатоцеллюлярлық реакция және аутоантиденелермен және бауыр биопсиясымен расталған АИГ белгілері табылды [5, 6]. Бастапқыда авторлар бұл байланыс кездейсоқ деп болжады, бірақ 2021 және 2022 жылдары кем дегенде 19 қосымша ұқсас жағдайлар туралы есеп жарияланды [5].

Қазіргі таңда шамамен 100 жағдай сипатталғандықтан, вакцинация мен аутоиммунды гепатит арасындағы себеп-салдарлық байланысқа ешқандай күмән жоқ. Пациенттерде гепатоцеллюлярлық типтегі бауыр зақымдануы, классикалық биохимиялық белгілер және шынайы немесе классикалық аутоиммунды гепатиттің гистологиялық және клиникалық белгілері байқалды [5]. Пациенттердің басым көпшілігі кортикостероидтармен емделіп, бауыр зақымдануының тез арада жеңілдегенін және тез шешілгенін көрсетті.

Сондықтан, COVID-19 қарсы вакцинацияның «дәрілік түрде индуцирленген аутоиммунды гепатитке» алып келуі мүмкін екендігі айқын болып көрінеді.

БАУЫР ЗАҚЫМДАНУЫНЫҢ ТҰҚЫМ ҚУАЛАЙТЫН СЕБЕПТЕРІ

Альфа-1-антитрипсин тапшылығы. Альфа-1-антитрипсин тапшылығы (бұдан әрі А1АТД) - бауыр ауруларының кең тараған тұқым қуалайтын түрі, себебі, оның ең ауыр мутациясы 1:3500 тірі туған балада анықталады және қазіргі уақытта әлемде 180 000 адамды құрайды [24]. А1АТД – балаларда бауыр ауруларының жиі кездесетін генетикалық себебі және қазіргі уақытта бауырды алмастыруды жалғыз емдеу әдісі болып табылады, оның ішінде бауырды сақтайтын баламалы емдеу әдістері бойынша бірнеше жетістіктер жасалғанына қарамастан [24].

Қалыпты аллельдер PiM деп аталады, ал ең көп таралған тапшылық аллельдері - PiS және PiZ, олардың

ішінде PiMS, PiMZ, PiSS, PiSZ және PiZZ генотиптері көп кездеседі [12]. А1АТД бар науқастардың >90%-ында PiZZ генотипі экспрессияланады [12].

А1АТД бойынша бар деректерге сәйкес, бірнеше зерттеулердің нәтижелері біріктірілгенде аурушандық көрсеткіші 1:1600–1:3500 жағдайды құрайды, бұл муковисцидозбен аурушандық деңгейімен салыстырмалы [24]. А1АТД жиі диагноз қойылмайтын жағдай болуы мүмкін, себебі ол өзіне тән емес белгілермен көрініс табады, бірақ бұл ауруды «сирек» деп атауға болмайды және диагноз қоюдың орташа жасы 40–45 жас аралығында, ауру ерлер мен әйелдерге бірдей әсер етеді [12]. Қазіргі уақытта ауыр зақымданған тұлғалардың тек 3,8%-ы анықталған [24], ал диагноз қоюдағы орташа кідіріс 5,6 жылды ($\pm 8,5$ жыл) құрайды.

Маңызды жүйелі әдебиеттер шолуының бірінде жалпы саны 38 зерттеу қарастырылды, олардың 17-сі конференция баяндамалары болды, 23 зерттеу Еуропада, 9 зерттеу Солтүстік Американың зертханаларында жүргізілді, ал қалған зерттеулердің өткізу орны көрсетілмеген [12]. Орташа жас 29 зерттеуде 39,9 жастан 69,6 жасқа дейін өзгерді, ал ерлердің үлесі 18 зерттеуде $\geq 50\%$ құрады [12]. Зерттеу нәтижелері бойынша бауыр фиброзы А1АТД бар науқастар арасында ең көп кездесетін бауыр ауруы болып табылды, оның таралуы 1–88% аралығында болды [12]. Тез өрістеуші бауыр фиброзы 0,5–25,6% науқастарда анықталды. 4-11% науқастарда цирроз байқалды. Бір зерттеуде 2% науқаста гепатоцеллюлярлық карцинома және 1% науқаста гепатит анықталды.

PiZZ генотипі бар тұлғалар арасында бауыр ауруының қосымша қауіп факторларына еркек жынысы және метаболизмдік дисфункцияның болуы, оның ішінде қант диабеті, метаболизмдік синдром және семіздік [12] кіреді. 50 жастан жоғары жас, жоғары деңгейдегі бауыр ферменттері, вирустық гепатит және Θ СОА де бауыр ауруымен байланысты болды [12].

Гемохроматоз. Тұқым қуалайтын гемохроматоз (ТГ) – организмдегі темірмен шамадан тыс жүктелумен байланысты ең жиі кездесетін генетикалық ауру, ол еуропеидтық нәсіл өкілдерінде кездеседі және шамамен 1:200 – 250 адамда кездеседі [1, 29]. Темірдің артық болуы оксидативті зақымдануға және гепатоциттердің өлуіне әкеледі, бұл өз кезегінде фиброзға, бауыр циррозына және тіпті гепатоцеллюлярлық карциномаға себеп болады.

Гемохроматозбен ер кісілер әйелдерге қарағанда 2-3 есе жиі ауырады, есептік қатынас 1,8:1 мен 3:1 аралығында [29]. Гемохроматозбен ауыратын әйелдерде симптомдар ерлерге қарағанда кейінірек байқалады, себебі қан жоғалту және менструациямен байланысты темірдің шығарылуы болады. Ауру әдетте ерлерде бесінші онжылдықта басталады; әйелдерде ол жиі алтыншы онжылдықта пайда болады. Ал, жастарда гемохроматоз 10-30 жастағы адамдарда пайда болуы мүмкін. p.C282Y гомозиготты генотипінің зерттеулері 60 жастан асқан науқастарда аурушандықтың жоғары болуын көрсетті [29].

Гемохроматоздың таралуы Еуропада, Австралияда және басқа да батыс елдерінде бірдей, әсіресе кельт немесе скандинавия нәсіліне жататын адамдар ара-

сында жиі кездеседі [29]. Еуропада гемохроматоздың ең жоғары таралуы Ирландияда, Францияда және Данияда байқалады [29]. Ақ нәсілді адамдарда бұл аурудың даму қаупі қара нәсілділерге қарағанда 6 есе жоғары. Еуропалық иммигранттардың Солтүстік Америкаға, Австралияға және Оңтүстік Африкаға көшуі осы аймақтарда гемохроматоздың үлкен популяцияларының пайда болуына себеп болды [29].

Вильсон – Коновалов ауруы (Wilson's Disease).

Вильсон-Коновалов ауруы (бұдан әрі ВА), гемохроматоз сияқты, әртүрлі механизмдерге қарамастан, темірмен емес, мысқа қатысты жүктеме мен оның бауырда жиналуынан бауырды зақымдайды. Бауыр фиброзы дамып, ол соңында циррозға әкеледі. Патологияның дебюті өте кең аралықта (3-тен 74 жасқа дейін) болады және әртүрлі мүшелер мен жүйелердің зақымдануын көрсететін белгілердің өте кең вариабельдігімен сипатталады (негізінен бауыр мен ми).

Ресми статистикаға сәйкес, ВА таралуы әлемде 100 000 адамға шаққанда 1-3 аралығында: Еуропада – 100 000 адамға 1,2-2, АҚШ-та – 1:30 000, Ресейде – 1:166 600 [27].

Белгілердің кең вариабельдігі мен диагностика қиындықтарының салдарынан ВА ерте кезеңдерде әрдайым анықталмайды. Сондықтан ВА ұзақ уақыт бойы сирек кездесетін тұқым қуалайтын ауру деп есептелді, оның нәтижесі көбінесе өліммен аяқталатын [27].

Соңғы жылдары эпидемиологиялық зерттеулердің өсуі байқалады. Бұл ВА диагностика әдістерінің жақсаруы, бұл ауру туралы ақпараттың артуы және молекулалық-генетикалық диагностика әдістерінің арзандауына байланысты.

Қазіргі уақытта Альберта университетінің (Канада) ғалымдар тобы патогенді варианттардың кең ашық компьютерлік дерекқорын құрды, ол ВА-ның әлемде таралуының теңсіздігін көрсетті, оқшауланған аймақтарда -халықтың көшуі шектеулі аймақтарда (Сардиния, Йемен, Иран, Иордания және Солтүстік Үндістан), географиялық оқшаулану (Исландия) және этникалық асортативтіліктің болуы (Шығыс Еуропа текті еврейлер арасында) [27].

XX ғасырдың 90-жылдарына қарай ВА анықтау жиілігі Шотландияда 0,4:100 000, Ирландияда – 0,67:100 000, АҚШ-та – 2:100 000, Сардинияда – 2,9:100 000 [27] болса, XXI ғасырдың алғашқы онжылдықтарында оның деңгейі айтарлықтай өсті, Ұлыбританияда – 14,2:100 000, Ирландияда – 9,0:100 000, АҚШ-та – 6,34:100 000, Сардинияда – 36,6:100 000, Францияда, Бразилияда және Испанияда 2016 жылға қарай – тұрақты түрде 1,44:100 000 мен 1,65:100 000 аралығында [27]. Әртүрлі еуропалық елдерде ВА тіркеу деңгейі 1:7000 – 10 000 жетіп, өткен жылдармен салыстырғанда айтарлықтай артық болды. Еуропалық елдер арасында ең жоғары көрсеткіштер Сардинияда (36,6:100 000) және Ұлыбританияда (14,2:100 000), ал азиялық елдер арасында Оңтүстік Кореяда (13:100 000) сақталды [27].

БАУЫР ЦИРРОЗЫ

Бауыр циррозы, бауырдың барлық диффузды қабыну және инфилтративті ауруларының асқынуы және тікелей нәтижесі ретінде, адамдардың аурушандығы мен

мүгедектігінен жетекші орын алуды жалғастыруда және жыл сайын екі миллион адамның өліміне себеп болады (әлемдегі әрбір 25 өлімнің 1-і) [11, 15]. Бауыр фиброзының кезеңі – бұл созылмалы бауыр ауруларында бауырмен байланысты оқиғалардың дамуының негізгі прогностикалық факторы.

Атап айтқанда, прогрессивті фиброз (фиброз кезеңі 3, F3) немесе цирроз (фиброз кезеңі 4, F4) бауырмен байланысты өліммен байланысты маңызды гистологиялық сипаттама ретінде бөлінеді. 2023 жылдан бастап төрт дерекқор негізінде жүргізілген жүйелі шолу (MEDLINE, Embase, Cochrane Library және KoreaMed) бойынша, Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымымен (ДДСҰ) алты аймақта бауыр фиброзы мен циррозының таралуына қатысты статистикалық деректер зерттелді [21]. Осы деректерге сәйкес, вибрациялық-басқарылатын транзистентті эластография (VCTE) көмегімен бағаланған прогрессивті бауыр фиброзының жалпы таралуы 3,5% (95% ДИ 2,7 – 4,5%) болды; аймақтар бойынша жасалған топтық талдау нәтижесінде таралу Америка аймағында – 5,8% (95% ДИ, 4,7 – 7,0%; төрт зерттеу, 8 886 пациент), Еуропа аймағында – 3,1% (95% ДИ 2,4 – 3,9%; алты зерттеу, 31 411 пациент) және Батыс-Тынық мұхит аймағында – 2,4% (95% ДИ 1,1 – 4,2%; төрт зерттеу, 4 197 пациент) деп бағаланды [21].

Цирроздың таралуы жалпы популяцияда 1,2% (95% ДИ 0,8 – 1,8%) құрады, ДДСҰ аймақтары бойынша – 2,2% (95% ДИ 1,4 – 3,1%; 3 зерттеу, 8 587 пациент) Америка елдерінде, 1,1% (95% ДИ, 0,5 – 2,1%; 6 зерттеу, 20 216 пациент) Еуропа аймағында, 0,2% (95% ДИ 0,1 – 0,5%; 2 зерттеу, 2 889 пациент) Батыс-Тынық мұхит аймағында және 1,4% (95% ДИ 0,9 – 1,9%; 2 зерттеу, 2 561 пациент) Оңтүстік-Шығыс Азия аймағында тіркелді [21].

Бауыр циррозының таралуы жөніндегі этиологиялық статистикалық мәліметтерді зерттеу бастапқы ауруларды емдеу және бауыр циррозының алдын алу мақсатында маңызды орын алады. 2021 жылғы жүйелі шолу бойынша 86 ел мен аймақтан алынған 520 зерттеуді қамтитын зерттеуде (барлығы 1 376 503 бауыр циррозымен науқас тіркелген), әлемде бауыр циррозы бар науқастардың 42%-ы В гепатитінің вирусымен (ВГВ) инфекцияланған, ал 21%-ында С гепатитінің вирусы (ВГС) бар екені анықталды [2]. ВГВ инфекциясының таралуы Африка мен Азияда бауыр циррозы бар науқастар арасында жоғарырақ (8-61%), ал Еуропа, Америка мен Океанияда төменірек (3-14%) болды.

Ал ВГС инфекциясының таралуы әртүрлі елдер мен аймақтар бойынша айтарлықтай өзгерді (12-83%). Дегенмен, жалпы алғанда, ВГВ және ВГС таралуы Азия мен Африка елдерінің көпшілігінде 50%-дан асып кеткен [2].

Алкогольдік бауыр ауруы салдарынан болған бауыр циррозы бойынша ең жоғары таралу Еуропада (16 – 78%), Солтүстік және Оңтүстік Америкада (17 – 52%) және Океанияда (15 – 37%) тіркелген, ал ең төменгі деңгей азиялық елдерде (15 – 37%) болды [2]. Ересек халық арасында компенсацияланған және декомпенсацияланған бауыр циррозының дамуына метаболизм ассоциирленген бауырдың майлы ауруы, аутоиммунды

гепатиттер және басқа да диффузды бауыр аурулары айтарлықтай әсер етеді [10, 11, 14, 16, 35, 37].

Соңғы онжылдықта МАБМА (метаболизммен ассоцирленген бауырдың майлы ауруы) бауырдың айқын фиброзы мен циррозының жиілігі бойынша алкогольдік және вирустық гепатиттерді ығыстырып шығарды. Мысалы, 2017 жылы МАБМА (метаболизммен ассоцирленген бауырдың майлы ауруы) нәтижесінде 9,42 млн (8,57 – 10,34) компенсацияланған бауыр циррозы жағдайы және 917 000 (850 000 – 986 000) декомпенсацияланған бауыр циррозы жағдайы тіркелді [38].

Дүниежүзілік бауыр циррозы ауруының жиілігі МАБМА нәтижесінде 367 780 жағдайды құрады, бұл 1990 жылмен салыстырғанда шамамен 105,56%-ға көп (1990 жылы 178 430 жағдай), бұл 1990 жылдан бері айтарлықтай өсу қарқынын көрсетеді [38].

Ал 2022 жылғы жүйелі шолу ҚД 2 типі бар науқастарда бауыр циррозының жиілігінің 2004-2016 жылдармен салыстырғанда 2017 – 2022 жылдар аралығында 34%-ға артқанын көрсетеді, таралуы 20,1%-ды құрады [35]. Сонымен қатар, АҚШ-тың 2022 жылғы OPTN/SRTR жылдық есебіне сәйкес, МАБМА гепатоцеллюлярлық карциномасы (ГЦК) жоқ науқастарда бауыр трансплантациясының (ТП) екінші ең жиі көрсеткіші, ал ГЦК бар науқастарда ең жиі көрсеткіш болған. Осындай үрдістер Еуропа мен Латын Америкасында да байқалды [30].

Басқа бір төмен бағаланған бауыр циррозының себебі - бауырдың аутоиммунды аурулары, атап айтқанда біріншілік склероздаушы холангит пен аутоиммунды гепатит.

2016 жылы Қытайда жүргізілген зерттеу көрсеткендей, бауыр циррозымен жедел декомпенсацияланған науқастар арасында аутоиммунды бауыр ауруларының жалпы таралуы 9,3% құрады, бұл ретте БСК (біріншілік склерозды холангит) барлық анықталған жағдайлардың жартысына жауапты болды [31].

ҚОРЫТЫНДЫ

1. Бұл шолуда біз барлық қолжетімді мақалаларды егжей-тегжейлі қарастырдық, олар бауырдың созылмалы диффузды ауруларының эпидемиологиялық жағдайы мен таралуын көрсетеді.

2. Ескере кететін бір жағдай, эпидемиологиялық зерттеулердің шектеулігіне байланысты БСК және АИГ (аутоиммунды гепатит) науқастарының шынайы таралуы туралы мәліметтер аз және көбінесе жалпы популяцияда төмен бағаланады, себебі олар ұзақ уақыт бойы симптомсыз клиникалық кезеңде болуы мүмкін. Сондықтан олардың бауыр циррозымен сырқаттанушылыққа және өлім-жітімге қосқан үлесі де төмен бағаланып, үлкен жүйелі шолуларды қажет етеді.

3. Осылайша, бауырдың диффузды өзгерістері бүкіл әлемде денсаулық сақтау саласының маңызды мәселесі болып қала береді. Олар белгілі бір себепті факторлардың ұзақ және тұрақты әсерінен бауыр құрылымының және функциясының түрлі бұзылуларын қамтиды.

Авторлардың үлесі:

Б. Сахова, А. Ошибаева, Н. Нұсқабаева, Э. Искандирова – зерттеудің концепциясы мен дизайні.

Ж. Рсалиева, Н. Карабаев – материалды өңдеу.

Б. Сахова, Л. Каримова, Л. Озбакыр – текстті жазу және редакциялау.

Мүдделер қақтығысы:

Мүдделер қақтығысы анықталмады.

ӘДЕБИЕТ

1. Aimin W., Bin F., Jie Y., Lijun Y., Lianqiang C., Yong Zh., Yuheng L., Bing Y., De W., Daiwen C. Fibroblast growth factor 21 attenuates iron overload-induced liver injury and fibrosis by inhibiting ferroptosis. *Redox Biology*. 2021; 46: 102131. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102131>
2. Alberts C.J., Clifford G.M., Georges D., Negro F., Lesi O.A., Hutin Y.J., de Martel C. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2022; 7 (8): 724-735. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00050-4)
3. Allison R., Guraka A., Shawa I. T., Tripathi G., Moritz W., Kermanizadeh A. Drug induced liver injury – a 2023 update. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2023; 26 (8): 442-467. <https://doi.org/10.1080/10937404.2023.2261848>
4. Aslam A., Kwo P.Y. Epidemiology and Disease Burden of Alcohol Associated Liver Disease. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2023; 13 (1): 88-102. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.09.001>
5. Björnsson E.S. The Epidemiology of Newly Recognized Causes of Drug-Induced Liver Injury: An Update. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024; 17 (4): 520. <https://doi.org/10.3390/ph17040520> PMID: 38675480
6. Bril F., Al Diffalha S., Dean M., Fettig D.M. Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: Causality or casualty? *J. Hepatol*. 2021; 75 (1): 222-224. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.003>
7. Burke L., Hinkson A., Haghnejad V., Jones R., Parker R., Rowe I. A. Hepatocellular carcinoma risk scores for non-viral liver disease: A systematic review and meta-analysis. *JHEP Rep*. 2024; 7 (1): 101227. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101227>
8. Cao G., Jing W., Liu J., Liu M. The global trends and regional differences in incidence and mortality of hepatitis A from 1990 to 2019 and implications for its prevention. *Hepatol. Int*. 2021; 15 (5): 1068-1082. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10232-4>
9. Stephens C., Robles-Diaz M., Medina-Caliz I., Garcia-Cortes M., Ortega-Alonso A., Sanabria-Cabrera J., Gonzalez-Jimenez A., Alvarez-Alvarez I., Slim M., Jimenez-Perez M., Gonzalez-Grande R., Fernández M.C., Casado M., Soriano G., Román E., Hallal H., Romero-Gomez M., Castiella A., Conde I., Prieto M., Moreno-Planas J.M., Giraldez A., Moreno-Sanfiel J.M., Kaplowitz N., Lucena M.I., Andrade R.J. Participating clinical centres. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. *J. Hepatol*. 2021; 75 (1): 86-97. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.029>
10. Cooper J., Markovinovic A., Coward S., Herauf M., Shaheen A.A., Swain M., Panaccione R., Ma C., Lu C., Novak K., Kroeker K.I., Ng S.C., Kaplan G.G. Incidence

and Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis: A Meta-analysis of Population-based Studies. *Inflamm. Bowel Dis.* 2024; 30 (11): 2019-2026. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad276>

11. Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., Nartey Y.A., Pose E., Kamath P.S. Global burden of liver disease: 2023 update. *J. Hepatol.* 2023; 79 (2): 516-537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>

12. Miravittles M., Herepath M., Priyendu A., Sharma Sh., Vilchez T., Vit O., Haensel M., Lepage V., Gens H., Greulich T. Disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: systematic and structured literature reviews *European Respiratory Review.* 2022; 31 (163): 210-262. <https://doi.org/10.1183/16000617.0262-2021>

13. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (3): 245-266. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8)

14. Niu X., Zhu L., Xu Y. Global prevalence, incidence, and outcomes of alcohol related liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2023; 23: 859. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15749-x>

15. Griffin C., Agbim U., Ramani A., Shankar N., Kanwal F., Asrani S.K. Underestimation of Cirrhosis-Related Mortality in the Medicare Eligible Population, 1999-2018. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 21 (1): 223-225. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.10.036>

16. Hahn J.W., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Lee K., Kim G.A., Rahmati M., Koyanagi A., Smith L., Kim M.S., López Sánchez G.F., Elena D., Shin J.Y., Shin J.I., Kwon R., Kim S., Kim H.J., Lee H., Ko J.S., Yon D.K. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970-2022: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2023; 65: 102280. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102280>

17. Han S., Yang Z., Zhang T., Ma J., Chandler K., Liangpunsakul S. Epidemiology of Alcohol-Associated Liver Disease. *Clin. Liver Dis.* 2021; 25 (3): 483-492. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.03.009>

18. *Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries.* Geneva: World Health Organization; 2024: 242.

19. Huang D.Q., Mathurin P., Cortez-Pinto H., Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 20 (1): 37-49. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00688-6>

20. Ke L., Lu C., Shen R., Lu T., Ma B., Hua Y. Knowledge Mapping of Drug-Induced Liver Injury: A Scientometric Investigation (2010-2019). *Front Pharmacol.* 2020; 11: 842. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00842>

21. Kim H.Y., Yu J.H., Chon Y.E., Kim S.U., Kim M.N., Han J.W., Lee H.A., Jin Y.J., An J., Choi M., Jun D.W. Prevalence of clinically significant liver fibrosis in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2024; 30: 199-213. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0351>

22. Li P., Liu J., Li Y., Su J., Ma Z., Bramer W.M., Cao W., de Man R.A., Peppelenbosch M.P., Pan Q. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020; 40 (7): 1516-1528. <https://doi.org/10.1111/liv.14468>

23. Low E., Zheng Q., Chan E., Lim S. Drug induced liver injury: East versus West – a systematic review and meta-analysis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2020; 26: 142-154. <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.1003>

24. Mitchell E.L., Khan Z. Liver Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Approaches and Future Directions. *Curr. Pathobiol. Rep.* 2018; 6 (1): 97. <https://doi.org/10.1007/s40139-018-0164-z>

25. Hakim M.S., Wang W., Bramer W.M., Geng J., Huang F., de Man, R.A., Peppelenbosch M.P., Pan Q. The global burden of hepatitis E outbreaks: a systematic review. *Liver Int.* 2017; 37: 19-31. <https://doi.org/10.1111/liv.13237>

26. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017; 390 (10113): 2627-2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)

27. Ovchinnikova E.V., Garbuz M.M., Ovchinnikova A.A., Kumeiko V.V. Epidemiology of Wilson's Disease and Pathogenic Variants of the ATP7B Gene Leading to Diversified Protein Disfunctions. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (4): 2402. <https://doi.org/10.3390/ijms25042402>

28. Patel E.U., Thio C.L., Boon D., Thomas D.L., Tobian A.A.R. Prevalence of Hepatitis B and Hepatitis D Virus Infections in the United States, 2011-2016. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 69 (4): 709-712. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz001>

29. Porter J.L., Rawla P. Hemochromatosis. [Updated 2024 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430862/>

30. Sato-Espinoza K., Chotiprasidhi P., Liza E., Placido-Damian Z., Diaz-Ferrer J. Evolution of liver transplantation in the metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease era: Tracking impact through time. *World J. Transplant.* 2024; 14 (4): 98718. <https://doi.org/10.5500/wjt.v14.i4.98718>

31. Shen Z.X., Wu D.D., Xia J., Wang X.B., Zheng X., Huang Y., Li B.L., Meng Z.J., Gao Y.H., Qian Z.P., Liu F., Lu X.B., Shang J., Yan H.D., Zheng Y.B., Gu W.Y., Zhang Y., Liu C.Y., Yuan W., Mei X., Li J., Li T., Zhou X.Y., Deng G.H., Chen J.J., Ma X., Li H. Prevalence and clinical characteristics of autoimmune liver disease in hospitalized patients with cirrhosis and acute decompensation in China. *World J. Gastroenterol.* 2022; 28 (31): 4417-4430. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i31.4417>

32. Stockdale A.J., Kreuels B., Henrion M.Y.R., Giorgi E., Kyomuhangi I., de Martel C., Hutin Y., Geretti A.M. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2020; 73 (3): 523-532. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.008>

33. Younossi Z.M., Wong G., Anstee Q.M., Henry L. The Global Burden of Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023; 21: 1978-1991. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.015>
34. Weisman M.H., Stens O., Seok K.H., Hou J.K., Miller F.W., Dillon C.F. Inflammatory Bowel Disease Prevalence: Surveillance data from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev. Med. Rep.* 2023; 33: 102173. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2023.102173>
35. Wongtrakul W., Niltwat S., Charatcharoenwittaya N., Karaketklang K., Charatcharoenwittaya P. Global prevalence of advanced fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2024; 39 (11): 2299-2307. <https://doi.org/10.1111/jgh.16666>
36. *Global status report on alcohol and health 2018*. Geneva: World Health Organization; 2018: 472.
37. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023; 77 (4): 1335-1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>
38. Liu Y.B., Chen M.K. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J. Gastroenterol.* 2022; 28 (41): 5910-5930. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i41.5910>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Aimin W., Bin F., Jie Y., Lijun Y., Lianqiang C., Yong Zh., Yuheng L., Bing Y., De W., Daiwen C. Fibroblast growth factor 21 attenuates iron overload-induced liver injury and fibrosis by inhibiting ferroptosis. *Redox Biology*. 2021; 46: 102131. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102131>
2. Alberts C.J., Clifford G.M., Georges D., Negro F., Lesi O.A., Hutin Y.J., de Martel C. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 7 (8): 724-735. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00050-4)
3. Allison R., Guraka A., Shawa I. T., Tripathi G., Moritz W., Kermanizadeh A. Drug induced liver injury – a 2023 update. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2023; 26 (8): 442-467. <https://doi.org/10.1080/10937404.2023.2261848>
4. Aslam A., Kwo P.Y. Epidemiology and Disease Burden of Alcohol Associated Liver Disease. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2023; 13 (1): 88-102. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.09.001>
5. Björnsson E.S. The Epidemiology of Newly Recognized Causes of Drug-Induced Liver Injury: An Update. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024; 17 (4): 520. <https://doi.org/10.3390/ph17040520> PMID: 38675480
6. Bril F., Al Diffalha S., Dean M., Fettig D.M. Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: Causality or casualty? *J. Hepatol.* 2021; 75 (1): 222-224. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.003>

7. Burke L., Hinkson A., Haghnejad V., Jones R., Parker R., Rowe I. A. Hepatocellular carcinoma risk scores for non-viral liver disease: A systematic review and meta-analysis. *JHEP Rep.* 2024; 7 (1): 101227. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101227>
8. Cao G., Jing W., Liu J., Liu M. The global trends and regional differences in incidence and mortality of hepatitis A from 1990 to 2019 and implications for its prevention. *Hepatol. Int.* 2021; 15 (5): 1068-1082. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10232-4>
9. Stephens C., Robles-Diaz M., Medina-Caliz I., Garcia-Cortes M., Ortega-Alonso A., Sanabria-Cabrera J., Gonzalez-Jimenez A., Alvarez-Alvarez I., Slim M., Jimenez-Perez M., Gonzalez-Grande R., Fernández M.C., Casado M., Soriano G., Román E., Hallal H., Romero-Gomez M., Castiella A., Conde I., Prieto M., Moreno-Planas J.M., Giraldez A., Moreno-Sanfiel J.M., Kaplowitz N., Lucena M.I., Andrade R.J. Participating clinical centres. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. *J. Hepatol.* 2021; 75 (1): 86-97. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.029>
10. Cooper J., Markovinic A., Coward S., Herauf M., Shaheen A.A., Swain M., Panaccione R., Ma C., Lu C., Novak K., Kroeker K.I., Ng S.C., Kaplan G.G. Incidence and Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis: A Meta-analysis of Population-based Studies. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2024; 30 (11): 2019-2026. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad276>
11. Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., Nartey Y.A., Pose E., Kamath P.S. Global burden of liver disease: 2023 update. *J. Hepatol.* 2023; 79 (2): 516-537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
12. Miravittles M., Herepath M., Priyendu A., Sharma Sh., Vilchez T., Vit O., Haensel M., Lepage V., Gens H., Greulich T. Disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: systematic and structured literature reviews *European Respiratory Review*. 2022; 31 (163): 210-262. <https://doi.org/10.1183/16000617.0262-2021>
13. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (3): 245-266. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8)
14. Niu X., Zhu L., Xu Y. Global prevalence, incidence, and outcomes of alcohol related liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2023; 23: 859. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15749-x>
15. Griffin C., Agbim U., Ramani A., Shankar N., Kanwal F., Asrani S.K. Underestimation of Cirrhosis-Related Mortality in the Medicare Eligible Population, 1999-2018. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 21 (1): 223-225. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.10.036>
16. Hahn J.W., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Lee K., Kim G.A., Rahmati M., Koyanagi A., Smith L., Kim M.S., López Sánchez G.F., Elena D., Shin J.Y., Shin J.I., Kwon R., Kim S., Kim H.J., Lee H., Ko J.S., Yon D.K. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970-2022: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023; 65: 102280. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102280>

17. Han S., Yang Z., Zhang T., Ma J., Chandler K., Liangpunsakul S. Epidemiology of Alcohol-Associated Liver Disease. *Clin. Liver Dis.* 2021; 25 (3): 483-492. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.03.009>
18. *Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries*. Geneva: World Health Organization; 2024: 242.
19. Huang D.Q., Mathurin P., Cortez-Pinto H., Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 20 (1): 37-49. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00688-6>
20. Ke L., Lu C., Shen R., Lu T., Ma B., Hua Y. Knowledge Mapping of Drug-Induced Liver Injury: A Scientometric Investigation (2010-2019). *Front Pharmacol.* 2020; 11: 842. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00842>
21. Kim H.Y., Yu J.H., Chon Y.E., Kim S.U., Kim M.N., Han J.W., Lee H.A., Jin Y.J., An J., Choi M., Jun D.W. Prevalence of clinically significant liver fibrosis in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2024; 30: 199-213. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0351>
22. Li P., Liu J., Li Y., Su J., Ma Z., Bramer W.M., Cao W., de Man R.A., Peppelenbosch M.P., Pan Q. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020; 40 (7): 1516-1528. <https://doi.org/10.1111/liv.14468>
23. Low E., Zheng Q., Chan E., Lim S. Drug induced liver injury: East versus West – a systematic review and meta-analysis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2020; 26: 142-154. <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.1003>
24. Mitchell E.L., Khan Z. Liver Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Approaches and Future Directions. *Curr. Pathobiol. Rep.* 2018; 6 (1): 97. <https://doi.org/10.1007/s40139-018-0164-z>
25. Hakim M.S., Wang W., Bramer W.M., Geng J., Huang F., de Man R.A., Peppelenbosch M.P., Pan Q. The global burden of hepatitis E outbreaks: a systematic review. *Liver Int.* 2017; 37: 19-31. <https://doi.org/10.1111/liv.13237>
26. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017; 390 (10113): 2627-2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
27. Ovchinnikova E.V., Garbuz M.M., Ovchinnikova A.A., Kumeiko V.V. Epidemiology of Wilson's Disease and Pathogenic Variants of the ATP7B Gene Leading to Diversified Protein Disfunctions. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (4): 2402. <https://doi.org/10.3390/ijms25042402>
28. Patel E.U., Thio C.L., Boon D., Thomas D.L., Tobian A.A.R. Prevalence of Hepatitis B and Hepatitis D Virus Infections in the United States, 2011-2016. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 69 (4): 709-712. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz001>
29. Porter J.L., Rawla P. Hemochromatosis. [Updated 2024 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430862/>
30. Sato-Espinoza K., Chotiprasidhi P., Liza E., Placido-Damian Z., Diaz-Ferrer J. Evolution of liver transplantation in the metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease era: Tracking impact through time. *World J. Transplant.* 2024; 14 (4): 98718. <https://doi.org/10.5500/wjt.v14.i4.98718>
31. Shen Z.X., Wu D.D., Xia J., Wang X.B., Zheng X., Huang Y., Li B.L., Meng Z.J., Gao Y.H., Qian Z.P., Liu F., Lu X.B., Shang J., Yan H.D., Zheng Y.B., Gu W.Y., Zhang Y., Liu C.Y., Yuan W., Mei X., Li J., Li T., Zhou X.Y., Deng G.H., Chen J.J., Ma X., Li H. Prevalence and clinical characteristics of autoimmune liver disease in hospitalized patients with cirrhosis and acute decompensation in China. *World J. Gastroenterol.* 2022; 28 (31): 4417-4430. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i31.4417>
32. Stockdale A.J., Kreuels B., Henrion M.Y.R., Giorgi E., Kyomuhangi I., de Martel C., Hutin Y., Geretti A.M. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2020; 73 (3): 523-532. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.008>
33. Younossi Z.M., Wong G., Anstee Q.M., Henry L. The Global Burden of Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2023; 21: 1978-1991. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.015>
34. Weisman M.H., Stens O., Seok K.H., Hou J.K., Miller F.W., Dillon C.F. Inflammatory Bowel Disease Prevalence: Surveillance data from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev. Med. Rep.* 2023; 33: 102173. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2023.102173>
35. Wongtrakul W., Niltwat S., Charatcharoenwittaya N., Karaketklang K., Charatcharoenwittaya P. Global prevalence of advanced fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2024; 39 (11): 2299-2307. <https://doi.org/10.1111/jgh.16666>
36. *Global status report on alcohol and health 2018*. Geneva: World Health Organization; 2018: 472.
37. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023; 77 (4): 1335-1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>
38. Liu Y.B., Chen M.K. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J. Gastroenterol.* 2022; 28 (41): 5910-5930. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i41.5910>

30.01.2025 келін түсті

28.02.2025 пысықтауға жіберілді

17.04.2025 қабылданды

30.09.2025 online жариялады

B. Sakhova^{1}, A. Oshibayeva¹, N. Nuskabayeva¹, E. Iskandirova¹, Zh. Rsalieva², N. Karabayev², L. Karimova¹, L. Ozbakyr¹*

PREVALENCE OF VARIOUS ETIOPATHOGENIC VARIANTS OF CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

¹International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmet Yasawi (161200, Republic of Kazakhstan, Turkestan city, B. Sattarkhanov Avenue, 29; e-mail: info@ayu.edu.kz)

²City hospital No. 2 (160013, Republic of Kazakhstan, Shymkent city, Zhandosov str., 52; e-mail: shgmb17@mail.ru)

***Bazarkul Sakhova** – Kozha Ahmet Yasawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent campus, senior lecturer of the Department of Internal Medicine; 161200, Republic of Kazakhstan, Turkestan city, B. Sattarkhanov Avenue, 29; e-mail: bazarkul.sahova@ayu.edu.kz

Chronic diffuse liver diseases (CDLD) is a collective concept that unites diseases of various etiologies, accompanied by the development of diffuse damage to the liver parenchyma, which is characterized by deviations from the norm in biochemical markers of liver function and lasts more than 6 months.

In recent decades, CDPD has been the subject of active study by hepatologists and close attention from practicing physicians. First of all, this is due to the fact that the prevalence of liver diseases is increasing every year all over the world, and most often this pathology develops in people of working age, significantly reducing their quality of life.

Data from modern literature indicate that currently chronic liver diseases occupy a significant place among the causes of early disability and mortality of the population.

On average, there are more than 2 billion people worldwide suffering from chronic diffuse liver disease (CDLD), which is 100 times higher than the prevalence of HIV infection. In this case, the main contingent of patients becomes, as a rule, the able-bodied, socially active part of the population. CDPD include a wide range of nosologically independent inflammatory diseases of various etiologies

Thus, liver lesions of various etiologies occur in approximately the same sequence, called the "liver continuum", the final link of which is HCC. Therefore, not only effective therapy and measures to prevent the development of CDPD themselves, but also the ability to productively intervene in this continuum are currently one of the most pressing problems of modern hepatology.

Given the paucity of epidemiological data from regions of Asia, Africa and Latin America, and the lack of consistency in regional and age-specific patterns of prevalence of chronic diffuse liver disease, further research is required to identify the global burden of the disease.

The purpose of this review was to search for literature data on the prevalence of diffuse infiltrative and inflammatory liver diseases of various etiopathogenesis.

To achieve this goal, publications of foreign authors in the Scopus and Pubmed databases were analyzed. Taking into account the depth of the search - the last 10 years, the language of publication - Russian, English, 38 full-text articles were included in the analysis

Key words: chronic diffuse liver diseases; cirrhosis; MAFLD; viral hepatitis; autoimmune hepatitis; primary sclerosing cholangitis; alcoholic liver damage

Б. Сахова^{1}, А. Ошибаева¹, Н. Нұсқабаева¹, Э. Искандирова¹, Ж. Рсалиева², Н. Карабаев², Л. Каримова¹, Л. Озбакыр¹*

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

¹Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави (161200, Республика Казахстан, г. Туркестан, пр. Б. Саттарханова, 29; e-mail: info@ayu.edu.kz)

²Городская больница №2 (160013, Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Жандосова, 52; e-mail: shgmb17@mail.ru)

***Базаркуль Сахова** – Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави, Шымкентский кампус, старший преподаватель кафедры внутренних болезней, магистр медицины; 161200, Республика Казахстан, г. Туркестан, пр. Б. Саттарханова, 29; e-mail: bazarkul.sahova@ayu.edu.kz

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) – собирательное понятие, объединяющее различные по этиологии заболевания, сопровождающиеся развитием диффузного поражения печеночной паренхимы, которое характеризуется отклонением от нормы биохимических маркеров функции печени и продолжается более 6 месяцев.

В последние десятилетия ХДЗП являются предметом активного изучения гепатологов и пристального внимания со стороны практикующих врачей. Прежде всего, это связано с тем, что распространенность заболеваний печени с каждым годом возрастает во всем мире, причем наиболее часто данная патология развивается у лиц трудоспособного возраста, значительно снижая качество их жизни. Данные современной литературы свидетельствуют, что в настоящее время хронические заболевания печени занимают существенное место среди причин ранней нетрудоспособности и смертности населения.

По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 20 лет наблюдается неуклонный рост заболеваний печени как вирусной, так и невирусной этиологии. В среднем в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих ХДЗП, что в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции. При этом основным контингентом больных становится, как правило, трудоспособная, социально активная часть населения. ХДЗП включают широкий спектр нозологически самостоятельных воспалительных заболеваний различной этиологии.

Таким образом, поражения печени различной этиологии происходят примерно в одной и той же последовательности, называемой «печеночный континуум», конечным звеном которого является ГЦК. Поэтому не только эффективная терапия и меры профилактики развития самих ХДЗП, но и возможность продуктивно вмешаться в данный континуум в настоящее время являются одной из наиболее актуальных проблем современной гепатологии.

Принимая во внимание скудность эпидемиологических данных из регионов Азии, Африки и Латинской Америки, и отсутствия согласованности в региональных и возрастных закономерностях распространённости хронических диффузных заболеваний печени, требуются дальнейшие исследования для выявления глобального бремени заболевания.

Целью данного обзора являлся поиск литературных данных распространенности различных по этиопатогенезу диффузных инфильтративных и воспалительных заболеваний печени.

Для достижения поставленной цели проанализированы публикации зарубежных авторов в базах данных *Scopus* и *Pubmed*. С учетом глубины поиска – последние 10 лет, языка публикации – русский, английский, в анализ включено 38 полнотекстных статей.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени; цирроз; МАЖБП; вирусные гепатиты; аутоиммунный гепатит; первичный склерозирующий холангит; алкогольное поражение печени

Ш. М. Нурмухамедова^{1*}, А. А. Аманшиева¹, С. Т. Уразаева¹, Т. Б. Бегалин¹, А. Б. Уразаева¹,
К. Ш. Тусупкалиева¹, Г. Б. Кумар¹, Ж. К. Ташимова¹

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО КОКЛЮШУ В АКТЮБИНСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова» (030000, Республика Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева 68; e-mail: epidemiolog@zkmk.kz)

Шара Маликовна Нурмухамедова – НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова»; 030000, Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева 68; e-mail: sh.nurmukhamedova@zkmk.kz

Коклюш, острая респираторная инфекция, характеризующаяся приступообразным кашлем, остается одной из значимых причин заболеваемости и летальности среди детей во всем мире, несмотря на успехи вакцинации. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно около 60 миллионов человек заражаются коклюшем, из которых около 1 миллиона – это дети младше одного года.

Наряду с высоким охватом вакцинацией, многие развитые страны, такие как США, Австралия и Нидерланды, сталкиваются с эпидемиями коклюша. Официальные статистические данные о заболеваемости могут не отражать реальную картину, так как лишь 10-12% случаев диагностируются.

Целью данного исследования является анализ динамики эпидемического процесса заболеваемости коклюшем в Актыбинской области Республики Казахстан за период 2020 – 2024 гг. В исследовании использовались статистические данные о заболеваемости коклюшем из Департамента санитарно-эпидемиологического контроля за указанный период.

Анализ показал неравномерное распределение заболеваемости коклюшем, с отчетливым ростом случаев в 2024 г. в сравнении с предыдущими годами. Основными факторами роста заболеваемости являются снижение охвата вакцинацией и антивакцинальные настроения населения.

По данным Министерства здравоохранения РК, в начале 2024 г. Было зарегистрировано 1 440 случаев коклюша, что значительно превышает показатели 2023 г.

Данное исследование подчеркивает необходимость повышения уровня вакцинации и информированности населения о рисках, связанных с коклюшем.

Ключевые слова: коклюш; эпидемиологическая ситуация; заболеваемость; риски; вакцинация

ВВЕДЕНИЕ

Коклюш – острое респираторное заболевание, основным проявлением которого является приступообразный кашель. Несмотря на успехи вакцинации, коклюш остается одной из значимых причин заболеваемости детей и летальности в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно коклюшем заболевает около 60 млн человек и умирает около 1 млн детей, преимущественно в возрасте до одного года жизни [4].

В настоящее время во многих странах мира (США, Австралии, Нидерланды, Канада и др.), несмотря на высокий охват вакцинацией детского населения, наблюдается эпидемия коклюша. Данные официальной статистики, вероятнее всего, не отражают реальную ситуацию по заболеваемости коклюшем, поскольку, как показывает практика, диагностируется не более 10-12% случаев заболевания. Рост показателей заболеваемости коклюшем, по мнению ученых, может быть связан с разными причинами: применением более чувствительных методов исследования (полимеразная цепная реакция), изменением антигенной структуры

возбудителя, недостаточной эффективностью современных вакцин и непродолжительностью поствакцинального иммунитета, снижением охвата вакцинацией и др. [6, 8, 12, 16].

Возбудитель коклюша является представителем рода *Bordetella*, включающего в себя *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. Holmesii* и *B. Bronchiseptica*, которые являются основными штаммами, вызывающими это заболевание у человека [10].

Согласно исследованию, проведенным в США, заражение возбудителями *B. pertussis* и *B. parapertussis* чаще приводят к осложнению заболевания пневмонией. Однако, *B. parapertussis* в отличие от *B. pertussis* не подлежит регистрации в Соединенных Штатах, поскольку считается, что он менее распространен и вызывает более легкие симптомы, чем *B. pertussis* [14].

Несмотря на то, что коклюш – «детская инфекция», в возрастной структуре заболевших в последние годы преобладают подростки и взрослые, которые в большинстве случаев переносят коклюш в атипичной форме. Исследования показали, что подростки и взрослые являются главным источником вспышек за-

болевания и заражения в семьях грудных невакцинированных детей, у которых коклюш протекает очень тяжело и представляет прямую угрозу для жизни [1, 7, 13]. Передача возбудителя происходит воздушно-капельным путем и возможна только при тесном общении с больным или носителем. Вакцинированные люди могут быть носителями возбудителя коклюша и участвовать в эпидемическом процессе, распространяя инфекцию [5].

Вакцины против коклюша стали широко доступны в 50-х гг. прошлого века, до этого коклюш был одной из самых распространенных детских болезней во всем мире. По оценкам ВОЗ, от коклюша умерли около 4 миллиона детей в 1950 г. и 100 000 детей в 2015 г. Однако, на сегодняшний день заболеваемость этой инфекцией остается высокой вследствие широкой циркуляции бактерий, вызывающих атипичные клинические формы после применения цельноклеточных или бесклеточных вакцин [9].

У непривитых людей индекс контагиозности составляет 75%. Такая же восприимчивость к инфекции сохраняется у детей в возрасте до 1 г., не получивших профилактических прививок, а также у лиц, утративших иммунитет к коклюшу с возрастом. Высокая восприимчивость новорожденных к коклюшу объясняется тем, что трансплацентарно переносимые от матери антитела не защищают ребенка от заболевания, как это имеет место при других инфекционных заболеваниях. Известно, что иммунитет, полученный после вакцинации или перенесенного заболевания, со временем ослабевает, особенно если ревакцинация не проводится [2].

В последние годы наблюдается всплеск заболеваемости коклюшем в некоторых развитых странах, которые достигли высокого уровня вакцинации. С начала пандемии COVID-19 эпидемиологическая картина зарегистрированных случаев коклюша в Китае заметно отличается от типичной допандемической модели. С 2022 г. в Китае наблюдается рост зарегистрированных случаев заболевания на национальном уровне, сопровождающийся сдвигом сезонности коклюша, вспышки заболевания регистрируются в межсезонье [10].

В США в 2024 г. наблюдался пятикратный рост заболеваемости коклюшем по сравнению с прошлым годом, о чем свидетельствуют предварительные данные Центров по контролю и профилактике заболеваний. Всего до 14 сентября 2024 г. в США было подтверждено 14 569 случаев коклюша, что более чем в пять раз больше, чем в 2023 г. (2 475 случаев). Согласно этим данным, показатели заболеваемости в США начинают возвращаться к допандемическим моделям заболевания, когда регистрировались более 10 000 случаев в год [15].

Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по коклюшу во многих регионах мира связана с такими факторами, как проблемы с доступом к вакцинам, отказ от вакцинации по личным убеждениям, недостаточная информированность населения и другие. Миграция населения, перемещение людей между регионами с различным уровнем вакцинации может способствовать распространению возбудителя коклюша. Эти факторы в совокупности привели к ухудшению эпидемиологической ситуации в Республике Казахстан и ее регионах.

Цель – анализ динамики эпидемического процесса заболеваемости коклюшем в Актюбинской области за период 2020 – 2024 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования явились статистические данные о показателях заболеваемости коклюшем из Департамента санитарно-эпидемиологического контроля по Актюбинской области за 2020 – 2024 гг. проведен анализ официальных данных, представленных на сайтах Министерства здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК), Национального центра общественного здравоохранения и Комитета санитарно-эпидемиологического контроля МЗ РК.

Дизайн исследования – описательное ретроспективное. Полученные данные были обработаны с использованием пакета статистических программ Excel и Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ многолетних данных регистрации случаев коклюша в Казахстане показал неравномерность распределения на протяжении ряда лет: периоды роста числа случаев заболевания чередуются с периодами эпидемиологического благополучия (рис. 1). Так, в 2021 и 2022 гг. зарегистрировано 1 и 3 случая соответственно, а число заболевших в 2005, 2006, 2019 и 2023 гг. исчислялось сотнями. Беспрецедентный рост случаев наблюдался в 2024 г., когда число заболевших возросло в 3,4 раза по сравнению с 2023 г. Возможными причинами этого «феномена» могут быть отсутствие должного уровня охвата вакцинацией в пандемический период, что привело к росту заболеваемости в постпандемический период 2023-2024 гг. Снижение числа случаев в годы пандемии COVID-19 возможно объясняется тем, что коклюш протекал под «маской» ковида. Конечно, нельзя не учитывать снижение охвата вакцинацией против коклюша детей, что связано с антивакцинальными настроениями населения в целом.

По данным Министерства здравоохранения РК, с начала года было зарегистрировано 1 440 случаев коклюша, что значительно превышает показатели предыдущих лет. Для сравнения, в 2023 г. был зафиксирован 421 случай, в 2022 г. – всего 3 случая. Кроме того, в 2024 г. было зарегистрировано два летальных исхода от коклюша среди заболевших детей, не получивших прививки [3].

Изучены данные по заболеваемости коклюшем в Актюбинской области в сравнении с данными по Республике Казахстан. За последний пятилетний период отмечен резкое увеличение случаев заболеваемости в 2023 и 2024 гг. в целом по республике и по Актюбинской области.

Анализ заболеваемости показал существенное увеличение числа случаев заболевания за анализируемый период. В 2020 г. по области зарегистрирован всего 1 случай, тогда как в 2023 г. количество случаев возросло до 32, в 2024 году – до 157.

По Актюбинской области в период вспышки коклюша в 2023 и 2024 гг. основной рост пришелся на г. Актобе (28 и 142 случая соответственно), что связано с

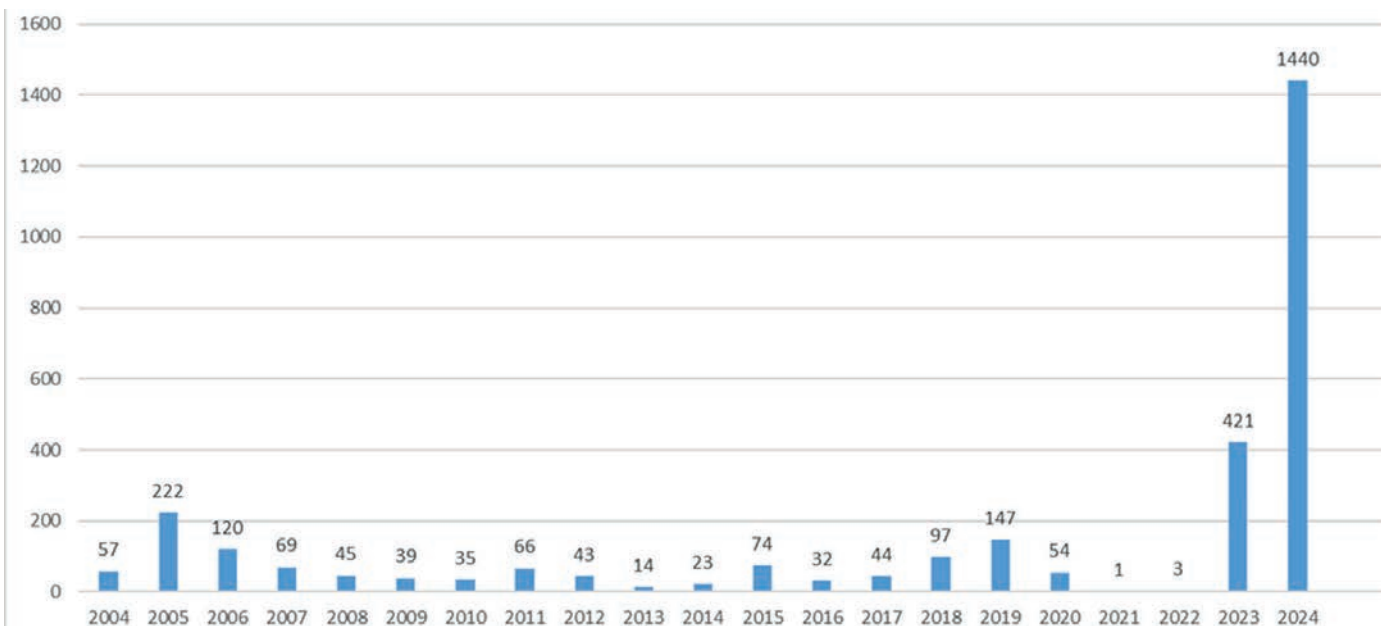


Рисунок 1 – Количество заболевших коклюшем в Республике Казахстан за 2004 – 2024 гг.

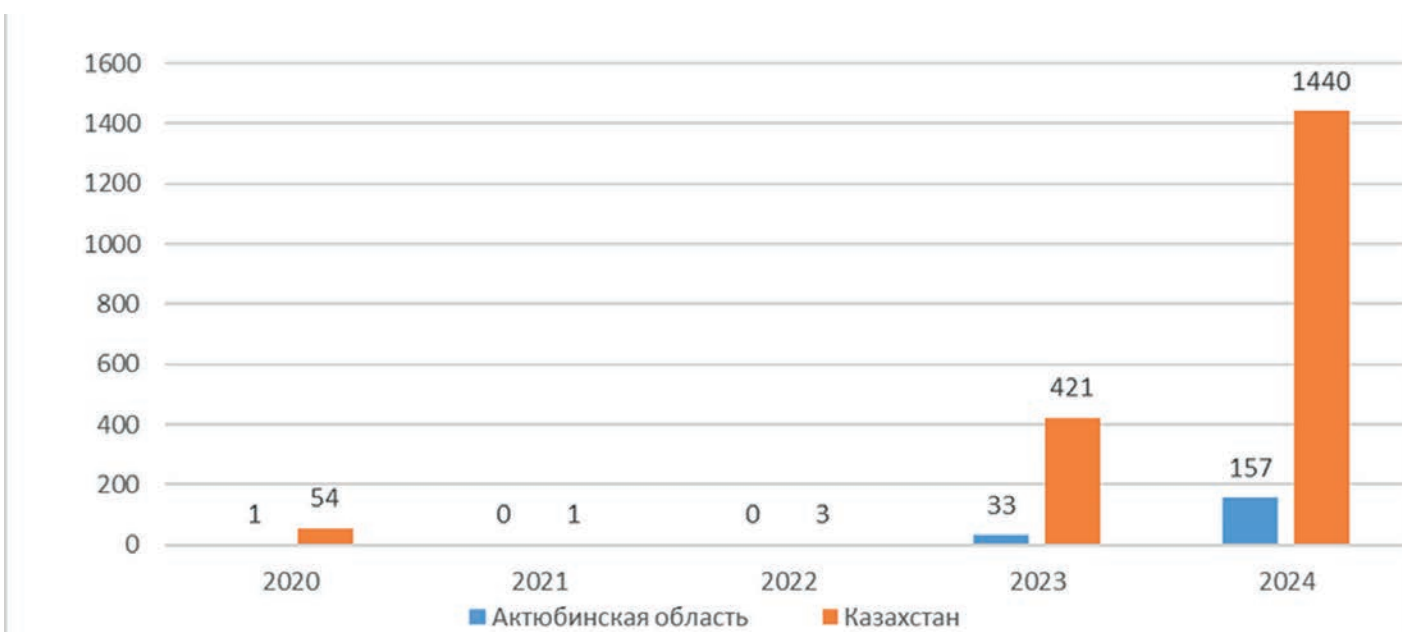


Рисунок 2 – Число зарегистрированных случаев коклюша среди населения Республики Казахстан и Актыбинской области за 2020 – 2024 гг.

высокой плотностью населения городской среде и скученностью детей и подростков в детских дошкольных учреждениях и школах.

Изучены данные по заболеваемости коклюшем среди населения г. Актобе в динамике за последние 5 лет. Тренд заболеваемости коклюшем на 100 тыс. населения демонстрирует рост показателей за 2023 и 2024 гг. с прогнозом к снижению показателей к 2025 г. (темп прироста – 91,7%).

Распределение случаев коклюшной инфекции в разрезе районов области показало, что больше всего случаев зарегистрировано в Хромтауском (6 случаев) и Мугалжарском (4 случая) районах, в других 5 районах выявлялись единичные случаи (1-2 случая). Хромтау-

ский и Мугалжарский районы являются самыми густонаселенными и расположены близко к г. Актобе. Низкая выявляемость коклюша в районах, возможно, связана с тем, что иногда постановка диагноза коклюша затруднена из-за преобладания легких и стертых клинических форм болезни, особенно в период эпидемического сезона острых респираторных вирусных инфекций.

Вместе с тем иногда случаи заболевания не выявляются по причине их неполной регистрации, ограниченности методов лабораторной диагностики, отсутствия обращения за медицинской помощью, широкой вариативности клинической картины, а также недостаточной осведомленности медицинских работников о заболевании. Так, согласно исследованиям, которые

город Актобе

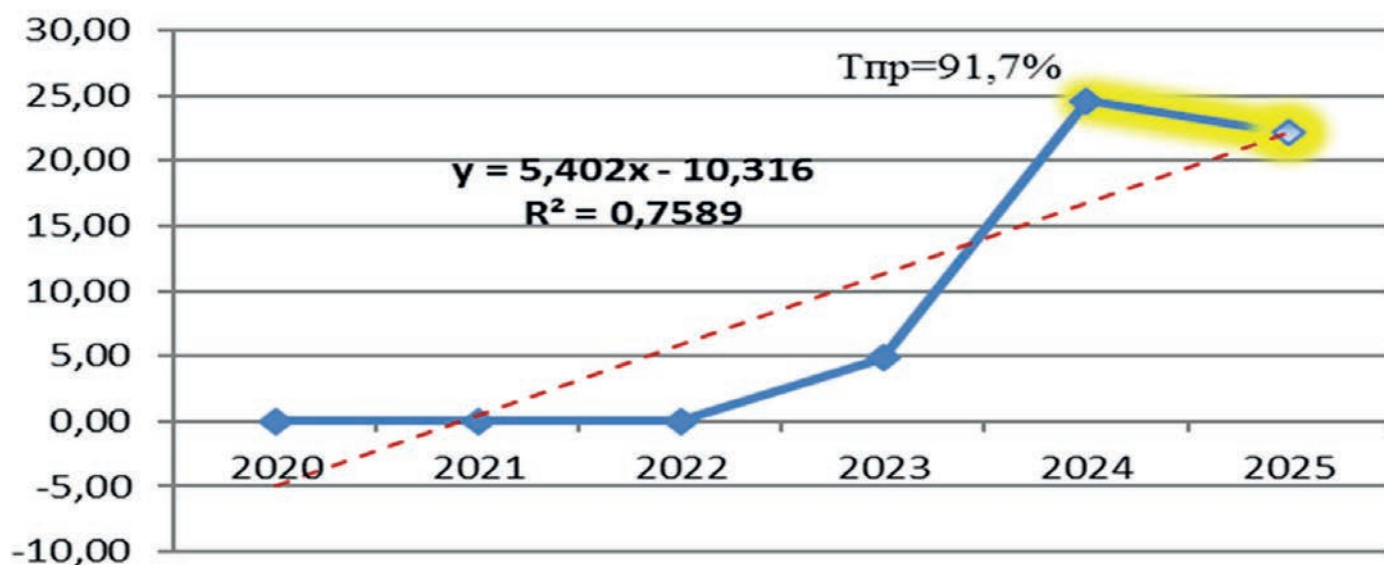


Рисунок 3 – Показатели заболеваемости коклюшем на 100 тыс. населения среди населения г. Актобе за 2020 – 2024 гг.

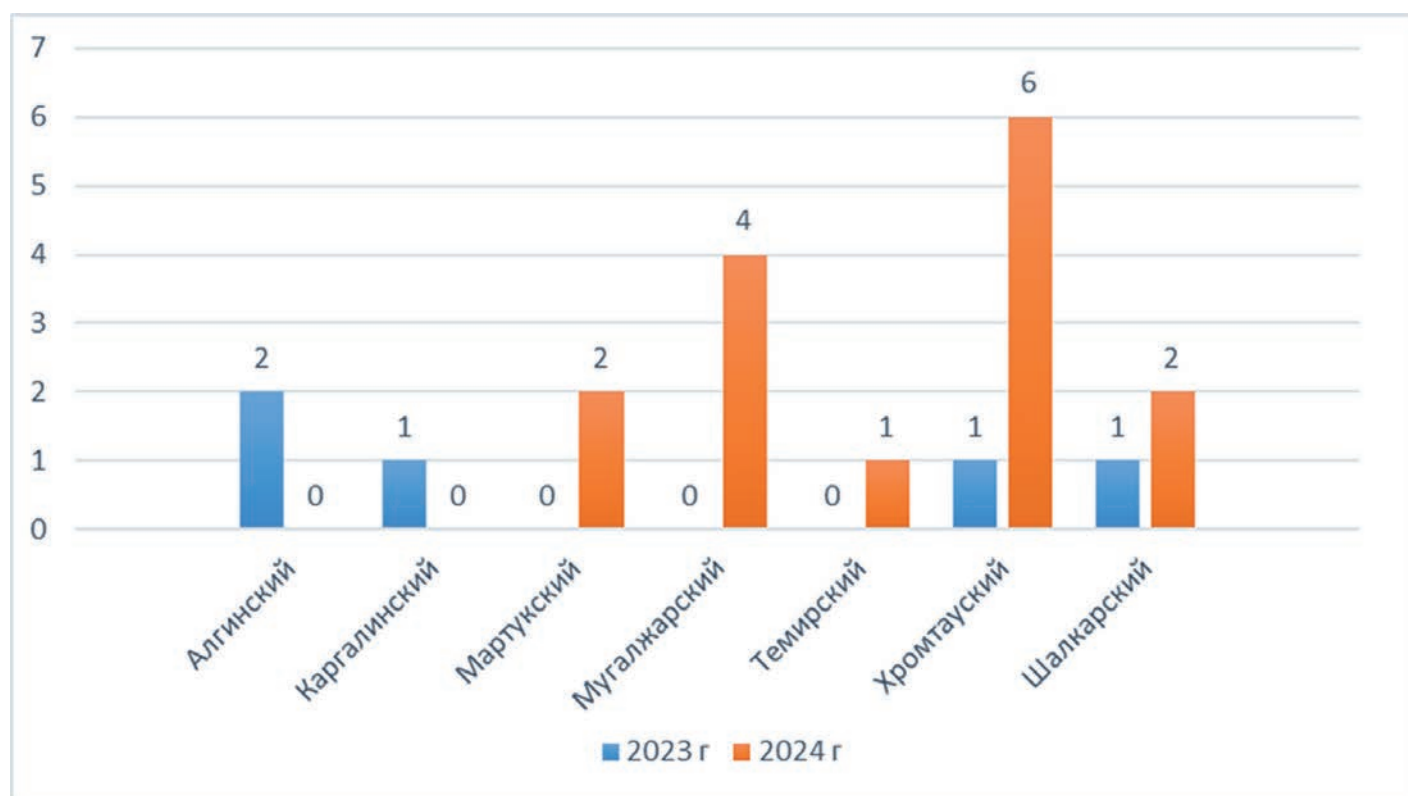


Рисунок 4 – Заболеваемость коклюшем среди населения районов Актыбинской области за 2020 – 2024 гг. (абс.)

проводились с участием детей дошкольного и школьного возраста, у которых сохранялся кашель на протяжении двух недель при отсутствии признаков ОРВИ или имелся приступообразный кашель с шумным вдохом в конце приступа или с рвотой без видимых причин, были получены следующие результаты. При проведении ПЦР диагноз коклюшной инфекции был выявлен у 22 из 109 (20,2%) детей, а при использовании реакции агглютинации болезнь обнаружена еще у 12 детей [11].

Как известно, коклюш – это болезнь детского возраста. Так, за последние годы в Актыбинской области заболеваемость коклюшем детей до 14 лет демонстрирует резкий скачок. Тренд заболеваемости коклюшем детей до 14 лет на 100 тыс. населения показал рост показателей в 2023 и 2024 гг. с прогнозом снижения показателей к 2025 г. (темп прироста – 89,9%) (рис. 4).

Показатель заболеваемости в 2020 г. составил 0,41 на 100 тыс. населения, в 2023 г. он вырос в 29 раз и

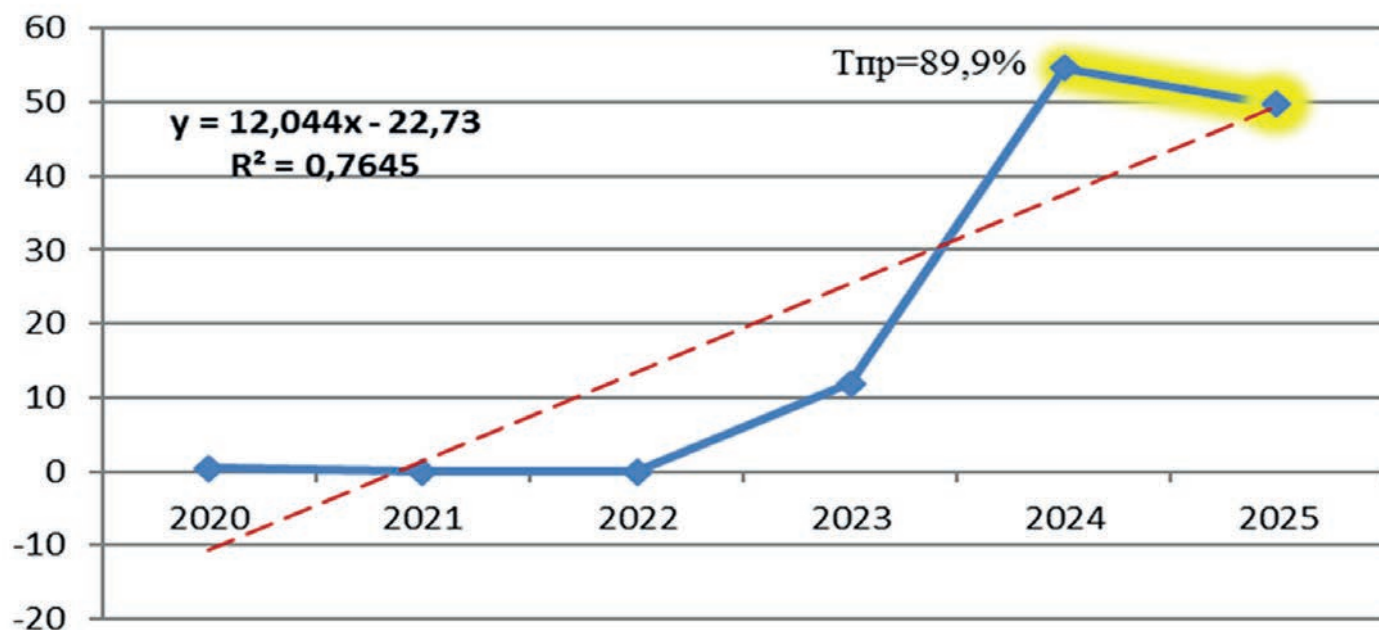


Рисунок 5 – Заболеваемость коклюшем на 100 тыс. населения среди детей до 14 лет по Актыбинской области за 2020 – 2024 гг.

составил 11,94. В 2024 г. Был зарегистрирован рост в 4,5 раза по сравнению с 2023 г. Скорее всего, это связано со снижением охвата детей вакцинацией против коклюша в эти годы. Так, по данным МЗ РК, на 1.09.2023 г. среди заболевших детей 88% не были привиты, 8% имели неполный курс вакцинации, прививочный статус был неизвестен у 2%, и только 2% детей были полностью привиты от коклюша. Распределение заболевших по возрастам за этот же период показало, что среди зарегистрированных случаев было 39% детей до 1 г., 60% – от 1 до 14 лет, 1% детей – старше 14 лет.

Ухудшение эпидемиологической ситуации по коклюшу за последние годы, несомненно, связано с активизацией антивакцинальных настроений населения в целом, наличием необъективной информации в социальных сетях, неофициальных средствах массовой информации по вопросам иммунопрофилактики инфекционных болезней и растущей миграцией населения. Эти факторы оказывают влияние на охват детей профилактическими прививками против инфекционных болезней и, следовательно, росту заболеваемости коклюшем.

Выводы

Анализ результатов показал, что ухудшение эпидемиологической ситуации по коклюшу за последние годы наблюдается в целом по Республике Казахстан и Актыбинской области в частности. Самой уязвимой и пораженной группой во время эпидемии коклюша оказались дети до 14 лет. Среди них заболели корью непривитые дети младшего возраста, те, кто имели временные и постоянные противопоказания к прививкам или некоторые не имели сведений о прививках. Однако, подростки и взрослые могут являться источниками возбудителей коклюша при вспы-

шечной заболеваемости и заражения в семьях грудных невакцинированных детей. Вакцинация остается ключевым инструментом борьбы с коклюшем во всем мире. Казахстан продолжает поддерживать программы вакцинации и эпидемиологического контроля для предупреждения инфекционных заболеваний, в том числе коклюша.

Вклад авторов:

Ш. М. Нурмухамедова, А. А. Аманшиева, С. Т. Уразаева – концепция и дизайн исследования.

Ш. М. Нурмухамедова, Т. Б. Бегалин, А. Б. Уразаева, К. Ш. Тусупкалиева – сбор и обработка материала, написание текста.

Г. Б. Кумар, Ж. К. Ташимова – редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лапий Ф. И. Актуальность эффективной защиты против коклюша. *Здоровье ребенка*. 2010; 3: 86.
2. Мазанкова Л. Н., Григорьев К. И. Коклюш: старая инфекция, новые проблемы. *Медицинская сестра*. 2018; 20 (2): 19-24. <https://doi:10.29296/25879979-2018-02-04>
3. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/press/news/details/733043?lang=ru>
4. Николаева И. В., Шайхиева Г. С. Коклюш на современном этапе. *Вестник современной клинической медицины*. 2016; 9 (1): 24-29. [https://doi:10.20969/VSKM.2016.9\(2\).25-29](https://doi:10.20969/VSKM.2016.9(2).25-29)
5. Сиземов А. Н., Комелева Е. В. Коклюш: клиника, диагностика, лечение. *Лечащий врач*. 2005; 7: 82-87.

6. Таточенко В. К. Коклюш – недоуправляемая инфекция. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (2): 78-82.
7. Bisgard K. M., Pascual F. B., Ehresmann K. R. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23: 985-989.
8. Cherry J. D. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics*. 2012; 129: 968-970.
9. Gendrel D., Raymond J. La coqueluche dans le monde. Vacciner l'enfant et l'adulte [Pertussis worldwide. Vaccinating children and adults]. *Med. Trop. Sante. Int.* 2023; 3(4): 446. <https://doi:10.48327/mtsi.v3i4.2023.446>
10. Hu Y., Shi W., Meng Q., Yuan L., Gao W., Wang L., Yao K. Detection of Bordetella spp. in children with pertussis-like illness from 2018 to 2024 in China. *J. Infect.* 2024; 89 (3): 106222. <https://doi:10.1016/j.jinf.2024.106222>
11. Иоозефович О. В., Харит С. М., Каплина С. П., Гостев В. В., Сидоренко С. В., Калиногорская О. С., Кветная А. С., Тимофеева Е. В., Окунева М. А. Распространенность коклюша у длительно кашляющих детей 6 – 17 лет, привитых в раннем возрасте АКДС-вакциной. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012; 5: 56-59.
12. Liko J., Robison G. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2013; 7: 581-582.
13. Lobzin, Y. V., Bakhareva N. V. Retrospective Study of the Clinical Epidemiological Characteristics of Pertussis in Infants Prior to Their First Vaccination in the Russian Federation. *Infect. Dis. Ther.* 2015; 4 (1): 113-123.
14. Noble B. A., Giudice S. S., Jones J. D., Timbrook T. T. Reemergence of Bordetella parapertussis, United States, 2019-2023. *Emerg. Infect. Dis.* 2024; 30 (5): 1058-1060. <https://doi:10.3201/eid3005.231278>
15. Tanne J. H. Whooping cough: Fivefold rise in US cases spells return to pre-pandemic levels. *BMJ.* 2024; 386: q2114. <https://doi.org/10.1136/bmj.q2114>
16. World Health Organization. *Global and regional immunization profile*. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Lapij F. I. Aktual'nost' jeffektivnoj zashhity protiv kokljusha. *Zdorov'e rebenka*. 2010; 3: 86.
2. Mazankova L. N., Grigor'ev K. I. Kokljush: staraja infekcija, novye problemy. *Medicinskaja sestra*. 2018; 20 (2): 19-24. <https://doi:10.29296/25879979-2018-02-04>
3. Ministerstvo zdravoohranenija Respubliki Kazahstan. <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/press/news/details/733043?lang=ru>

4. Nikolaeva I. V., Shajhieva G. S. Kokljush na sovremennom jetape. *Vestnik sovremennoj klinich-eskoj mediciny*. 2016; 9 (1): 24-29. [https://doi:10.20969/VSKM.2016.9\(2\).25-29](https://doi:10.20969/VSKM.2016.9(2).25-29)
5. Sizemov A. N., Komeleva E. V. Kokljush: klinika, diagnostika, lechenie. *Lechashhij vrach*. 2005; 7: 82-87.
6. Tatochenko V. K. Kokljush – nedoupravljaemaja infekcija. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2014; 13 (2): 78-82.
7. Bisgard K. M., Pascual F. B., Ehresmann K. R. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23: 985-989.
8. Cherry J. D. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics*. 2012; 129: 968-970.
9. Gendrel D., Raymond J. La coqueluche dans le monde. Vacciner l'enfant et l'adulte [Pertussis worldwide. Vaccinating children and adults]. *Med. Trop. Sante. Int.* 2023; 3(4): 446. <https://doi:10.48327/mtsi.v3i4.2023.446>
10. Hu Y., Shi W., Meng Q., Yuan L., Gao W., Wang L., Yao K. Detection of Bordetella spp. in children with pertussis-like illness from 2018 to 2024 in China. *J. Infect.* 2024; 89 (3): 106222. <https://doi:10.1016/j.jinf.2024.106222>
11. Iozefovich O. V., Harit S. M., Kaplina S. P., Gostev V. V., Sidorenko S. V., Kalinogorskaja O. S., Kvetnaja A. S., Timofeeva E. V., Okuneva M. A. Rasprostranennost' kokljusha u dlitel'no kashljajushhih detej 6 – 17 let, privityh v rannem vozraste AKDS-vakcinov. *Jepidemiologija i vakcino profilaktika*. 2012; 5: 56-59.
12. Liko J., Robison G. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2013; 7: 581-582.
13. Lobzin, Y. V., Bakhareva N. V. Retrospective Study of the Clinical Epidemiological Characteristics of Pertussis in Infants Prior to Their First Vaccination in the Russian Federation. *Infect. Dis. Ther.* 2015; 4 (1): 113-123.
14. Noble B. A., Giudice S. S., Jones J. D., Timbrook T. T. Reemergence of Bordetella parapertussis, United States, 2019-2023. *Emerg. Infect. Dis.* 2024; 30 (5): 1058-1060. <https://doi:10.3201/eid3005.231278>
15. Tanne J. H. Whooping cough: Fivefold rise in US cases spells return to pre-pandemic levels. *BMJ.* 2024; 386: q2114. <https://doi.org/10.1136/bmj.q2114>
16. World Health Organization. *Global and regional immunization profile*. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data

Поступила 11.03.2025
 Направлена на доработку 08.04.2025
 Принята 16.06.2025
 Опубликовано online 30.09.2025

Sh. M. Nurmuhamedova^{1*}, A. A. Amanshieva¹, S. T. Urazaeva¹, T. B. Begalin¹, A. B. Urazaeva¹, K. Sh. Tusupkalieva¹, G. B. Kumar¹, Zh. K. Tashimova¹

ANALYSIS OF THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION ON WHOOPING COUGH IN THE AKTOBE REGION OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

¹Non-commercial joint stock company «West Kazakhstan Marat Ospanov medical university» (030000, Republic of Kazakhstan, Aktope city, Maresyeva str., 68; e-mail: epidemiolog@zkmk.kz)

***Shara Nurmuhamedova** – Non-commercial joint stock company «West Kazakhstan Marat Ospanov medical university»; 030000, Republic of Kazakhstan, Aktope city, Maresyeva str., 68; e-mail: sh.nurmukhamedova@zkmk.kz

Whooping cough, an acute respiratory infection characterized by paroxysmal coughing, remains one of the significant causes of morbidity and mortality among children worldwide, despite the successes of vaccination. According to the World Health Organization, approximately 60 million people are infected with whooping cough each year, of which about 1 million are children under one year old. Alongside high vaccination coverage, many developed countries such as the USA, Australia, and the Netherlands are facing epidemics of whooping cough. Official statistics on morbidity may not reflect the true picture, as only 10-12% of cases are diagnosed.

The aim of this study is to analyze the dynamics of the epidemiological process of whooping cough in the Aktope region of the Republic of Kazakhstan over the period of 2020-2024. The study utilized statistical data on whooping cough morbidity from the Department of Sanitary and Epidemiological Control for the specified period.

The analysis showed an uneven distribution of whooping cough morbidity, with a marked increase in cases in 2024 compared to previous years. The main factors contributing to the rise in morbidity are the decrease in vaccination coverage and the antivaccine sentiments among the population. According to the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, 1440 cases of whooping cough were registered at the beginning of 2024, significantly exceeding the figures for 2023.

This study highlights the need to increase vaccination rates and raise public awareness about the risks associated with whooping cough.

Keywords: whooping cough; epidemiological situation; morbidity; risks; vaccination

Ш. М. Нурмухамедова^{1*}, А. А. Аманшиева¹, С. Т. Уразаева¹, Т. Б. Бегалин¹, А. Б. Уразаева¹, К. Ш. Тусупкалиева¹, Г. Б. Кумар¹, Ж. К. Ташимова¹

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АҚТӨБЕ ОБЛЫСЫ БОЙЫНША КӨКЖӨТЕЛДІҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙЫН ТАЛДАУ

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КЕАҚ (030000, Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., Маресьев к-сі, 68; e-mail: epidemiolog@zkmk.kz)

***Шара Маликовна Нурмухамедова** – «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ; 030000, Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., Маресьев к-сі, 68; e-mail: sh.nurmukhamedova@zkmk.kz

Көкжөтел – жедел респираторлық инфекция, ұстама тәріздес жөтелмен сипатталатын, вакцинациядағы жетістіктерге қарамастан, әлемдегі балалар арасында аурушандық пен өлім-жітімнің негізгі себептерінің бірі болып табылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтері бойынша, жыл сайын шамамен 60 миллион адам көкжөтелмен ауырады, оның ішінде 1 миллионнан астамы – 1 жасқа дейінгі балалар. Вакцинацияның жоғары деңгейіне қарамастан, АҚШ, Австралия және Нидерланд сияқты көптеген дамыған елдер көкжөтел бойынша эпидемияларға тап болуда. Аурушандық туралы ресми статистикалық деректер нағыз ахуалды көрсетпеуі мүмкін, себебі тек 10-12% жағдайда диагноз қойылады.

Бұл зерттеудің мақсаты – 2020 – 2024 жылдар аралығында Қазақстан Республикасының Ақтөбе облысындағы коклюш эпидемиялық процесінің динамикасын талдау. Зерттеуде аталған кезеңдегі көкжөтел бойынша аурушандық туралы статистикалық деректер санитарлық-эпидемиологиялық бақылау департаментінен алынды.

Талдау көкжөтел бойынша аурушандықтың тең емес таралуын, 2024 жылы алдыңғы жылдармен салыстырғанда жағдайлардың айтарлықтай өсуін көрсетті. Аурушандықтың негізгі өсім факторлары – вакцинацияның төмендеу деңгейі және халықтың антивакциналық көзқарастары. Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігінің мәліметтері бойынша, 2024 жылдың басында 1440 көкжөтел жағдайы тіркелді, бұл 2023 жылмен салыстырғанда айтарлықтай жоғары.

Бұл зерттеу халықты вакцинациялау деңгейін көтеру мен қауіпсіздік туралы хабардарлығын арттыру қажеттілігін көрсетеді.

Кілт сөздер: көкжөтел; эпидемиологиялық жағдай; сырқаттанушылық; тәуекелдер; вакцинация

B. Zh. Imankulova^{1*}, N. K. Kamzayeva¹, M. S. Galym¹, S. B. Makhambetova¹, Zh. N. Ibrayeva³,
Z. T. Tleuberdieva¹, Y. B. Baitas², T. M. Ukybassova¹

THE ROLE OF SOCIO-DEMOGRAPHIC FACTORS IN HPV INFECTION

¹Clinical and Academic Department of Women's Health, Center for Mothers and Children, University Medical Center Corporate Fund (010000, Republic of Kazakhstan, Astana city, Turan Ave 32; email: portalnncmd@gmail.com)

²Nazarbayev University School of Medicine (020000, Republic of Kazakhstan, Astana city, Kerey and Zhanibek Khans str. 5; email: nusom@nu.edu.kz)

³Astana Medical University (010000, Republic of Kazakhstan, Astana city, Beibitshilik str., 49a; email: mail@amu.kz)

***Balkenzhe Zharkemovna Imankulova** – Clinical and Academic Department of Women's Health, Center for Mothers and Children, University Medical Center Corporate Fund; 010000, Republic of Kazakhstan, Astana city, Turan Ave 32; email: imanbalken@mail.ru

Aim. Infections caused by highly oncogenic HPV types can persist in the human body, which increases the risk of developing severe cervical lesions with their subsequent progression to invasive cervical cancer. The aim of this study was to investigate the socio-demographic characteristics of patients with precancerous diseases of the cervix and analyze the relationship between HPV infections and cervical precancerous diseases.

Materials and methods. Data on the cervix and HPV infections were collected from 402 women included in the scientific project «National Program for the Study of HPV with the Development of an Integrated Approach to Effective Diagnosis and Treatment of Precancerous Conditions» between 2024 and 2026. The study is being conducted within the framework of program-targeted funding from the Ministry of Science and Education of the Republic of Kazakhstan.

Results and discussion. The average age of women in our study with a positive HPV test result was 33.08 ± 6.62 years. Among women infected with HPV, every third woman was not married – 31.2%, the divorce rate is 12.8%. The barrier method of contraception is used in 33.8% of sample population. Furthermore, among HPV-infected women the usage of barrier contraception is 1.2 times higher. HPV-16 and HPV-52 were the most common types in patients with both normal and abnormal cytology. Mild and severe dysplasia were more frequently observed in HPV types 16, 33, 52, and 58.

Conclusion. Socio-demographic factors such as age and marital status have a significant impact on the risk of HPV infection. Young women and unmarried women, women with full-day work hours have a higher level of infection.

Key words: human papillomavirus; oncocytology; socio-demographic factors; cervical precancerous diseases; reproductive age

INTRODUCTION

There is increasing evidence in the scientific literature about the viral origin of cervical cancer (CC) [1], in particular the role of the human papillomavirus (HPV). It has been proven that HPV can be transmitted sexually and is detected in 99.7% of tissue samples taken for CC [18]. This type of cancer ranks 4th among malignant neoplasms in women, with about 570,000 new cases of the disease and more than 311,000 deaths due to it diagnosed worldwide every year [1, 18]. Within 12-24 months after contact with HPV, in 90% of cases, this infection disappears or becomes inactive. Infections caused by highly oncogenic HPV types can persist in the human tissue, which increases the risk of developing severe cervical lesions with their subsequent progression to invasive CC [6].

Human papillomavirus is a serious public health problem, affecting both men and women in both developing and developed countries. The main route of HPV infection is transmission of the virus during sexual contact from person to person, if one of the partners has infected vaginal, peri-

anal, cervical, vulvar or penile epithelium. In the presence of microcracks, abrasions of the epithelium, HPV penetrates the cells of the basal layer. In the cytoplasm of the cell, the viral DNA is released from proteins and passes into the nucleus, where transcription and replication of its genome begin. The rate of viral replication is directly related to the rate of DNA replication of the host cell. Each descendant cell contains one or more copies of the HPV genome. The virus, multiplying in the cells of the basal layer of the epithelium, does not cause their death, since the cells that have reached maturity are independently exfoliated from the surface. Therefore, a person is often a carrier of the virus, but has no symptoms of the disease [2, 8].

In a comparative study of the socio-demographic characteristics of 55 patients with cervical cancer, a connection was noted between late primary diagnosis of the tumor and low socio-economic status, low level of education, addictions, smoking in partners, and the absence of routine cytological examination earlier [20]. Late primary diagnosis of cervical cancer (stage IIB and higher) in patients with a

low level of education (61% and 66%) was also noted in other studies [4, 14, 16]. Failure to comply with cytological screening programs was associated with a 4-fold increase in the risk of late diagnosis of invasive cervical cancer [4]. Defects in the provision of medical care at the primary level, which prolong the time of making a correct diagnosis, play an important role: in 78.2% - the absence of examination of the cervix in speculums, in 90% of cases – incorrect interpretation of symptoms during the first visit to the doctor was the cause of the development of late stages of cervical cancer [11].

Since the role of HPV in the development of cervical cancer has become clear, a system of primary (vaccination) and secondary (screening) prevention has been developed worldwide. Extensive data support the effectiveness of HPV vaccination in early adolescence to prevent vaccine-type HPV infections, precancerous lesions, and cervical cancer in young adults. If currently available vaccines provide life-long protection, cervical cancer rates could be reduced by 85% for those vaccinated before exposure to oncogenic HPV. Studies show that HPV vaccination reduces rates of HPV infection and HPV-related disease at each step of the carcinogenic pathway. First, vaccination before the onset of sexual activity reduces oncogenic vaccine-type HPV infections by more than 90% in vaccinated individuals; unvaccinated individuals begin to benefit from herd immunity when vaccination rates exceed 50% [23].

The aim of this study was to investigate the socio-demographic characteristics of patients with precancerous diseases of the cervix and analyze the relationship between HPV infections and cervical precancerous diseases.

Therefore, the study of the role of socio-demographic characteristics of patients infected with the human papillomavirus is of interest in order to identify socially vulnerable groups. For this purpose, we have undertaken a study of the socio-demographic characteristics of patients with precancerous diseases of the cervix. The study is being conducted within the framework of the program-targeted financing of the Ministry of Science and Education of the Republic of Kazakhstan «National Program for the Study of HPV with the Development of an Integrated Approach to Effective Diagnosis and Treatment of Precancerous Conditions» for 2024-2026.

MATERIAL AND METHODS

The study was conducted at the National Scientific Center for Motherhood and Childhood, University Medical Center Corporate Foundation (CF) in Astana, Kazakhstan.

The study included 402 women of reproductive age (18-45 years). The inclusion criteria for the participants were: absence of pregnancy at the time of the study, regular menstrual cycle, signing of informed consent to participate in the study. The exclusion criteria for the participants were: refusal to participate in the study; presence of complex concomitant chronic diseases, including hepatitis B and C, diabetes mellitus, autoimmune diseases, HIV infection and cancer; acute inflammatory processes of any localization at the time of the study; intake of probiotics and/or antibacterial therapy and/or immunosuppressive therapy within the previous 14 days; smoking; use of intrauterine

devices (IUD) and hormonal contraception; any invasive procedures and surgeries within 45 days preceding the study. After signing informed consent, patients were included in the study.

All patients were tested for HPV, sexually transmitted infections using real-time polymerase chain reaction, cervical canal samples were taken for liquid cytological examination and colposcopic examination was performed. Positive HPV samples were genotyped. The study was conducted in the laboratory Medicine Department at the Republican Diagnostic Center of the KF «University Medical Center». The reagent kit «Realbest DNA HPV HCR genotype quantitative», designed for differential detection and quantitative determination of DNA of human papillomaviruses types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 and 59 of high carcinogenic risk.

Smears for liquid cytological examination were taken using an endocervical brush; cells were collected from the surface of the vaginal part of the cervix (exocervix) and from the walls of the cervical canal (endocervix – «transformation zone» of squamous and columnar epithelium). The material was collected by scarification until «bloody dew» was obtained, so that a sample was obtained that was maximally rich in cells, which were transferred to a liquid fixation and transportation medium for analysis.

Bethesda classification categories were used to classify the obtained smear results for oncocytology: NILM – no intraepithelial lesions or malignant processes; LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesions (mild squamous cell changes that represent a low risk of cancer development), the group covers changes characteristic of HPV infection and mild dysplasia CIN – I; HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesions (pronounced squamous cell changes that represent a high risk of cancer development), the group covers moderate and severe dysplasia, CIN – II, CINIII and CIS [11]. Bethesda classification has separate categories: «Atypical squamous cells of undetermined significance» – ASC-US – cellular changes that are more significant than reactive, but quantitatively or qualitatively insufficient to establish a diagnosis of CIN. ASC-H – atypical squamous cells that do not exclude HSIL and occupy an intermediate position between ASC-US and HSIL.

Statistical processing of the study results was carried out using the standard Python program, version 3.11.12. To compare differences between groups, two statistical analyses were used: the Kruskal – Wallis test, which identifies any differences between three or more independent groups, and the Jonckheere – Terpstra (JT) test, specially designed to assess the presence of a monotonic trend in a variable when moving from one ordered category to another.

The relationship between the presence of different HPV types (designated as hpv*) and the degree of cytological changes in the cervix classified into NILM, ASC-US, LSIL and HSIL groups. Two methods were used to test for statistical differences: the chi-square test and the ordinal association test (CATT), correction for multiple comparisons was performed using the false discovery rate control method (FDR, Benjamini – Hochberg method). The chi-square test was used to assess the presence of a general statistical de-

pendence between the variables, that is, between the HPV type and the oncocytology categories. It does not take into account the ordering of the degrees of changes (from normal cytology to severe dysplasia), so it is appropriate when the fact of dependence is of interest, but not the direction of changes. The Cochran -Armitage Ordinary Association Test (CATT) was used. This test is specifically designed to detect a trend between a binary variable (e. g., presence/absence of an HPV type) and an ordinal category (in our case, the degree of cytological changes: NILM, ASC-US, LSIL, HSIL. ASC-H was not diagnosed in our study). Unlike the conventional χ^2 test, which simply checks for differences, CATT evaluates the presence of a monotonic trend – whether the frequency of detection of an HPV subtype increases with the severity of an oncocytological diagnosis. The values of the Z-statistics are interpreted as the direction and strength of the trend: a positive value indicates an increasing probability of the presence of HPV with increasing severity of cytological changes, a negative value – a decreasing one. The research team complied with all principles of scientific ethics, biomedical research ethics, and maintained high standards of intellectual honesty in their work. Each participant was assigned an identification number, and all paper data collected or used during this study, as well as laboratory reports, were stored in a cabinet in a locked office of the study staff, and all electronic data were stored on password-protected computers. Only key members of the study staff had access to any of these patient files. This study was approved by the Local Bioethics Committee of the UMC Corporate Foundation (protocol #2024/02-013, 10/05/2024).

RESULTS

According to the study results, 139 (35.1%) patients had a positive HPV test. The distribution by genotype frequency was as follows: genotype 16-45 (11.4%), type

52-26 (6.6%), type 33-21 (5.3%), type 59-18 (4.5%), type 18-17 (4.3%). Type 45-17 (4.3%), type 56-15 (3.8%), type 39-15 (3.8%), type 51-12 (3.0%), type 58-12 (3.0%), type 31-11 (2.8%), type 35-10 (2.5%). One patient can be infected with one or more genotypes.

The age of HPV-positive patients was 33.08 ± 6.62 years, which is statistically significantly younger than that of uninfected women (Table 1).

The patients were distributed by nationality as follows: 90.1% (127) of the HPV-positive women were Kazakhs, 8 (5.7%) were Russians, 1 (0.7%) were Uzbeks, 2 (1.4%) were Tatars, 1 (0.7%) were Germans, 1 (0.7%) were Georgians, and 1 (0.7%) were Macedonians. 69.4% (297) of the examined women had higher education, of which 13.7% (55) were studying for a master's degree and 1.5% (6) were studying for a doctorate. 14.7% (59) had secondary specialized education, and 0.7% (3) had incomplete secondary education. Among the HPV-infected women, 70.2% (99) had higher education, of which 15.6% (22) were studying for a master's degree. Secondary vocational education was available to 12% (17) of the surveyed women (Table 2).

Consequently, the level of education in the studied patients was quite high, both in the group of HPV-infected and in the group of uninfected women, and did not have statistically significant differences. Among HPV-infected women, every third woman was not married – 31.2%, which is 1.8 times significantly higher than the rate among uninfected patients – 18.8% ($P=0.0078^*$). Among HPV-infected women, the divorce rate was higher – 12.8% (18) (Table 3).

Of the 14 patients with severe cervical epithelial dysplasia, 13 (92.9%) were infected with HPV, including genotype 16-6 (42.9%), genotype 58-4 (28.6%), genotype 33-4 (28.6%), type 45-3 (21.4%), 31, 52 and 59 genotypes – 2 each (14.3%).

Table 1 – Age of patients infected with HPV (years)

	Statistic	HPV-negative (n=263)	HPV-positive (n=139)
Age	Mean $\pm$ SD	35.26 $\pm$ 6.16	33.08 $\pm$ 6.62
	Median [Q1 – Q3]	34.96 [31.60 – 40.00]	33.71 [27.88 – 37.46]
	Min – Max	19.93 – 45.88	19.90 – 46.03
	Shapiro – Wilk (p)	0.0003	0.0176
	Levene's p	0.3171	
	Statistic (p)	t = 3.29	p = 0.0011

Table 2 – Educational level of the examined patients

	Education	HPV-negative (n=263)	HPV-positive (n=139)
Education	Secondary specialized	42 (16.1%)	17 (12%)
	Higher	180 (69.0%)	99 (71.2%)
	Master's degree	33 (12.6%)	22 (15.6%)
	PhD Doctoral Studies	4 (1.5%)	2 (1.4%)
	Statistic (p)	Chi-square: 3.9	p = 0.5642

Table 3 – Marital status of the surveyed women

	Marital status	HPV-negative (n=263)	HPV-positive (n=139)
Marital status	Not married	49 (18.8%)	44 (31.2%)
	Married	186 (71.3%)	78 (55.3%)
	Divorced	22 (8.4%)	18 (12.8%)
	Widow	4 (1.5%)	1 (0.7%)
	Statistic (p)	Chi-square: 11.89	p = 0.0078

Table 4 – Menstrual cycle in examined patient

Index	Criterion	HPV-negative (n=263)	HPV-positive (n=139)
Menarche	Mean $\pm$ SD	13.41 $\pm$ 1.36	13.23 $\pm$ 1.24
	Median [Q1 – Q3]	13.00 [13.00 – 14.00]	13.00 [13.00 – 14.00]
	Min – Max	10.00–18.00	10.00–17.00
	Shapiro – Wilk (p)	0.0000	0.0000
	Levene's p	0.0595	
	Statistic (p)	t = 1.35	p = 0.1767
Duration of the menstrual cycle	Mean $\pm$ SD	30.33 $\pm$ 9.81	29.22 $\pm$ 4.53
	Median [Q1 – Q3]	28.00 [28.00 – 30.00]	28.00 [28.00 – 30.00]
	Min – Max	21.00 – 100.00	20.00 – 60.00
	Shapiro – Wilk (p)	0.0000	0.0000
	Levene's p	0.1284	
	Statistic (p)	t = 1.27	p = 0.2044
Regularity of the menstrual cycle	Regular	243 (93.1%)	133 (94.3%)
	Not regular	18 (6.9%)	8 (5.7%)
	Statistic (p)	Chi-square: 0.07	p = 0.7924
	Painless	259 (99.2%)	140 (99.3%)
Painful menstruation	Painful	2 (0.8%)	1 (0.7%)
	Statistic (p)	Fisher: 0.92	p = 1.0000
Volume of menstruation	Meager	7 (2.7%)	3 (2.1%)
	Moderately	253 (96.9%)	138 (97.9%)
	Abundantly	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Statistic (p)	Chi-square: 0.66	p = 0.7184

Table 5 – Gynecological diseases in examined patients

Previous history	Status	HPV-negative (n=263)	HPV-positive (n=139)	P-value
Gynecological diseases	No	179 (68.6%)	94 (66.7%)	p = 0.7789
	Yes	82 (31.4%)	47 (33.3%)	
History of cervical erosion	No	138 (52.9%)	84 (59.6%)	p = 0.2363
	Yes	123 (47.1%)	57 (40.4%)	
Manipulations on the cervix	No	200 (76.6%)	112 (79.4%)	p = 0.6042
	Yes	61 (23.4%)	29 (20.6%)	

Among 14 patients with HSIL were unmarried and divorced – 8 (57.2%), married – 6 (42.9%). Abortions were noted in 3 (21.4%) patients. Gynecological diseases were detected in 4 (28.9%), among them damage to the integrity of the cervical epithelium was found in 9 (64.3%) women. Barrier contraception was used by 6

(42.9%) patients. Manipulations on the cervix were previously performed in 11 cases (78.6%), ablative methods (cryodestruction) – 2 (14.3%), incisional methods (conization, excision) – 1 (7.1%).

The average age of menarche in the examined women was 13.33 $\pm$ 1.30 years and had no statistically significant

Table 6 – Number of sexual partners in examined women depending on HPV status

Number of sexual partners	HPV-negative (n=263)	HPV-positive (n=139)	p = 0.1079
	1.57 ± 1.79	2.16 ± 5.38	

Table 7 – Reproductive status of the examined patients

	Criterion	HPV-negative (n=263)	HPV-positive (n=139)
Pregnancy	Mean ± SD	2.36 ± 1.90	1.50 ± 1.59
	Median [Q1 – Q3]	2.00 [1.00 – 4.00]	1.00 [0.00 – 2.00]
	Min – Max	0.00–8.00	0.00 – 9.00
	Statistic (p)	U = 23414.50	p = 0.0000
Childbirth	Mean ± SD	1.73 ± 1.39	1.19 ± 1.26
	Median [Q1 – Q3]	2.00 [0.00 – 3.00]	1.00 [0.00 – 2.00]
	Min – Max	0.00 – 5.00	0.00 – 5.00
	Statistic (p)	t = 3.81	p = 0.0002
Abortions	Mean ± SD	0.35 ± 0.73	0.13 ± 0.43
	Median [Q1–Q3]	0.00 [0.00 – 0.00]	0.00 [0.00 – 0.00]
	Min – Max	0.00 – 4.00	0.00 – 3.00
	Statistic (p)	U = 20828.00	p = 0.0011
Childbirth	Spontaneous vaginal	234 (89.7%)	127 (90.1%)
	C- section	27 (10.3%)	14 (9.9%)
	Statistic (p)	Chi-square : 0.0	p = 1.0000
Abortions	No	202 (77.4%)	127 (90.1%)
	Yes	59 (22.6%)	14 (9.9%)
	Statistic (p)	Chi-square: 9.06	p = 0.0026
Ectopic pregnancy	No	252 (96.6%)	139 (98.6%)
	Yes	9 (3.4%)	2 (1.4%)
	Statistic (p)	Fisher: 0.4	p = 0.3418

Table 8 – Contraception in examined patients

Methods of contraception	HPV-negative (n=263)	HPV-positive (n=139)	p	Criterion
Barrier	77 (29.5%)	59 (41.8%)	p = 0.0171	Chi-square : 5.69
Other methods	85 (32.6%)	62 (44.0%)	p = 0.7537	Fisher : 0.69

differences between infected and uninfected patients – 13.41±1.36 and 13.23±1.24 years (p=0.1767). (Table 4). There were no statistically significant differences in the main parameters of the menstrual cycle in the examined women.

Every third woman included in the study had gynecological diseases - 32%, the rate among HPV-infected women was 33.3% and did not differ from the rate among uninfected women (p=0.7789). Among sample population 20,6% of HPV-infected women had a history of manipulations on the cervix (Table 5). All manipulations on the cervix by oncocytology are presented in Figure 1.

The study used two approaches for post hoc analysis of the association between the types of cervical manipulations and oncocytology groups. Paired χ^2 tests revealed significant differences in the distribution of intervention types between the NILM vs ASC-US (p 0.0204) and NILM vs LSIL (p = 0.0098) groups, indicating a difference in the frequencies of manipulations between these groups. The Mann – Whitney test compared the order of invasiveness of manipulations between oncocytology groups and did not reveal significant differences (all p > 0.05), confirming the absence of a linear trend.

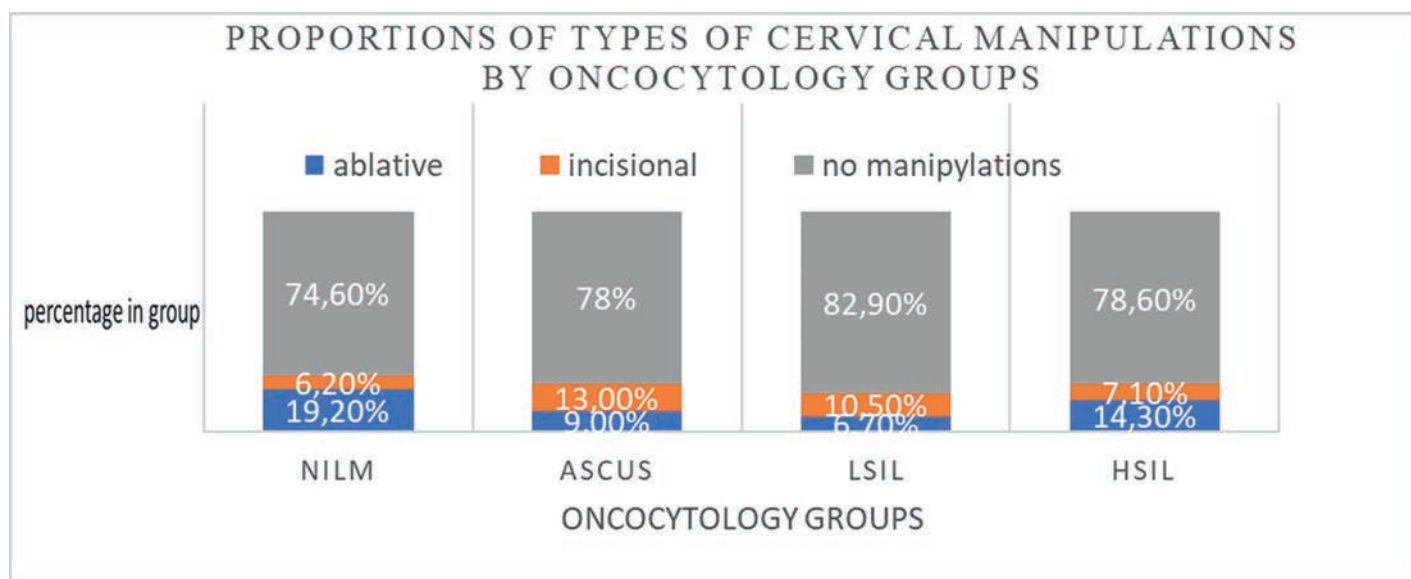


Figure 1 – Manipulations on the cervix in examined patients

Thus, the differences are nominal rather than ordinal. The absence of a directional trend between the type of cervical interventions and the degree of oncocytological changes can be explained by the composition of the sample: the study included both patients who first sought treatment, in whom the detected changes reflect the natural course of the disease, and women who had previously been treated for dysplasia. In the latter, the ablative or incisional manipulations performed could have led to a decrease in the degree of damage, which distorts the direct relationship between the intervention and the current smear result.

Among women infected with HPV, the number of sexual partners is 1.8 times significantly higher (Table 6).

Analysis of the reproductive status of the examined patients showed that the average number of pregnancies was 1.5 times lower, the number of births was 1.45 times lower in the group of HPV-infected patients, which is apparently due to the absence of marriage and a large number of divorces in this group of women. The frequency of spontaneous births and cesarean sections is the same in both groups (Table 7).

Contraception methods were used by 294 or 73.1% of women at the time of the survey. The most frequently used method of preventing unwanted pregnancy was barrier – 35.65%, while the prevalence of this method of contraception among HPV-infected women was 1.4 times significantly higher ($p=0.0171$), which is associated with the absence of a strong marital relationship. Hormonal methods of contraception were used by only 3 (2.1%) women (Table 8).

DISCUSSION

Although most HPV infections resolve spontaneously within two years [23], individual differences in immune responses to HPV and other exogenous factors may increase the risk of HPV acquisition, persistence, and rapid progression of cervical cancer [9]. Previous studies have shown that the presence of vaginal HPV infection influences the development of cervical dysplasia in subjects with ASC-US cytology [13, 21].

The average age of women in our study with a positive HPV test result was 33.08 ± 6.62 years, which is statistically lower than that of uninfected patients. According to the literature, the peak prevalence of HPV occurs at the age of 17 to 25 years, then the prevalence of infection decreases and increases again at the age of 35–44 or 45–54 years [21]. In our study, the range of examined patients with HPV positivity was from 19.90–46.03 years, i.e., coincides with the literature data.

The results show that clinical and behavioral factors such as level of sexual activity (number of sexual partners, history of previous HPV infections, cervical ectopia, history of cervical manipulation or cytological abnormalities, mechanical protection during sexual intercourse) showed a consistent association with HPV infections and/or related disease in patients. Our study confirmed the significance of these factors: 44.0% of HPV-positive patients were not married but had sexual intercourse (31.2% unmarried and 12.8% divorced). The frequency of infection in these women may be due to two factors - first, unmarried women are less likely to visit a gynecologist due to psychological factors and do not undergo timely testing for sexually transmitted infections, even in the presence of clinical symptoms, do not undergo timely screening for oncocytology, HPV and do not examine the condition of the cervix. The second factor is the number of sexual partners, changing sexual partners, which plays an important role in HPV infection. These data were confirmed in the course of our study – the number of sexual partners among unmarried women was 2 times greater than among married women.

Long-term use of oral contraceptives is a risk factor for the development of both squamous cell cervical cancer and adenocarcinoma, but to a greater extent, taking these drugs increases the likelihood of developing adenocarcinomas [3, 22]. In our study, hormonal methods of contraception were used by only 3 (2.1%) women, so it is impossible to draw conclusions. The barrier method of contraception was used by 33.8%, while the prevalence of this method of contraception among HPV-infected women was 1.2 times

higher. It is possible that HPV infection occurred before the start of using barrier methods of contraception or their use was not constant.

The study included 139 women infected with HPV, and 71.2% (99) of the examined women had higher education, which did not differ from the level of education in the uninfected group. Perhaps this is a feature of Kazakhstan, where the level of education among women is generally quite high. It is impossible to exclude the influence of such a factor as living in the capital, where the competitive environment itself is quite high and educated women are concentrated in the capital. This is also a limitation of our study. An important factor in HPV infection is the lack of time in women, high stress, busyness at work and study, limited time for examinations, visits to the doctor.

It was not possible to establish any differences by ethnicity, since the contingent of those examined was very homogeneous – 90.1% of indigenous nationality.

Cervical cancer incidence and mortality vary across regions of Kazakhstan with the highest incidence in the northern regions and the lowest in the western regions of the country [1]. There are two main preventive measures to prevent cervical cancer, including vaccination against high-risk HPV types and cervical cancer screening [5, 15, 19]. HPV vaccines contain non-infectious virus-like particles that are effective in developing immunity against the virus. Currently, six vaccines against high-risk HPV types are available worldwide, including HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52, HPV-58, HPV-6, and HPV-11 [12, 26]. Since HPV vaccines currently include only 9 high-risk genotypes, they do not protect against all causes of cervical cancer. Therefore, the role of cervical cancer screening remains important, as further highlighted by the results of our study.

Studying the prevalence of high-risk HPV genotypes remains important. Previous studies on HPV genotyping in middle- and high-income countries have shown that HPV-16 and HPV-18 are the most common in patients with cervical cancer [24]. The overall prevalence of high-risk HPV genotypes does not differ significantly between populations in developed and developing countries [25]. HPV distribution among Asian countries showed that HPV-52 was the most common, while the prevalence of HPV-16 was highest in North American and European populations [7, 10, 17]. A previous study among the population of Kazakhstan over a four-year period showed that HPV-16 was the most common, followed by HPV-52 and HPV-31 [1]. Another epidemiological analysis of HPV genotypes in the population of Kazakhstan showed that HPV was present in 44% to 56% of the female population regardless of cytology results [1], and HPV-16, HPV-18, HPV-51, and HPV-33 were the most common genotypes in our population. According to our study, HPV-16 and HPV-52 were the most common types in patients with both normal and abnormal cytology. In general, HPV genotypes 16, 52, 33, and 58 were the most common among the women we examined. Mild and severe dysplasia was observed in women infected with HPV.

However, there are several limitations that need to be acknowledged: the study included women living in Astana, which may affect the prevalence of HPV genotypes.

But on the other hand, Astana is a young and dynamically growing city, where a significant part of the population came from all regions of the country.

Despite the existing limitations, the study allowed us to identify the main demographic and social characteristics of women's HPV infection, establish the frequency of infection, the main HPV genotypes in precancerous diseases of the cervix. The results of the study emphasize the need to monitor the condition of the cervix for the timely detection and treatment of cervical lesions in order to prevent cervical cancer.

CONCLUSION

This study is important in identifying epidemiological data of high-risk HPV genotypes among women in Kazakhstan. It revealed that the most common types among women with cervical precancerous lesions in Kazakhstan are HPV-16 and HPV-52. This result is consistent with previous findings in other Asian countries and highlights the value of ongoing regional surveillance to inform effective vaccination and screening policies. The positive association observed between high-risk HPV prevalence and the severity of cervical precancerous lesions further supports the importance of HPV vaccination, particularly in terms of focusing on younger age groups prior to exposure to the virus.

The obtained results confirm that socio-demographic factors such as age and marital status, number of sexual partners have a significant impact on the risk of HPV infection. These findings emphasize the importance of preventive measures aimed at reducing the spread of HPV, including information on safe sexual behavior, vaccination and regular screening.

Authors' contributions:

T. M. Ukybassova, N. K. Kamzayeva, B. Zh. Imankulova – concept and design.

N. K. Kamzayeva, B. Zh. Imankulova, S. B. Makhambetva, M. S. Galym, Zh. N. Ibraeva, Zh. T. Tleuberdieva – collection and processing of material.

T. M. Ukybassova – editing.

B. Zh. Imankulova, Y. B. Baitas – text writing.

Conflict of interest:

No conflict of interest declared.

Funding:

This research was funded by the Scientific Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (grant No. BR24992853, titled «National Program for the Study of HPV with the Development of an Integrated Approach to Effective Diagnosis and Treatment of Precancerous Conditions»). The funding organizations did not participate in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or manuscript preparation.

REFERENCES

1. Aimagambetova G., Babi A., Issa T., Issanov A. What Factors Are Associated with Attitudes towards HPV Vaccination among Kazakhstani Women? Exploratory Analysis of Cross-Sectional Survey Data. *Vaccines*. 2022; 10 (5): 824. <https://doi.org/10.3390/vaccines10050824>

2. McBride A. A. Human malignancies associated with persistent HPV infection. *The Oncologist*. 2024; 29 (6): 457-464. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae071>
3. Asthana S., Busa V., Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer: a systematic review & meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 247: 163-175. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.02.014>
4. Sehnal B., Halaška M. J., Vlk R., Drochýtek V., Pichlík T., Hrudá M., Robová H., Rob L., Tachezy R. Human papillomavirus infection (HPV) and pregnancy. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2024; 73 (1): 37-50. <https://doi.org/10.61568/emi/11-6254/20240123/136241>
5. Bao Y. P., Li N., Smith J. S., Qiao Y. L. ACCPAB members. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2008; 18 (1): 71-79. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00959.x>
6. Gonzalez-Yebra B., Mojica-Larrea M., Alonso R., Gonzalez A. L., Romero-Morelos P., Taniguchi-Ponciano K., Ruiz-Romero J. A., López-Romero R., Salcedo M. HPV infection profile in cervical lesions. *Gac. Med. Mex.* 2022; 158 (4): 222-228. <https://doi.org/10.24875/GMM.M22000679>
7. Canfell K., Smith M., Saville M., Arbyn M. HPV screening for cervical cancer is reaching maturity. *BMJ*. 2022; 377: 1303.
8. Celewicz A., Celewicz M., Michalczyk M., Rzepka R. Perspectives in HPV secondary screening and personalized therapy based on our understanding of HPV-related carcinogenesis pathways. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 2607594. <https://doi.org/10.1155/2020/2607594>
9. de Sanjosé S., Brotons M., Pavón M. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 47: 2-13.
10. Huang R., Liu Z., Sun T., Zhu L. Cervicovaginal microbiome, high-risk HPV infection and cervical cancer: mechanisms and therapeutic potential. *Microbiol. Res.* 2024; 287: 127857. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127857>
11. Yang H., Xie Y., Guan R., Zhao Y., Lv W., Liu Y., Zhu F., Liu H., Guo X., Tang Z., Li H., Zhong Y., Zhang B., Yu H. Factors affecting HPV infection in US and Beijing females: a modeling study. *Front. Public Health.* 2022; 10: 1052210. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1052210>
12. Ntanasis-Stathopoulos I., Kyriazoglou A., Lontos M., Dimopoulos M. A., Gavriatopoulou M. Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. *J. BUON.* 2020; 25 (3): 1281-1285.
13. Kiseki H., Tsukahara Y., Tajima N., Tanaka A., Horimoto A., Hashimura N. Influence of co-infection complicated with human papillomavirus on cervical intraepithelial neoplasia development in patients with atypical squamous cells of undetermined significance. *J. Infect. Chemother.* 2017; 23 (12): 814-819. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.08.008>
14. Lugović-Mihić L., Cvitanović H., Djaković I., Kuna M., Seshenko A. The influence of psychological stress on HPV infection manifestations and carcinogenesis. *Cell Physiol. Biochem.* 2021; 55 (2): 71-88. <https://doi.org/10.33594/000000395>
15. Luo Q., Zhang H., Zeng X., Han N., Ma Z., Luo H. HPV specificity and multiple infections and association with cervical cytology in Chongqing, China: a cross-sectional study. *BMC Infect. Dis.* 2024; 24 (1): 804. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09693-3>
16. del Pino M., Vorsters A., Joura E. A., Doorbar J., Haniszewski M., Asensio Gudina I., Kodjamanova P., Velicer C., Drury R. Risk factors for human papillomavirus infection and disease: a targeted literature summary. *J. Med. Virol.* 2024; 96 (2): e29420. <https://doi.org/10.1002/jmv.29420>
17. Mortaki D., Gkegkes I. D., Psomiadou V., Blontzos N., Prodromidou A., Lefkopoulos F., Nicolaidou E. Vaginal microbiota and human papillomavirus: a systematic review. *J. Turk. Gynecol. Assoc.* 2020; 21: 193-200. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0051>
18. Okunade K. S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J. Obstet. Gynaecol.* 2020; 40 (5): 602-608. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>
19. Ren X., Hao Y., Wu B. Efficacy of prophylactic human papillomavirus vaccines on cervical cancer among the Asian population: a meta-analysis. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 1052324. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1052324>
20. Carse S., Bergant M., Schaefer G. Advances in targeting HPV infection as potential alternative preventive means. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (4): 2201. <https://doi.org/10.3390/ijms22042201>
21. Teng P., Hao M. A population-based study of age-related associations between vaginal pH and the development of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Med.* 2020; 9: 1890-1902.
22. Protasova A. E., Lyashchenko V. A. Socio-demographic and clinical-morphological features of common forms of invasive cervical cancer. *Tumors Female Reprod. Syst.* 2021; 17 (2): 93-99. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-2-93-99>
23. Eun T. J., Perkins R. B. Screening for cervical cancer. *Med. Clin. North Am.* 2020; 104 (6): 1063-1078. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.08.006>
24. Usyk M., Zolnik C. P., Castle P. E., Porras C., Herrero R., Gradissimo A., Gonzalez P., Safaeian M., Schiffman M., Burk R. D. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog.* 2020; 16: e1008376. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008376>
25. Tamarelle J., Thiébaud A., de Barbeyrac B., Bébéar C., Ravel J., Delarocque-Astagneau E. The vaginal microbiota and its association with HPV, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 25: 35-47. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.019>
26. Tao X., Austin R. M., Yu T. Risk stratification for cervical neoplasia using extended high-risk HPV genotyping in women with ASC-US cytology: A large retrospective study from China. *Cancer Cytopathol.* 2022; 130 (4): 248-258. <https://doi.org/10.1002/cncy.22536>

TRANSLITERATION

1. Aimagambetova G., Babi A., Issa T., Issanov A. What Factors Are Associated with Attitudes towards HPV Vaccination among Kazakhstani Women? Exploratory Analysis of Cross-Sectional Survey Data. *Vaccines*. 2022; 10 (5): 824. <https://doi.org/10.3390/vaccines10050824>

2. McBride A. A. Human malignancies associated with persistent HPV infection. *The Oncologist*. 2024; 29 (6): 457-464. <https://doi:10.1093/oncolo/oyae071>
3. Asthana S., Busa V., Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer: a systematic review & meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 247: 163-175. <https://doi:10.1016/j.ejogrb.2020.02.014>
4. Sehnal B., Halaška M. J., Vlk R., Drochýtek V., Pichlík T., Hruša M., Robová H., Rob L., Tachezy R. Human papillomavirus infection (HPV) and pregnancy. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2024; 73 (1): 37-50. <https://doi:10.61568/emi/11-6254/20240123/136241>
5. Bao Y. P., Li N., Smith J. S., Qiao Y. L. ACCPAB members. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2008; 18 (1): 71-79. <https://doi:10.1111/j.1525-1438.2007.00959.x>
6. Gonzalez-Yebra B., Mojica-Larrea M., Alonso R., Gonzalez A. L., Romero-Morelos P., Taniguchi-Ponciano K., Ruiz-Romero J. A., López-Romero R., Salcedo M. HPV infection profile in cervical lesions. *Gac. Med. Mex.* 2022; 158 (4): 222-228. <https://doi:10.24875/GMM.M22000679>
7. Canfell K., Smith M., Saville M., Arbyn M. HPV screening for cervical cancer is reaching maturity. *BMJ*. 2022; 377: 1303.
8. Celewicz A., Celewicz M., Michalczyk M., Rzepka R. Perspectives in HPV secondary screening and personalized therapy based on our understanding of HPV-related carcinogenesis pathways. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 2607594. <https://doi:10.1155/2020/2607594>
9. de Sanjosé S., Brotons M., Pavón M. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 47: 2-13.
10. Huang R., Liu Z., Sun T., Zhu L. Cervicovaginal microbiome, high-risk HPV infection and cervical cancer: mechanisms and therapeutic potential. *Microbiol. Res.* 2024; 287: 127857. <https://doi:10.1016/j.micres.2024.127857>
11. Yang H., Xie Y., Guan R., Zhao Y., Lv W., Liu Y., Zhu F., Liu H., Guo X., Tang Z., Li H., Zhong Y., Zhang B., Yu H. Factors affecting HPV infection in US and Beijing females: a modeling study. *Front. Public Health.* 2022; 10: 1052210. <https://doi:10.3389/fpubh.2022.1052210>
12. Ntanasis-Stathopoulos I., Kyriazoglou A., Lontos M., Dimopoulos M. A., Gavriatopoulou M. Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. *J. BUON.* 2020; 25 (3): 1281-1285.
13. Kiseki H., Tsukahara Y., Tajima N., Tanaka A., Horimoto A., Hashimura N. Influence of co-infection complicated with human papillomavirus on cervical intraepithelial neoplasia development in patients with atypical squamous cells of undetermined significance. *J. Infect. Chemother.* 2017; 23 (12): 814-819. <https://doi:10.1016/j.jiac.2017.08.008>
14. Lugović-Mihic L., Cvitanović H., Djaković I., Kuna M., Seshenko A. The influence of psychological stress on HPV infection manifestations and carcinogenesis. *Cell Physiol. Biochem.* 2021; 55 (2): 71-88. <https://doi:10.33594/000000395>
15. Luo Q., Zhang H., Zeng X., Han N., Ma Z., Luo H. HPV specificity and multiple infections and association with cervical cytology in Chongqing, China: a cross-sectional study. *BMC Infect. Dis.* 2024; 24 (1): 804. <https://doi:10.1186/s12879-024-09693-3>
16. del Pino M., Vorsters A., Joura E. A., Doorbar J., Haniszewski M., Asensio Gudina I., Kodjamanova P., Velicer C., Drury R. Risk factors for human papillomavirus infection and disease: a targeted literature summary. *J. Med. Virol.* 2024; 96 (2): e29420. <https://doi:10.1002/jmv.29420>
17. Mortaki D., Gkegkes I. D., Psomiadou V., Blontzos N., Prodromidou A., Lefkopoulos, F., Nicolaidou E. Vaginal microbiota and human papillomavirus: a systematic review. *J. Turk. Gynecol. Assoc.* 2020; 21: 193-200. <https://doi:10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0051>
18. Okunade K. S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J. Obstet. Gynaecol.* 2020; 40 (5): 602-608. <https://doi:10.1080/01443615.2019.1634030>
19. Ren X., Hao Y., Wu B. Efficacy of prophylactic human papillomavirus vaccines on cervical cancer among the Asian population: a meta-analysis. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 1052324. <https://doi:10.3389/fmicb.2022.1052324>
20. Carse S., Bergant M., Schaefer G. Advances in targeting HPV infection as potential alternative preventive means. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (4): 2201. <https://doi:10.3390/ijms22042201>
21. Teng P., Hao M. A population-based study of age-related associations between vaginal pH and the development of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Med.* 2020; 9: 1890-1902.
22. Protasova A. E., Lyashchenko V. A. Socio-demographic and clinical-morphological features of common forms of invasive cervical cancer. *Tumors Female Reprod. Syst.* 2021; 17 (2): 93-99. <https://doi:10.17650/1994-4098-2021-17-2-93-99>
23. Eun T. J., Perkins R. B. Screening for cervical cancer. *Med. Clin. North Am.* 2020; 104 (6): 1063-1078. <https://doi:10.1016/j.mcna.2020.08.006>
24. Usyk M., Zolnik C. P., Castle P. E., Porras C., Herrero R., Gradissimo A., Gonzalez P., Safaeian M., Schiffman M., Burk R. D. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog.* 2020; 16: e1008376. <https://doi:10.1371/journal.ppat.1008376>
25. Tamarelle J., Thiébaud A., de Barbeyrac B., Bébéar C., Ravel J., Delarocque-Astagneau E. The vaginal microbiota and its association with HPV, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 25: 35-47. <https://doi:10.1016/j.cmi.2018.04.019>
26. Tao X., Austin R. M., Yu T. Risk stratification for cervical neoplasia using extended high-risk HPV genotyping in women with ASC-US cytology: A large retrospective study from China. *Cancer Cytopathol.* 2022; 130 (4): 248-258. <https://doi:10.1002/cncy.22536>

Received 05.06.2025

Accepted 12.07.2025

Published online 30.09.2025

Б. Ж. Иманкулова¹, Н. К. Камзаева¹, М. С. Галым¹, С. Б. Махамбетова¹, Ж. Н. Ибраева³, Ж. Т. Тлеубердиева¹,
Я. Б. Байтас², Т. М. Укыбасова¹

РОЛЬ СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ИНФИЦИРОВАНИИ ВПЧ

¹Клинический и академический отдел женского здоровья, Центр матери и ребенка, Корпоративный фонд «University Medical Center» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр-т Туран, 32; e-mail: portalnncmd@gmail.com)

²Школа медицины, Назарбаев Университет (020000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Керей и Жанибека ханов, 5; e-mail: nusom@nu.edu.kz)

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

***Балкенже Жаркемовна Иманкулова** – Клинический и академический отдел женского здоровья, Центр матери и ребенка, Корпоративный фонд «University Medical Center»; 010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр-т Туран, 32; e-mail: imanbalken@mail.ru

Цель. Инфекции, вызываемые высоко онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ), могут персистировать в организме человека, что увеличивает риск развития тяжелых поражений шейки матки с последующим их прогрессированием до инвазивного рака шейки матки. Целью данного исследования было изучение социально-демографических особенностей у пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки и анализ связи между ВПЧ-инфекциями и предраком шейки матки.

Материалы и методы. Собраны данные 402 женщин, включенных в научный проект «Национальная программа изучения ВПЧ с разработкой интегрированного подхода к эффективной диагностике и лечению предраковых состояний» на 2024 – 2026 гг. Исследование проводится в рамках программно-целевого финансирования Министерства науки и образования Республики Казахстан.

Результаты и обсуждение. Средний возраст женщин с положительным результатом теста на ВПЧ составил 33.08±6.62 г. Среди инфицированных ВПЧ каждая третья не состояла в браке (31,2%), показатель разводов составил 12.8%. Барьерный метод контрацепции использовали 33,83% участниц. Но несмотря на использование барьерного метода контрацепции пациентки были инфицированы ВПЧ. Наиболее распространенными типами у пациентов как с нормальной, так и с аномальной цитологией были ВПЧ-16 и ВПЧ-52. Дисплазия легкой и тяжелой степени наиболее часто отмечалась в типах ВПЧ-16, ВПЧ-33, ВПЧ-52, ВПЧ -58.

Выводы. Социально-демографические факторы, такие как возраст и семейное положение, оказывают значительное влияние на риск заражения ВПЧ. Молодые женщины и незамужние женщины, женщины, занятые на работе целый день, имеют более высокий уровень инфицирования.

Ключевые слова: вирус папилломы человека; онкоцитология; предраковые заболевания шейки матки; социально-демографические факторы; предраковые заболевания шейки матки; репродуктивный возраст

Б. Ж. Иманқұлова^{1*}, Н. Қ. Қамзаева¹, М. С. Ғалым¹, С. Б. Махамбетова¹, Ж. Н. Ибраева³, Ж. Т. Тілеубердиева¹,
Я. Б. Байтас², Т. М. Ұқібасова¹

АДАМ ПАПИЛЛОМАСЫ ВИРУСЫНЫҢ ИНФЕКЦИЯСЫНДАҒЫ ӘЛЕУМЕТТІК-ДЕМОГРАФИЯЛЫҚ ФАКТОРЛАРДЫҢ РӨЛІ

¹Әйелдер денсаулығының клиникалық және академиялық бөлімі, Ана мен бала орталығы, «University Medical Center» корпоративтік қоры (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Тұран даңғылы, 32; e-mail: portalnncmd@gmail.com)

²Назарбаев Университетінің Медицина мектебі (020000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Керей және Жәнібек хан к-сі, 5; e-mail: nusom@nu.edu.kz)

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

***Балкенже Жаркемовна Иманқұлова** – Әйелдер денсаулығының клиникалық және академиялық бөлімі, Ана мен бала орталығы, «University Medical Center» корпоративтік қоры; 010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Тұран даңғылы, 32; e-mail: imanbalken@mail.ru

Зерттеудің мақсаты. Жоғары онкогенді адам папилломасы вирусының (АПВ) түрлерінен туындаған инфекциялар адам ағзасында сақталуы мүмкін, бұл жатыр мойнының ауыр зақымдануының даму қаупін арттырады, олардың кейіннен жатыр мойны обырының инвазивтік асқынуына әкеледі.

Материалдар мен әдістер. Жатыр мойны обыры және АПВ инфекциясы туралы деректер 2024 – 2026 жылдарға арналған «Обыр алды жағдайларды тиімді диагностикалау мен емдеуге кешенді тәсілді әзірлеу арқылы АПВ зерттеу ұлттық бағдарламасы» ғылыми жобасына енгізілген 402 әйелден жиналды. Зерттеу Қазақстан Республикасы Ғылым және білім министрлігінің бағдарламалық-нысаналы қаржыландыру аясында жүргізілуде.

Нәтижелер және талқылау. АПВ сынамасының оң нәтижесі бар біздің зерттеудегі әйелдердің орташа жасы $33,08 \pm 6,62$ жасты құрады. АПВ жұқтырған әйелдердің ішінде әрбір үшінші әйел некеде тұрмаған – 31,2%, ажырасу 12,8% құрады. Барьердық контрацепция әдісі 33,8%-ға белгіленді. Бірақ контрацепцияның тосқауыл әдісін қолданғанына қарамастан, науқастар АПВ жұқтырған. АПВ-16 және АПВ-52 қалыпты және қалыпты емес цитологиясы бар науқастарда ең көп таралған түрлері болды. Жеңіл және ауыр дисплазия көбінесе АПВ-16, АПВ-33, АПВ-52, АПВ-58 түрлерінде байқалады.

Қорытындылар. Жасы және отбасылық жағдайы сияқты әлеуметтік-демографиялық факторлар АПВ жұқтыру қаупіне айтарлықтай әсер етеді. Жас әйелдерде, тұрмыс құрмаған әйелдерде және күні бойы жұмыс істейтін әйелдерде жұқтыру деңгейі жоғары.

Кілт сөздер: адам папилломавирусы; онкоцитология; әлеуметтік-демографиялық факторлар; жатыр мойнының ісік алды аурулары; репродуктивті жас

А. Н. Сейтекова^{1*}, В. Б. Молотов-Лучанский¹, А. Ногальский², М. Е. Косыбаева¹, О. А. Вистерничан¹

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ И НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

¹НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Люблинский медицинский университет (000288716, Польша, г. Люблин, ул. Рацлавицкие, 1; e-mail: rzecznik.prasowy@umlub.pl)

***Айжан Нурлановна Сейтекова** – Кафедра семейной медицины, НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: SeytekovaA@kgmu.kz

Цель. Оценка динамики толщины эпикардиального жира у пациентов с избыточной массой тела после аортокоронарного шунтирования в сравнении с динамикой данного показателя у лиц с нормальной массой тела, перенесших аортокоронарное шунтирование.

Материалы и методы. Когортное исследование охватило 91 пациента. Пациентов разделили на 2 группы. В 1 группу были включены пациенты с избыточной массой тела после аортокоронарного шунтирования (n=48); во 2 группу – пациенты с нормальной массой тела, также перенесшие аортокоронарное шунтирование (n=43). Пациенты были обследованы в 1 сут после восстановления кровотока и затем на 1, 2 и 3 этапах реабилитации. Проведено клиническое исследование, общий осмотр с антропометрией, измерение артериального давления, определение индекса массы тела. В числе инструментальных методов исследования использовалась трансторакальная эхокардиография. Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 12.

Результаты и обсуждение. У пациентов 1 группы на разных этапах средняя толщина эпикардиального жира в 1 сут. после реваскуляризации миокарда составила $4,14 \pm 1,63$ и на 1 этапе реабилитации уменьшилась до $4,11 \pm 1,37$, на 2 этапе – до $3,69 \pm 0,66$, но на 3 этапе реабилитации увеличилась до $4,54 \pm 1,28$.

Выводы. У пациентов с избыточной массой тела, которым проводилось аортокоронарное шунтирование в послеоперационный период толщина эпикардиального жира была в 2 раза выше по сравнению с толщиной эпикардиального жира у пациентов, также перенесших аортокоронарное шунтирование, но имеющих нормальную массу тела.

У пациентов с избыточной массой тела после аортокоронарного шунтирования толщина эпикардиального жира была статистически значимо выше к 3 этапу кардиореабилитации по сравнению этим показателем у них же до начала реабилитационных мероприятий и достоверно выше по сравнению с толщиной эпикардиального жира пациентов с нормальной массой тела, перенесших аортокоронарное шунтирование.

Повышение показателя толщины эпикардиального жира в сочетании с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка может рассматриваться как предиктор недостаточной эффективности кардиореабилитационных мероприятий и дестабилизации метаболизма липидов в эпикарде пациентов с избыточной массой тела, перенесших аортокоронарное шунтирование.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование; избыточная масса тела; толщина эпикардиального жира; эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания и избыточная масса тела напрямую связаны. В XIX веке основной причиной сердечно-сосудистых событий считалась жировая дистрофия сердца [1]. Существует мнение, что ожирение является хроническим заболеванием с высоким риском развития кардиометаболических осложнений и сопутствующих заболеваний [2]. Значительные негативные последствия ожирения могут быть связаны не только с увеличением массы тела, но и ростом жировой ткани, которая окружает внутренние органы, так называемым висцеральным ожи-

рением [3]. Избыток висцеральной жировой ткани является важным предиктором кардио-метаболических заболеваний и несет более высокий риск, чем общее ожирение. Эпикардиальный жир (ЭЖ) – особая форма висцерального жира, который откладывается вокруг сердца – считается важным предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), реализуемым за счет выработки и высвобождения адипоцитокинов [4]. К середине XX века роль эпикардиального жира в развитии ССЗ стала менее обсуждаемой, и на первый план была выдвинута новая концепция – теория ишемии.

Интерес ученых к теме ЭЖ возрос в последние годы в связи с широкой распространенностью у населения избыточного веса. Актуальность проводимых исследований объясняется тем, что эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) анатомически близко расположена к коронарным артериям [5].

Жировая ткань эпикарда может быть условно подразделена на внутри- и внеперикардальную, расположенную между миокардом и висцеральным перикардом, в большей степени вокруг субэпикардиальных коронарных сосудов [6, 7]. ЭЖТ составляет около 20% от общей массы сердца, большая часть жировой ткани откладывается в атриовентрикулярных и межжелудочковых бороздах, именно там, где расположены коронарные артерии [8]. ЭЖТ имеет тесную топографическую связь с миокардом и общее с ним кровоснабжение [9].

ЭЖТ необходима для обеспечения адекватной сердечной деятельности, выполняя несколько функций, основными из которых являются энергетическое обеспечение (источник энергии в условиях ишемии), механическая защита сердца, поглощение свободных жирных кислот, участие в фиброзе и апоптозе кардиомиоцитов.

В то же время ЭЖТ играет роль неблагоприятного фактора, способствующего развитию атеросклеротических изменений в коронарных артериях благодаря своей вазо- и паракринной активности и анатомической близости к основным эпикардиальным коронарным артериям [10]. Также значительное увеличение толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) ведет к увеличению массы обоих желудочков, тем самым повышая нагрузку на сердце и способствуя гипертрофии левых отделов сердца [11].

ЭЖ можно относительно легко оценить с помощью различных методов визуализации: эхокардиографии (ЭхоКГ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ). В настоящее время все большее значение придается оценке ТЭЖ с помощью метода трансторакальной эхокардиографии как не имеющего риска радиационной нагрузки.

Цель работы – оценка динамики изменения толщины эпикардиального жира у пациентов с избыточной массой тела после аортокоронарного шунтирования на этапах реабилитации в сравнении с данным показателем у пациентов с нормальной массой тела, перенесших аортокоронарное шунтирование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В когортном исследовании приняли участие 91 пациент, в том числе пациенты, госпитализированные в Карагандинский кардиохирургический центр (г. Караганда, Республика Казахстан), и пациенты кардиореабилитационного центра «Тулпар» (г. Караганда, Республика Казахстан), которые проходили лечение с февраля по сентябрь 2021 г. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты с избыточной массой тела после аортокоронарного шунтирования (АКШ) (n=48); 2 группа – пациенты с нормальной массой тела после АКШ (n=43). До начала исследования от всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения явились пациенты с нормальной и избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 29,9 кг/м²) после АКШ. Критерии исключения были острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс III–IV, острые нарушения мозгового кровообращения, сахарный диабет в состоянии декомпенсации; ожирение I – III степени.

После АКШ пациенты находились на стационарном лечении, а после выписки проходили программу кардиореабилитации.

Кардиореабилитационная программа состояла из трех этапов. Согласно приказам №116 и 65 Министерства здравоохранения Республики Казахстан, 1 этап длился от 1 до 3 мес., 2 этап – от 3 до 6 мес., 3 этап – более 6 мес. с момента восстановления кровотока миокарда.

Пациенты были обследованы в 1 сут. после АКШ в Карагандинском кардиохирургическом центре, затем на 1, 2 и 3 этапах кардиореабилитации – в центре «Тулпар». Проводилось клиническое обследование, которое включало в себя изучение жалоб пациентов, общий осмотр с антропометрией, измерение артериального давления (АД), определение ИМТ (ВОЗ, 2017). Из инструментальных методов исследования были использованы электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях и трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ).

Для оценки ТЭЖ трансторакальную эхокардиографию проводили аппаратом «VIVID-8» GE в двухмерном режиме с помощью секторного датчика, имеющего частоту 2,5 МГц. Применялись стандартные методики в М-режиме, 2D, с применением импульсной и цветовой доплерографии. Пациенту придавали положение лежа на левом боку. Использовались проекции по длинной и короткой осям на различных уровнях: митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки сердца, в апикальной позиции, в проекциях двух- и четырехкамерных изображений. Ударный объем (SV) рассчитывали по площади поперечного сечения кольца аорты, умноженной на интеграл скорости движения аорты по времени. Сердечный выброс (CO) рассчитывали путем умножения SV на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Фракцию выброса (EF) определяли с использованием формулы биплана Симпсона, а фракционное укорочение (FS) рассчитывали с использованием внутренних размеров левого желудочка (ЛЖ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE) с использованием формулы:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6 \text{ (гр)}$$

которая основана на линейных измерениях и модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида вращения. Гипертрофию ЛЖ определяли с использованием расчета индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ): масса миокарда левого желудочка, деленная на площадь поверхности тела (ППТ). Объем левого предсердия (ЛП) и массу ми-

окарда левого желудочка индексировали к ППТ, в соответствии с рекомендациями ASE/EACVI [12]. Диастолическую функцию оценивали в импульсном доплеровском режиме из апикального окна. Измеряли раннюю диастолическую (Е), позднюю предсердную (А) пиковые скорости, соотношение Е/А и время замедления волны Е (мс).

ТЭЖ измеряли на свободной стенке правого желудочка, по средней линии ультразвукового луча, перпендикулярно кольцу аорты, из парастернальной проекции по длинной оси, в конечной диастоле, в течение 3 сердечных циклов при 2-мерной эхокардиографии.

Статистический анализ данных был осуществлен с помощью программного обеспечения STATISTICA 12. Проверку параметров на нормальность распределения проводили по критериям Шапиро – Уилка. Так как большинство количественных переменных в исследовании имело распределение, отличное от нормального, все данные представлялись в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнения непрерывных величин был использован непараметрический критерий Краскела – Уоллиса, для попарного сравнения между этапами реабилитации был использован тест Манна – Уитни. При сравнении групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было одобрено Комитетом по биоэтике Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды», протокол 16 от 15.03.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов исследуемой выборки по возрасту, полу и по антропометрическим данным представлена в табл. 1. Как видно из приведенных данных, мужчин (63 (77.7%)) в исследовании приняло участие в 2,25 раза больше, чем женщин (28 (22.3%)). Возрастные параметры обследованных укладывались в диапазон 52-64 г. Среднее значение возраста составило 58.5 ± 6 г. Избыточная масса тела в 1 группе характеризовалась соответствующим индексом, который балансировал около нижнего порога ожирения или верхней границы избыточной массы тела ($28,3 \pm 2,3$). Пациенты 2 группы устойчиво сохраняли массу тела в пределах нормальных значений, соответственно, ИМТ составил $23,1 \pm 1,7$. ППТ у пациентов 1 группы составила $2,4 \pm 0,18$ м², 2 группы – $1,7 \pm 0,11$ м². Соответственно достоверно отличались показатели ППТ у пациентов обследуемых групп.

Принимая во внимание эхокардиографические данные (табл. 2), следует отметить, что у пациентов 1 группы по сравнению со 2 наблюдалось статистически значимое повышение ТЭЖ ($p = 0,015$) и ИММЛЖ – $108,25 \pm 20,0$ и $92,05 \pm 16,3$ соответственно, при $p = 0,0001$. Однако при сравнении систолической функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и сердечного индекса (СИ) статистически значимых различий между исследуемыми группами не было обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица 1 – Антропометрические данные пациентов ($M \pm SD$)

Показатель	Статистика (n=91)	p-value*
Возраст, г.	58.5 ± 6	0.3470
Пол		
Мужчины	63 (77.7%)	0.5981
Женщины	28 (22.3%)	
ИМТ		
1 группа	$28,3 \pm 2,3$	0.0001*
2 группа	$23,1 \pm 1,7$	
ППТ		
1 группа	$2,4 \pm 0,18$ м ²	0.0001*
2 группа	$1,7 \pm 0,11$ м ²	

Таблица 2 – Сравнительный анализ эхокардиографических данных исследуемых групп ($M \pm SD$)

Показатель	1 группа (n=48)		2 группа (n=43)		p-value*
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	
ИММЛЖ, г	108,25	20,0	92,05	16,3	0,0001*
ФВ ЛЖ, %	47,1	8,1	49,9	5,3	0,0918
СИ, л/мин, м ²	2,9	0,7	2,8	0,7	0,4161
ТЭЖ, мм	4,1	1,4	2,0	0,7	0,0150*

M – среднее значение, *SD* – стандартное отклонение

Таблица 3 – Сравнительный анализ эхокардиографических данных исследуемых групп на разных этапах реабилитации ($M \pm SD$)

Показатель	1 группа (n=48)				2 группа (n=43)			
	0 (n=13)	1 (n=12)	2 (n=12)	3 (n=11)	0 (n=11)	1 (n=10)	2 (n=11)	3 (n=11)
	<i>M(SD)</i>	<i>M(SD)</i>	<i>M(SD)</i>	<i>M(SD)</i>	<i>M(SD)</i>	<i>M(SD)</i>	<i>M(SD)</i>	<i>M(SD)</i>
ИММЛЖ (г)	110.52 (14.61)	108.78 (25.06)	104.67 (13.62)	109.1 (11.24)	94.5 (11.24)	98.73 (15.30)	91.75 (15.54)	83.25 (10.66)
ФВ, %	48.0 (8.38)	46.62 (8.73)	49.08 (4.69)	50.02 (5.60)	48.0 (3.42)	48.0 (5.35)	51.25 (7.76)	52.58 (4.03)
СИ, л/мин, м ²	2.41 (0.58)	3.12 (1.07)	3.01 (0.46)	3.09 (0.69)	2.51 (0.62)	3.02 (0.84)	2.95 (0.39)	3.14 (0.55)
ТЭЖ, мм	4.14* (1.63)	4.11* (1.37)	3.69* (0.66)	4.54* (1.28)	2.1 (0.33)	2.0 (0.83)	2.08 (0.41)	1.91 (0.63)

M (SD) – среднее (стандартное отклонение); * $p < 0.05$

Согласно полученным данным (табл. 3), в 1 группе ТЭЖ в 1 сут. после АКШ составила $4,14 \pm 1,63$, на 1 и 2 этапах реабилитации снижалась до $4,11 \pm 1,37$ и $3,69 \pm 0,66$ соответственно, тогда как на 3 этапе реабилитации увеличилась до $4,54 \pm 1,28$. Статистически значимое различие ($p < 0,05$) значений данного показателя отмечалось между 3 и 1 этапами. Также выявлены статистически значимые различия на этапах реабилитации между группами ($p = 0,0001$). При этом данный показатель во 2 группе прогрессивно снижался на этапах реабилитации, со статистически значимым различием ($p = 0,0001$).

У пациентов 1 группы ИММЛЖ был выше нормы в начале исследования. Хотя этот показатель не продемонстрировал у пациентов 1 группы статистически значимого отличия между этапами реабилитации ($p = 0,095$), но необходимо отметить тенденцию к его повышению от 1 этапа к 3. Фактически через 6 мес. после аортокоронарного шунтирования ИММЛЖ у пациентов с избыточной массой тела возвращался к исходному. У пациентов 2 группы ИММЛЖ статистически значимо отличался на этапах реабилитации ($p = 0,0001$) с явной тенденцией к снижению.

Показатели ФВ ЛЖ, СИ в обеих группах с пролонгацией реабилитации постепенно повышались по сравнению с первоначальными данными. Однако у пациентов 1 группы данные показатели (ФВ ЛЖ, СИ) статистически незначительно отличались на этапах реабилитации ($p = 0,433$; $p = 0,167$). Во 2 группе, напротив, эти показатели демонстрировали статистически значимые отличия: СИ ($p = 0,011$) и ФВ ЛЖ ($p = 0,006$). Таким образом, были зарегистрированы существенные отличия реабилитационной динамики показателей ТЭЖ, ИММЛЖ, ФВЛЖ и СИ в 1 и 2 группах.

Согласно полученным данным, ТЭЖ изначально была больше в 1 группе пациентов по сравнению со 2 группой (статистически значимое отличие; $p < 0,05$). Более того, было выявлено, что у лиц с избыточной массой тела, находящихся в процессе реабилитации после АКШ, к 3 этапу этот показатель достоверно, или статисти-

чески значимо, вырос. Эта отрицательная динамика продемонстрировала отсутствие корректирующего влияния реабилитационных мероприятий в отношении липидного метаболизма клеток эпикарда в первой группе пациентов, что позволило сделать вывод о прогрессирующем отложении жира в эпикарде пациентов с избыточной массой тела.

Ряд исследователей считают, что избыточный вес может стать причиной развития нежелательных явлений после реваскуляризации миокарда и самостоятельным предиктором повышенной смертности у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование [13]. По данным литературы, описана взаимосвязь ТЭЖ и ССЗ [14, 15, 16, 17, 18]. По данным F. Natale, выявлена тесная связь между ТЭЖ и признаками ИБС ($r = 0,3$) [16]. ТЭЖ менее 7 мм предрасполагает к развитию субклинического атеросклероза, более 7 мм – к развитию ИБС [16]. По данным D. Corradi, ТЭЖ коррелирует с ИМЛЖ, размером предсердий и диастолической функцией. ТЭЖ достоверно выше при гипертрофии миокарда ЛЖ [19]. То есть, результаты проведенного исследования соотносятся с данными других исследователей.

Избыток ЭЖ откладывается по ходу коронарных артерий, которые становятся закованными в своеобразный жировой «футляр». Адипокины и провоспалительные цитокины из ЭЖ в таком случае могут напрямую секретироваться в коронарные артерии. Это, в свою очередь, способствует развитию системного воспаления и атеросклероза [20].

Несмотря на то, что у наших пациентов с избыточной массой тела показатели ФВ ЛЖ и СИ повышались на фоне пролонгации реабилитационной программы, статистически значимых отличий в этих показателях от этапа к этапу кардиореабилитации не наблюдалось, в отличие от пациентов с нормальной массой тела. То есть эффективность кардиореабилитации для пациентов с избыточной массой тела, исходя из приведенных показателей, прогностически может оказаться более низкой по сравнению с пациентами, имеющими нор-

мальную массу тела. Нарастающее отложение эпикардального жира у пациентов 1 группы свидетельствовало о неблагоприятной динамике метаболизма липидов у лиц с избыточной массой тела после АКШ.

В связи с этим необходимо отметить, что повышение ИММЛЖ у пациентов с избыточной массой тела, перенесших АКШ, на 3 этапе реабилитации в сочетании с отрицательной динамикой показателя ТЭЖ, может рассматриваться как предиктор развития неблагоприятных условий для процессов восстановления в миокарде. Очевидно, это следует учитывать при составлении индивидуальных программ реабилитации для данных больных.

Следовательно, оценка ТЭЖ может быть рекомендована как доступный и информативный способ прогнозирования активации патологического процесса у пациентов с избыточной массой тела после АКШ и обоснования персонализированной программы реабилитации для пациентов с избыточной массой тела и высоким ИММЛЖ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с избыточной массой тела, которым проводилось АКШ, в послеоперационный период ТЭЖ была в 2 раза выше по сравнению с ТЭЖ у пациентов, также перенесших АКШ, но имеющих нормальную массу тела.

2. У пациентов после АКШ с избыточной массой тела ТЭЖ была статистически значимо выше к 3 этапу кардиореабилитации по сравнению этим показателем у них же до начала реабилитационных мероприятий и достоверно выше по сравнению с ТЭЖ пациентов с нормальной массой тела, перенесших АКШ.

3. Повышение показателя ТЭЖ в сочетании с увеличением ИММЛЖ может рассматриваться как предиктор недостаточной эффективности кардиореабилитационных мероприятий и дестабилизации метаболизма липидов в эпикарде пациентов с ИМТ, перенесших АКШ.

Вклад авторов:

А. Н. Сейтекова – сбор и анализ материала, обработка статистических данных, написание текста.

В. Б. Молотов-Лучанский, А. Ногальский – концепция и дизайн исследования.

М. Е. Косыбаева, О. А. Вистерничан – редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bedford E. The story of fatty heart. A disease of Victorian times. *Br. Heart. J.* 1972; 34 (1): 23-28. <https://doi.org/10.1136/hrt.34.1.23>
2. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Рос. кардиол. журн.* 2016; 23 (4): 7-13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-7-13>
3. Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Колбасников С.В., Нилова О.В. Эпикардальное ожирение

и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо. *Ожирение и метаболизм.* 2020; 17 (3): 316-325. <https://doi.org/10.14341/omet12614>

4. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Акбашева О.Е. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (4): 254-263. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-254-263>

5. Iacobellis G., Ribaudo M.C., Assael F. Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Is Related to Anthropometric and Clinical Parameters of Metabolic Syndrome: A New Indicator of Cardiovascular Risk. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003; 88 (11): 5163-5168. <https://doi.org/10.1210/jc.2003030698>

6. Meenakshi K., Rajendran M., Srikumar S., Chidambaram S. Epicardial fat thickness: A surrogate marker of coronary artery disease - Assessment by echocardiography. *Indian Heart J.* 2016; 68 (3): 336-341. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.08.005>

7. Chang T.Y., Hsu C.Y., Chiu C.C., Chou R.H., Huang H.L., Huang C.C., Leu H.B., Huang P.H., Chen J.W., Lin S.J. Association between echocardiographic epicardial fat thickness and circulating endothelial progenitor cell level in patients with stable angina pectoris. *Clin. Cardiol.* 2017; 40 (9): 697-703. <https://doi.org/10.1002/clc.22717>

8. Faghihi S., Vashegani-Farahani A., Parsaee M., Saedi S., Ghadrdoost B. Association Between Epicardial Fat Thickness and Premature Coronary Artery Disease: A Case Control Study. *Res. Cardiovasc. Med.* 2015; 4 (2): e.25679. [https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.4\(2\)2015.25679](https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.4(2)2015.25679)

9. Yi W., Sun Y., Yuan Y. C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein-3, a Newly Identified Adipokine, Is a Novel Antiapoptotic, Proangiogenic, and Cardioprotective Molecule in the Ischemic Mouse Heart. *Circulation.* 2012; 125 (25): 3159-3169. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.099937>

10. Cikman A., Gulhan B., Aydin M., Ceylan M.R., Parlak M., Karakecili F., Karagoz A. In vitro Activity of Colistin in Combination with Tigecycline against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *Int. J. Med. Sci.* 2015; 12 (9): 695-700. <https://doi.org/10.7150/ijms.11988>

11. Iacobellis G., Ribaudo M.C., Zappaterreno A. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (8): 1084-1087.

12. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2015; 28 (1): 1-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>

13. Morkedal B., Vatten L.J., Romundstad P.R., Lars L.E., Janszky I. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), Norway. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (11): 1071-1078. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.035>

14. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Чернова Е.М. Эпикардальный жир и неалкогольная жировая болезнь печени. *Рос. Мед. Вести.* 2013; 18 (2): 47-56.

15. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. *Патент на изобретение в РФ № 2553943. «Способ диагностики инсулинорезистентности» от 27.05.2014* // <https://www.fndpatent.ru/patent/255/2553943.html>

16. Natale F., Tedesco M.A., Mocerino R. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *J. Echocardiogr.* 2009; 10 (4): 549-555. <https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jep002>

17. Corradi D., Maestri R., Callegari S. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc. Pathol.* 2004; 13 (6): 313-316. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2004.08.005>

18. Lombardi R., Tonella T., Massari F. T-12 Echocardiographic epicardial fat thickness in non-alcoholic fatty liver disease: A possible marker of metabolic syndrome and early vascular damage. *Dig. Liver Dis.* 2011; 43 (2): 80-81. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(11\)60048-0](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(11)60048-0)

19. Corradi D., Maestri R., Callegari S. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc. Pathol.* 2004; 13 (6): 313-316. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2004.08.005>

20. Silaghi A., Achard V., Paulmyer-Lacroix O. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2007; 293 (5): 1443-E1450. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00273.2007>

TRANSLITERATION

1. Bedford E. The story of fatty heart. A disease of Victorian times. *Br. Heart. J.* 1972; 34 (1): 23-28. <https://doi.org/10.1136/hrt.34.1.23>

2. Shljahto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O. Konceptija novyh nacional'nyh klinicheskikh rekomendacij po ozhireniu. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2016; 23 (4): 7-13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-7-13>

3. Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D., Kolbasnikov S.V., Nilova O.V. Jepikardial'noe ozhirenie i fibrilljacija predserdij: akcent na predserdnom zhirovom depo. *Ozhirenie i metabolizm.* 2020; 17 (3): 316-325. <https://doi.org/10.14341/omet12614>

4. Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Ju.A., Akbasheva O.E. Jepikardial'naja zhirovaja tkan': patofiziologija i rol' v razvitii serdechno-sosudistyh zabolevanij. *Bjulleten' sibirskoj mediciny.* 2018; 17 (4): 254-263. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-254-263>

5. Iacobellis G., Ribaudo M.C., Assael F. Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Is Related to Anthropometric and Clinical Parameters of Metabolic Syndrome: A New Indicator of Cardiovascular Risk. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003; 88 (11): 5163-5168. <https://doi.org/10.1210/jc.2003030698>

6. Meenakshi K., Rajendran M., Srikumar S., Chidambaram S. Epicardial fat thickness: A surrogate

marker of coronary artery disease – Assessment by echocardiography. *Indian Heart J.* 2016; 68 (3): 336-341. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.08.005>

7. Chang T.Y., Hsu C.Y., Chiu C.C., Chou R.H., Huang H.L., Huang C.C., Leu H.B., Huang P.H., Chen J.W., Lin S.J. Association between echocardiographic epicardial fat thickness and circulating endothelial progenitor cell level in patients with stable angina pectoris. *Clin. Cardiol.* 2017; 40 (9): 697-703. <https://doi.org/10.1002/clc.22717>

8. Faghihi S., Vashegani-Farahani A., Parsaee M., Saedi S., Ghadroost B. Association Between Epicardial Fat Thickness and Premature Coronary Artery Disease: A Case Control Study. *Res. Cardiovasc. Med.* 2015; 4 (2): e.25679. [https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.4\(2\)2015.25679](https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.4(2)2015.25679)

9. Yi W., Sun Y., Yuan Y. C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein-3, a Newly Identified Adipokine, Is a Novel Antiapoptotic, Proangiogenic, and Cardioprotective Molecule in the Ischemic Mouse Heart. *Circulation.* 2012; 125 (25): 3159-3169. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.099937>

10. Cikman A., Gulhan B., Aydin M., Ceylan M.R., Parlak M., Karakecili F., Karagoz A. In vitro Activity of Colistin in Combination with Tigecycline against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *Int. J. Med. Sci.* 2015; 12 (9): 695-700. <https://doi.org/10.7150/ijms.11988>

11. Iacobellis G., Ribaudo M.C., Zappaterreno A. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (8): 1084-1087.

12. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2015; 28 (1): 1-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>

13. Morkedal B., Vatten L.J., Romundstad P.R., Lars L.E., Janszky I. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), Norway. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (11): 1071-1078. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.035>

14. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Чернова Е.М. Jepikardial'nyj zhir i nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni. *Ros. Med. Vesti.* 2013; 18 (2): 47-56.

15. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. *Patent na izobretenie v RF № 2553943. «Sposob diagnostiki insulinorezistentnosti» ot 27.05.2014* // <https://www.fndpatent.ru/patent/255/2553943.html>

16. Natale F., Tedesco M.A., Mocerino R. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *J. Echocardiogr.* 2009; 10 (4): 549-555. <https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jep002>

17. Corradi D., Maestri R., Callegari S. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc. Pathol.* 2004; 13 (6): 313-316. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2004.08.005>

18. Lombardi R., Tonella T., Massari F. T-12 Echocardiographic epicardial fat thickness in non-alcoholic fatty liver disease: A possible marker of metabolic syndrome and early vascular damage. *Dig. Liver Dis.* 2011; 43 (2): 80-81. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(11\)60048-0](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(11)60048-0)

19. Corradi D., Maestri R., Callegari S. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc. Pathol.* 2004; 13 (6): 313-316. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2004.08.005>

20. Silaghi A., Achard V., Paulmyer-Lacroix O. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2007; 293 (5): 1443-E1450. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00273.2007>

Поступила 27.11.2025

Направлена на доработку 29.12.2025, 14.02.2025

Принята 21.03.2025

Опубликована online 30.09.2025

A. N. Seytekova^{1*}, V. B. Molotov-Luchanskiy¹, A. Nogalski², M. Ye. Kosybaeva¹, O. A. Visternichan¹

DYNAMICS OF EPICARDIAL FAT THICKNESS IN OVERWEIGHT AND NORMAL WEIGHT PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

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

²Lublin Medical University, (000288716, Poland, Lublin, Ratslawicki str., 1; e-mail: rzecznik.prasowy@umlub.pl)

***Aizhan Nurlanovna Seitekova** – Department of Family Medicine, Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: SeytekovaA@kgmu.kz

Objective. Evaluation of the dynamics of epicardial fat thickness (EFT) in overweight patients after coronary artery bypass grafting in comparison with the dynamics of this indicator in individuals with normal body weight who underwent coronary artery bypass grafting.

Materials and methods. The cohort study involved 91 patients. All patients were divided into 2 groups: group 1 – overweight patients after coronary artery bypass grafting (n=48) and group 2 – patients with normal body weight after coronary artery bypass grafting (n=43). The patients were examined on the first day after the blood flow was restored, then at the 1st, 2nd and 3rd stages of rehabilitation. A clinical examination, general examination with anthropometry, measurement of blood pressure and determination of body mass index were conducted. Among the instrumental research methods, transthoracic echocardiography was used. Statistical analysis of the data was carried out using the STATISTIC 12 software.

Results and discussion. In group 1, at different stages of rehabilitation, it was revealed that the epicardial fat thickness index on the first day after coronary artery bypass grafting was 4.14 ± 1.63 , at the first stage of rehabilitation it decreased to 4.11 ± 1.37 , at the second stage it decreased to 3.69 ± 0.66 and at the third stage of rehabilitation it increased to 4.54 ± 1.28 .

Conclusions. In overweight patients who underwent coronary artery bypass grafting, in the postoperative period, the thickness of epicardial fat was 2 times higher than the thickness of epicardial fat in patients who also underwent coronary artery bypass grafting, but had a normal body weight.

In overweight patients after coronary artery bypass grafting, the thickness of epicardial fat was statistically significantly higher by the 3rd stage of cardiorehabilitation compared to this indicator in them before the start of rehabilitation measures and significantly higher compared with the thickness of epicardial fat in patients with normal body weight who underwent coronary artery bypass grafting.

An increase in epicardial fat thickness in combination with an increase in the left ventricular myocardial mass index can be considered as a predictor of insufficient effectiveness of cardiorehabilitation measures and destabilization of lipid metabolism in the epicardium of overweight patients who underwent coronary artery bypass grafting.

Key words: coronary artery bypass grafting; overweight; epicardial fat thickness; echocardiography

А. Н. Сейтекова^{1*}, В. Б. Молотов-Лучанский¹, А. Ногальский², М. Е. Косыбаева¹, О. А. Вистерничан¹

АОРТОКОРОНАРЛЫ ШУНТТАУДАН КЕЙІН АРТЫҚ САЛМАҒЫ БАР ЖӘНЕ ҚАЛЫПТЫ ДЕНЕ САЛМАҒЫ БАР НАУҚАСТАРДА ЭПИКАРД МАЙЫНЫҢ ҚАЛЫҢДЫҒЫНЫҢ ДИНАМИКАСЫ

¹«Қарағанды медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Люблин медициналық университеті, (000288716, Польша, Люблин қ., Рацлавицки к-сі, 1; e-mail: rzecznik.prasowy@umlub.pl)

***Айжан Нұрланқызы Сейтекова** – Отбасылық медицина кафедрасы, «Қарағанды медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: SeyteковаA@kgmu.kz

Мақсаты. Аортокоронарлы шунттаудан кейін артық салмағы бар науқастарда эпикард майының қалыңдығының динамикасын дене салмағы қалыпты науқастардағы осы көрсеткіштің динамикасымен салыстыру.

Жабдықтар және әдістер. Когорттық зерттеуге 91 пациент қатысты. Барлық пациенттер 2 топқа бөлінді: 1 топ – аортокоронарлы шунттаудан кейін артық салмағы бар науқастар (n=48) және 2 топ – аортокоронарлы шунттаудан кейін қалыпты дене салмағымен науқастар (n=43). Пациенттер аортокоронарлы шунттаудан кейін алғашқы тәулікте, содан кейін – оңалтудың 1, 2 және 3 кезеңдерінде тексерілді. Клиникалық тексеру жүргізілді, антропометриямен жалпы тексеру, қан қысымын өлшеу, дене салмағының индексін анықтау кірді. Зерттеудің инструменталды әдістерінің ішінен трансторакальды эхокардиография қолданылды. Деректерді статистикалық талдау STATISTICA 12 бағдарламалық қамтамасыз ету арқылы жүргізілді.

Нәтижелер және талқылау. Оңалтудың әртүрлі кезеңдеріндегі 1-ші топта аортокоронарлы шунттаудан кейін алғашқы тәулікте эпикард майының қалыңдығы $4,14 \pm 1,63$, оңалтудың бірінші кезеңінде $4,11 \pm 1,37$ дейін төмендегені, екінші кезеңде $3,69 \pm 0,66$ дейін төмендегені, ал оңалтудың үшінші кезеңінде $4,54 \pm 1,28$ дейін ұлғайғаны анықталды.

Қорытындылар. Артық салмағы бар науқастарда аортокоронарлы шунттау операциясынан кейінгі кезеңде эпикард майының қалыңдығы аорто-коронарлы шунттаудан өткен, бірақ қалыпты дене салмағы бар емделушілерде эпикард майының қалыңдығымен салыстырғанда 2 есе жоғары болды.

Артық салмағы бар науқастарда аорто-коронарлы шунттаудан кейін, эпикардальды майдың қалыңдығы кардиореабилитацияның 3-ші кезеңінде, оларда оңалту іс-шаралары басталғанға дейін осы көрсеткішпен салыстырғанда, статистикалық тұрғыдан едәуір жоғары және аортокоронарлы шунттаудан өткен қалыпты дене салмағы бар пациенттердің эпикардальды майының қалыңдығымен салыстырғанда айтарлықтай жоғары.

Эпикард майының қалыңдығы көрсеткішінің жоғарылауы сол жақ қарыншаның миокард массасының индексін жоғарылауымен бірге кардиореабилитациялық шаралардың тиімсіздігінің және аортокоронарлы шунттаудан өткен артық дене салмағы бар науқастардың эпикардындағы май алмасуының тұрақсыздығының болжаушысы ретінде қарастырылуы мүмкін.

Кілт сөздер: аортокоронарлы шунттау; артық дене салмағы; эпикард майының қалыңдығы; эхокардиография

И. А. Кадырова¹, А. Ж. Орынбасар^{1*}, Д. А. Солянов¹, А. Р. Алина², А. А. Мурзабаев³

ВЛИЯНИЕ МАЛЫХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ IFN- γ , IL-4, TLR4, TLR7 В МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

¹Научно-исследовательская лаборатория, НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Кафедра внутренних болезней, НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя 40; e-mail: info@qmu.kz)

³Отделение ревматологии, КГП Областная клиническая больница (100000, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Ерубаева, 43; e-mail: okb@okbkar.kz)

*Айнұр Жаркынбекқызы Орынбасар – НАО «Медицинский Университет Караганды»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: ainurorynbassar@gmail.com

Цель. Определение влияния малых интерферирующих РНК на экспрессию генов иммунного ответа в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы. методом центрифугирования в градиенте плотности были получены мононуклеарные клетки периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом. Введение миРНК (Silencer® Pre-designed siRNA, Ambion, by Life Technologies, USA) в мононуклеарные клетки периферической крови осуществлялось методом трансфекции с использованием коммерческих реагентов (липофектамин). Оценка экспрессии генов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени ($\Delta\Delta C_t$, $\log_2$ Fold Change) осуществлялась через 48 ч после нокдауна гена. Экспрессия GAPDH оценивалась в качестве эндогенного контроля. Статистическая обработка включала в себя непараметрический U-критерий Манна – Уитни ($p=0,05$).

Результаты и обсуждение. Результаты показали, что проведенная трансфекция полученных мононуклеарных клеток из периферической крови специфическими миРНК, направленными на гены IFN- γ , IL-4, TLR4 и TLR7, снизила экспрессию TLR4 на 43,9% (p -value=0.0286), экспрессию TLR7 – на 38,4% (p -value=0.0211).

Закключение. Проведенное исследование подтвердило релевантность использования мононуклеарных клеток периферической крови как *in vitro* модели для изучения молекулярных механизмов, показав возможность воспроизведения особенностей иммунного ответа. Успешная трансфекция целевых миРНК, направленных на ключевые гены, продемонстрировала высокую точность и эффективность выбранного метода и привело к значительному снижению экспрессии.

Особенное внимание стоит уделить выявленной способности миРНК к эффективному подавлению экспрессии TLR4 и TLR7, это демонстрирует как работу самих миРНК, так и сам факт того, что исследуемые мишени чувствительны к сайленсингу. Снижение мРНК на этапе после транскрипции, имеет фундаментальное значение, выявляя TLR-рецепторы перспективными кандидатами для молекулярного вмешательства.

Ключевые слова: экспрессия генов; трансфекция, миРНК; ревматоидный артрит; ген IFN- γ ; ген IL-4; ген TLR4; ген TLR7; PBMC

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – воспалительное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, поражающее суставы, ткани и органы. Системное воспаление синовиальной ткани с симметричным поражением периферических суставов рук, ног и запястья, приводящее к их повреждению и потере функции [1].

По данным на 2023 г. РА страдали 18 млн. человек во всем мире [2]. Порядка 70% больных РА составляют женщины, что в два-три раза больше, чем мужчин, 55% – больные в возрасте старше 55 лет [3]. Распространенность РА выше в промышленно развитых странах, что объясняется демографическими особенностями (чем выше средний возраст, тем выше

распространенность), воздействием экзогенных токсинов и факторов риска, связанных с образом жизни. Недостаточная диагностика заболевания в странах с низким и средним уровнем дохода также влияет на учет числа пациентов [4].

РА характеризуется нарушением регуляции врожденного и адаптивного иммунитета. В патогенезе РА ключевую роль играют CD4⁺ Т-хелперы, особенно подмножества Th1 и Th2. Th1-клетки продуцируют провоспалительные цитокины, такие как интерферон- γ (IFN- γ), интерлейкин-2 (IL-2) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), способствуя активации макрофагов и усилению клеточного иммунного ответа. В то же время Th2-клетки секретируют IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13,

поддерживая гуморальный иммунитет и оказывая модулирующее влияние на воспаление [5]. При РА наблюдается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Ключевые провоспалительные цитокины включают IL-1, IL-6, TNF- α и IL-17, которые способствуют воспалению и разрушению суставных тканей. С другой стороны, IL-4 и IL-10 обладают противовоспалительными свойствами, подавляя активность Th1-клеток и продукцию провоспалительных цитокинов [6].

Дисбаланс между этими цитокинами приводит к усиленному воспалению и повреждению суставов, что подчеркивает необходимость восстановления цитокинового равновесия в терапии РА. Учитывая ключевую роль врожденного иммунитета в активации воспалительного процесса при РА, особый интерес представляют толл-подобные рецепторы (toll-like receptors (TLR)).

Ген TLR4 активирует врожденный иммунный ответ, выступая в качестве рецептора, распознающего липополисахариды грамотрицательных бактерий. После активации TLR4 запускается цепочка сигнальных путей, таких как MyD88-зависимый и TRIF-зависимый, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов и интерферонов I типа [7]. TLR4 активируется как экзогенными лигандами (липополисахаридом), так и эндогенными молекулами, высвобождающимися при повреждении тканей (DAMPs), включая фибриноген, HSP60/70, HMGB1 и фрагменты гиалуроновой кислоты. Эти молекулы присутствуют в синовиальной жидкости и ткани пациентов с РА и способны запускать сигнальные пути через TLR4, способствуя продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов [8].

TLR7 – другой представитель семейства, в отличие от TLR4 распознает вирусную РНК, локализуется, как считалось ранее, в эндосомах. Однако недавние исследования показывают присутствие TLR7 на клеточной поверхности иммунных клеток, включая макрофаги (BM-MCs), дендритные клетки (BM-cDCs, BM-pDCs, спленоцитарные ДК) и В-клетки. Эти результаты указывают, что TLR7 на поверхности клеток является перспективной целью для терапевтического вмешательства при аутоиммунных заболеваниях [9].

РНК-интерференция (RNAi) – это высокоспецифичный клеточный механизм посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, впервые описанный в 1998 г. у *Caenorhabditis elegans* [10]. Процесс опосредован короткими двуцепочечными РНК (малые интерферирующие РНК, миРНК) длиной 30-20 нуклеотидов, которые регулируют разрешение или ингибирование трансляции комплементарной мРНК [11]. Механизм основан на точном распознавании двуцепочечной РНК комплементарной мРНК через РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RNA-induced silencing complex (RISC) и последующем ее разрушении [12]. РНК-интерференция имеет важнейшее значение для эмбрионального развития и реакций на стрессовые факторы, включая вирусные инфекции, не только является природным механизмом регуляции экспрессии генов, но также сильным экспериментальным инструментом в молекулярной биологии.

Таким образом, модуляция экспрессии ключевых генов иммунного ответа с использованием миРНК представляет перспективное направление для изучения молекулярных механизмов ревматоидного артрита и разработки таргетных подходов к терапии данного заболевания.

Цель работы – определение влияния малых интерферирующих РНК на экспрессию генов иммунного ответа в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования были использованы мононуклеарные клетки периферической крови (peripheral blood mononuclear cells (PBMC)) выделенные из образцов венозной крови пациентов КГП «Областная клиническая больница» Управления здравоохранения Карагандинской области (г. Караганда, Республика Казахстан) с верифицированным клиническим диагнозом РА. Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, протокол был одобрен локальным этическим комитетом НАО «Карагандинский медицинский университет» (№68 от 08.10.2024). Работа проведена в 2023 – 2024 гг. на базе Научно-исследовательской лаборатории НАО «Карагандинский медицинский университет» (г. Караганда, Республика Казахстан) и КГП «Областная клиническая больница» (г. Караганда, Республика Казахстан).

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз РА согласно классификационным критериям, стабильная противовоспалительная терапия (метотрексат и метилпреднизолон) на протяжении не менее 4 нед. до момента забора крови. Критерием исключения являлось наличие острого инфекционно-воспалительного заболевания на момент включения в исследование (например, пневмония, острый бронхит, пиелонефрит, инфекция кожи и мягких тканей), а также аллергических реакций, повышения температуры тела выше 37 °C, невозможности проведения венопункции и забора 8 мл крови, онкологических заболеваний или туберкулеза.

В исследование были включены 10 пациентов в возрасте от 29 до 63 лет (средний возраст 53,4 г.), 70% из которых составили женщины. По полученным данным, 25% пациентов были в возрасте старше 59 лет, 75% пациентов – младше 48 лет. У всех пациентов была зарегистрирована стадия клинической активности заболевания, несмотря на использование базисной терапии. Все пациенты получали метотрексат и метилпреднизолон в качестве лечения.

Забор венозной крови в объеме 8 мл проводился в утренние часы, из кубитальной вены, в пробирки с антикоагулянтом (гепарин). Процедура выполнялась квалифицированным медицинским персоналом с соблюдением санитарно-гигиенических норм. Обработка образцов осуществлялась не позднее чем через 2 ч после взятия крови.

PBMC были выделены методом градиентного центрифугирования и подсчитаны с помощью автоматического счетчика TC-10 (Bio-Rad, США). Выделенные клетки замораживали (при -80 °C) для последующего

использования. Нормализацию данных порового цикла проводили относительно гена домашнего хозяйства GAPDH для обеспечения сопоставимости результатов и снижения биологической вариативности. В исследовании была обеспечена клиническая и техническая однородность исследуемой выборки.

Для подавления экспрессии целевых генов IFN- γ , IL-4, TLR4, TLR7 проводили трансфекция соответствующих миРНК с использованием Липофектамина (Lipofectamine RNAiMAX, Invitrogen by Thermo Fisher Scientific, США), по протоколу Lipofectamine® RNAiMAX Reagent Protocol 2013 [13].

Специфичные миРНК были синтезированы строго комплементарно целевым генам, с учетом их нуклеотидной последовательности. Каждая миРНК была растворена в стерильной безнуклеазной воде до рабочей концентрации в 100 нМ. В качестве объектов исследования использовались культивированные клетки РВМС.

В 6-луночные плашки были культивированы клетки РВМС в количестве $0,25-1 \cdot 10^6$. Липофектамин в объеме 3 мкл разбавляли в 50 мкл среды Optimem, миРНК (Silencer, Pre-designed siRNA, Ambion by life technologies) в объеме 3 мкл разбавляли в 50 мкл среды Optimem. Далее разбавленные компоненты смешивали для образования комплекса миРНК-липид. Спустя 15 мин комплекс добавляли в клетки со средой. Аккуратными движениями комплекс миРНК-липид смешивали с клетками в лунке. Далее клетки культивировали 48 ч в термостате при температуре 37 °C. В качестве контроля использовали группу РВМС без трансфекции и группу РВМС только с реагентом доставки миРНК для оценки воздействия липофекционного реагента.

После 48 ч культивирования клетки переносили в пробирки без ферментов, расщепляющих РНК. Выделение РНК проводилось с помощью набора для выделения (Aurum™ Total RNA Mini Kit (Bio-Rad, Франция). Пробирки с клетками центрифугировали со скоростью 2 000 g (rcf) 5 мин при комнатной температуре. Затем осуществляли лизис с помощью 350 мкл лизирующего буфера с 2-меркаптоэтанолом (свежеприготовленным) из набора, перемешивали. Процесс гомогенизации проводился ультразвуком в течение 45 с. Центрифугировали со скоростью 20 000 rpm в течение 10 мин. После супернатант переносили в пробирки без РНКаз. Добавляли 70% этанола в соотношении 1:1. Перемешивали вортиксированием, из раствора с клетками переносили 700 мкл жидкости в пробирки с мембранами и центрифугировали со скоростью 12 000 g в течение 15 с. Очищали и высушивали пробирку с фильтром, сохраняя РНК. Повторяли действия до тех пока не закончится раствор с клетками. Промывали 2 раза фильтр Wash Buffer 2 с этанолом в объеме 500 мкл. Центрифугировали 12 000 g в течение 15 с. Высушивали этанол в пробирках в течение 1 мин. Центрифугировали 1 мин со скоростью 12 000 g. Добавили ТЕ-буфер в объеме 30 мкл, инкубировали 1 мин и центрифугировали 1 мин со скоростью 12 000 g. Концентрацию РНК измеряли на спектрофотометре NanoPhotometerP330 (IMPLEN, Германия). Проводили стабилизацию концентрации между всеми образцами.

Реакции с использованием нуклеиновых кислот часто требуют минимальных стандартов чистоты. Чистая ДНК и РНК после очистки имеют соотношения A260/280 близкие к 1,8 и 2,0 соответственно [14].

Реакция обратной транскрипции проводилась для получения кДНК из РНК (High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit, Applied Biosystems by Thermo Fisher Scientific, США).

Для оценки уровня экспрессии использовалась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени с применением флуоресцентных зондов системы TaqMan. ПЦР проводилась на матрице кДНК (кДНК разводили в 2-3 раза в зависимости от первоначальной концентрации РНК). Для каждой пробирки использовались готовые праймеры, использовался набор TaqMan Gene Expression MasterMix (Applied Biosystems, США). В качестве эндогенного контроля выступали праймеры GAPDH, которые добавляли в одну лунку с образцами и праймерами целевых генов, флуоресценция двух генов считывалась по разным каналам FAM и VIC. Объем реагентов рассчитывали соответственно протоколу (TaqMan® Gene Expression MasterMix User Guide) [15].

Расчет значений пороговых циклов был выполнен для каждой пробы и использован для анализа изменений в уровне экспрессии. Реакцию проводили на системе Applied Biosystems QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, США).

Анализ данных RT-qPCR проводили на встроенном программном обеспечении Design and Analysis 2 (DA2, Thermo Fisher Scientific, США). Пороговый цикл определяли автоматически на основе уровня флуоресценции. Для каждой пробы был рассчитан показатель ΔC_t – разность между C_t значения исследуемого гена и C_t значения эндогенного контрольного гена GAPDH по следующей формуле:

$$\Delta C_t = C_{t_{\text{целевой ген}}} - C_{t_{\text{GAPDH}}}$$

Для определения относительных изменений экспрессии между опытными и контрольными группами использовали формулу:

$$\Delta \Delta C_t = \Delta C_{t_{\text{опыт}}} - \Delta C_{t_{\text{контроль}}}$$

Относительный уровень экспрессии целевых генов рассчитывали по методу $2^{-\Delta \Delta C_t}$, что отражает кратность изменения экспрессии по сравнению с контролем.

Обработку данных RT-qPCR для выявления статистической значимости проводили с использованием программного обеспечения GraphPadPrism (версия XX, GraphPadSoftware, США).

Перед выбором метода статистического анализа была проведена оценка распределения данных, так как объем выборок был небольшой и не во всех случаях данные строго соответствовали нормальному распределению, для сравнения групп использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Сравнение проводилось между контрольной группой без

трансфекции (относительная экспрессия которой принималась за 1) и группами после трансфекции миРНК. Уровень значимости установлен на уровне $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным анализа методом $\Delta\Delta Ct$ было выявлено, что в результате трансфекции наблюдалось снижение экспрессии гена TLR4 на 43,9%, TLR7 – на 38,3%.

Согласно данным таблицы 1, значения ΔCt после трансфекции для большинства образцов продемонстрировали устойчивое увеличение по сравнению с контрольными значениями, увеличение ΔCt означает снижение экспрессии гена. Например, если ΔCt до трансфекции составляло (–1.76478) а после трансфекции (–1.27776). Увеличение значения ΔCt прямо указывает на снижение количества мРНК исследуемого гена. Для всех образцов были получены положительные значения $\Delta\Delta Ct$, варьирующиеся от 0.487 до 1.474. В дальнейшем расчет относительной экспрессии ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) показал значительное снижение уровня мРНК, значения снижения варьировались от 0.360 до 0.713. Следовательно, средняя относительная экспрессия составила ~ 0.560, что указывает на снижение уровня мРНК TLR4 ~ в 1.78 раза.

Полученные данные убедительно демонстрируют эффективность использования миРНК TLR4 к подавлению гена на уровне мРНК.

Статистический анализ с использованием U-критерия Манна – Уитни показал, что снижение экспрессии гена TLR4 на 43,9% после трансфекции было статистически значимым ($p = 0.0286$) (рис. 1 (А)).

Пороговые циклы экспрессии гена TLR7 варьировались в диапазоне от 27,3 до 31,5. Среднее значение Ct равнялось 28,8. Значения ΔCt до трансфекции составляли: –3.13, –0.52, –2.58, –1.45. Однако после трансфекции увеличились до –2.1, 0.12, –1.29, –1.35 соответственно. Среднее значение ΔCt показало увеличение с –1.92 до 0.15. По расчетам значений $\Delta\Delta Ct$, данные относительной экспрессии варьировались с 0.09 до 1.29, при дальнейших вычислениях относительной экспрессии гена ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) был выявлен диапазон данных от 0.40 до 0.93. Средняя относительная экспрессия составила 0,61 (табл. 2).

Статистический анализ показал значимое снижение экспрессии гена TLR7 на 38,3%.

Для оценки статистической значимости понижения значений между группами контроль и опытной группами проведен анализ с U-критерия Манна – Уитни, полученное значение p -value, равнялось 0,0211, что указывает на достоверность результатов (рис. 1 (В)).

Согласно полученным данным, в контрольной группе значения Ct INF- γ находилось в диапазоне от 26.6 до 29.95, среднее Ct составило 28.28, в то время как Ct GAPDH составляло от 28.36 до 30.84. Далее проводился расчет ΔCt , который показал, что без влияния трансфекции значение ΔCt составляло между –0.89 и –2.02, что указывает на более высокую экспрессию INF- γ по отношению к внутреннему контролю, который соответствовал значениям: –0.48, 0.89, –1.41. Дальнейший расчет $\Delta\Delta Ct$ между ΔCt в

трансфицированных образцах и ΔCt в контрольной группе показал положительное значение от 0.40 до 0.96 (табл. 3).

Статистическая значимость различий между двумя независимыми группами оценивалась с использованием U-критерия Манна – Уитни, с полученным значением p -value=0,1. Это указывает на отсутствие статистически значимых различий между контрольной группой и экспериментальной, даже если существует тенденция к снижению экспрессии INF- γ (рис. 1 (С)).

При количественной оценке экспрессии IL-4 методом ПЦР в реальном времени не удалось получить достоверных результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящего исследования была проведена оценка эффективности подавления экспрессии генов TLR4, TLR7 и INF- γ в PBMC человека с использованием специфических малых интерферирующих РНК (миРНК). Анализ результатов показал, что наиболее чувствительным к сайленсингу оказался ген TLR4, за которым следовал TLR7, тогда как подавление INF- γ было менее выраженным и не достигло статистической значимости.

Ген TLR4 продемонстрировал наиболее выраженное снижение экспрессии после трансфекции миРНК. Среднее значение относительной экспрессии составило 0.560 ± 0.153 , что соответствует снижению на 43,9 % по сравнению с контрольной группой. Статистический анализ с использованием U-критерия Манна – Уитни подтвердил значимость наблюдаемого снижения ($p = 0.0286$). Эти результаты согласуются с данными других исследований, демонстрирующих эффективность миРНК в подавлении экспрессии TLR4 и последующем снижении продукции провоспалительных цитокинов.

Высокая эффективность сайленсинга TLR4 может быть обусловлена особенностями структуры мРНК этого гена, наличием доступных сайтов связывания для миРНК и высокой базовой экспрессией TLR4 в PBMC, что делает его более восприимчивым к механизму РНК-интерференции.

Ген TLR7 также продемонстрировал снижение экспрессии после трансфекции миРНК, со средним значением относительной экспрессии 0.610 ± 0.123 , что соответствует снижению на 38,3 % по сравнению с контролем. Статистический анализ подтвердил значимость этого снижения ($p = 0.0211$). TLR7 играет ключевую роль в распознавании одноцепочечной РНК и активации врожденного иммунного ответа, а его гиперэкспрессия ассоциируется с развитием аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку.

Умеренная эффективность подавления TLR7 может быть связана с его локализацией в эндосомах, что затрудняет доступ миРНК, а также с особенностями структуры его мРНК, которые могут снижать эффективность связывания миРНК.

В отличие от TLR4 и TLR7, подавление экспрессии INF- γ после трансфекции миРНК оказалось менее выраженным и не достигло статистической значимости ($p = 0.1$). Среднее значение относительной экспрессии составило

Таблица 1 – Значения относительной экспрессии гена TLR4 без и после трансфекции миРНК

TLR4	ΔCt без трансфекции (контроль)	ΔCt после трансфекции (миРНК)	Разница ($\Delta\Delta Ct$)	Относительная экспрессия $2^{-\Delta\Delta Ct}$
1	-1.76478	-1.27776	0.48702	0.71349
2	-0.78757	-0.18534	0.60223	0.65873
3	1.71149	2.67815	0.96665	0.51169
4	-2.10967	-0.63483	1.47484	0.35977

Таблица 2 – Значения относительной экспрессии гена TLR7 без и после трансфекции миРНК

TLR7	ΔCt без трансфекции (контроль)	ΔCt после трансфекции (миРНК)	Разница ($\Delta\Delta Ct$)	Относительная экспрессия $2^{-\Delta\Delta Ct}$
1	-3.13309	-2.10112	1.031978	0.489039194
2	-0.52377	0.128673	0.652442	0.636202524
3	-2.58805	-1.29511	1.292943	0.408117647
4	-1.45077	-1.35554	0.095228	0.936124293

Таблица 3 – Значения относительной экспрессии гена IFN- γ без и после трансфекции миРНК

IFN- γ	ΔCt без трансфекции (контроль)	ΔCt после трансфекции (миРНК)	Разница ($\Delta\Delta Ct$)	Относительная экспрессия $2^{-\Delta\Delta Ct}$
1	-0.89306	-0.48898	1.031978	0.755716486
2	-0.06563	0.89881	0.652442	0.512478008
3	-2.01568	-1.4101	1.292943	0.657206202

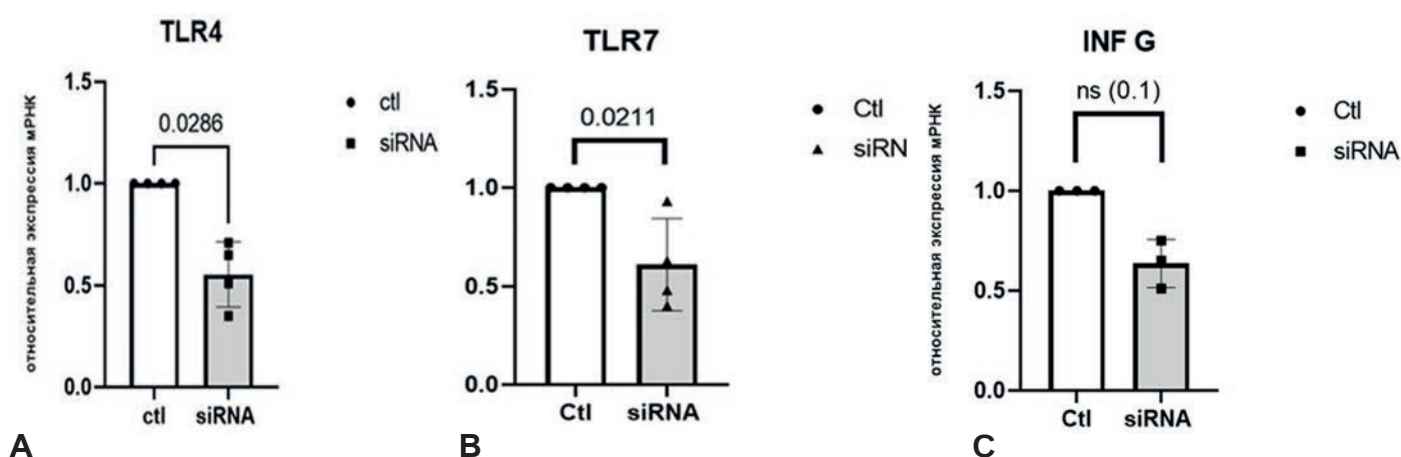


Рисунок 1 – Относительная экспрессия мРНК на образцах клеток пациентов с ревматоидным артритом без и после трансфекции миРНК. А – снижение экспрессии TLR4; В – снижение экспрессии TLR7; С – снижение экспрессии IFN- γ

0.642±0.123, что соответствует снижению на 36% по сравнению с контрольной группой. IFN-γ является ключевым цитокином, участвующим в регуляции иммунного ответа и воспаления, и его роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний остается предметом активных исследований

Низкая эффективность подавления IFN-γ может быть обусловлена его низкой базовой экспрессией в покоящихся PBMC, что затрудняет достижение значимого снижения уровня мРНК. Кроме того, структура мРНК IFN-γ может содержать элементы, препятствующие эффективному связыванию и действию миРНК.

Для оценки эффективности сайленсинга были рассчитаны средние значения экспрессии, а также стандартное отклонение (SD) и стандартная ошибка (SE), отражающие вариативность данных и надёжность средних показателей.

Для гена TLR4 среднее значение составило 0.56092 (SD) со стандартной ошибкой ± 0.0626 (SE). Стандартное отклонение было сравнительно невысоким (0.1252). Эти результаты указывают на хорошую воспроизводимость данных между образцами.

Экспрессия TLR7 имела более большую вариативность: среднее значение составило 0.6174±0.0844 (SE) при стандартном отклонении 0.1688.

Для IFN-γ средний уровень экспрессии составил 0.6418±0.0498 (SE) с наименьшим SD среди всех трех генов (0.0862), что указывает на стабильный и воспроизводимый результат подавления (табл. 4).

Полученные данные демонстрируют, что эффективность сайленсинга генов с помощью миРНК может существенно варьироваться в зависимости от молекулярных и клеточных факторов.

Проведение исследований на небольшой выборке пациентов с РА является одним из ключевых ограничений. В работу было включено всего 10 пациентов, что может повлиять на обобщаемость и статистическую мощность результатов. Несмотря на то, что использование непараметрического критерия Манна – Уитни было обоснованным для такой выборки, малый размер не позволяет полностью исключить влияния случайных факторов, таких как индивидуальная особенность и смещенные результаты. Учитывая упомянутые ограничения, в будущем необходимо провести исследования на более крупной выборке пациентов с РА с формированием контрольной группы (здоровыми пациентами). Это позволит увеличить статистическую мощность исследования и в дальнейшем подтвердит или опровергнет результаты.

Результаты настоящего исследования имеют важное значение для клинической практики, демонстрируют потенциал применения миРНК для подавления экспрессии ключевых иммунных генов, таких как TLR4 и TLR7, в мононуклеарных клетках периферической крови. Такой подход может стать основой для разработки новых персонализированных методов терапии ревматоидного артрита, направленных на модуляцию патологической активности иммунной системы без системного угнетения ее функций. В дальнейшем перспективным направлением является проведение доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности терапии точечного подавления генов иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование подтвердило релевантность использования PBMC как *in vitro* модели для изучения молекулярных механизмов, продемонстрировав возможность воспроизведения особенностей иммунного ответа. Успешная трансфекция целевых миРНК, направленных на ключевые гены, продемонстрировала высокую точность и эффективность выбранного метода и привело к значительному снижению экспрессии.

На основе результатов были сделаны следующие выводы:

1. Проведенные трансфекции полученных мононуклеарных клеток из периферической крови специфическими малыми интерферирующими РНК, направленными на гены TLR4 и TLR7 снизили экспрессию TLR4 на 43,9%, TLR7 – на 38,3% для ($p < 0.05$).

2. Статистический анализ показал достоверность различий в экспрессии генов иммунного ответа после воздействия строго комплементарных миРНК. Уменьшение экспрессии гена TLR4 составило 1.85 раза, гена TLR7 – 1.64 раза. Это свидетельствует об эффективности трансфекции и точности миРНК, в особенности снижение экспрессии подтверждает уменьшение количества мРНК.

3. Извлечено общее количество РНК после трансфекции в соответствии с необходимой чистотой и концентрацией. Синтезирована кДНК на матрице РНК. Осуществлена количественная оценка уровня экспрессии целевых генов на основе метода ПЦР в реальном времени. Проведено сравнение уровня экспрессии указанных генов между контрольными и обработанными миРНК образцами с использованием подхода $\Delta\Delta C_t$ для

Таблица 4 – Показатели экспрессии генов TLR4, TLR7 и IFN-γ после трансфекции миРНК: средние значения, стандартное отклонение и стандартная ошибка

Ген	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4	Среднее значение (mean)	Стандартное отклонение (SD)	Стандартная ошибка (SE)
TLR4	0.71349	0.65873	0.51169	0.35977	0.56092	0.12519	0.062595
TLR7	0.48904	0.63620	0.40812	0.93612	0.61737	0.16879	0.084396
INF-γ	0.75572	0.51248	0.65721	–	0.6418	0.08621	0.049776

анализа изменений. Определены наиболее чувствительные к нокдауну мишени.

4. Несмотря на положительные результаты, исследование имеет ряд ограничений, в том числе малый размер выборки, который не позволяет в полной мере оценить статистическую значимость и обобщить полученные данные на всю популяцию пациентов. Для преодоления этих ограничений, необходимо проведение дальнейших исследований на большей когорте пациентов с детальной клинической характеристикой. Это позволит подтвердить результаты, изучить влияние различных факторов (например, стадия заболевания, сопутствующая терапия) на эффективность подавления экспрессии генов, а также исследовать другие гены, вовлечённые в патогенез ревматоидного артрита.

5. Использование миРНК может эффективно снижать экспрессию ключевых генов иммунного ответа в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом. Это подтверждает потенциал применения РНК-интерференции как инструмента для изучения молекулярных механизмов заболевания и как перспективного направления для разработки новых таргетных методов терапии, поскольку блокирование ключевых медиаторов иммунной активации нарушает патологическую цепочку событий, лежащую в основе аутоиммунной агрессии, и тем самым приближает создание более селективных и эффективных подходов к лечению ревматоидного артрита.

Вклад авторов:

А. Ж. Орынбасар – сбор и обработка материала, написание текста.

А. Ж. Орынбасар, И. А. Кадырова, Д. А. Солянов – обработка статистических данных, редактирование.

А. А. Мурзабаев – сбор биоматериала.

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. *Arthritis statistics 2025*. <https://www.singlecare.com/blog/news/arthritis-statistics/#arthritis-and-overall-health> (дата обращения: 05.02.2025)
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396 (10258):1204-1222. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
3. *Rheumatoid arthritis*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rheumatoid-arthritis> (дата обращения: 05.02.2025)

4. Плахова А.О., Сороцкая В.Н., Вайсман Д.Ш., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит: распространенность и заболеваемость в разных странах. *Современная ревматология*. 2025; 19 (1): 7-11.

5. Luo P., Wang P., Xu J., Hou W., Xu P., Xu K., Liu L. Immunomodulatory role of T helper cells in rheumatoid arthritis: a comprehensive research review. *Bone Joint. Res.* 2022; 11 (7): 426-438.

6. Lubberts E., van den Berg W.B. Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and Collagen-Induced Arthritis. *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6288/> (дата обращения: 05.02.2025)

7. Arjumand S., Shahzad M., Shabbir A., Yousaf M.Z. Thymoquinone attenuates rheumatoid arthritis by down-regulating TLR2, TLR4, TNF- α , IL-1, and NF κ B expression levels. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 111: 958-963. <https://doi:10.1016/j.biopha.2019.01.006>

8. Huang Q.Q., Pope R.M. The role of toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2009; 11 (5): 357-364.

9. Kanno A., Tanimura N., Ishizaki M., Ohko K., Motoi Y., Onji M., Fukui R., Shimozato T., Yamamoto K., Shibata T., Sano S., Sugahara-Tobinai A., Takai T., Ohto U., Shimizu T., Saitoh S., Miyake K. Targeting cell surface TLR7 for therapeutic intervention in autoimmune diseases. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6119. <https://doi:10.1038/ncomms7119>

10. Fire A., Xu S., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mello C.C. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998; 391 (6669): 806-811. <https://doi:10.1038/35888>

11. Wilson R.C., Doudna J.A. Molecular mechanisms of RNA interference. *Annu. Rev. Biophys.* 2013; 42: 217-239. <https://doi:10.1146/annurev-biophys-083012-130404>

12. Hammond S.M., Bernstein E., Beach D., Hannon G.J. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature*. 2000; 404 (6775): 293-296. <https://doi:10.1038/35005107>

13. Thermo Fisher Scientific. *Lipofectamine™ RNAi-MAX Transfection Reagent Protocol*. https://assets.thermofisher.com/TFSAssets/LSG/manuals/Lipofectamine_RNAiMAX_Reag_protocol.pdf (дата обращения: 05.06.2025)

14. University of Georgia. *Note on the 260/280 and 260/230 Ratios*. https://dna.uga.edu/wp-content/uploads/sites/51/2019/02/Note-on-the-260_280-and-260_230-Ratios.pdf (дата обращения: 05.06.2025)

15. Thermo Fisher Scientific. *Gene Expression Single Tube User Guide*. https://assets.thermofisher.com/TFSAssets/LSG/manuals/4333458_GeneEx_sgltube_UG.pdf (дата обращения: 05.06.2025)

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. *Arthritis statistics 2025*. <https://www.singlecare.com/blog/news/arthritis-statistics/#arthritis-and-overall-health> (дата обращения: 05.02.2025)

2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396 (10258):1204-1222. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
3. *Rheumatoid arthritis*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rheumatoid-arthritis> (дата обращения: 05.02.2025)
4. Plahova A.O., Sorockaja V.N., Vajsman D.Sh., Balabanova R.M. Revmatoidnyj artrit: rasprostranennost' i zaboлеваemost' v raznyh stranah. *Sovremennaja revmatologija*. 2025; 19 (1): 7-11.
5. Luo P., Wang P., Xu J., Hou W., Xu P., Xu K., Liu L. Immunomodulatory role of T helper cells in rheumatoid arthritis: a comprehensive research review. *Bone Joint. Res*. 2022; 11 (7): 426-438.
6. Lubberts E., van den Berg W.B. Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and Collagen-Induced Arthritis. *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6288/> (дата обращения: 05.02.2025)
7. Arjumand S., Shahzad M., Shabbir A., Yousaf M.Z. Thymoquinone attenuates rheumatoid arthritis by downregulating TLR2, TLR4, TNF- α , IL-1, and NF κ B expression levels. *Biomed. Pharmacother*. 2019; 111: 958-963. <https://doi:10.1016/j.biopha.2019.01.006>
8. Huang Q.Q., Pope R.M. The role of toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2009; 11 (5): 357-364.
9. Kanno A., Tanimura N., Ishizaki M., Ohko K., Motoi Y., Onji M., Fukui R., Shimozato T., Yamamoto K., Shibata T., Sano S., Sugahara-Tobinai A., Takai T., Ohto U., Shimizu T., Saitoh S., Miyake K. Targeting cell surface TLR7 for therapeutic intervention in autoimmune diseases. *Nat. Commun*. 2015; 6: 6119. <https://doi:10.1038/ncomms7119>
10. Fire A., Xu S., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mello C.C. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998; 391 (6669): 806-811. <https://doi:10.1038/35888>
11. Wilson R.C., Doudna J.A. Molecular mechanisms of RNA interference. *Annu. Rev. Biophys*. 2013; 42: 217-239. <https://doi:10.1146/annurev-biophys-083012-130404>
12. Hammond S.M., Bernstein E., Beach D., Hannon G.J. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature*. 2000; 404 (6775): 293-296. <https://doi:10.1038/35005107>
13. Thermo Fisher Scientific. *Lipofectamine™ RNAi-MAX Transfection Reagent Protocol*. https://assets.thermofisher.com/TFSAssets/LSG/manuals/Lipofectamine_RNAiMAX_Reag_protocol.pdf (дата обращения: 05.06.2025)
14. University of Georgia. *Note on the 260/280 and 260/230 Ratios*. https://dna.uga.edu/wp-content/uploads/sites/51/2019/02/Note-on-the-260_280-and-260_230-Ratios.pdf (дата обращения: 05.06.2025)
15. Thermo Fisher Scientific. *Gene Expression Single Tube User Guide*. https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/4333458_GeneEx_sgltube_UG.pdf (дата обращения: 05.06.2025)

Поступила 29.12.2024

Направлена на доработку 16.01.2025, 28.03.25

Принята 04.05.2025

Опубликована online 30.09.2025

I. A. Kadyrova¹, A. Zh. Orynbassar^{1*}, D. A. Solyanov¹, A. R. Alina², A. A. Murzabayev³**STUDY OF THE EFFECT OF SMALL INTERFERING RNAs ON THE EXPRESSION OF IFN- γ , IL-4, TLR4, AND TLR7 GENES IN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**¹Scientific Research Laboratory, Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)²Department of Internal Diseases, Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)³Department of Rheumatology, Regional Clinical Hospital MSE (100000, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Yerubayeva str., 43, e-mail: okb@okbkar.kz)***Ainur Zharkynbekkyzy Orynbassar** – Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: ainurorynbassar@gmail.com**Aim.** To determine the effect of small interfering RNAs on the expression of immune response genes in peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis.**Materials and methods.** Peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis were isolated by density gradient centrifugation. Small interfering RNAs were introduced into peripheral blood mononuclear cells via transfection using commercial reagents (Lipofectamine). Gene expression was evaluated by real-time PCR ($\Delta\Delta C_t$, log₂ Fold Change) 48 hours after gene knockdown. GAPDH expression was used as an endogenous control. Statistical analysis included the nonparametric Mann – Whitney U test ($p = 0.05$).

Results and discussion. Transfection of peripheral blood mononuclear cells with specific small interfering RNAs targeting IFN- γ , IL-4, TLR4, and TLR7 resulted in 43,9% decrease in TLR4 expression ($p=0.0286$) and 38,4% decrease in TLR7 expression ($p=0.0211$).

Conclusion. The study confirmed the relevance of peripheral blood mononuclear cells using as an *in vitro* model for investigating molecular mechanisms, demonstrating their ability to reproduce features of the immune response. Successful transfection of target small interfering RNAs against key genes showed high precision and efficiency of the chosen method and led to a significant reduction in gene expression. Particular attention should be paid to the identified ability of small interfering RNAs to effectively suppress TLR4 and TLR7 expression, which demonstrates both the functionality of the small interfering RNAs and the susceptibility of these targets to silencing. Post-transcriptional reduction of mRNA levels is of fundamental importance, indicating that toll-like receptors are promising candidates for molecular intervention.

Key words: gene expression; transfection; siRNAs; rheumatoid arthritis; IFN- γ gene; IL-4 gene; TLR4 gene; TLR7 gene; PBMC

И. А. Кадырова¹, А. Ж. Орынбасар^{1*}, Д. А. Солянов¹, А. Р. Алина², А. А. Мурзабаев³

РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ ПЕРИФЕРИЯЛЫҚ ҚАНЫНЫҢ МОНОНУКЛЕАРЛЫҚ ЖАСУШАЛАРЫНДАҒЫ IFN- γ , IL4, TLR4, TLR7 ГЕНДЕРІНІҢ ЭКСПРЕССИЯСЫНА КІШІ ИНТЕРФЕРЕНЦИЯЛЫҚ РНҚ-НЫҢ ӘСЕРІН ЗЕРТТЕУ

¹«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ Ғылыми-зерттеу зертханасы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Ішкі аурулар кафедрасы, «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь көш., 40; e-mail: info@qmu.kz)

³Облыстық клиникалық аурухана, Ревматология бөлімшесі (100000, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Ерубаев көш., 43; e-mail: okb@okbkar.kz)

***Айнұр Жаркынбекқызы Орынбасар** – «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: ainurorynbassar@gmail.com

Мақсаты. Ревматоидты артриті бар науқастардың перифериялық қанының моноклеарлық жасушаларындағы иммундық жауап гендерінің экспрессиясына кіші интерференциялық РНҚ-ның әсерін анықтау.

Материалдар және әдістер. РА-мен ауыратын науқастардың перифериялық қанының моноклеарлық жасушалары тығыздық градиентінде центрифугалау әдісімен алынды. Синтетикалық миРНК РВМС-ге трансфекция әдісімен енгізілді. Трансфекция үшін коммерциялық реагенттер (мысалы, липофектамин) қолданылды. Ген экспрессиясы нақты уақыттағы ПТР әдісімен ($\Delta\Delta C_t$, $\log_2$ Fold Change) ген нокдауынан кейін 48 сағаттан соң бағаланды. GAPDH экспрессиясы эндогендік бақылау ретінде қолданылды. Статистикалық өңдеуге Манн–Уитнидің параметрлік емес U-критерийі ($p=0,05$) енгізілді.

Нәтижелер және талқылау. INF- γ , IL-4, TLR4 және TLR7 гендерін нысанаға алған арнайы кіші интерференциялық РНҚ-мен трансфекциялау TLR4 экспрессиясының 43,9%-ға ($p=0,0286$) және TLR7 экспрессиясының 38,4%-ға ($p=0,0211$) төмендеуіне әкелді.

Қорытынды. Зерттеу РВМС-ні молекулалық механизмдерді зерттеудің *in vitro* моделі ретінде пайдаланудың өзектілігін растады, иммундық жауаптың ерекшеліктерін қайта жаңғырту мүмкіндігін көрсетті. Нысаналы гендерге бағытталған миРНК-ның сәтті трансфекциясы таңдалған әдістің жоғары дәлдігі мен тиімділігін көрсетті және ген экспрессиясының айтарлықтай төмендеуіне алып келді. миРНК-ның TLR4 және TLR7 экспрессиясын тиімді басу қабілеті, бұл нысаналардың сайленсингке сезімтал екенін және TLR-рецепторлардың молекулалық араласу үшін перспективалы кандидаттар екенін көрсетеді.

Кілт сөздер: ген экспрессиясы; трансфекция; миРНК; ревматоидты артрит; IFN- γ гені; IL-4 гені; TLR4 гені; TLR7 гені; РВМС

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 616-006.04

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2025-116-3-83-89

А. М. Рахманкулова¹, Л. А. Пак², Л. М. Пивина¹, Ж. Б. Мусажанова^{3, 4}, А. Бауржан⁵, А. Ю. Орехов¹**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ РАДИОЙОДРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**¹НАО «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, ул. Керей и Жанибек хандар 3/2; e-mail: nntstot@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)⁵Центр ядерной медицины и онкологии (071400, Республика Казахстан, г. Семей, улица Кутжанова 3, e-mail: mail@semeyonko.kz)***Айдана Манаровна Рахманкулова** – НАО «Медицинский университет Семей»; 071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103; e-mail: dana77792@mail.ru

Цель. Изучить клиничко-морфологические факторы риска развития радиойодрезистентности у пациентов с высококодифференцированным раком щитовидной железы.

Материалы и методы. Исследование проведено среди пациентов, получавших лечение в отделении радионуклидной терапии Центра ядерной медицины и онкологии УЗ области Абай. Для проведения анализа была сформирована база данных пациентов, в которую вошли 630 пациентов, прошедших лечение по поводу дифференцированного рака щитовидной железы в период с января 2021 по декабрь 2023 г. Установленным критериям включения в исследование соответствовали 373 истории болезни. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 20.0.

Результаты и обсуждение. В ходе анализа 373 пациентов 60 были отнесены к основной группе с резистентностью к радиойодтерапии, оставшиеся 313 составили группу контроля. При оценке объема операции полная тиреоидэктомия с футлярно-фасциальным иссечением клетчатки шеи была выполнена для 58,3% пациентов основной группы, характеризующейся резистентностью к радиойодтерапии, тогда как в группе контроля этот объем вмешательства был применен только у 29,1% ($p < 0,001$). Основными гистологическими типами рака щитовидной железы в группах исследования были папиллярный рак (74,5%) и фолликулярный рак (25,5%). Наличие микрокарциномы на фоне указанных гистологических типов рака было установлено у 8 пациентов контрольной группы. Наличие отдаленных метастазов статистически значимо чаще встречалось у лиц основной группы (23,3% vs 7,3 %) в сравнении с контролем ($p < 0,001$).

Выводы. На основании проведенного анализа можно заключить, в частности выполнение тотальной тиреоидэктомии с лимфодиссекцией, статистически чаще наблюдается у пациентов с резистентностью к радиойодтерапии. Однако само по себе хирургическое лечение не является причинным фактором развития радиойодрезистентности. Вероятнее всего, расширенный объем операции отражает более агрессивное течение заболевания, которое изначально ассоциировано с риском формирования радиойодрезистентных форм опухоли. Данные гистологического исследования, выявление микрокарциномы, а также наличие отдаленных метастазов следует рассматривать в качестве клиничко-морфологических факторов, ассоциированных с риском развития резистентности к радиойодтерапии у пациентов с высококодифференцированным раком щитовидной железы.

Ключевые слова: высококодифференцированный рак щитовидной железы; радиойодтерапия; радиойодрезистентность; факторы риска

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием эндокринной системы, при этом в последние годы отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости. Согласно последним мировым статистическим данным GLOBOCAN (IARC, ВОЗ) за 2022 г., РЩЖ занимает одно из ведущих мест по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний у женщин, входя в

число пяти наиболее распространенных видов рака в этой группе [1]. По данным онкологической службы Республики Казахстан за 2022 г., РЩЖ входит в десятку наиболее распространенных локализаций злокачественных новообразований у женщин, составляя 4,2% всех случаев (по сравнению с 3,3% в предыдущий период) [2]. Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ), включающий в себя папиллярную и фолликулярную формы, составляет более 90% всех случаев



Рисунок 1 – Схема распределения пациентов на группы

злокачественных новообразований этой локализации [3]. У большинства пациентов с данным типом злокачественного новообразования прогноз является благоприятным при проведении стандартного лечения, включающего в себя хирургическое лечение, радиоiodтерапию и супрессивную терапию тиреотропным гормоном [5]. Несмотря на то, что пациенты с ДРЩЖ характеризуются высокой продолжительностью общей выживаемости, у отдельных подгрупп наблюдается значительный риск рецидива заболевания [4]. Рецидивирующее заболевание часто оказывается устойчивым к радиоактивному йоду и демонстрирует низкий ответ на радиоiodтерапию. Вместе с развитием рецидива заболевания, данный вид рака щитовидной железы также характеризуется риском развития отдаленных метастазов в 10% случаев, причем у большинства таких опухолей наблюдается снижение способности к поглощению радиоактивного йода, что приводит к формированию радиоiodрезистентного ДРЩЖ [6]. Данное явление является причиной большого количества смертей, связанных с РЩЖ. В настоящее время факторы, определяющие развитие резистентности к радиоiodтерапии у пациентов с высокодифференцированным РЩЖ, изучены недостаточно [7, 8].

Цель – изучить клинико-морфологические факторы риска развития радиоiodрезистентности у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – случай-контроль. Исследование проведено среди пациентов, получавших лечение в отделении радионуклидной терапии Центра ядерной медицины и онкологии Управления здравоохранения области Абай, являющимся единственным отделением в Республике Казахстан, осуществляющим радиоiodтерапию рака щитовидной железы. Для проведения анализа была сформирована база данных пациентов, прошедших радиоiodтерапию, в которую вошли 630 пациентов, прошедших лечение по поводу рака щитовидной железы в период с января 2021 по декабрь 2023 г. Установленным критериям включения в исследование (рис. 1) соответствовали 373 истории болезни. Проведение исследования было одобрено Локальной этической комиссией НАО «Медицинский университет Семей» (выписка из протокола заседания №16 от 2 ноября 2023 г.). Перед поступлением в стационар пациенты подписывали письменное «Информированное согласие пациента» на обезличенное распространение его медицинской информации.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 20.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа 373 пациентов 60 были отнесены к основной группе с резистентностью к радиоiodтерапии, оставшиеся 313 составили группу контроля (рис. 1).

При проведении комплексной оценки объема хирургических вмешательств, выполняемых по поводу злокачественных новообразований щитовидной железы, нами удалось выявить выраженные различия между группами исследования. Наиболее радикальная операция, заключающаяся в выполнении полной тиреоидэктомии в сочетании с футлярно-фасциальным иссечением клетчатки шеи (ФФКШ), в основной группе пациентов применялась значительно чаще, чем в контрольной. Так, подобный объем вмешательства был реализован у 58,3% больных, у которых опухолевый процесс характеризовался радиойодрезистентностью и сниженной чувствительностью к проводимой радиойодтерапии. Напротив, в контрольной группе аналогичный подход был использован лишь в 29,1% случаев. Различие между группами носило статистически достоверный характер ($p < 0,001$), что отражает как особенности клинического течения заболевания, так и необходимость более радикальной хирургической тактики у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Анализ морфологической картины показал, что в структуре выявленных опухолей щитовидной железы преобладали два основных гистологических варианта – папиллярный и фолликулярный рак. Доля папиллярного варианта составила 74,5%, тогда как на фолликулярный вариант приходилось 25,5% наблюдений. Подобное распределение соответствует общепринятым данным мировой литературы, где папиллярный рак рассматривается как наиболее распространенная форма данной патологии. В то же время примечательным фактом является наличие микрокарциномы у части пациентов контрольной группы: данное состояние было зафиксировано у восьми пациентов. Наличие микрокарциномы может рассматриваться как фактор, затрудняющий своевременную диагностику, поскольку подобные опухоли протекают более скрыто и нередко выявляются случайно при морфологическом исследовании.

Не менее важным оказался и сравнительный анализ частоты метастатического поражения. Установлено, что у пациентов основной группы, характеризующейся

радиойодрезистентностью, отдаленные метастазы встречались значительно чаще – в 23,3% случаев. Для сравнения, среди представителей контрольной группы аналогичные изменения были зафиксированы лишь у 7,3% больных. Разница между показателями также имела высокую статистическую значимость ($p < 0,001$). Данный факт может свидетельствовать о более агрессивном биологическом поведении опухоли у лиц основной группы, что в свою очередь объясняет выбор радикальной хирургической тактики в отношении этих пациентов (табл. 1).

В своей работе Y. Wang, X. Lu и соавт. акцентируют внимание на том, что определенные клинические и морфологические характеристики опухолевого процесса оказывают существенное влияние на прогноз заболевания и формирование резистентности к проводимой радиойодтерапии. В частности, было установлено, что возраст пациента на момент постановки диагноза, выше 55 лет, выступает важным неблагоприятным прогностическим критерием. Не менее значимым фактором, как отмечают авторы, является наличие сосудистой инвазии. Прорастание опухоли в сосудистое русло свидетельствует о высокой биологической агрессивности новообразования и создает предпосылки для дальнейшего гематогенного распространения опухолевых клеток. Это обстоятельство существенно повышает риск формирования метастатического процесса и напрямую связано с повышенной вероятностью развития резистентности к радиойодтерапии. Кроме того, наличие метастазов уже на этапе первичного обследования, особенно в жизненно важные органы – такие как легкие и костная система, также является крайне неблагоприятным фактором [9].

В исследовании L. Schubert, A. M. Mbekwe-Yernang и соавт. было показано, что ряд клиничко-морфологических характеристик опухолевого процесса обладает прогностической значимостью в отношении развития радиорезистентности. К числу наиболее важных факторов авторы относят возраст пациента на момент постановки диагноза, также наличие сосудистой инвазии. Кроме того, в данной работе подчёркивается прогностическая значимость выявления множественных метастазов уже на ранних этапах наблюдения. Наличие метастатиче-

Таблица 1 – Клиничко-морфологическая характеристика пациентов со злокачественными новообразованиями щитовидной железы

Параметр	Все пациенты (n=373)	Чувствительность к радиойодтерапии		p
		чувствительные (n=313)	резистентные (n=60)	
Объем операции, n (%)				<0,001
полная тиреоидэктомия	247 (66,2)	222 (70,9)	25 (41,7)	
полная тиреоидэктомия с ФКШ	126 (33,8)	91 (29,1)	35 (58,3)	
Гистологический тип, n (%)				0,816
папиллярный рак	278 (74,5)	234 (74,8)	44 (73,3)	
фолликулярный рак	95 (25,5)	79 (25,2)	16 (26,7)	
Наличие микрокарциномы, n (%)	8 (2,1)	8 (2,6)	0	0,001
Наличие отдаленных метастазов, n (%)	37 (9,9%)	23 (7,3)	14 (23,3%)	

ских очагов, особенно в таких органах, как лёгкие или регионарные лимфатические узлы, рассматривается как фактор, свидетельствующий о неблагоприятной биологической природе опухоли. Особое внимание обращается на рецидивирующее течение заболевания с вовлечением шейных и легочных участков, что также рассматривается как важный индикатор повышенного риска развития радиойодрезистентности [7].

В работах Z. Mu, X. Zhang и соавт. обращается внимание на то, что резистентность к радиойодтерапии при дифференцированном раке щитовидной железы во многом связана не только с клиническими параметрами пациента, но и с морфологическими характеристиками опухоли, а также с ее молекулярно-генетическими особенностями. Авторы подчеркивают, что определенные подтипы дифференцированного рака демонстрируют более высокую склонность к развитию радиорезистентности, что имеет принципиальное значение для прогнозирования течения заболевания и подбора оптимальной лечебной тактики. В частности, отмечается, что фолликулярный вариант дифференцированного рака щитовидной железы чаще ассоциируется с неблагоприятным прогнозом по сравнению с классическим папиллярным раком. Также, стоит отметить и некоторые высокоагрессивные формы папиллярного рака, варианты с выраженной атипией, склонность к ухудшению степени дифференцировки, как указывают авторы, коррелирует с большей вероятностью резистентности к радиойодтерапии [10, 11].

Таким образом, выявленные закономерности подчеркивают важность индивидуализированного подхода к лечению, учитывающего как морфологическую структуру опухоли, так и её клиническое течение и реакцию на терапию.

ВЫВОДЫ

На основании проведенного анализа можно заключить, в частности, выполнение тотальной тиреоидэктомии с лимфодиссекцией, статистически чаще наблюдается у пациентов с резистентностью к радиойодтерапии. Однако само по себе хирургическое лечение не является причинным фактором развития радиойодрезистентности. Вероятнее всего, расширенный объем операции отражает более агрессивное течение заболевания, которое изначально ассоциировано с риском формирования радиойодрезистентных форм опухоли. Данные гистологического исследования, выявление микрокарциномы, а также наличие отдаленных метастазов следует рассматривать в качестве клиничко-морфологических факторов, ассоциированных с риском развития резистентности к радиойодтерапии у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы.

Вклад авторов:

Л. А. Пак, Ж. Б. Мусажанова – концепция и дизайн исследования.

А. М. Рахманкулова, А. Бауржан – сбор и обработка материала.

Л. М. Пивина, А. Ю. Орехов, А. М. Рахманкулова – написание текста.

Л. А. Пак – редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование:

Работа выполнена в рамках грантового финансирования научных и (или) научно-технических проектов на 2024 – 2026 гг. (Министерство науки и высшего образования Республики Казахстан). Грант №AP23488193 «Оптимизация системы ведения радиойодрезистентного рака щитовидной железы в Казахстане с учетом индивидуальных клиничко-патологических и молекулярных характеристик».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Global Cancer Observatory* <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
2. *Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год (статистические и аналитические материалы)*. Алматы; 2023: 430.
3. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26 (1): 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
4. Volpe F., Nappi C., Zampella E., Di Donna E., Maurea S., Cuocolo A., Klain M. Current Advances in Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Curr. Oncol*. 2024; 31 (7): 3870-3884. <https://doi.org/10.3390/curronc31070286>
5. Liu Y., Wang J., Hu X., Pan Z., Xu T., Xu J., Jiang L., Huang Pi., Zhang Y., Ge M. Radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid cancer: Resistance and overcoming strategy. *Drug Resistance Updates*. 2023; 68: 100939. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2023.100939>
6. Anderson R.T., Linnehan J.E., Tongbram V., Keating K., Wirth L.J. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic literature review. *Thyroid*. 2013; 23 (4): 392-407. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0520>
7. Schubert L., Mbekwe-Yepnang A.M., Wassermann J. Clinico-pathological factors associated with radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma status. *J. Endocrinol. Invest*. 2024; 47: 1573-1581. <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02352->
8. Feola T., Cozzolino A., Centello R., Pandozzi C., Tarsitano M.G., Giannetta E. Predictors of Response and Survival to Multikinase Inhibitors in Radioiodine Resistant Differentiated Thyroid Cancer. *J. Pers. Med*. 2021; 11 (7): 674. <https://doi.org/10.3390/jpm11070674>
9. Wang Y., Lu X., Liu H. Current status of the prediction for radio-iodine refractory thyroid cancer: a narrative

review. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2024; 15: 1433553. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1433553>

10. Mu Z., Zhang X., Sun D., Sun Y., Shi C., Ju G., Kai Z., Huang L., Chen L., Liang J., Lin Y. Characterizing Genetic Alterations Related to Radioiodine Avidity in Metastatic Thyroid Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024; 109 (5): 1231-1240. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad697>

11. Meng C., Song J., Long W., Mu Z., Sun Y., Liang J., Lin Y. A user-friendly nomogram for predicting radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1109439. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1109439>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. *Global Cancer Observatory* <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>

2. *Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год (статистические и аналитические материалы)*. Алматы; 2023: 430.

3. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26 (1): 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>

4. Volpe F., Nappi C., Zampella E., Di Donna E., Maurea S., Cuocolo A., Klain M. Current Advances in Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Curr. Oncol.* 2024; 31 (7): 3870-3884. <https://doi.org/10.3390/curroncol31070286>

5. Liu Y., Wang J., Hu X., Pan Z., Xu T., Xu J., Jiang L., Huang Pi., Zhang Y., Ge M. Radioiodine therapy

in advanced differentiated thyroid cancer: Resistance and overcoming strategy. *Drug Resistance Updates*. 2023; 68: 100939. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.100939>

6. Anderson R.T., Linnehan J.E., Tongbram V., Keating K., Wirth L.J. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic literature review. *Thyroid*. 2013; 23 (4): 392-407. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0520>

7. Schubert L., Mbekwe-Yepnang A.M., Wassermann J. Clinico-pathological factors associated with radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma status. *J. Endocrinol. Invest.* 2024; 47: 1573-1581. <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02352->

8. Feola T., Cozzolino A., Centello R., Pandozzi C., Tarsitano M.G., Giannetta E. Predictors of Response and Survival to Multikinase Inhibitors in Radioiodine Resistant Differentiated Thyroid Cancer. *J. Pers. Med.* 2021; 11 (7): 674. <https://doi.org/10.3390/jpm11070674>

9. Wang Y., Lu X., Liu H. Current status of the prediction for radio-iodine refractory thyroid cancer: a narrative review. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2024; 15: 1433553. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1433553>

10. Mu Z., Zhang X., Sun D., Sun Y., Shi C., Ju G., Kai Z., Huang L., Chen L., Liang J., Lin Y. Characterizing Genetic Alterations Related to Radioiodine Avidity in Metastatic Thyroid Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024; 109 (5): 1231-1240. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad697>

11. Meng C., Song J., Long W., Mu Z., Sun Y., Liang J., Lin Y. A user-friendly nomogram for predicting radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1109439. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1109439>

Поступила 12.01.2025

Направлена на доработку 08.02.2025

Принята 26.03.2025

Опубликована online 30.09.2025

A. M. Rakhmankulova¹, L. A. Pak², L. M. Pivina¹, Zh. B. Mussazhanova^{3, 4}, A. Baurzhan⁵, A. Yu. Orekhov¹

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AS A PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF RADIOIODINE RESISTANCE IN THYROID CANCER

¹Semey Medical University NC JSC (071400, Republic of Kazakhstan, Semey c., Abay str., 103; e-mail: smu@smu.edu.kz)

²National Research Oncology Center (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Kerey and Zhanibek khans str., 3/2; e-mail: nntsot@mail.ru)

³Al-Farabi Kazakh National University (050040, Republic of Kazakhstan, Almaty c., 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)

⁵Center for Nuclear Medicine and Oncology (071400, Republic of Kazakhstan, Semey c., Kutzhanov st., 3; e-mail: mail@semeyonko.kz)

***Aidana Manarovna Rakhmankulova** – Semey Medical University NC JSC; 071400, Republic of Kazakhstan, Semey c., Abay str., 103; e-mail: dana77792@mail.ru

Aim. To study the clinical and morphological risk factors for the development of radioiodine resistance in patients with highly differentiated thyroid cancer.

Materials and methods. The study was conducted among patients treated at the radionuclide therapy department of the Centre for Nuclear Medicine and Oncology of the Abay Regional Health Department. For the analysis, a database of patients who underwent radioiodine therapy was created, which included 630 patients who underwent treatment for thyroid cancer between January 2021 and December 2023. Of these, 373 medical records met the established criteria for inclusion in the study. The statistical analysis was performed using the SPSS 20.0 program.

Results and discussion. During the analysis of 373 patients, 60 were assigned to the main group with resistance to radioiodine therapy, and the remaining 313 were in the control group. When assessing the volume of surgery, total thyroidectomy with fascial-caseal excision of the neck tissue was performed for 58.3% of patients in the main group, characterized by resistance to radioiodine therapy, whereas in the control group, this volume of intervention was performed only in 29.1% ($p < 0.001$). The main histological types of thyroid cancer in the study groups were papillary cancer (74.5%) and follicular cancer (25.5%). The presence of microcarcinoma against the background of these histological types of cancer was found in 8 patients of the control group. The presence of distant metastases was significantly more common in the main group (23.3% vs 7.3%) compared with the control ($p < 0.001$).

Conclusions. Based on the analysis, it can be concluded that, in particular, total thyroidectomy with lymph node dissection is statistically more often observed in patients with resistance to radioiodine therapy. However, surgical treatment itself is not a causal factor in the development of radioiodine resistance. Most likely, the expanded scope of surgery reflects a more aggressive course of the disease, which is initially associated with the risk of developing radioiodine-resistant forms of tumor. Histological examination data, detection of microcarcinoma, and the presence of distant metastases should be considered as clinical and morphological factors associated with the risk of developing resistance to radioiodine therapy in patients with highly differentiated thyroid cancer.

Key words: highly differentiated thyroid cancer; radioiodine therapy; radioiodine resistance; risk factors

А. М. Рахманкулова¹, Л. А. Пак², Л. М. Пивина¹, Ж. Б. Мусажанова^{3, 4}, А. Бауржан⁵, А. Ю. Орехов¹

ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЯЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ РАДИОЙОДТЫ ТЕРАПИЯҒА ТӨЗІМДІЛІКТІҢ ДАМУЫНЫҢ БОЛЖАУШЫ ФАКТОРЫ РЕТІНДЕ

¹КеАҚ «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 к-сі, 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)

⁵Ядролық медицина және онкология орталығы (071400, Қазақстан Республикасы, Семей қ., Құтжанова к-сі, 3; e-mail: mail@semeyonko.kz)

***Айдана Манаровна Рахманкулова** – КеАҚ «Семей медицина университеті» (071400, Қазақстан Республикасы, Семей қ., Абай көшесі 103; e-mail: dana77792@mail.ru)

Зерттеудің мақсаты. Қалқанша безінің жоғары сараланған обыры бар науқастарда радиойодқа төзімділіктің дамуының клиникалық және морфологиялық қауіп факторларын зерттеу.

Материалдар және әдістер. Зерттеу дизайны жағдай-бақылау болып табылады. Зерттеу Абай облыстық ДСБ Ядролық медицина және онкология орталығының радионуклидті терапия бөлімшесінде ем қабылдаған науқастар арасында жүргізілді. Талдау жүргізу үшін 2021 жылғы қаңтардан 2023 жылғы желтоқсанға дейінгі кезеңде қалқанша безінің жоғары сараланған обырымен емделген 630 науқасты қамтитын деректер базасы қалыптастырылды. Оның ішінде 373 ауру тарихы зерттеуге қосудың белгіленген критерийлеріне сәйкес келді. Статистикалық талдау SPSS 20.0 бағдарламасы арқылы жүргізілді.

Нәтижелер және талқылау. 373 науқасты талдау кезінде 60 науқаста радиойодты терапияға төзімділікпен негізгі топқа, ал қалған 313 науқас бақылау тобын құрады. Операция көлемін бағалау кезінде мойын тінін фасциалды кесу арқылы жалпы тиреоидэктомия негізгі топтағы науқастардың 58,3% орындалды, ол радиойодтық терапияға төзімділікпен сипатталады, ал бақылау тобында бұл араласудың көлемі тек 29,1% ($p < 0,001$) қолданылды. Зерттеу топтарындағы қалқанша безінің қатерлі ісігінің негізгі гистологиялық түрлері папиллярлық (74,5%) және фолликулярлық қатерлі ісік (25,5%) болды. Қатерлі ісіктің көрсетілген гистологиялық түрлерінің фондында микрокарциноманың болуы бақылау тобындағы 8 науқаста анықталды. Алыс метастаздардың болуы бақылау тобымен салыстырғанда негізгі топтағы адамдарда (23,3% қарсы 7,3%) статистикалық айтарлықтай жиірек болды ($p < 0,001$).

Қорытынды. Талдау негізінде лимфа түйіндерінің диссекциясымен жалпы тиреоидэктомия радиойодты терапияға төзімділігі бар науқастарда статистикалық түрде жиі байқалады деген қорытындыға келуге болады. Дегенмен, хирургиялық емдеудің өзі радиойодқа төзімділіктің дамуының себепші факторы болып табылмайды. Кеңейтілген ауқымды хирургиялық ем бастапқыда радиойодқа төзімді ісік формаларының даму қаупімен байланысты аурудың агрессивті ағымын көрсетеді. Гистологиялық зерттеу деректері, микрокарциноманы анықтау және алыс метастаздардың болуы қалқанша безінің жоғары сараланған обыры бар науқастарда радиойодты терапияға төзімділіктің даму қаупімен байланысты клиникалық және морфологиялық факторлар ретінде қарастыруға болады.

Кілт сөздер: қалқанша безінің жоғары сараланған обыры; радиойодты терапия; радиойодты терапияға төзімділік; қауіп факторлары

И. А. Кадырова¹, Д. М. Туребекова^{1*}, А. Б. Марченко¹, Д. А. Солянов¹

ВКЛАД ДИСРЕГУЛЯЦИИ ТРИПТОФАНА И ТРИМЕТИЛАМИН-N-ОКСИДА В МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ LONG COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КТ-СТАДИИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

¹Научно-исследовательская лаборатория Института наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Динара Мейрамовна Туребекова** – PhD-докторант, младший научный сотрудник, Институт наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: Dturbekova@qmu.kz

Актуальность. COVID-19, вызываемый вирусом SARS-CoV-2, характеризуется многообразием клинических проявлений — от бессимптомного течения до критических форм с полиорганной недостаточностью. Одним из ключевых прогностических факторов тяжести заболевания является степень поражения легочной ткани по данным КТ, отражающая выраженность воспалительного и иммунного ответа. У пациентов сохраняются симптомы после острого периода, включая усталость, когнитивные нарушения и миалгии, патогенез которых до конца не изучен. Современные данные указывают на значимую роль метаболических нарушений в развитии Long COVID-19. Показано, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и более высоким баллом по КТ наблюдается снижение уровня триптофана, активация его катаболизма по кинурениновому пути, а также повышение уровней триметиламин-N-оксида (ТМАО), обладающего провоспалительной активностью. Несмотря на многочисленные исследования данных о роли молекул триптофана и триметиламин-N-оксида в патогенезе Long COVID-19 и их связь со степенью тяжести в период острого COVID-19 недостаточно.

Цель. Изучение взаимосвязи между степенью тяжести поражения легких по данным КТ при остром COVID-19 и уровнями триптофана и ТМАО у пациентов с Long COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование, которое включало в себя 30 человек. Определение концентрации триптофана и ТМАО в плазме пациентов проводилось с помощью метода высоко эффективной жидкостной хроматографии с масс-селективной масс-спектрометрической детекцией (ВЭЖХ-МС/МС).

Результаты и обсуждение. В результате медиана уровня триптофана в группе средней степени тяжести составила 9,62 [8,11; 10,50] мкмоль/л, в группе тяжелой степени тяжести — 4,68 [2,81; 5,05] мкмоль/л соответственно. Медиана уровня ТМАО в группе средней степени тяжести составила 0,57 [0,51; 0,81] мкмоль/л, в группе тяжелой степени тяжести — 1,88 [1,07; 3,08] мкмоль/л.

Выводы. Были выявлены статистически значимые различия между уровнем триптофана и группами «средней степени» и «тяжелой степени» тяжести поражения легких. Уровень значимости при сравнении концентраций триптофана составил $p < 0,001$. Также были обнаружены статистически значимые различия между уровнем ТМАО и степенями тяжести поражения легких, уровень значимости составил $p < 0,001$.

Ключевые слова: Long COVID-19; степень тяжести; молекулярные механизмы; цитокиновый шторм; триптофан; ТМАО; КТ легких

ВВЕДЕНИЕ

Возбудителем заболевания COVID-19 является новый коронавирус SARS-CoV-2, впервые выделенный в Ухане (Китай) в декабре 2019 года [12]. Распространение инфекции быстро приобрело глобальный характер, 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 пандемией [8].

Клинические проявления COVID-19 варьируют от бессимптомных и легких форм до пневмонии и критических состояний с полиорганной недостаточностью. По данным ВОЗ, примерно 80% случаев протекают в легкой или умеренной форме без выраженной дыхатель-

ной недостаточности. На долю тяжелой формы (около 13,8%) приходятся пациенты с прогрессирующей пневмонией, выраженной одышкой ($\text{ЧД} \geq 30$ в мин). Критические случаи (приблизительно 6,1%) характеризуются развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), септическим шоком и мультиорганной дисфункцией [22].

М. З. Тау и др. было отмечено, что SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени через рецептор ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), после чего развивается сложный иммунный ответ организма. Вначале задействуется врожденный иммунитет: при взаимодействии вируса с рецепторами-распознавателями за-

пускается каскад провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α и др.), привлекающий нейтрофилы и макрофаги к очагам инфекции. Затем активируется адаптивный иммунитет: Т-лимфоциты уничтожают инфицированные клетки, В-лимфоциты продуцируют специфические антитела. При тяжелом течении COVID-19 характерна лимфопения: резко снижается число CD4+ и CD8+ Т-клеток, что отражает выраженную дисфункцию иммунной системы [20].

Так, у ряда пациентов развивается гиперактивный воспалительный ответ – так называемый цитокиновый шторм: повышается продукция IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α и других медиаторов воспаления [11]. Избыточное воспаление приводит к повреждению тканей. В исследовании G. Rappone и др. на аутопсиях наблюдались признаки диффузного альвеолита, образование гиалиновых мембран и утолщение альвеолярной перегородки, характерные для ОРДС [17].

Согласно сообщению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для легких случаев заболевания коронавирусной инфекцией, время от начала до клинического выздоровления составляет 14 сут, а для пациентов с более тяжелой формой выздоровление занимает от 3 до 6 нед. Но позднее стало очевидным, что многие симптомы сохраняются в течение нескольких месяцев или не исчезают полностью. Также, у лиц с легким течением заболевания было отмечено затяжное поражение легких, ЦНС, сердца, почек и сердечно-сосудистой системы [26].

В связи с этим, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) классифицировал случаи COVID-19 на несколько уровней, для более эффективного диагностирования, лечения и управления состоянием больных [15].

К данным этапам относится следующее:

1. Острый COVID-19 – признаки и симптомы сохраняются до 1 мес.

2. Продолжающийся симптоматический COVID-19 – признаки и симптомы, сохраняющиеся от 1 до 3 мес.

3. Синдром после COVID-19 – признаки и симптомы развиваются во время или после инфекции, сохраняются на протяжении 3 мес. и более, не объясняются альтернативным диагнозом. Постковидный синдром представляет собой совокупность симптомов, которые могут изменяться, исчезать и влиять на многие системы организма.

4. Long COVID-19 включает в себя признаки и симптомы, которые продолжаются или развиваются после острого COVID-19. К данному этапу относятся как продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 1 до 3 месяцев), так и синдром после COVID-19 (3 месяца и более) [15].

Long COVID-19 является плохо изученной патологией, так как встречается у пациентов, перенесших ПЦР-положительные и ПЦР-негативные случаи COVID-19 в отдаленном периоде (3-12 мес.), и не всегда его симптомы сопоставляются с фактом перенесенного случая коронавирусной инфекции, тем более не всегда проводится исследование механизмов их возникновения [24].

Степень тяжести острого COVID-19 способна определять выраженность последующих метаболических нарушений. Так, при тяжелой форме COVID-19 с сильной системной воспалительной реакцией авторами А. М. Abdallah и др. были обнаружены более резкие отклонения в обмене триптофана и его микробных производных. В частности, у госпитализированных пациентов с низким уровнем триптофана обнаруживается более высокая концентрация провоспалительных цитокинов; снижение синтеза микробного триптофана ассоциируется с повышением риска тяжелого течения и формирования долгосрочных симптомов [1].

Как правило, путь кинуренина (метаболита триптофана) активируется в ответ на воспаление, что может усугублять течение заболевания за счёт подавления иммунитета. Также, при инфицировании SARS-CoV-2 лимфоциты дыхательных путей приводят к повышению уровня провоспалительных цитокинов, что способствует активации кинуренинового пути. Недавние исследования отмечают, что соотношение кинуренина к триптофану является важным маркером воспалительного состояния при COVID-19, что может использоваться при выборе лечебной тактики [13].

Так, исследователями Almulla и др. выявлены нарушения метаболизма триптофана. Мета-анализ показал, что у пациентов с тяжелой степенью COVID-19 отмечается значимое снижение уровня триптофана и увеличение отношения кинуренина к триптофану по сравнению с контрольной группой. Это свидетельствует об активации индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и ускоренном катаболизме триптофана по пути кинуренина. Уменьшение доступного триптофана может приводить к снижению выработки серотонина и мелатонина, а накопление метаболитов кинуренинового пути (например, 3-гидроксикинуренина и кининовой кислоты) ассоциируется с нейротоксичностью. Отмечено, что дефицит триптофана связан с когнитивными нарушениями, выраженной усталостью и слабостью мышц – симптомы, наблюдаемые у пациентов с Long COVID-19 [4].

Кинуренин, в свою очередь, активирует арилу-глутаматный рецептор (AhR), что сопровождается усилением синтеза провоспалительных цитокинов и одновременным подавлением компонентов врожденного противовирусного иммунитета. Патологическая значимость активации AhR обусловлена тем, что данный сигнальный путь способен усиливать воспалительные реакции и нарушать антивирусную защиту, особенно в условиях сопутствующих хронических заболеваний. В частности, сахарный диабет 2 типа и ожирение, выступающие в качестве основных факторов риска тяжелого течения COVID-19, ассоциированы с повышенной экспрессией лигандов AhR и сенсибилизацией к их действию [5].

Другим важным метаболитом является триметиламин-N-оксид (ТМАО), образующийся при микробном метаболизме пищевых холина и L-карнитина. ТМАО признан проатерогенным и провоспалительным агентом: он нарушает обмен холестерина, способствует формированию атеросклеротических бляшек, усили-

вает агрегацию тромбоцитов и воспаление эндотелия. Экспериментально показано, что ТМАО стимулирует активацию NLRP3-инфламмосомы и высвобождение провоспалительных цитокинов. Высокие уровни ТМАО коррелируют с хроническим системным воспалением и могут усугублять воспалительный ответ при SARS-CoV-2-инфекции [19].

Путь ядерного фактора каппа-В (NF-κB) является одним из ключевых регуляторов экспрессии генов, отвечающих за воспалительный ответ. В исследовании Seldin и соавт. было показано, что повышение уровня ТМАО, обусловленное потреблением рациона, обогащенного холином, способствует активации воспалительных процессов у мышей путём воздействия на сигнальный каскад NF-κB. Авторы выявили, что ТМАО кишечного происхождения индуцирует экспрессию ряда провоспалительных молекул, включая Е-селектин, IL-6, циклооксигеназу-2 и молекулу внутриклеточной адгезии 1, что обусловлено активацией NF-κB-зависимого пути [18].

Согласно данным, представленным Ottiger и соавт., уровень ТМАО ассоциирован с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов, страдающих острой воспалительной пневмонией. В исследовании, включающем 317 пациентов с данным заболеванием, авторы оценили концентрации ТМАО в образцах крови и выявили статистически значимую корреляцию между повышенным уровнем этого метаболита и летальным исходом. Полученные результаты указывают на потен-

циальную роль ТМАО, синтезируемого микробиотой кишечника, в регуляции воспалительных процессов через различные биомеханизмы, что может способствовать утяжелению течения вирусных инфекций, включая COVID-19 [16].

В проспективном исследовании у больных COVID-19 пациенты с летальным исходом имели значимо более высокие сывороточные концентрации ТМАО на момент госпитализации по сравнению с выжившими пациентами ($p < 0.05$) [3].

Однако прямых клинических данных о том, что тяжелая степень по КТ прямо приводит к более выраженным, связанным с Long COVID-19 метаболическим нарушениям недостаточно, данная связь требует дальнейшего изучения. Тем не менее, накопленные результаты позволяют предположить, что чем выше поражение легких и выраженность цитокинового ответа, тем более значимы будут нарушения метаболизма триптофана и ТМАО и связанные с ними последствия у пациентов с Long COVID-19.

Цель работы – изучение взаимосвязи между степенью поражения легких при остром COVID-19 и уровнями триптофана и ТМАО у пациентов с Long COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное когортное исследование проводилось в Научно-исследовательской лаборатории Института наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет» (г. Караганда, Республика Казахстан) в



Рисунок 1 – Дизайн ретроспективного когортного исследования

соответствии с этическими принципами и после получения информированного согласия пациентов. Дизайн ретроспективного когортного исследования представлен на рисунке 1.

Из общей выборки исследования проекта BR 11065386-OT-22 «COVID-19: Научно-технологическое обоснование системы реагирования на распространение новых респираторных инфекций, включая корона-вирусную инфекцию» в качестве пилотного исследования были выбраны 30 человек (от 44 до 75 лет), из которых было 73,3% женщин. Деформация структуры выборки по полу в определенной степени обусловлена имеющимся перевесом женского населения по сравнению с мужским, кроме того, мужчины чаще отказывались от участия в исследовании.

Пациенты, перенесшие COVID-19 в 2021-2022 гг. и получавшие в период 6-12 мес. после выздоровления реабилитационную медицинскую помощь, были сформированы в группы со средней и тяжелой степенью тяжести поражения легких.

Использовали систему оценки – «эмпирическую» визуальную шкалу КТ 0 – 4 [25]. «Эмпирическая» визуальная шкала предполагает разделение на пять степеней: КТ-0 – отсутствие характерных проявлений; КТ-1 – минимальный объем (распространенность менее 25% объема легких); КТ-2 – средний объем (распространенность 25-50% объема легких); КТ-3 – значительный объем (распространенность 50-75% объема легких); КТ-4 – субтотальный объем (распространенность более 75% объема легких).

Биологический материал для ретроспективных групп «средней степени» и «тяжелой степени» был использован из биологического архива (в глубокой заморозке).

Определение концентрации триптофана и ТМАО в плазме пациентов проводилось с помощью метода высоко эффективной жидкостной хроматографии с масс-селективной масс-спектрометрической детекцией (ВЭЖХ-МС/МС), на хроматографической системе Agilent 1260 Infinity с MSD 6130B Quadrupole LC/MS.

Полученные результаты были обработаны с помощью программного обеспечения *Agilent Lab Advisor*. Количественное содержание вещества в анализируемых образцах было рассчитано по внешнему стандарту.

Методы статистической обработки результатов. Для статистической обработки использовалась программа STATISTICA 6. Анализ данных проводился на уровне значимости $\alpha=0.05$. Проверка нормального распределения количественных данных проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка (S-W). Согласно критерию Шапиро – Уилка, $p < 0,01$ – это меньше уровня значимости (0,05), что указывает на то, что распределение показателя является аномальным. Критерий Шапиро – Уилка был выбран потому, что объем выборки составлял менее 50 ($n < 50$).

Описание количественных данных проводилось на основе среднего значения и параметров квартилей. Для сравнения независимых групп использовался U-критерий Манна – Уитни. В качестве метода исследования был выбран критерий Манна – Уитни, поскольку

данные являлись количественными, распределение отличалось от нормального, выборки были независимы, а уровень значимости равнялся $\alpha=0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика обследованных.

Из выборки для пилотного исследования ($n=30$), были сформированы 2 группы по степени тяжести поражения легочной ткани при COVID-19: средней степени тяжести (КТ-1, 2) ($n=15$) и тяжелой степени тяжести (КТ-3, 4) ($n=15$). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Группа обследованных лиц была представлена как мужчинами, так и женщинами. После формирования групп, медиана возраста в группе средней степени тяжести составила 60 лет (IQR 49;71), в группе тяжелой степени тяжести – 67 лет (IQR 59;69).

При рассмотрении выборки по половому признаку среди обследованных преобладали лица женского пола: в группе средней степени тяжести – 73,3%, в группе тяжелой степени – 66,6%.

Для проведения сравнительного анализа уровней триптофана и ТМАО в зависимости от степени тяжести пациентов было проведено сравнение групп с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни.

Результаты оценки связи между уровнями триптофана и ТМАО у групп средней и тяжелой степени тяжести в мужской и женской популяциях представлены в таблице 2.

Медиана уровня триптофана в группе средней степени тяжести составила 9,62 мкмоль/л. Нижний квартиль Q25 (или 25%) обследованных лиц (мужчин и женщин) имели уровень триптофана меньше 8,11 мкмоль/л. Аналогично верхний квартиль Q75 показал, что 25% совокупности имели уровень триптофана 10,50 мкмоль/л как у мужчин, так и у женщин соответственно.

У 50% пациентов группы тяжелой степени тяжести уровень триптофана был выше, чем 4,68 мкмоль/л. Нижний квартиль Q25 (25%) обследованных лиц (мужчин и женщин) имели уровень триптофана ниже 2,81 мкмоль/л. Верхний квартиль Q75 показал, что 25% совокупности имели уровень триптофана 5,05 мкмоль/л (как мужчины, так и женщины) (рис. 2).

Медиана уровня ТМАО в группе средней степени тяжести составила 0,57 мкмоль/л. Нижний квартиль Q25 (или 25%) обследованных лиц (мужчин и женщин) имели уровень триптофана ниже 0,51 мкмоль/л. Аналогично верхний квартиль Q75 демонстрировал, что 25% совокупности имели уровень ТМАО 0,81 мкмоль/л как у мужчин, так и у женщин соответственно.

У 50% пациентов группы тяжелой степени уровень ТМАО составил 1,88 мкмоль/л. Нижний квартиль Q25 (25%) обследованных лиц (мужчин и женщин) имели показатель ТМАО ниже 1,07 мкмоль/л. Верхний квартиль Q75 показал, что 25% совокупности имели уровень ТМАО 3,08 мкмоль/л как у мужчин, так и у женщин соответственно (рис. 3). Метаболиты триптофана способны регулировать иммунные реакции, воспаление, нейротрансмиссию, циркадный ритм, сон специфичным для клеток образом [10].

Таблица 1 – Общая характеристика выборки по возрасту и полу

Показатель	Средняя степень тяжести (n=15)	Тяжелая степень тяжести (n=15)
Возраст, г. (Me, Q25; Q75)	60 (49; 71)	67 (59; 69)
Пол		
Мужчины, абс. (%)	4 (26%)	5 (33,3%)
Женщины, абс. (%)	11 (73,3%)	10 (66,6%)

Таблица 2 – Оценка различий между уровнями триптофана и ТМАО (мужская и женская популяции) у групп средней и тяжелой степени тяжести, Me [Q25; Q75]

Показатель	Средняя степень тяжести (n=15)	Тяжелая степень тяжести (n=15)	p
Триптофан, мкмоль/л	9,62 [8,11; 10,50]	4,68 [2,81; 5,05]	<0,000
ТМАО, мкмоль/л	0,57 [0,51; 0,81]	1,88 [1,07; 3,08]	<0,001

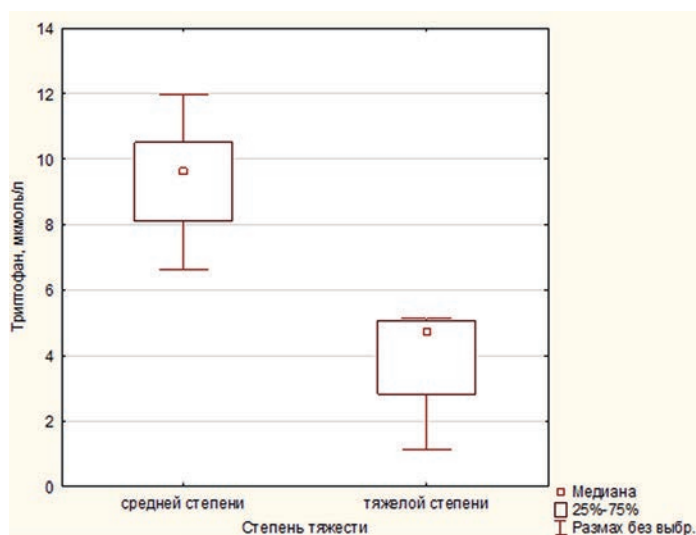


Рисунок 2 – Уровень триптофана в группах средней и тяжелой степени тяжести

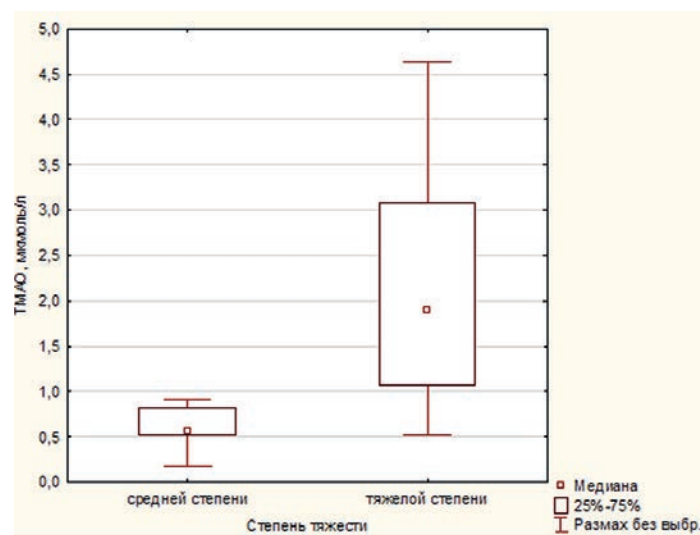


Рисунок 3 – Уровень ТМАО в группах средней и тяжелой степени тяжести

Триптофановый путь был одним из основных путей, на которые повлияла тяжелая инфекция SARS-CoV-2. Наш анализ показал, что уровень триптофана был значительно снижен в группе с тяжелой степенью тяжести по сравнению с группами со средней степенью тяжести.

Тяжелое течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2, сопровождается нарушениями метаболизма организма хозяина, которые способствуют вирусной репликации и изменяют иммунный ответ, что, в свою очередь, ведет к развитию длительных метаболических нарушений у инфицированных пациентов [6].

Ряд исследований зафиксировали существенное снижение уровня триптофана наряду с повышением концентраций кинуренина и никотиновой кислоты, что положительно связано с тяжестью течения заболевания и увеличением риска летального исхода [7, 21].

В исследовании J. O. Ahmed и др. сообщается, что у выздоровевших пациентов с COVID-19 наблюдаются определенные неврологические осложнения, а у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 может развиваться полиорганная недостаточность во время госпитализации [2].

Y. Cai и др. обнаружили снижение уровня триптофана в сыворотке крови и повышение уровней промежуточных метаболитов – кинуренина и кинуреновой кислоты – у пациентов с тяжелой формой острого COVID-19 по сравнению со здоровыми контрольными группами [5].

Было обнаружено сходство между влиянием ТМАО на иммунный ответ и коронавирусом. S. S. Shi и соавт. установлено, что при взаимодействии коронавируса и инфламмосомы NLRP3 происходит усиленный синтез IL-1 и IL-18 за счет активации NF- κ B [16].

Согласно недавним исследованиям, ТМАО также способен взаимодействовать с инфламмасомой NLRP3, активируя передачу сигналов NF- κ B и активных форм кислорода, индуцируя высвобождение провоспалительных цитокинов и способствуя развитию гипервоспалительных состояний [17]. Повышенные концентрации ТМАО играют роль в развитии сердечно-сосудистых и хронических респираторных заболеваний, рака и диабета. Эти заболевания также являются факторами риска тяжелого течения COVID-19.

Таким образом, в проведенном исследовании наблюдались значительные различия в уровнях триптофана и ТМАО в сыворотке крови между группами с разной степенью тяжести, у пациентов с Long COVID – 19, а также между наличием сопутствующих заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Было выбрано 30 пациентов, подходящих под критерии включения и исключения пилотного исследования. После проведения оценки степени тяжести поражения легких по КТ, выборка была разделена на 2 группы – средней и тяжелой степени тяжести.

Проведено количественное определение уровня триптофана и ТМАО в плазме методом ВЭЖХ/МС/МС в выбранных группах. В результате медиана уровня триптофана в группе средней степени тяжести составила 9,62 [8,11; 10,50] мкмоль/л, в группе тяжелой степени тяжести – 4,68 [2,81; 5,05] мкмоль/л соответственно. Медиана уровня ТМАО в группе средней степени тяжести составила 0,57 [0,51; 0,81] мкмоль/л, в группе тяжелой степени – 1,88 [1,07; 3,08] мкмоль/л.

Были выявлены статистически значимые различия между уровнем триптофана в группах средней и тяжелой степени тяжести. Уровень значимости при сравнении концентраций триптофана составил $p < 0,000$. Также были обнаружены статистически значимые различия между уровнем ТМАО и степенями тяжести пациентов, уровень значимости составил $p < 0,001$.

Вклад авторов:

И. А. Кадырова, А. Б. Марченко – концепция и дизайн исследования.

И. А. Кадырова, Д. М. Туребекова, А. Б. Марченко – сбор и обработка материала.

И. А. Кадырова, Д. М. Туребекова, А. Б. Марченко, Д. А. Солянов – написание текста.

И. А. Кадырова, Д. М. Туребекова – статистическая обработка.

И. А. Кадырова, А. Б. Марченко, Д. А. Солянов – редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование:

Работа была выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант № AP 27510159).

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdallah A.M., Doudin A., Sulaiman T.O. Metabolic predictors of COVID-19 mortality and severity: a survival analysis. *Frontiers in Immunology*. 2024; 15: 135.
2. Ahmed J.O., Ahmad S.A., Hassan M.N. Post COVID-19 neurological complications; a meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022; 76: 1-6.
3. Aksoyalp Z.Ş., Erdoğan B.R., Aksun S. Trimethylamine N-oxide as a potential prognostic biomarker for mortality in patients with COVID-19 disease. *Advances in Medical Sciences*. 2025; 70 (1): 174-183.
4. Almulla A.F., Thipakorn Y., Vasupanrajit A. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in a major depressive episode with melancholia, psychotic features and suicidal behaviors: a systematic review and meta-analysis. *Cells*. 2022; 11: 1-19.
5. Cai Y., Kim D.J., Takahashi T. Kynurenine acid may underlie sex-specific immune responses to COVID-19. *Science Signaling*. 2021; 14: 1-11.
6. Chen P., Wu M., He Y. et al. Metabolic alterations upon SARS-CoV-2 infection and potential therapeutic targets against coronavirus infection. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023; 1: 237.
7. Costanzo M., Caterino M., Fedele R. COVID-omics: the proteomic and metabolomic signatures of COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23: 24.
8. Cucinotta D., Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2020; 91 (1): 157.
9. Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359 (9): 938-949.
10. Kanova M., Kohout P. Tryptophan: a unique role in the critically ill. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22: 1-21.
11. Karki R., Kanneganti T.D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20 (1): 542.
12. Khan S., Siddique R., Bai Q. Coronaviruses disease 2019 (COVID-19): causative agent, mental health concerns, and potential management options. *Journal of Infection and Public Health*. 2020; 13 (12): 1840-1844.
13. Lionetto L., Olivieri M., Capi M. Increased kynurenine-to-tryptophan ratio in the serum of patients infected with SARS-CoV2: An observational cohort study. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2021; 1867: 1-8.
14. McCabe J.J., Walsh C., Gorey S. C-reactive protein, interleukin-6, and vascular recurrence according to stroke subtype: an individual participant data meta-analysis. *Neurology*. 2024; 2.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 – 18 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (дата обращения: 24.05.2025)
16. Ottiger M., Nickler M., Steuer C. et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) predicts fatal outcomes in community-acquired pneumonia patients without evident coronary artery disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 36: 67-73.

17. Pannone G., Caponio V.C.A., De Stefano I.S. et al. Lung histopathological findings in COVID-19 disease – a systematic review. *Infectious Agents and Cancer*. 2021; 16 (1): 34.
18. Seldin M.M., Meng Y., Qi H. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor-kappaB. *J. Am. Heart. Assoc.* 2016; 5 (2): 1-12.
19. Sun X., Jiao X., Ma Y. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TX-NIP-NLRP3 inflammasome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016; 481 (1-2): 63-70.
20. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20 (6): 363-374.
21. Valdés A., Moreno L.O., Rello S.R. Metabolomics study of COVID-19 patients in four different clinical stages. *Scientific Reports*. 2022; 12: 1-11.
22. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 28 февраля 2020. [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) (дата обращения: 30.05.2025).
23. Zhu W., Gregory J.C., Org E. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016; 165 (1): 111-124.
24. Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Рыков М.Ю. и др. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы. *Сеченовский вестник*. 2021; 12 (3): 56-67.
25. Морозов С.П., Гомболевский В.А., Чернина В.Ю. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (6): 7-14.
26. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейropsychиатрических проявлениях и перспективах лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13 (3): 93-98.
5. Cai Y., Kim D.J., Takahashi T. Kynurenine acid may underlie sex-specific immune responses to COVID-19. *Science Signaling*. 2021; 14: 1-11.
6. Chen P., Wu M., He Y. et al. Metabolic alterations upon SARS-CoV-2 infection and potential therapeutic targets against coronavirus infection. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023; 1: 237.
7. Costanzo M., Caterino M., Fedele R. COVIDomics: the proteomic and metabolomic signatures of COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23: 24.
8. Cucinotta D., Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2020; 91 (1): 157.
9. Furie B., Furie B.S. Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359 (9): 938-949.
10. Kanova M., Kohout P. Tryptophan: a unique role in the critically ill. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22: 1-21.
11. Karki R., Kanneganti T.D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20 (1): 542.
12. Khan S., Siddique R., Bai Q. Coronaviruses disease 2019 (COVID-19): causative agent, mental health concerns, and potential management options. *Journal of Infection and Public Health*. 2020; 13 (12): 1840-1844.
13. Lionetto L., Ulivieri M., Capi M. Increased kynurenine-to-tryptophan ratio in the serum of patients infected with SARS-CoV2: An observational cohort study. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2021; 1867: 1-8.
14. McCabe J.J., Walsh C., Gorey S. C-reactive protein, interleukin-6, and vascular recurrence according to stroke subtype: an individual participant data meta-analysis. *Neurology*. 2024; 2.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 – 18 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (data obrashhenija: 24.05.2025)
16. Ottiger M., Nickler M., Steuer C. et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) predicts fatal outcomes in community-acquired pneumonia patients without evident coronary artery disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 36: 67-73.
17. Pannone G., Caponio V.C.A., De Stefano I.S. et al. Lung histopathological findings in COVID-19 disease – a systematic review. *Infectious Agents and Cancer*. 2021; 16 (1): 34.
18. Seldin M.M., Meng Y., Qi H. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor-kappaB. *J. Am. Heart. Assoc.* 2016; 5 (2): 1-12.
19. Sun X., Jiao X., Ma Y. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TX-NIP-NLRP3 inflammasome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016; 481 (1-2): 63-70.
20. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20 (6): 363-374.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Abdallah A.M., Doudin A., Sulaiman T.O. Metabolic predictors of COVID-19 mortality and severity: a survival analysis. *Frontiers in Immunology*. 2024; 15: 135.
2. Ahmed J.O., Ahmad S.A., Hassan M.N. Post COVID-19 neurological complications; a meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022; 76: 1-6.
3. Aksoyalp Z.Ş., Erdoğan B.R., Aksun S. Trimethylamine N-oxide as a potential prognostic biomarker for mortality in patients with COVID-19 disease. *Advances in Medical Sciences*. 2025; 70 (1): 174-183.
4. Almulla A.F., Thipakorn Y., Vasupanrajit A. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in a major depressive episode with melancholia, psychotic features and suicidal behaviors: a systematic review and meta-analysis. *Cells*. 2022; 11: 1-19.

17. Pannone G., Caponio V.C.A., De Stefano I.S. et al. Lung histopathological findings in COVID-19 disease – a systematic review. *Infectious Agents and Cancer*. 2021; 16 (1): 34.
18. Seldin M.M., Meng Y., Qi H. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor-kappaB. *J. Am. Heart. Assoc.* 2016; 5 (2): 1-12.
19. Sun X., Jiao X., Ma Y. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TX-NIP-NLRP3 inflammasome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016; 481 (1-2): 63-70.
20. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20 (6): 363-374.

21. Valdés A., Moreno L.O., Rello S.R. Metabolomics study of COVID-19 patients in four different clinical stages. *Scientific Reports*. 2022; 12: 1-11.

22. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 28 fevralja 2020. [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) (data obrashhenija: 30.05.2025).

23. Zhu W., Gregory J.C., Org E. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016; 165 (1): 111-124.

24. Dolgoplov I.S., Mentkevich G.L., Rykov M.Ju. i dr. Nevrologicheskie narusheniya u pacientov s long COVID sindromom i metody kletочноj terapii dlja ih korekcii: obzor literatury. *Sechenovskij vestnik*. 2021; 12 (3): 56-67.

25. Morozov S.P., Gombolevskij V.A., Chernina V.Ju. Prognozirovanie letal'nyh ishodov pri COVID-19 po dannym komp'yuternoj tomografii organov grudnoj kletki. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2020; 98 (6): 7-14.

26. Hasanova D.R., Zhitkova Ju.V., Vaskaeva G.R. Postkovidnyj sindrom: obzor znanij o patogeneze, nejropsihiatricheskix projavlenijah i perspektivah lechenija. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. 2021; 13 (3): 93-98.

Поступила 21.04.2025

Направлена на доработку 18.05.2025

Принята 23.06.2025

Опубликована online 30.09.2025

I. A. Kadyrova¹, D. M. Turebekova^{1*}, A. B. Marchenko¹, D. A. Solyanov¹

CONTRIBUTION OF TRYPTOPHAN AND TRIMETHYLAMINE N-OXIDE DYSREGULATION TO THE MOLECULAR MECHANISMS OF LONG COVID-19 DEVELOPMENT DEPENDING ON THE CT STAGE OF LUNG INVOLVEMENT

¹Scientific Research Laboratory of the Institute of Life Sciences of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Dinara Meiramovna Turebekova** – PhD student, Junior Researcher, Institute of Life Sciences of Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: Dturebekova@qmu.kz

Relevance. COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, is characterized by a wide range of clinical manifestations, from asymptomatic to critical forms with multiple organ failure. One of the key prognostic factors of the severity of the disease is the degree of damage to the lung tissue according to CT data, reflecting the severity of the inflammatory and immune response. Patients retain symptoms after the acute period, including fatigue, cognitive impairment, and myalgia, the pathogenesis of which is not fully understood. Current data indicate a significant role of metabolic disorders in the development of Long COVID-19. It has been shown that in patients with severe COVID-19 and higher CT scores, there is a decrease in tryptophan levels, activation of its catabolism via the kynurenine pathway, as well as an increase in trimethylamine N-oxide (TMAO) levels, which have proinflammatory activity. Despite numerous studies, there is insufficient data on the role of tryptophan and trimethylamine N-oxide molecules in the pathogenesis of Long COVID-19 and their relationship to severity during acute COVID-19.

Aim. To study the relationship between the degree of lung damage in acute COVID-19 and tryptophan and TMAO levels in patients with Long COVID-19.

Materials and methods. The retrospective cohort study was conducted, which included 30 people. The concentration of tryptophan and TMAO in the patients' plasma was determined using the method of highly efficient liquid chromatography with mass-selective mass spectrometric detection (HPLC-MS/MS).

Results and discussion. As a result, the median tryptophan level in the moderate group was 9.62 [8.11; 10.50] $\mu\text{mol/l}$, in the severe group was 4.68 [2.81; 5.05] $\mu\text{mol/l}$, respectively. The median TMAO level in the moderate group was 0.57 [0.51; 0.81] $\mu\text{mol/l}$, in the severe group 1.88 [1.07; 3.08] $\mu\text{mol/l}$.

Conclusions. Statistically significant differences were found between tryptophan levels and the moderate and severe groups. The significance level when comparing tryptophan concentrations was $p=0.000$. Statistically significant differences were also found between the level of TMAO and the severity of patients, the significance level was $p<0.001$.

Key words: Long COVID-19; severity; molecular mechanisms; cytokine storm; tryptophan; TMAO

И. А. Кадырова¹, Д. М. Туребекова^{1*}, А. Б. Марченко¹, Д. А. Солянов¹

ТРИПТОФАН МЕН ТРИМЕТИЛАМИН-N-ОКСИД ДИСРЕГУЛЯЦИЯСЫНЫҢ LONG COVID-19 ҚАЛЫПТАСУЫНЫҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІНЕ КТ БОЙЫНША ӨКПЕ ЗАҚЫМДАНУ САТЫСЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ҚОСҚАН ҮЛЕСІ

¹«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институтының ғылыми-зерттеу зертханасы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Динара Мейрамовна Туребекова** – «Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институтының кіші ғылыми қызметкері, PhD-докторанты; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: Dturebekova@qmu.kz

Өзектілігі. SARS-CoV-2 вирусынан туындаған COVID-19 клиникалық көріністердің кең ауқымымен сипатталады – асимптоматикалық ағымнан бастап көп мүшелік жеткіліксіздігі бар сыни формаларға дейін. Аурудың ауырлығының негізгі болжамды факторларының бірі-қабыну және иммундық жауаптың ауырлығын көрсететін КТ мәліметтері бойынша өкпе тінінің зақымдану дәрежесі. Науқастарда жедел кезеңнен кейін симптомдар сақталады, соның ішінде шаршау, когнитивті бұзылулар және миалгия, олардың патогенезі толық түсінілмеген. Қазіргі деректер Long COVID-19 дамуындағы метаболикалық бұзылулардың маңызды рөлін көрсетеді. Ауыр COVID-19 және КТ деңгейі жоғары емделушілерде триптофан деңгейінің төмендеуі, оның кинуренин жолындағы катаболизмінің белсендірілуі, сондай – ақ қабынуға қарсы белсенділігі бар триметиламин N-оксиді (ТМАО) деңгейінің жоғарылауы көрсетілген. Триптофан молекулалары мен триметиламин N-оксидінің Long COVID-19 патогенезіндегі рөлі және олардың жедел COVID-19 кезеңіндегі ауырлық дәрежесімен байланысы туралы көптеген зерттеулерге қарамастан, жеткіліксіз.

Мақсат. Long COVID-19 пациенттеріндегі жедел COVID-19 өкпенің зақымдану дәрежесі мен триптофан мен ТМАО деңгейлері арасындағы байланысты зерттеу.

Материалдар және әдістер. 30 адамды қамтитын ретроспективті – когорттық зерттеу жүргізілді. Пациенттердің плазмасындағы триптофан мен ТМАО концентрациясын анықтау масс-селективті масс-спектрометриялық детекциямен (HPLC-MS/MS) жоғары тиімді сұйық хроматография әдісімен жүргізілді.

Нәтижелер және талқылау. Нәтижесінде орташа топтағы триптофан деңгейінің медианасы сәйкесінше 9,62 [8,11; 10,50], ауыр топтағы мкмоль/л 4,68 [2,81; 5,05] мкмоль/л құрады. Орташа дәрежедегі топтағы ТМАО деңгейінің медианасы 0,57 [0,51; 0,81] мкмоль/л, ауыр дәрежедегі топта 1,88 [1,07; 3,08] мкмоль/л құрады.

Қорытындылар. Триптофан деңгейі мен орташа және ауыр топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды. Триптофан концентрациясын салыстыру кезінде маңыздылық деңгейі $p < 0,000$ құрады. Сондай-ақ тмао деңгейі мен пациенттердің ауырлық дәрежесі арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды, маңыздылық деңгейі $p = 0,001$ құрады.

Кілт сөздер: Long COVID-19; ауырлық дәрежесі; молекулалық механизмдер; цитокиндік дауыл; триптофан; ТМАО

СОСТОЯНИЕ ГОМЕОСТАЗА КРОВИ САМОК КРЫС ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ И КОМБИНИРОВАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ШЕСТИВАЛЕНТНОГО ХРОМА И ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ

¹Кафедра естественно-научных дисциплин НАО Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова (030000, Республика Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева, 68; e-mail: info@zkm.kz)

²Кафедра радиологии НАО Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова (030000, Республика Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева, 68; e-mail: info@zkm.kz)

***Ерболат Маратович Изтлеуов** – Кафедра радиологии НАО Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова; 030000 Республика Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева, 68; e-mail: ermar80@mail.ru

Цель. Изучение состояния гомеостаза крови самок крыс при изолированном и комбинированном воздействии шестивалентного хрома и гамма-излучения.

Материалы и методы. Эксперимент включал группы крыс, подвергнутых γ -облучению, а также комбинированному воздействию γ -облучения и хрома. В острой фазе оценивали показатели периферической крови, маркеры окислительного стресса (MDA, СОД, КАТ) и цитокиновый статус (IL-1-бета, IL-6, IL-10, TNF- α).

Результаты и обсуждение. γ -облучение значительно снижало антиоксидантную защиту (СОД, КАТ) и вызывало выраженное воспаление (повышало уровень IL-1-бета). Эти изменения были статистически значимыми, а высокая корреляция между группами подтверждала достоверность полученных результатов. Механизмы индуцированного мутагенеза при комбинированном воздействии связаны с усилением свободнорадикального окисления и истощением антиоксидантной системы.

Выводы. Комбинированное воздействие шестивалентного хрома и гамма-облучения вызывает более тяжелые нарушения гомеостаза, по сравнению с изолированным применением. Данные наводят на мысль о необходимости разработки методов химиопрофилактики для снижения онкологических рисков, особенно в тех случаях, когда канцерогены оказывают комбинированное действие.

Ключевые слова: гамма-излучение; шестивалентный хром (Cr(VI)); окислительный стресс; гомеостаз; самки крыс

ВВЕДЕНИЕ

Наибольшей угрозой для здоровья населения, особенно для населения, подвергшегося воздействию радиации или радиохимических веществ, или для потомства, рожденного от облученных родителей, является риск возникновения стохастических патологий: генетических заболеваний, злокачественных новообразований и многого другого. Наблюдения за молодыми онкологическими больными показывают, что частота развития вторичных и последующих новообразований у этих лиц значительно превышает популяционный показатель, и в некоторых случаях это связано с канцерогенностью предыдущих методов лечения [1, 2, 3, 4], особенно в случаях комбинированного химиолучевого лечения, которое увеличивает риск вторичных опухолей. новообразований в 1,4 – 2,2 раза [5, 6].

Взаимодействие ионизирующего излучения непосредственно повреждает клетки, повреждая ДНК, и опосредованно – через активные формы кислорода (АФК) и свободные радикалы (FR), что приводит ко всем типам мутаций – точечным, хромосомным и геномным. Как одно-, так и двухцепочечные разрывы (или другие

изменения), а также нарушение репарации могут привести к гибели клеток, хромосомной нестабильности, мутациям и/или канцерогенезу [7].

В современной радиобиологии и радиационной медицине изучение последствий прямого воздействия радиации в значительной степени сосредоточено на динамике свободнорадикального окисления липидов – важных энергетических субстратов – и их роли в развитии картины «нестабильности генома». Эта нестабильность регистрируется как изменения в потомстве облученных клеток, и трансмиссивная хромосомная нестабильность передается от родительских половых клеток к соматическим клеткам их потомства на цитогенетическом уровне [8]. Низкоинтенсивное ионизирующее излучение, не вызывая гибели клеток, изменяет клеточные и тканевые процессы: оно активирует свободнорадикальные механизмы, увеличивает частоту разрывов ДНК, ускоряет старение, усиливает апоптоз и компенсаторную пролиферацию клеток.

Другие группы населения также могут подвергаться воздействию канцерогенных факторов. Исследования, проведенные среди медицинских работников, показывают, что хроническое низкоуровневое воздействие ио-

низирующего излучения является неизбежным профессиональным риском, который вызывает окислительный стресс [9, 10, 11, 12] и повреждение ДНК, увеличивая риск развития рака в зависимости от времени, проведенного с рентгеновскими лучами, полученной дозы облучения и количества обслуживаемых пациентов [9, 13]. Некоторые ученые полагают, что избыточный риск развития злокачественных новообразований может возникнуть даже при уровнях радиационного фона, считающихся безопасными (3,7 мЗв/г), и возрастает после 5 лет проживания в зоне низких доз облучения [14]. Наследование нестабильности генома от поколения к поколению, вызванное воздействием канцерогенов на родителей, было доказано на экспериментальных моделях и на людях. У животных существует прямая связь между этим наследственным фактором и повышенной чувствительностью потомства к канцерогенам [15, 16]; риск для человека также нельзя полностью исключить [16, 17]. Это оправдывает разработку мер химиопрофилактики опухолей, вызванных радиацией или химическими генотоксичными агентами, одним из которых являются соединения хрома (Cr(VI)), признанные Национальным институтом безопасности и гигиены труда (NIOSH) и Международным агентством по изучению рака (IARC) в качестве канцерогенов.

Реакция организма на эти воздействия включает активацию репаративных и компенсаторно-восстановительных процессов. Система репарации геномной ДНК, являясь механизмом антимутагенной защиты, обеспечивает восстановление поврежденных и/или утраченных нитей ДНК, тем самым поддерживая стабильность генетического аппарата. Интенсивность этих процессов определяется генетическими особенностями [18], а также интенсивностью окислительного стресса, балансом между системами перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) и их взаимосвязями.

К началу 1970-х гг. в Актюбинской области сформировалась устойчивая антропо-техногенная биогеохимическая провинция хрома. Известно, что хроматы являются мощными индукторами рака у работников хромовой промышленности [11], а все растворимые соединения Cr(VI) классифицируются как канцерогены [10].

Использованные в наших экспериментах дозы γ -облучения (4,0 Гр) с комбинацией Cr(VI), и комплексные методы оценки окислительного стресса, гомеостаза цитокинов и цитогенетического анализа позволяют нам достичь поставленных целей и задач.

Цель работы – изучить состояние гомеостаза крови самок крыс при изолированном и комбинированном воздействии шестивалентного хрома и гамма-излучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Модели на животных позволяют проводить точные эксперименты, строго придерживаясь соответствующих препаратов, а также контролировать и имитировать исследуемый патологический процесс. В качестве инициирующего фактора будет использовано γ -облу-

чение или воздействие шестивалентного хрома (Cr(VI) или их комбинированное воздействие (Cr(VI) и γ -лучей) на самок крыс, поскольку эти агенты вызывают большее количество и более широкий спектр опухолей у самок по сравнению с самцами [30].

Исследование проводили на белых крысах массой 180-220 г. Животные находились на стандартных условиях в виварии Научно-практического центра НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова (г. Актобе, Республика Казахстан) на стандартном рационе со свободным доступом к пище и воде. Эксперименты все манипуляции были проведены в соответствии с Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, 1986). Протокол эксперимента разработан при участии и одобрении локальной этической комиссии университета (№ 8.10 Протокол № 8 от 20.10.2022г).

Индукция радиационного канцерогенеза. Животных индивидуально подвергали однократному суммарному γ -облучению в дозе 4 Гр с использованием радиометрического прибора «Терагам» (Чехия) с ^{60}Co , мощность дозы – 1,34 Гр/мин.

Индукция химического канцерогенеза (Cr(VI)). Самкам крыс вводили Cr(VI) в виде бихромата калия с питьевой водой в дозе, пересчитанной на Cr(VI), равную 180 мг/л, в течение 3 мес.

Индукция комбинированного радиохимического канцерогенеза. Однократное суммарное γ -облучение в дозе 4 Гр ($N=1,34$ Гр/мин) проводилось перед 3-месячным введением Cr(VI) с питьевой водой в дозе 180 мг/л.

Были сформированы следующие экспериментальные группы: группа I – интактные животные (контроль); группа II – животные, подвергнутые однократному суммарному облучению (4 Гр, $N=1,34$ Гр/мин); группа III – животные, получавшие бихромата калия с питьевой водой в дозе, пересчитанной на Cr(VI), равную 180 мг/л, в течение 3 мес.; группа IV – животные, которые после однократного полного облучения (4 Грей), получали Cr(VI) в течение 3 мес. в дозе 180 мг/л с питьевой водой, начиная через день после облучения.

Из эксперимента животных выводили путем декапитации через 3 сут после последнего приема шестивалентного хрома.

Для оценки изменений определяли картину периферической крови, окислительный метаболизм и антиоксидантный статус (малоновый диальдегид (МДА), каталаза (КАТ), супероксиддисмутаза (СОД)), а также цитокиновый статус: интерлейкины IL-1, IL-6, IL-10, и TNF- α .

Для подтверждения достоверности результатов исследования применялся комплекс методов статистической обработки данных. В частности, использовались критерий Стьюдента (t-тест) для попарного сравнения групп. Двухвыборочный критерий Стьюдента применяли для оценки значимости различий между двумя независимыми группами – контрольной и каждой из экспериментальных групп. Статистически значимое отклонение среднего значения показателя в экспериментальной группе от контроля свидетельствует о влиянии данного фактора. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для сравнения нескольких групп и оценки

влияния факторов на биомаркеры, а также корреляционный анализ для выявления взаимосвязей между полученными показателями. Во всех случаях критический уровень значимости принимался равным 0,05, и различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При более строгом пороге $p < 0,01$ фиксировался высокий уровень значимости выявленного эффекта. Для оценки взаимосвязей между полученными показателями и дополнительной проверки воспроизводимости результатов использовался корреляционный анализ. Рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона (r) с соответствующими p -значениями между наборами данных контрольной и экспериментальных групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистический анализ данных, приведенных в таблице 1, позволил сделать следующие выводы относительно влияния гамма-облучения по сравнению с контрольной группой на показатели антиоксидантной защиты и воспаления (СОД, КАТ и IL-1 β).

Снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов в группах со стресс-факторами (Cr, γ , Cr+ γ) по сравнению с контролем подтверждено значимыми F-критериями. Уровень лейкоцитов и лимфоцитов снизился на четверть, а уровень тромбоцитов – на 20% при комбинированном воздействии.

Групповые различия по МДА, СОД и КАТ указывали на дисбаланс про-/антиоксидантных систем; самый высокий уровень МДА и снижение антиоксидантных ферментов отмечены при комбинированном воздействии.

Средние значения исследуемых показателей достоверно изменились при гамма-облучении по сравнению с контролем: супероксиддисмутаза (СОД) достоверно снизилась: контроль: $0,142 \pm 0,008$ ($\delta = 0,022$); гамма-облучение: $0,106 \pm 0,010$ ($\delta = 0,028$). Каталаза (КАТ) также продемонстрировала заметное снижение: контроль: $0,75 \pm 0,036$ ($\delta = 0,10$); гамма-облучение: $0,57 \pm 0,034$ ($\delta = 0,095$).

Использование комбинации Cr+ γ обусловило увеличение уровня МДА на 38% и одновременно снижение уровня ферментов СОД и КАТ примерно на 30%, что указывало на перегрузку антиоксидантной системы.

IL-1 β демонстрировал наиболее выраженный рост ($p < 0,001$), тогда как в отношении TNF- α и IL-6 выявлена лишь тенденция. Уровень IL-1 β повысился: в контрольной группе – на $46,9 \pm 4,43$ ($\delta = 4,05$); при гамма-облучении – на $55,6 \pm 1,90$ ($\delta = 5,28$). Уровень IL-1 β , TNF- α и IL-6 возрастал максимум на 25-31 % при Cr+ γ , подчеркивая синергизм хрома и радиации. Эти изменения свидетельствуют о снижении активности антиоксидантной защиты (СОД, КАТ) и активации воспалительных процессов (IL-1 β) под влиянием гамма-облучения.

Частота микроядер (МЯ) возрастала в линейке Cr< γ <Cr+ γ , отражая кумулятивное повреждающее влияние ($F = 21.65$).

Проведенные t-тесты продемонстрировали статистически значимые различия между контрольной и гамма-группами по всем трем показателям: СОД $3,17 - 0,005$ достоверно; КАТ $4,10 - 0,001$ достоверно; IL-1 β $4,13 - 0,001$ достоверно.

Таким образом, выявленные различия достоверны при высоком уровне значимости ($p < 0,01$). Значительное снижение активности антиоксидантных ферментов (СОД и КАТ) и повышение концентрации IL-1 β подтверждают развитие выраженного окислительного стресса и воспалительной реакции во время гамма-облучения.

Дисперсионный анализ (ANOVA): ANOVA не выявил статистически значимых различий в общей дисперсии между контрольной и гамма-группами по трем рассмотренным показателям ($F = 0,014$; $p = 0,912$). Это указывает на то, что вариабельность измерений в группах статистически сопоставима. Отсутствие существенных различий в дисперсии подтверждает высокую внутреннюю согласованность и стабильность полученных результатов.

Построен тепловой график, визуализирующий, как каждый биомаркер вел себя в четырех группах после строковой стандартизации (z-преобразования). Положительные значения (желто-зеленая зона) означают, что показатель выше среднего по строке, отрицательные (сине-фиолетовая зона) – ниже (рис. 1). **Комбинированная экспозиция Cr+ γ** (последний столбец) ярко выделяется повышением МДА, IL-1 β , TNF- α , IL-6 и МН при одновременном снижении антиоксидантных ферментов (СОД, КАТ) и клеточных показателей крови (лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты). **Гамма-облучение** (столбец « γ ») демонстрирует промежуточный профиль: рост провоспалительных маркеров и МДА, но менее выраженный, чем при сочетанном воздействии. **Только хром** (столбец «Cr») дает умеренные сдвиги, тогда как **контроль** (первый столбец) в основном остается в зелено-желтой зоне (значения выше средних, т.е. «лучший» статус).

Корреляционный анализ выявил очень высокие и значимые положительные коэффициенты корреляции между показателями контрольной и гамма-групп ($r \approx 0,999$; $p = 0,0026$). Это свидетельствует о том, что, несмотря на значительные изменения средних значений, показатели изменяются последовательно в обоих состояниях, то есть относительная динамика изменений (снижение или увеличение показателя при гамма-облучении) сохраняет свою закономерность относительно контрольной группы. Высокая корреляция свидетельствует о стабильности и воспроизводимости измерений, подтверждая достоверность экспериментальных результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В случаях комбинированного воздействия соединений хрома (Cr(VI)) и γ -излучения механизм индуцированного мутагенеза сводится к интенсификации свободнорадикального окисления – образованию активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов (FR). Это происходит путем восстановления Cr(VI) до Cr(III). Под действием γ -излучения это приводит к прямому повреждению ДНК и опосредованному, радиолитическому, приводящий как к образованию АФК, так и FR. В обоих случаях запасы антиоксидантной системы (АОС) истощаются, что приводит к окислительному стрессу и усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ), что

Таблица 1 – Состояние картины периферической крови, перекисного окисления липидов и цитокинового баланса у самок крыс, подвергнутых воздействию шестивалентного хрома и гамма-облучению

Показатель	Контроль	Хром	Гамма-облучение	Хром + гамма-облучение (Σ)
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	9,3±0,441; δ 1,2478	8,5±0,401; δ 1,1340	7,5±0,500; δ 1,4142	7,0±0,508; δ 1,4353
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	6,1±0,462; δ 1,3071	5,4±0,313; δ 0,8864	5,0±0,310; δ 0,876	4,5±0,381; δ 1,078
Гемоглобин, г/л	147±6,582; δ 18,6164	134±5,4675; δ 15,4642	130±9,22; δ 26,0713	120±8,762; δ 24,782
Тромбоциты, 10 ⁶ /л	354±25,623; δ 72,5278	333±15,422; δ 43,5464	330±19,933; δ 56,3790	282±18,1267; δ 51,2696
МДА, нмоль/мл	11,125±0,693; δ 1,9600	12,5±0,982; δ 2,777	13,4±0,790; δ 2,2373	15,3±0,764; δ 2,1594
СОД, нг/мл	0,142±0,008; δ 0,0224	0,124±0,007; δ 0,0199	0,106±0,001; δ 0,0282	0,098±0,007; δ 0,0191
КАТ, нг/мл	0,75±0,0358; δ 0,1013	0,66±0,054; δ 0,1530	0,57±0,0336; δ 0,0950	0,52±0,03836; δ 0,1085
IL-1β, пг/мл	46,9±4,431; δ 4,0456	47,1±1,550; δ 4,337	55,6±1,904; δ 5,2846	58,5±2,510; δ 7,0995
IL-10, пг/мл	63,5±1,382; δ 3,909	63,75±2,945; δ 8,3281	56,5±2,655; δ 7,51	57,4±3,070; δ 8,6832
TNF-α, пг/мл	36±2,479; δ 7,0102	41±2,486; δ 7,0305	44±3,459; δ 9,7834	47±2,71; δ 7,6532
IL-6, пг/мл	5,7±0,226; δ 0,7521	6,6±0,450; δ 1,2728	6,9±0,415; δ 1,1747	7,2±0,445; δ 1,2581
МЯ, %	6,3±0,248; δ 0,701	8,4±0,438; δ 1,24	9,3±0,599; δ 1,7	12,6±0,811; δ 2,293

приводит к гипоксии и дефициту энергии, увеличению содержания эритропоэтинов и андрогенов, что в итоге сокращает время восстановления ДНК. Повреждение также развивается в иммунной системе [19]. Хроническое воздействие Cr(VI) повышает уровень генотоксичности и мутагенеза, что приводит к нестабильности генома [10]. Окислительный стресс, опосредованный АФК, и повреждение ДНК считаются основными путями проявления канцерогенных эффектов [12].

Cr(VI) был обнаружен в источниках питьевой воды в нескольких городах США, что подвергает американцев различным неблагоприятным последствиям для здоровья, таким как рак и бесплодие [11, 20]. Согласно последним литературным данным, около 120 000 работников в Индии и 515 500 в США заняты в кожевенной промышленности. Ежегодно около 300 000 работников в этих отраслях по всему миру серьезно страдают от воздействия хрома и его соединений [21].

Таким образом, Cr вызывает повреждение генома и сбои в ДНК (воздействуя на системы репарации ДНК), а при определенных условиях проявляет канце-

рогенные и тератогенные эффекты. Это обуславливает необходимость разработки методов модификации индуцированного мутагенеза, которые могут быть достигнуты с помощью химических веществ, обладающих мембраностабилизирующими, антиоксидантными, иммуномодулирующими, антистрессовыми, детоксикационными и комплексообразующими свойствами, а также способных стимулировать ферментные системы антимутагенной защиты. Все эти свойства могут приводить к увеличению мощности системы антимутагенной защиты генетического аппарата клетки, стимулировать систему репарации повреждений ДНК, снижать содержание эндомутагена и активировать иммунную систему [19, 22, 23, 24].

Экзогенные факторы, включая ионизирующее излучение, воздействуют на человека и животных не изолированно, а в сочетании с другими (химическими и биологическими) агентами. Проблема комбинированного/сопутствующего воздействия чрезвычайно актуальна, поскольку текущая информация о характере их действия (радиации и соединений Cr) не позволяет в полной мере

Таблица 2 – Однофакторный ANOVA (четыре группы)

Показатель	F	p	Значимость при $\alpha = 0,05$	Примечания
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	4,895	0,0074	Да	Различия умеренной силы, нужно проверить, за счет каких групп
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	3,313	0,0343	Да	Менее выраженный, но всё-таки достоверный эффект
Гемоглобин, г/л	2,15	0,1164		
Тромбоциты, 10 ⁶ /л	2,286	0,1005		
МДА, нмоль/мл	4,666	0,0091	Да	Показатель перекисного окисления липидов чувствителен к групповой принадлежности
СОД, нг/мл	5,929	0,0029	Да	Значительный эффект, свидетельствует об изменении антиоксидантной защиты.
КАТ, нг/мл	6,056	0,0026	Да	Согласуется с изменениями СОД
IL-1 β , пг/мл	9,805	0,0001	Да	Наиболее выраженные различия; маркер провоспалительного ответа
IL-10, пг/мл	2,217	0,1082		
TNF- α , пг/мл	2,81	0,0577		
IL-6, пг/мл	2,61	0,0711		
МЯ, %	21,65	0,0016	Да	Очень сильный групповой эффект, отражает генотоксичность

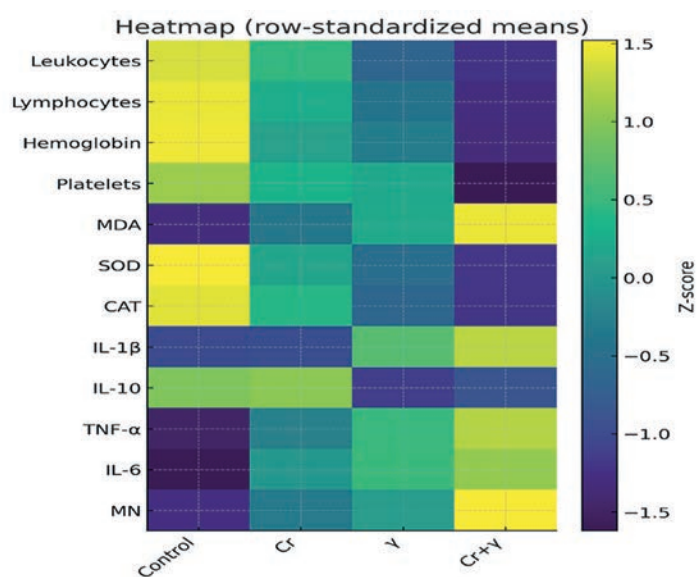


Рисунок 1 – HEATMAP соотношение биомаркеров в группах

оценить опасность их совместного воздействия на организм человека и животных. Это объясняется тем, что комбинированный эффект, хотя и может сохранять некоторые особенности специфического действия его компонентов, в принципе приобретает новый количественный и качественный характер. Однако, несмотря на прогресс, достигнутый за последние два десятилетия в исследованиях наследственных эффектов у потомства, связанных с вредным облучением родителей, проблема разработки новых подходов к диагностике, таргетной терапии и профилактике радиационно-индуцированных

патологий, особенно радиохимически индуцированных эффектов у потомства облученных родителей, остается открытой.

Учитывая, что при радиационном воздействии, как самостоятельном, так и в сочетании с другими экзо- и эндогенными факторами, повышается риск повреждения свободными радикалами и генома, существует высокий риск генетических последствий для потомства облученных родителей. Это объясняется тем, что радиационно-индуцированные изменения в организме носят поэтапный характер, отражая на разных временных этапах (после облучения родителей) активацию или подавление адаптивных и, что особенно важно, репаративных процессов [25].

ВЫВОДЫ

Анализ подтверждает, что гамма-излучение значительно снижает антиоксидантную защиту (СОД, КАТ) и вызывает выраженное воспаление (повышение уровня IL-1 β). Особенно выражен повреждающий эффект при комбинированном воздействии при анализе микроядер (показатель генотоксичности). Высокая статистическая значимость ($p < 0,01$) и подтвержденная корреляция между группами позволяют с уверенностью рекомендовать эти результаты для публикации.

Таким образом, актуальность изучения активации процесса зачатия и повышенной чувствительности к канцерогенам при развитии злокачественных новообразований и их индукции у потомства облученных родителей становится одним из важнейших приоритетных направлений радиационной медицины. Более того, профилактика этих индуцированных патологий

становится первоочередной задачей не только для радиобиологии и радиационной медицины, но и для онкологии и педиатрии.

Вклад авторов:

М. К. Изтлеуов – концепция и дизайн исследования.

М. К. Изтлеуов, Е. М. Изтлеуов – сбор и обработка материала.

М. К. Изтлеуов, Е. М. Изтлеуов – статистическая обработка.

М. К. Изтлеуов, Е. М. Изтлеуов – написание текста.

Е. М. Изтлеуов – редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование:

Работа выполнена в рамках научного проекта с грантовым финансированием Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, ИРН AP23489880 «Профилактика индуцированного радиационно-химического (хромового) онкогенеза, в том числе у потомства в эксперименте» (контракт №308 ГФ 24 – 26 от 09.09.2024 г.). рег. номер 0124RK00949).

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrahao R., Ribeiro R.C., Brunson A., Keegan T.H. The burden of second primary cancers among childhood cancer survivors. *Ann. Cancer Epidemiol.* 2020; 4: 7. <https://doi.org/10.21037/ace-2020-01>
2. Keikhaei B., Bahadoram M., Keikha A., Bahadoram S., Hassanzadeh S., Mahmoudian-Sani M.R. Late side effects of cancer treatment in childhood cancer survivors. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2023; 29 (4): 885-892. <https://doi.org/10.1177/10781552221087611>
3. Meistrich M. L. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil. Steril.* 2013; 100 (5): 1180-1186. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.08.010>
4. *Long-term Side Effects of Cancer. American Cancer Society.* <https://www.cancer.net/survivorship/long-term-side-effects-cancer-treatment>
5. Choi D.K., Helenowski I., Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. *Int. J. Cancer.* 2014; 135 (8): 1764-1773. <https://doi.org/10.1002/ijc.28991>
6. Friedman D.L., Whitton J., Leisenring W., Mertens A.C., Hammond S., Stovall M., Donaldson S.S., Meadows A.T., Robison L.L., Neglia J.P. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102 (14): 1083-1095. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq238>
7. Linet M.S., Kazzi Z., Paulson J.A., COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH. Pediatric Considerations Before, During, and After Radiological or Nuclear Emergencies. *Pediatrics.* 2018; 142 (6): e20183001. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3001>
8. Демина Э.А., Ключин Д.А., Петунин Ю.И., Пилинская М.А. *Радиационная цитогенетика: Русско-английский словарь-справочник.* К.: Здоров'я; 2009: 368.
9. Sun L., Wang X., Yao H., Li W., Son Y.O., Luo J., Liu J., Zhang Z. Reactive oxygen species mediate Cr (VI)-induced S phase arrest through p53 in human colon cancer cells. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2012; 31 (2): 95-107. <https://doi.org/10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.v31.i2.20>
10. Seidler A., Jähnichen S., Hegewald J., Fishta A., Krug O., Rüter L., Strik C., Hallier E., Straube S. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2013; 86 (8): 943-55. <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0822-0>
11. Thompson C.M., Kirman C.R., Proctor D.M., Haws L.C., Suh M., Hays S.M., Hixon J.G., Harris M.A. A chronic oral reference dose for hexavalent chromium-induced intestinal cancer. *J. Appl. Toxicol.* 2014; 34 (5): 525-536. <https://doi.org/10.1002/jat.2907>
12. Valko M., Morris H., Cronin M.T. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 2005; 12 (10): 1161-1208. <https://doi.org/10.2174/0929867053764635>
13. Reynolds M., Stoddard L., Bepalov I., Zhitkovich A. Ascorbate acts as a highly potent inducer of chromate mutagenesis and clastogenesis: linkage to DNA breaks in G2 phase by mismatch repair. *Nucleic. Acids Res.* 2007; 35 (2): 465-476. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl1069>
14. Минаев Ю.Л., Супильников А.А., Зарубина Е.Г., Истратов П.А. Влияние малых доз гамма-излучения на организм человека. *Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023; 13 (1): 64-70. <https://doi.org/10.20340/vmirvz.2023.1.CLIN.7>
15. Воробцова И.Е. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома и предрасположенности к канцерогенезу. *Вопросы онкологии.* 2008; 4 (54): 490-493.
16. Little M.P., Goodhead D.T., Bridges B.A., Bouffler S.D. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutat. Res.* 2013; 753 (1): 50-67. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2013.04.001>
17. Воробцова И.Е., Канаева М.Д., Семенов А.В., Доброгорская М.В. Возраст родителей при зачатии и риск канцерогенеза у детей. *Вопросы онкологии.* 2018; 1 (64): 41-47.
18. Nomura T., Baleva L.S., Ryo H., Adachi S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. Transgenerational Effects of Radiation on Cancer and Other Disorders in Mice and Humans. *J. Radiat. Cancer Res.* 2017; 8 (3): 123-134.
19. Изтлеуов М.К., Изтлеуов Е.М. *Хром мен бор қосылыстарының бірлескен әсерінен индукцияланған репродуктивтік функция бұзылыстарын бағалау және коррекциялау. Әдістемелік нұсқау.* Ақтөбе; 2022: 34.
20. Andrews D., Walker B. «Erin Brockovich» *Carcinogen in Tap Water of More than 200 Million Americans.* Washington, D.C.; 2016: 13.
21. Dubey R, Verma P, Kumar S. Cr (III) genotoxicity and oxidative stress: An occupational health risk for leather tannery workers of South Asian developing countries. *Toxicology and Industrial Health.* 2022; 38 (2): 112-126. [doi:10.1177/07482337211055131](https://doi.org/10.1177/07482337211055131)

22. Газиев А.И. Низкая эффективность репарации критических повреждений ДНК, вызываемых малыми дозами радиации. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2011; 51 (5): 512-529.

23. Жижина Г.П. Влияние малых доз низкоинтенсивной ионизирующей радиации на структуру и функции ДНК. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2011; 51 (2): 218-228.

24. Башлыкова Л.А. Наследование цитогенетических и молекулярно-клеточных эффектов в клетках костного мозга животных при хроническом воздействии ионизирующего излучения. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2017; 19 (2-3): 420-425.

25. Балева Л.С., Сипягина А.Е. Предикторы риска формирования радиационно-индуцированных стохастических заболеваний в поколениях детей из семей облученных родителей – актуальная проблема современности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64 (1): 7-14. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-7-14>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Abrahao R., Ribeiro R.C., Brunson A., Keegan T.H. The burden of second primary cancers among childhood cancer survivors. *Ann. Cancer Epidemiol.* 2020; 4: 7. <https://doi.org/10.21037/ace-2020-01>

2. Keikhaei B., Bahadoram M., Keikha A., Bahadoram S., Hassanzadeh S., Mahmoudian-Sani M.R. Late side effects of cancer treatment in childhood cancer survivors. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2023; 29 (4): 885-892. <https://doi.org/10.1177/10781552221087611>

3. Meistrich M. L. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil. Steril.* 2013; 100 (5): 1180-1186. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.08.010>

4. *Long-term Side Effects of Cancer. American Cancer Society*. <https://www.cancer.net/survivorship/long-term-side-effects-cancer-treatment>

5. Choi D.K., Helenowski I., Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. *Int. J. Cancer*. 2014; 135 (8): 1764-1773. <https://doi.org/10.1002/ijc.28991>

6. Friedman D.L., Whitton J., Leisenring W., Mertens A.C., Hammond S., Stovall M., Donaldson S.S., Meadows A.T., Robison L.L., Neglia J.P. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102 (14): 1083-1095. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq238>

7. Linet M.S., Kazzi Z., Paulson J.A., COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH. Pediatric Considerations Before, During, and After Radiological or Nuclear Emergencies. *Pediatrics*. 2018; 142 (6): e20183001. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3001>

8. Demina Je.A., Kljushin D.A., Petunin Ju.I., Pilinskaja M.A. *Radiacionnaja citogenetika: Russko-anglijskij slovar'-spravochnik*. K.: Zdorov'ja; 2009: 368.

9. Sun L., Wang X., Yao H., Li W., Son Y.O., Luo J., Liu J., Zhang Z. Reactive oxygen species mediate Cr (VI)-induced S phase arrest through p53 in human colon

cancer cells. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2012; 31 (2): 95-107. <https://doi.org/10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.v31.i2.20>

10. Seidler A., Jähnichen S., Hegewald J., Fishta A., Krug O., Rüter L., Strik C., Hallier E., Straube S. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2013; 86 (8): 943-55. <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0822-0>

11. Thompson C.M., Kirman C.R., Proctor D.M., Haws L.C., Suh M., Hays S.M., Hixon J.G., Harris M.A. A chronic oral reference dose for hexavalent chromium-induced intestinal cancer. *J. Appl. Toxicol.* 2014; 34 (5): 525-536. <https://doi.org/10.1002/jat.2907>

12. Valko M., Morris H., Cronin M.T. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 2005; 12 (10): 1161-1208. <https://doi.org/10.2174/0929867053764635>

13. Reynolds M., Stoddard L., Bepalov I., Zhitkovich A. Ascorbate acts as a highly potent inducer of chromate mutagenesis and clastogenesis: linkage to DNA breaks in G2 phase by mismatch repair. *Nucleic. Acids Res.* 2007; 35 (2): 465-476. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl1069>

14. Minaev Ju.L., Supil'nikov A.A., Zarubina E.G., Istratov P.A. Vlijanie malyh doz gamma-izluchenija na organizm cheloveka. *Reabilitacija, Vrach i Zdorov'e*. 2023; 13 (1): 64-70. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.7>

15. Vorobcova I.E. Transgeneracionnaja peredacha radiacionno-inducirovannoj nestabil'nosti genoma i predraspolozhennosti k kancerogenezu. *Voprosy onkologii*. 2008; 4 (54): 490-493.

16. Little M.P., Goodhead D.T., Bridges B.A., Bouffler S.D. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutat. Res.* 2013; 753 (1): 50-67. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2013.04.001>

17. Vorobcova I.E., Kanaeva M.D., Semenov A.V., Dobrogorskaja M.V. Vozrast roditelej pri zachatii i risk kancerogeneza u detej. *Voprosy onkologii*. 2018; 1 (64): 41-47.

18. Nomura T., Baleva L.S., Ryo H., Adachi S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. Transgenerational Effects of Radiation on Cancer and Other Disorders in Mice and Humans. *J. Radiat. Cancer Res.* 2017; 8 (3): 123-134.

19. Iztleuov M.K., Iztleuov E.M. *Hrom men bor qosylstarynyň birlesken әserinen indukcijalanran reproduktivtik funkciya býzylystaryn baralau zhәne korrekciyalau. Әdistemelik nұsқау*. Ақтөбе; 2022: 34.

20. Andrews D., Walker B. «Erin Brockovich» *Carcinogen in Tap Water of More than 200 Million Americans*. Washington, D.C.; 2016: 13.

21. Dubey R, Verma P, Kumar S. Cr (III) genotoxicity and oxidative stress: An occupational health risk for leather tannery workers of South Asian developing countries. *Toxicology and Industrial Health*. 2022; 38 (2): 112-126. [doi:10.1177/07482337211055131](https://doi.org/10.1177/07482337211055131)

22. Gaziev A.I. Nizkaja jeffektivnost' reparacii kriticheskikh povrezhdenij DNK, vyzываемых malymi dozami radiacii. *Radiacionnaja biologija. Radiojekologija*. 2011; 51 (5): 512-529.

23. Zhizhina G.P. Vliyanie mal'kh doz nizkointensivnoy ioniziruyushhej radiacii na strukturu i funkcii DNK. *Radiacionnaja biologiya. Radiojekologiya*. 2011; 51 (2): 218-228.

24. Bashlykova L.A. Nasledovanie citogeneticheskikh i molekuljarno-kletochnykh jeffektov v kletkah kostnogo mozga zhivotnyh pri hronicheskom vozdejstvii ioniziruyushhego izlucheniya. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN*. 2017; 19 (2-3): 420-425.

25. Baleva L.S., Sipjagina A.E. Prediktory riska formirovaniya radiacionno-inducirovannyh stohastich-

eskikh zabolevanij v pokolenijah detej iz semej obluchen-nyh roditel'ej – aktual'naja problema sovremennosti. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019; 64 (1): 7-14. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-7-14>

Поступила 17.12.2024

Направлена на доработку 09.01.2025, 24.03.2025

Принята 16.04.2025

Опубликована online 30.09.2025

M. K. Iztleuov¹, Ye. M. Iztleuov^{2*}

STATE OF BLOOD HOMEOSTASIS IN FEMALE RATS UNDER ISOLATED AND COMBINED EXPOSURE TO HEXAVALENT CHROMIUM AND GAMMA RADIATION

¹Department of Natural Sciences, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov NC JSC (030000, Republic of Kazakhstan, Aktobe c., Maresyeva str., 68; e-mail: info@zkmk.kz)

²Department of Radiology, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov NC JSC (030000, Republic of Kazakhstan, Aktobe c., Maresyeva str., 68; e-mail: info@zkmk.kz)

***Yerbolat Maratovich Iztleuov** – Department of Radiology, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov NC JSC; 030000, Republic of Kazakhstan, Aktobe c., Maresyeva str., 68; e-mail: ermar80@mail.ru

Aim. Study of the state of blood homeostasis in female rats under isolated and combined exposure to hexavalent chromium and gamma radiation.

Materials and methods. The experiment included groups of rats exposed to gamma radiation, as well as combined exposure to gamma radiation and chromium. In the acute phase, peripheral blood parameters, markers of oxidative stress (MDA, SOD, CAT) and cytokine status (IL-1-beta, IL-6, IL-10, TNF-α) were evaluated.

Results and discussion. Gamma radiation significantly reduced antioxidant protection (SOD, CAT) and caused severe inflammation (increased the level of IL-1-beta). These changes were statistically significant, and the high correlation between the groups confirmed the reliability of the results. The mechanisms of induced mutagenesis under combined exposure are associated with increased free radical oxidation and depletion of the antioxidant system.

Conclusions. Combined exposure to hexavalent chromium and gamma radiation causes more severe homeostasis disorders compared to isolated use. The data suggest the need to develop chemoprophylaxis methods to reduce cancer risks, especially in cases where carcinogens have a combined effect.

Key words: gamma radiation; hexavalent chromium (Cr(VI)); oxidative stress; homeostasis; female rats

M. K. Изтлеуов¹, Е. М. Изтлеуов^{2*}

АЛТЫ ВАЛЕНТТІ ХРОМ МЕН ГАММА-СӘУЛЕЛЕНУДІҢ ОҚШАУЛАНҒАН ЖӘНЕ АРАЛАС ӘСЕРІНДЕГІ АНАЛЫҚ ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДАҒЫ ҚАН ГОМЕОСТАЗЫНЫҢ ЖАҒДАЙЫ

¹Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті КЕАҚ жаратылыстану-ғылыми пәндер кафедрасы (030000, Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., Маресьев к-сі, 68; e-mail: info@zkmk.kz)

²Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті КЕАҚ радиология кафедрасы (030000, Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., Маресьев к-сі, 68; e-mail: info@zkmk.kz)

***Ерболат Маратұлы Изтлеуов** – Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті КЕАҚ радиология кафедрасы; 030000, Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., Маресьев к-сі, 68; e-mail: ermar80@mail.ru

Зерттеудің мақсаты. Алты валентті хром мен гамма-сәулеленудің оқшауланған және аралас әсерінен аналық егеуқұйрықтардың қан гомеостазының күйін зерттеу.

Материалдар және әдістер. Эксперимент ү-сәулеленуге ұшыраған егеуқұйрықтар тобын, сондай-ақ ү-сәулелену мен хромның аралас әсерін қамтыды. Жедел фазада перифериялық қан көрсеткіштері, тотығу стрессінің маркерлері (MDA, SOD, cat) және цитокин күйі (IL-1-бета, IL-6, IL-10, TNF-α) бағаланды.

Нәтижелер және талқылау. ү-сәулелену антиоксиданттық қорғанысты (СОД, КАТ) едәуір төмендетіп, айқын қабынуды тудырды (IL-1-бета деңгейін жоғарылатты). Бұл өзгерістер статистикалық маңызды болды және топтар

арасындағы жоғары корреляция нәтижелердің дұрыстығын растады. Біріктірілген әсер етудегі индукцияланған мутагенез механизмдері бос радикалды тотығудың жоғарылауымен және антиоксиданттық жүйенің сарқылуымен байланысты.

Қорытындылар. Алты валентті хром мен гамма-сәулеленудің біріктірілген әсері оқшауланған қолданумен салыстырғанда гомеостаздың ауыр бұзылыстарын тудырады. Деректер қатерлі ісік қаупін азайту үшін химиопрофилактика әдістерін әзірлеу қажеттілігін көрсетеді, әсіресе канцерогендер аралас әсер ететін жағдайларда.

Кілт сөздер: гамма-сәулелену; алты валентті хром (Cr (VI)); тотығу стрессі; гомеостаз; аналық егеуқұйрықтар

М. С. Аскарлов¹, И. Пак¹, Д. Б. Ескермесов^{2*}, У. Г. Батенова², Д. А. Ключев², Е. К. Камышанский³

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ОБЪЕМООБРАЗУЮЩИХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ В УРОЛОГИИ

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)

***Дәурен Бахтиярұлы Ескермесов** – Институт наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: eskermesov.dauren@mail.ru

Введение. Современная урология требует поиска и внедрения высокоэффективных и биосовместимых объемообразующих материалов, способных обеспечивать устойчивый клинический результат при минимальных рисках осложнений. Применение объемообразующих наполнителей приобретает особую значимость в реконструктивной и функциональной урологии, где важны как эстетические, так и функциональные параметры результата. На сегодняшний день используются различные синтетические и биологические материалы, однако каждый из них обладает определёнными ограничениями, связанными с резорбцией, иммуногенной реакцией и риском фиброобразования. В связи с этим актуальным направлением исследований является разработка и сравнительный анализ новых, комбинированных подходов, включающих в себя аутологические компоненты, обладающие высокой степенью биосовместимости.

Цель. Сравнительная комплексная оценка эффективности и биосовместимости различных объемообразующих наполнителей синтетического и аутологического происхождения, применяемых в урологической практике, с использованием морфологических и морфометрических методов анализа.

Материалы и методы. В исследовании использовали 80 самца бельгийских кроликов, которым проводили инъекцию 0,3 мл объемообразующего субстрата в подслизистый слой мочевого пузыря. Все случаи были разделены на пять групп. Через 14, 30 дней проводились гистологические, гистохимические, гистоморфометрические и морфометрические методы анализа для объективной оценки воспалительной реакции, васкуляризации, клеточной инфильтрации, степени фиброобразования и сохранности трансплантата.

Результаты и обсуждение. Комбинация аутолипотрансплантата с PRP демонстрирует более выраженное формирование сосудистой сети, меньшую степень воспаления и более равномерное распределение трансплантированной ткани по сравнению с другими группами. Это указывает на высокую биосовместимость и потенциал данной комбинации как альтернативы синтетическим материалам, особенно в условиях, где требуется долговременный объемный эффект и минимальный риск осложнений.

Заключение. Сочетание PRP с аутологичным липотрансплантатом, а также применение Vantris, представляются наиболее перспективными подходами для создания стабильного и биосовместимого объемообразующего эффекта при коррекции патологий нижних мочевых путей. Вместе с тем, несмотря на высокую биосовместимость исследуемых материалов в краткосрочной перспективе, вопросы их долгосрочной безопасности, риска фиброза и функциональных нарушений мочевого пузыря остаются открытыми и требуют дальнейшей клинической валидации.

Ключевые слова: липофилинг; PRP; уроимплант; филлер; PLLA; Vantris; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; детская урология; мочевой пузырь

ВВЕДЕНИЕ

Объемообразующие наполнители играют важную роль в современном хирургическом лечении различных урологических заболеваний. В связи с растущим интересом к минимально инвазивному методу лечения, выбор между искусственными и аутологичными материалами становится все более актуальными. Исследования показывают, что аутологичные субстраты могут

иметь преимущества перед синтетическими в области биосовместимости, регенерации тканей и долгосрочных результатов [17]. Однако информации о сравнительной эффективности этих наполнителей в урологии остаются ограниченными.

Уроимпланты, классифицируются на природные (аутогенные) и синтетические материалы. К первой группе относятся такие биологические субстраты, как

фибробласты, плазменный сгусток, адипоциты, хондроциты, коллаген человека, бычий дермальный коллаген и др. Синтетические уроимпланты включают политетрафлуорэтилен (тефлоновая паста), полидиметилсилоксан (силикон, Macroplastique), полиакриламидный гидрогель (DAM+, Интерфалл, Формакрил), декстраномеры гиалуроновой кислоты (Urodex, Deflux), а также макрочастицы кополимера полиакрилата и поливинилового спирта (Vantris). Одной из ключевых характеристик объемообразующих имплантатов в урологической практике, является их стабильность, определяемая способностью сохранять исходный объем в течение продолжительного времени после введения. К числу нестабильных материалов относят политетрафлуорэтилен, полидиметилсилоксан, полиакриламидный гидрогель, макрочастицы кополимера полиакрилата и поливинилового спирта, а также биологические субстраты – коллаген, хондроциты и адипоциты. Анализ мирового клинического опыта применения различных объемообразующих агентов в детской урологии при коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса позволил сформулировать ряд требований к их физико-химическим и биологическим свойствам. В урологической практике подобные наполнители также нашли применение при лечении стрессового недержания мочи [6], посткоитального цистита [1], болезни Пейрони [8, 5], а также в процедурах, направленных на утолщение полового члена [7].

Таким образом, в урологической практике используются различные объемообразующие наполнители, как синтетического, так и аутологичного происхождения. Несмотря на большое количество протоколов и проведенных исследований, мировой консенсус не достиг единого мнения и запротоколированного метода и выбора вещества, отвечающего всем требованиям и критериям, а именно: сохранение объема введенного вещества, отсутствие миграции, сохранение морфологического и гистологического паттерна, так же биосовместимость, биодоступность, доступность.

Цель – изучить репаративный процесс зоны имплантации аутолипотрансплантата в сочетании с плазмой, обогащенной тромбоцитами (PRP) в стенке мочевого пузыря путем проведения сравнительной комплексной оценки эффективности, биосовместимости различных объемообразующих наполнителей синтетического и аутологического происхождения, применяемых в урологической практике, с использованием морфологических и морфометрических методов анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Протокол слепого рандомизированного исследования *in vivo* был одобрен комиссией по биоэтике НАО «Карагандинский медицинский университет» (протокол № 91 от 03.12.2024) и контролировался ветеринаром, чтобы не нарушать этические принципы исследования на животных и избежать травм или страданий. Условия содержания животных во время эксперимента соответствовали международным и национальным рекомендациям [2, 3, 9].



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Размер выборки был рассчитан с использованием метода Монте-Карло с марковскими цепями [4] с учетом наличия животных в виварии клиники НАО «Карагандинский медицинский университет», обоснованного увеличения количества случаев и этических соображений по минимизации использования на животных в экспериментах.

Животные были случайным образом разделены на 5 равных групп, по 16 животных в каждой, которым проводились инъекции объемообразующих субстратов в подслизистый слой стенки мочевого пузыря: группа 1 – полимолочная кислота aesPLLA; группа 2 – Vantris; группа 3 – аутолипотрансплантат; группа 4 – аутолипотрансплантат в комбинации с PRP; группа 5 – NaCl 0.9% (рис. 1).

Животные. В качестве экспериментального объекта были использованы 80 самцов кроликов породы «Бельгийский Фландр» в возрасте 6 мес., массой тела 4.5-5.0 кг.

Животные содержались по одному в индивидуальных клетках в условиях с контролируемыми санитарно-гигиеническими параметрами при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$, с 12-часовым циклом свет/темнота и относительной влажностью не менее 40%. Кроликов кормили стандартным гранулированным кормом, доступ к воде был свободным.

Метод выделения плазмы, обогащенной тромбоцитами. PRP получали методом двухэтапного центрифугирования. В пробирку объемом 9 мл с гепарином 1 мл собирали кровь в объеме 3 мл, взятую из краевой вены уха. Далее 3 мл периферической крови, взятой из краевой вены уха кролика, центрифугировали в течение 10 мин при 1 700 G. Использовали средний слой PRP, после чего полученную массу центрифугировали при 800 g еще в течение 10 мин для отделения осадка PRP от плазмы, бедной тромбоцитами, получая PRP с плотностью тромбоцитов $1,2 \times 10^8$ клеток [11].

Хирургические процедуры. Все кролики получили одинаковые хирургические процедуры. В схему проведения оперативного вмешательства входили: предоперационная подготовка, общая анестезия, выполнение хирургической операции. Липоаспират собирали из паховой области животных с использованием канюль с одним центральным и двумя боковыми отверстиями, внутренний диаметр канюли и диаметр каждого

из отверстий составлял 3.0 мм [15]. 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. После введения животного в наркоз, кролик фиксировался на операционном столе в положении на спине. Катетеризировался мочевого пузыря. Операция проводилась с соблюдением правил асептики и антисептики.

Реципиентный участок представлял собой подслизистый слой передней стенки мочевого пузыря. Каждому кролику инъецировали объемообразующий субстрат в объеме 0,3 мл подслизистый слой передней стенки мочевого пузыря. Все инъекции вводились в болюсной технике, иглой 22G. Все хирургические вмешательства выполнялись одним и тем же лицом.

Гистологическое исследование

Подготовка биоматериала. Объектом для гистологического исследования являлся фрагмент мочевого пузыря животных, содержащий участок введенного объем образующего субстрата.

Ткани, иссеченные из мочевого пузыря животных, фиксировали в нейтральном буферном 10% формалине (Biovitrum, Италия) при температуре 4 °C в течение 24 ч.

Образцы тканей маркировали так, чтобы исследователи знали только номер животного и день после операции, но не знали группу исследования.

После фиксации образцы тканей промывали дистиллированной водой и обезжизивали в серии спиртов возрастающей концентрации, затем погружали в ксилол и заливали в парафиновые блоки. Срезы тканей толщиной 3-4 мкм получали с помощью микротомы и размещали на предметных стеклах. Затем предметные стекла депарафинизировали и окрашивали гематоксилином и эозином и трихромом Массона. Затем на каждый срез наносили монтажную среду, покрывали покровным стеклом и давали высохнуть. Окрашенные срезы исследовали под световым микроскопом.

Окраска трихромом Массона. Для окрашивания трихромом Массона использовали коммерчески доступный набор (Trichrome Stain (Masson) Biovitrum 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.

Гистоморфометрическая оценка. Оценка биосовместимой проводилась в соответствии с рекомендациями Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after Implantation ISO/DIS 10993-6:2024 [12].

Гистологический анализ основан на полуколичественной шкале, позволяющей оценивать структурные и воспалительные изменения тканей мочевого пузыря, включая эпителий, собственную пластинку, мышечный слой и капсулу вокруг имплантата. Каждая характеристика оценивалась по полуколичественной бальной системе, адаптированной для воспроизведения и сравнительного анализа, с учетом стандартов ISO/DIS 10993-6:2024 [12].

1. Эпителий

1. Структурная целостность

Оценка морфологических изменений эпителия:

0 – норма (многослойный переходный эпителий с четкой организацией клеточных слоев, отсутствие структурных повреждений);

1 – легкие изменения (ограниченные зоны десквамации и/или локальное истончение/гиперплазия эпителия, сохранение общей стратификации эпителия);

2 – умеренные изменения (поверхностная десквамация эпителиального слоя, умеренная гиперплазия/истончение базального слоя, нарушение межклеточных соединений);

3 – выраженные изменения (эрозии, (полная утрата поверхностных слоев эпителия до базальной мембраны) и/или значительное диффузное истончение и/или выраженная гиперплазия).

2. Клеточный состав и организация

Гистопатологические изменения оценивались по степени нарушения стратификации клеток и выраженности дистрофических процессов:

0 – норма (четкая стратификация клеток, отсутствие дистрофии);

1 – легкие изменения (частичная потеря стратификации, появление единичных вакуолизированных клеток);

2 – умеренные изменения (выраженная вакуолизация, очаговые дистрофические изменения, локальная потеря стратификации);

3 – выраженные изменения (деструкция клеточных слоев, полная утрата нормальной стратификации, значительная клеточная дистрофия с морфологическими признаками дегенерации).

3. Воспаление

Оценивалась степень инфильтрации различными типами клеток:

3.1 Полиморфноядерные нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки подсчитывались в 5 полях зрения x200:

0 – отсутствие воспалительных клеток;

1 – легкая инфильтрация (1-5 клеток);

2 – умеренная инфильтрация (6-10 клеток);

3 – тяжелая инфильтрация (>10 клеток).

3.2 Гигантские многоядерные клетки и эозинофилы подсчитывались в 5 полях зрения x200:

0 – отсутствие воспалительных клеток;

1 – легкая инфильтрация (1-2 клетки);

2 – умеренная инфильтрация (3-5 клеток);

3 – тяжелая инфильтрация (>5 клеток).

4. Метаплазия

Метаплазия определялась по изменению клеточно-го фенотипа:

нет, n (%) – отсутствует переходный эпителий без признаков трансформации (указывается количество случаев без признаков дисплазии/атипии);

да, n (%) – присутствует частичное или диффузное замещение переходного эпителия на многослойный плоский эпителий (указывается количество случаев с признаками дисплазии/атипии).

5. Дисплазия или атипия

да, n (%) – количество случаев с признаками дисплазии/атипии.

нет, n (%) – количество случаев без признаков дисплазии/атипии.

II. Собственная пластинка

1. Фиброз

Оценивалась степень разрастания коллагеновых волокон:

0 – норма (рыхлая соединительная ткань без признаков избыточного коллагена);

1 – легкие изменения (слабый фиброз, разреженные коллагеновые волокна с участками уплотнения <10%);

2 – умеренные изменения (утолщенные коллагеновые волокна, умеренный фиброз, 10-30% площади);

3 – выраженные изменения (плотные коллагеновые тяжи, гиалинизация, выраженный фиброз, >30% площади).

2. Васкуляризация

Оценивалось количество и распределение сосудов в 5 полях зрения при х40:

0 – нормальное количество сосудов, равномерное распределение;

1 – минимальные изменения, местами расширенные сосуды расширены, сгруппированы в кластеры (2-3 сосуда), неравномерное распределение;

2 – умеренные изменения, сосуды расширены, сгруппированы в кластеры (группы из 4-7 сосудов);

3 – выраженное увеличение количества капилляров (широкие полосы сосудов).

3. Воспаление

3.1 Полиморфноядерные нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки подсчитывались в 5 полях зрения х200:

0 – отсутствие воспалительных клеток;

1 – легкая инфильтрация (1-5 клеток);

2 – умеренная инфильтрация (6-10 клеток);

3 – тяжелая инфильтрация (>10 клеток).

3.2 Гигантские многоядерные клетки и эозинофилы подсчитывались в 5 полях зрения х200:

0 – отсутствие воспалительных клеток;

1 – легкая инфильтрация (1-2 клетки);

2 – умеренная инфильтрация (3-5 клеток);

3 – тяжелая инфильтрация (более 5 клеток).

III. Мышечный слой

1. Фиброз и склероз

Оценка по толщине и выраженности коллагеновых полос:

0 – норма (четко организованные мышечные волокна с коллагеновыми прослойками ≤10% площади);

1 – склероз (прорастание соединительной ткани между мышечными волокнами, 10-30% площади мышечного слоя);

2 – фиброз (замещение мышечной ткани плотной фиброзной тканью, >30-50% площади);

3 – рубцевание (глубокие структурные изменения мышечного слоя, >50% площади, участки гиалинизации, дистрофия).

2. Воспаление

Оценивалось полуколичественным методом:

0 – отсутствие воспалительных клеток;

1 – слабая инфильтрация лимфоцитами и макрофагами (≤5 клеток в 5 полях зрения х200);

2 – инфильтрация лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками (>10 клеток в 5 полях зрения х200);

3 – острое воспаление: нейтрофильный инфильтрат (>10 клеток в 5 полях зрения х200).

IV. Капсула вокруг имплантата

1. Толщина капсулы рассчитывали полуколичественным методом в соответствии со шкалой:

0 – капсула отсутствует или очень тонкая;

1 – капсула умеренно выражена;

2 – толстая капсула;

3 – гипертрофированная капсула.

2. Клеточный состав рассчитывали полуколичественным методом в соответствии со шкалой:

0 – единичные фибробласты, отсутствие воспалительных клеток;

1 – фибробласты и редкие макрофаги (≤5 клеток в 5 полях зрения х200);

2 – фибробласты, макрофаги и лимфоциты (6–20 клеток в 5 полях зрения х200);

3 – плотная инфильтрация фибробластами, макрофагами, лимфоцитами, возможны плазматические клетки (>20 клеток в 5 полях зрения х200).

3. Фиброз и плотность коллагена рассчитывали полуколичественным методом в соответствии со шкалой:

0 – коллагеновые волокна рыхлые, без утолщений;

1 – разреженный коллаген с утолщением волокон в отдельных участках;

2 – плотные коллагеновые тяжи, интенсивная окраска трихромом Массона утолщение волокон;

3 – выраженный фиброз и гиалинизация коллагена.

4. Воспаление рассчитывали полуколичественным методом в соответствии со шкалой:

0 – отсутствие воспалительных клеток;

1 – слабая инфильтрация лимфоцитами и макрофагами (≤5 клеток в 5 полях зрения х200);

2 – инфильтрация лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками (>10 клеток в 5 полях зрения х200);

3 – острое воспаление: нейтрофильный инфильтрат (>10 клеток в 5 полях зрения х200).

5. Гигантоклеточную реакцию рассчитывали полуколичественным методом в соответствии со шкалой:

0 – гигантские клетки отсутствуют;

1 – редкие гигантские клетки (1-4 клетки в 5 полях зрения х200);

2 – умеренное количество гигантских клеток (более 5 клеток в 5 полях зрения х200);

3 – многочисленные гигантские клетки (сплошные поля клеток х200).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Синтетические биоматериалы (aesPLLa, Vantris®) 14 сут aesPLLa. При гистологическом исследовании срезов мочевого пузыря кроликов на 14 сут после имплантации aesPLLa регистрировались легкие структурные изменения уротелия, включая фокальное

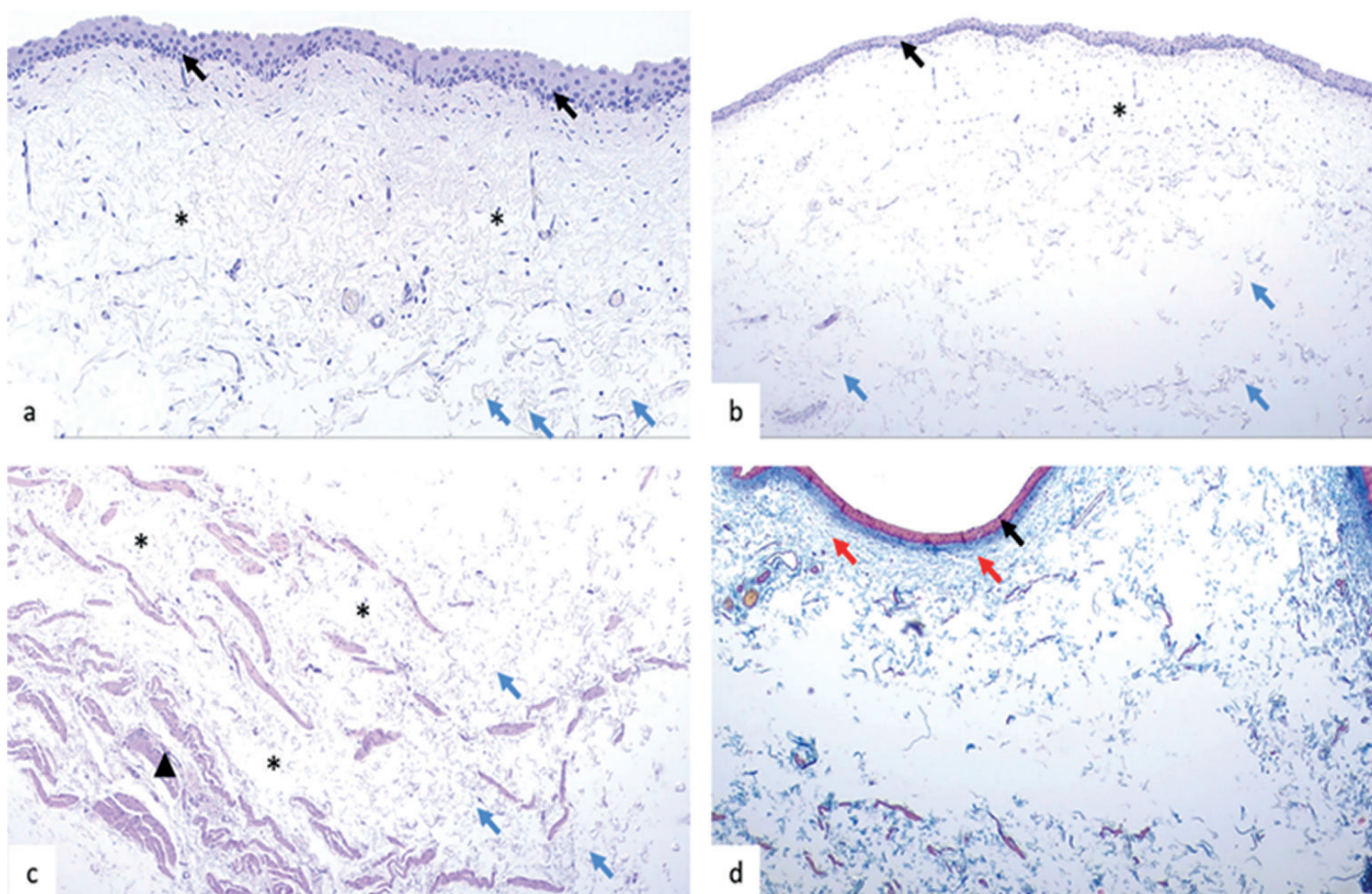


Рисунок 2 – aesPLLa. 14 сут

Черные стрелки – эпителий, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, звездочка – собственная пластинка слизистой оболочки, красные стрелки – волокна коллагена, синие стрелки – фрагменты имплантата. а – эпителиальный слой истончен (*черная стрелка*), но клетки сохраняют свое строение и полярность ядер. В собственной пластинке слизистой оболочки (*звездочка*) умеренный отек и разреженность соединительной ткани. Фрагменты aesPLLa (*синие стрелки*) равномерно распределены в межклеточном матриксе и окружены рыхлой соединительной тканью с единичными лимфоцитами, что подтверждает отсутствие цитотоксичности и высокую биосовместимость aesPLLa. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – эпителиальный слой сохраняет целостность и непрерывность (*черная стрелка*), без признаков воспаления или изъязвления. Собственная пластинка слизистой оболочки (*звездочка*) отекая, содержит мелкие фрагменты имплантата. Фрагменты aesPLLa (*синие стрелки*) окружены рыхлой тканью с единичными лимфоцитами и плазматическими клетками. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

с – мышечные волокна сохраняют свое строение и пространственную ориентацию (*наконечник черной стрелки*). Звездочкой отмечены участки отека. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

д – тонкие коллагеновые волокна (*красные стрелки*) в собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря распределены хаотично, не образуя фиброзной капсулы вокруг aesPLLa. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x40

истончение эпителиального слоя в 6 (75%) случаях (табл. 1, рис. 2). В 4 (50%) случаях в уротелии отмечались минимальные дистрофические изменения: частичная потеря стратификации ядер и появление единичных вакуолей в цитоплазме клеток. Средний балл составил (0.5 [0 – 1] балла), что соответствует легкой степени деструктивных изменений эпителия при которой гистоархитектоника уротелия в срезах сохранена, однако фокально наблюдается умеренная дезорганизация клеточных слоев, обусловленная частичной потерей стратификации и наличием единичных вакуолизированных клеток. Признаков метаплазии, дисплазии или клеточной атипии не наблюдалось ни в одном случае.

Иммунный ответ был минимален. В 3 (37.5%) случаях наблюдались единичные полиморфноядерные нейтрофилы и эозинофилы. Также в срезах отмечались единичные лимфоциты и плазматические клетки (0.5 [0 – 1] балл).

В собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря отмечался умеренный отек и разрежение соединительной ткани. Окраска трихромом Массона показала сохранение паттерна тонких коллагеновых волокон, равномерно распределенных в собственной пластинке без участков очагового утолщения, дезорганизации, без гиалиноза или выраженной коллагенизации. Также определялись еди-

Таблица 1 – Гистопатологическая оценка изменений эпителия, собственной пластинки и мышечного слоя мочевого пузыря кроликов через 14 сут после введения имплантатов

№	Параметр	I группа	II группа	III группа	IV группа	V группа
I	Эпителий					
1.	<i>Структурная целостность</i>					
	норма, n (%)	2 (25.0)	6 (75)	6 (75)	6 (75)	1 [12.5]
	патология (десквамация, истончение, гиперплазия или эрозии)	1 [0.8 – 2]	0 [0 – 0.3]	0 [0 – 0.3]	0 [0 – 0.3]	2 [1 – 2]
2.	<i>Клеточный состав и организация</i>					
	норма, n (%)	4 (50)	5 (62.5)	4 (50)	5 (62.5)	3 (37.5)
	патология (нарушение стратификации, дистрофия, вакуолизация клеток)	0.5 [0 – 1]	0 [0 – 1]	0.5 [0 – 1]	0 [0 – 0.25]	1 [0 – 1]
3.	<i>Воспаление</i>					
	полиморфоядерные нейтрофилы	0 [0 – 0.25]	0	0	0	0 [0 – 0.25]
	эозинофилы	0 [0 – 1]	0	0	0	0
	лимфоциты и плазматические клетки	0.5 [0 – 1]	0	0 [0 – 0.25]	0	1 [1 – 2]
	многоядерные гигантские клетки	0	0	0	0	0
4.	<i>Метаплазия</i>					
	да, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	нет, n (%)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
5.	<i>Дисплазия или атипия</i>					
	да, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	нет, n (%)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
II	Собственная пластинка					
1.	<i>Фиброз</i>	0	0	1.5 [1 – 2]	0.5 [0 – 1]	0 [0 – 0.25]
2.	<i>Васкуляризация</i>	0	0	0	1.5 [1 – 2]	0 [0 – 0.25]
3.	<i>Воспаление</i>					
	полиморфоядерные нейтрофилы	0	0	1 [0.75 – 1]	0 [0 – 0.25]	0
	эозинофилы	1 [0 – 1.25]	0	1 [1 – 1]	0	0
	лимфоциты и плазматические клетки	1 [0 – 1]	0 [0 – 0.25]	3 [3 – 3]	1 [1 – 2]	1 [1 – 1.25]
	многоядерные гигантские клетки	0	0 [0 – 0.25]	3 [2.75 – 3]	1 [1 – 1.25]	0
III	Мышечный слой					
1.	<i>Фиброз и склероз</i>	0	0	0 [0 – 1]	0	0
2.	<i>Воспаление</i>	0	0	0	0	0
IV	Капсула вокруг имплантата					
	нет, n (%)	8 (100)	0	0	0	8 (100)
	Да	0	8 (100)	8 (100)	8 (100)	0
	толщина капсулы	0	1 [0.75 – 1]	2 [2 – 3]	1 [1 – 2]	-
	клеточный состав	0	1 [1 – 2]	3 [3 – 3]	2 [1.75 – 2.25]	-
	фиброз и плотность коллагена	0	1 [1 – 1]	2 [2 – 2.25]	1.5 [1 – 2]	-
	воспаление	0	1 [1 – 1]	2 [2 – 2]	1.5 [1 – 2]	-
	гигантоклеточная реакция	0	1 [1 – 1]	3 [3 – 3]	2 [1 – 3]	-

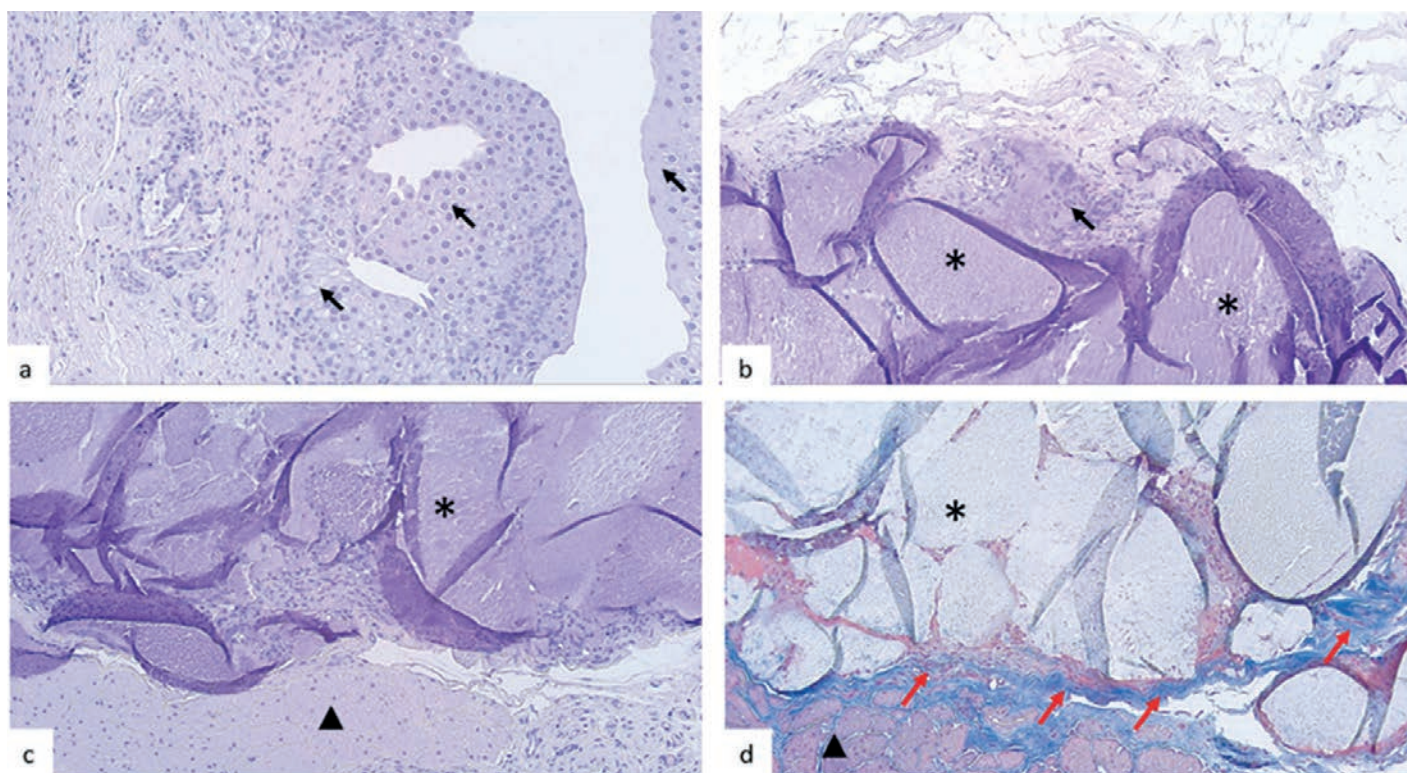


Рисунок 3 – Vantris. 14 сут

Черные стрелки – эпителиальные клетки, звездочка – имплантат, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, красные стрелки – фиброзная капсула.

а – клетки переходного эпителия (*черные стрелки*) с легкими дистрофическими изменениями, сохраняющие свое строение и полярность ядер. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена рыхлой соединительной тканью с умеренным количеством сосудов. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – фрагменты имплантата Vantris характеризуются компактной и гомогенной структурой (фиолетовая масса в нижней части микрофотографии), что свидетельствует о стабильности материала и замедленной скорости его биодеградации. Наличие единичных гигантских многоядерных клеток вокруг фрагментов указывает на начало процессов деградации при минимальной воспалительной реакции. Собственная пластинка слизистой оболочки образована рыхлой соединительной тканью без признаков фиброза. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

с – мышечные волокна (наконечник черной стрелки) сохраняют морфологическую целостность и пространственную ориентацию, без признаков повреждения или воспалительного инфильтрата. По краю имплантата определяются единичные многоядерные гигантские клетки и лимфоциты. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

д – тонкая фиброзная капсула (*красные стрелки*) четко отграничивает имплантат (*черная звездочка*) от окружающих тканей. Коллагеновые волокна вокруг имплантата организованы в параллельные пучки, образуя тонкую капсулу с упорядоченной гистоархитектоникой. Мышечные волокна (*наконечник черной стрелки*) сохраняют строение и пространственную ориентацию. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x100

ничные тонкостенные сосуды. Фрагменты aesPLLA диффузно распространялись во межклеточном матриксе, не формируя очаговых скоплений или уплотнений. Иммунный инфильтрат был представлен единичными лимфоцитами и редкими эозинофилами (1 [0 – 1.25] балл), что подтверждает слабую степень воспаления без признаков иммунопатологической реакции.

Мышечный слой сохранял гистоархитектонику, гладкомышечные волокна располагались упорядоченно с ядрами овальной формы, без признаков гиперхромии или кариопикноза. Между мышечными волокнами обнаруживались тонкие интерстициальные волокна коллагена, без признаков утолщения. Иммунные клетки в мышечном слое отсутствовали.

В 8 (100%) случаях фиброзная капсула вокруг фрагментов aesPLLa не формировалась. Волокна

коллагена распределялись равномерно, без признаков гиалинизации или фиброзирования. Гигантских клеток выявлено не было, что свидетельствует о высокой биосовместимости материала.

Vantris. На 14 сут после имплантации Vantris в мочевого пузырь строение уротелия было полностью сохранено в 6 (75%) случаях, в 2 (25%) случаях были выявлены признаки фокальной легкой гиперплазии уротелия (0 [0 – 0.3] баллов) (табл. 1, рис. 3). В 3 (37.5%) случаях наблюдались гистопатологические признаки нарушения стратификации уротелия и дистрофии с легкой вакуолизацией уротелия (средний балл (0 [0 – 1] баллов). Инфильтрация иммунными клетками в уротелии не была выявлена. Случаев с метаплазией уротелия, диспластических изменений и атипии не было зарегистрировано. Собственная пластинка слизистой оболочки была

Таблица 2 – Гистопатологическая оценка изменений эпителия, собственной пластинки и мышечного слоя мочевого пузыря кроликов через 30 сут после введения имплантатов

№	Параметр	I группа	II группа	III группа	IV группа	V группа
I	Эпителий					
1.	<i>Структурная целостность</i>					
	норма, n (%)	0 (0)	4 (50)	8 (100)	6 (75)	6 (75)
	патология (десквамация, истончение, гиперплазия или эрозии)	2.5 [2.0 – 3.0]	0.5 [0 – 1]	0	0 [0 – 0.3]	0 [0 – 0.3]
2.	<i>Клеточный состав и организация</i>					
	норма, n (%)	0 (0)	5 (62.5)	6 (75)	7 (87.5)	7 (87.5)
	патология (нарушение стратификации, дистрофия, вакуолизация клеток)	1.5 [1 – 2]	0 [0 – 1]	0 [0 – 0.25]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]
3.	<i>Воспаление</i>					
	полиморфноядерные нейтрофилы	0	0	0	0	0
	эозинофилы	3 [3 – 3]	0	0	0	0
	лимфоциты и плазматические клетки	0.5 [0 – 1]	0	0	0	0
	многоядерные гигантские клетки	0	0	0	0	0
4.	<i>Метаплазия</i>					
	да, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	нет, n (%)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
5.	<i>Дисплазия или атипия</i>					
	да, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	нет, n (%)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
II	Собственная пластинка					
1.	<i>Фиброз</i>	0	0	2 [2 – 3]	0.5 [0 – 1]	0
2.	<i>Васкуляризация</i>	0	0	0 [0 – 0.25]	1 [0.75 – 2]	0
3.	<i>Воспаление</i>					
	полиморфноядерные нейтрофилы	0	0	0	0	0
	эозинофилы	0 [0 – 0.25]	0	0	0	0
	лимфоциты и плазматические клетки	1.5 [1 – 2]	0 [0 – 0.25]	2 [1 – 2]	1.5 [1 – 2.25]	0 [0 – 1]
	многоядерные гигантские клетки	0	0 [0 – 0.25]	3 [2.75 – 3]	1 [1 – 2]	0
III	Мышечный слой					
1.	<i>Фиброз и склероз</i>	0	0	0 [0 – 0.25]	0	0
2.	<i>Воспаление</i>	0	0	0	0	0
IV	Капсула вокруг имплантата					
	нет, n (%)	8 (100)	0	0	0	8 (100)
	да, n (%)	0	8 (100)	8 (100%)	8 (100)	0
	толщина капсулы	0	1 [1 – 1]	2 [1 – 2]	1 [1 – 1.25]	-
	клеточный состав	0	1 [1 – 1]	1 [1 – 2]	1 [1 – 1.25]	-
	фиброз и плотность коллагена	0	1 [1 – 1.25]	1 [0.75 – 1]	1 [1 – 2]	-
	воспаление	0	1 [1 – 1.25]	0.5 [0 – 1]	1 [1 – 2]	-
	гигантоклеточная реакция	0	1 [1 – 1]	1.5 [1 – 2]	1 [1 – 1]	-

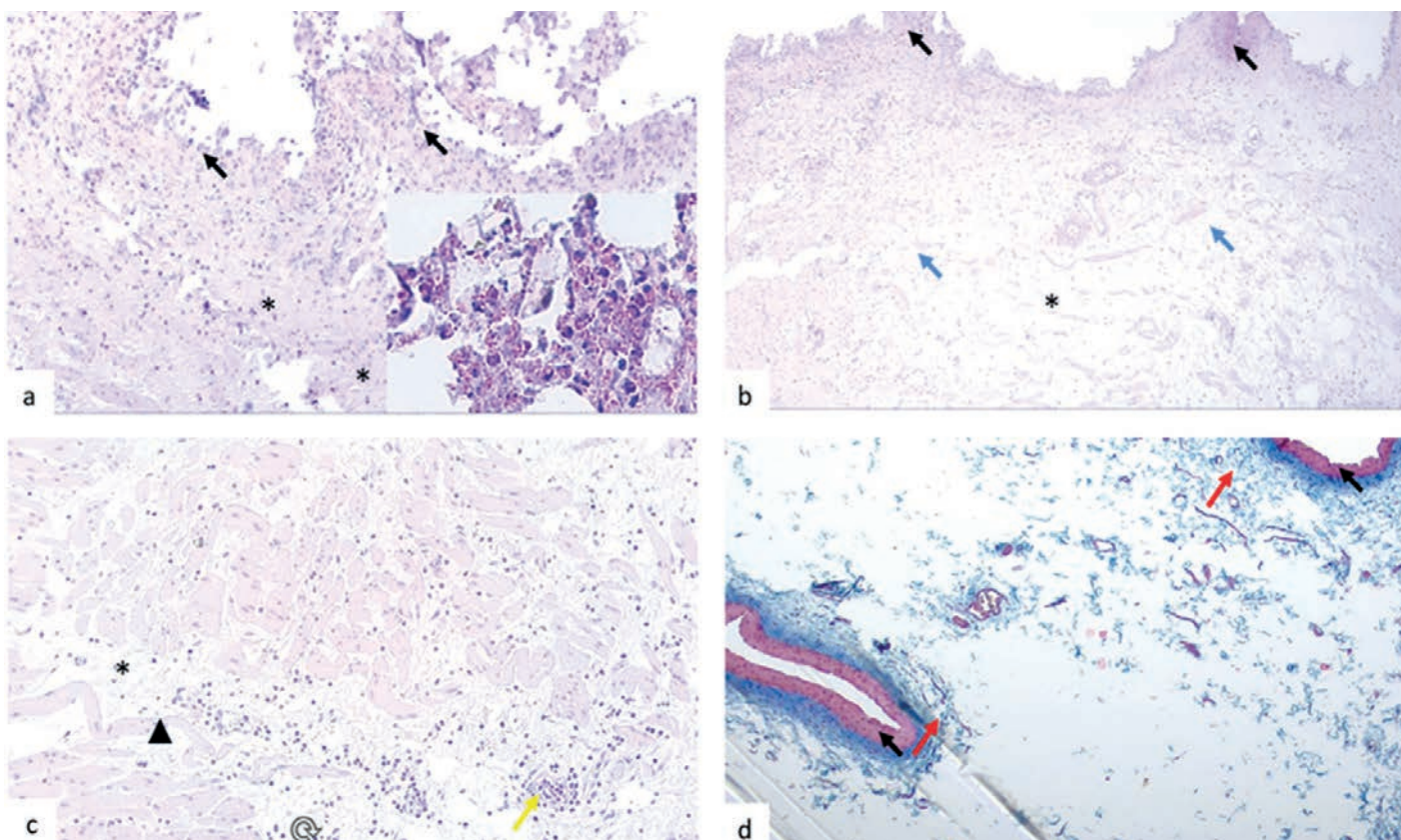


Рисунок 4 – aesPLLa. 30 сут

Черные стрелки – эпителиальные клетки, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, звездочка – собственная пластинка слизистой оболочки, красные стрелки – волокна коллагена, синие стрелки – фрагменты имплантата, желтая стрелка – клеточная инфильтрация.

а – в эпителиальном слое наблюдается рассеянная инфильтрация эозинофилами, лимфоцитами и макрофагами (*черные стрелки*). Фокально отмечается гиперхромность ядер и легкие дистрофические изменения клеток эпителия. Истончение эпителия сопровождается деструкцией межклеточных контактов, что сопровождается эрозиями. В собственной пластинке слизистой оболочки (*звездочка*) отмечается отек и разрежение стромы. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – слизистый слой (*звездочка*) рыхлый и отечный. Фрагменты aesPLLa (*синие стрелки*) рыхло распределены в собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

с – в строме наблюдаются мышечные волокна (*наконечник черной стрелки*), сохраняющие свою структуру и пространственную ориентацию. Отмечается умеренный отек в окружающей соединительной ткани, сопровождающийся разрежением стромы, очаговой лимфоцитарной инфильтрацией (*желтая стрелка*). Звездочкой отмечены участки рыхлой соединительной ткани со значительным отеком. Несмотря на отек, мышечные волокна остаются интактными, без признаков тяжелых дистрофических изменений или воспалительной инфильтрации. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

д – окраска по Массону выявляет тонкие коллагеновые волокна (*красные стрелки*) в собственной пластинке слизистой оболочки, однако они не формируют фиброзной капсулы вокруг остатков aesPLLa. Коллагеновые волокна распределены равномерно в строме без признаков склероза или гиперплазии. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x40

представлена рыхлой соединительной тканью без признаков фиброза. Отмечались единичные лимфоциты и плазматические клетки, распределенные равномерно. Наличие единичных гигантских многоядерных клеток вокруг фрагментов имплантата указывало на начало процессов деградации при минимальной воспалительной реакции. Мышечные волокна располагались упорядоченно, без признаков фиброза, склероза или дистрофических изменений. Между волокнами коллагена определялись тонкие равномерно распределенные волокна коллагена без признаков утолщения.

Во всех 8 (100%) случаях отмечалось формирование тонкой фиброзной капсулы, четко отграничивающей имплантат от окружающих тканей. Коллагеновые волокна вокруг имплантата были организованы в параллельные пучки, образуя тонкую капсулу с упорядоченной гистоархитектоникой. Во всех случаях капсула была умеренно выражена, фокально образована разреженным коллагеном с утолщением волокон. Воспаление и гигантоклеточная реакция не превышали 1 балла, что свидетельствует о высокой биосовместимости материала и отсутствии выраженной иммунологической реакции.

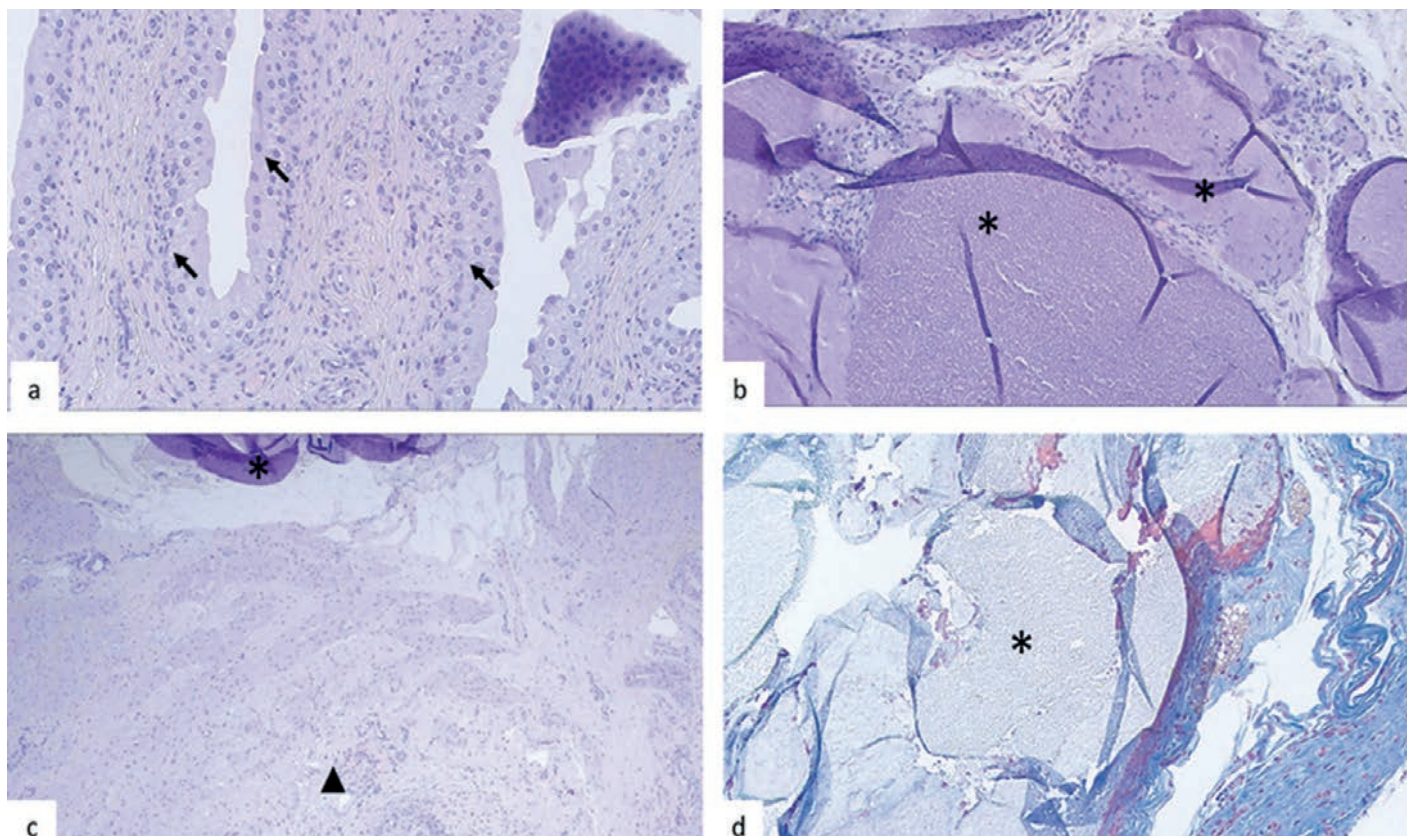


Рисунок 5 – Vantris. 30 сут

Черные стрелки – эпителиальные клетки, звездочка – наполнитель, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, красные стрелки – фиброзная капсула.

а – клетки переходного эпителия (*черные стрелки*) с легкими дистрофическими изменениями. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена рыхлой соединительной тканью с умеренной васкуляризацией. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – остатки Vantris (*звездочка*) сохраняют компактную однородную структуру, что свидетельствует о стабильности материала и его медленной биodeградации. Появление единичных гигантских многоядерных клеток свидетельствует о начале деградации материала с минимальной воспалительной реакцией. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена рыхлой соединительной тканью. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

с – мышечные волокна (*наконечник черной стрелки*) сохраняют структуру и пространственную ориентацию, без признаков повреждения или воспалительной инфильтрации. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

д – тонкая фиброзная капсула (*красные стрелки*) хорошо отграничивает имплантат (*черная звездочка*) от окружающих тканей. Материал имплантата окружен плотными коллагеновыми волокнами, компактно организованными в параллельные пучки, формируя капсулу с упорядоченной гистоархитектоникой волокон. Мышечные волокна (*наконечник черной стрелки*) сохраняют морфологическую целостность и пространственную ориентацию. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x100

Синтетические биоматериалы (aesPLLa, Vantris). 30 сут

aesPLLa. На 30 сут после имплантации aesPLLa гистологическое исследование выявило нарушение целостности эпителия во всех образцах (табл. 2, рис. 4). В 8 (100%) случаях были отмечены тяжелые гистопатологические изменения, включая десквамацию, истончение, гиперплазию и эрозивные изменения. Средний балл повреждений составил (2.5 [2.0 – 3.0] балла), что свидетельствовало о выраженной реакции эпителия на имплантат. Клеточный состав и организация эпителия также демонстрировали отклонения от нормы: средний балл патологических изменений (нарушение стратификации, дистрофия, вакуолизация клеток) составил (1.5 [1 – 2] балла), что

соответствовало умеренным и выраженным изменениям. Также наблюдалась диффузная эозинофильная инфильтрация, медианный балл (3 [3 – 3] балла), что соответствовало тяжелой степени повреждения. Фокально также определялись рассеянные лимфоциты и единичные плазматические клетки (0.5 [0 – 1] баллов). Гистопатологические признаки метаплазии, диспластических изменений и атипии отсутствовали во всех образцах.

В собственной пластинке слизистой оболочки строение соответствовало гистологической норме и было представлено рыхлой волокнистой соединительной тканью. Отмечались рассеянные лимфоциты и плазматические клетки, а также эозинофилы, распределенные преимущественно субэпителиально.

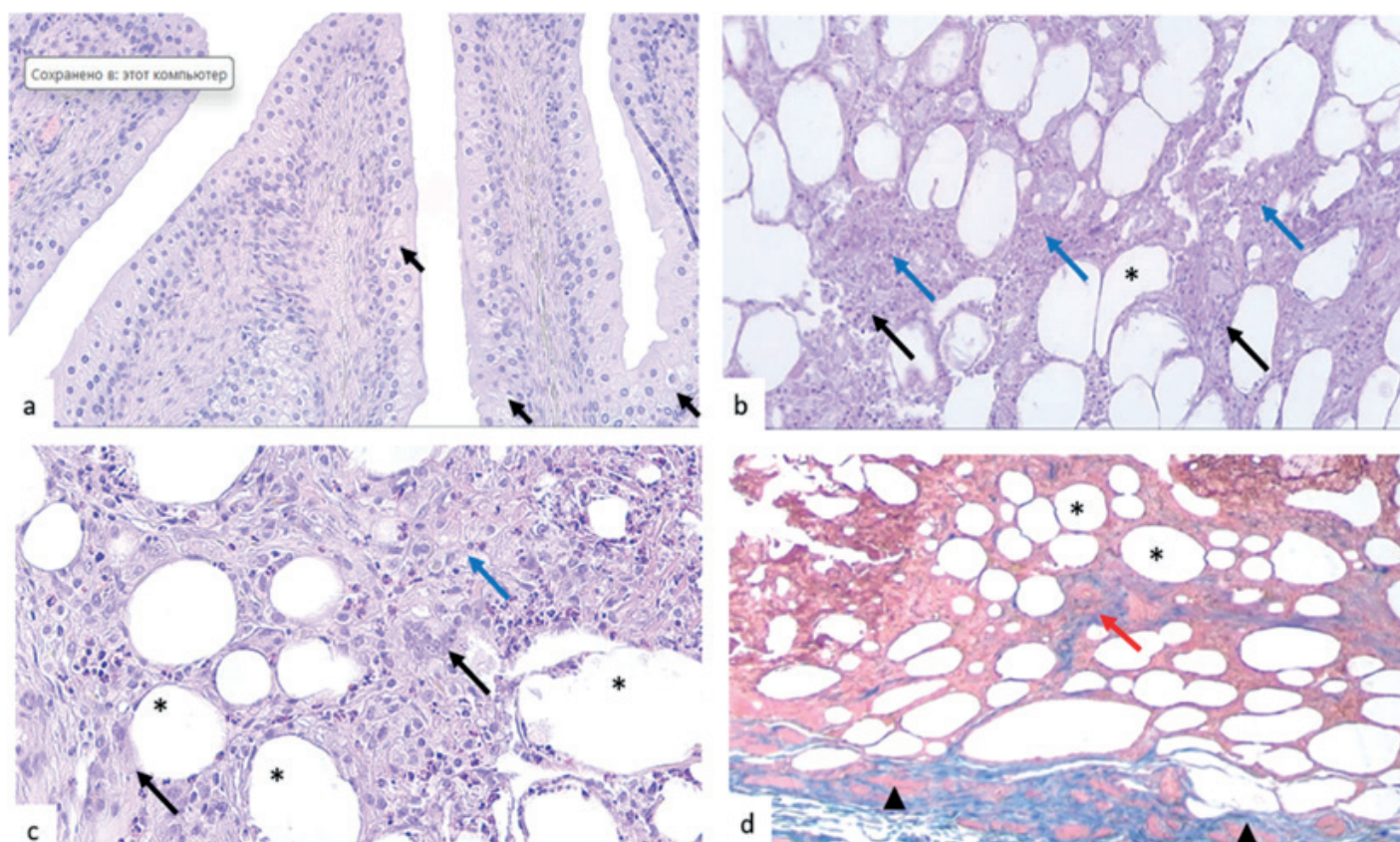


Рисунок 6 – Аутолипотрансплант. 14 сут

Короткие черные стрелки – эпителиальные клетки, синие стрелки – воспалительная инфильтрация, красные стрелки – коллагеновые волокна, звездочка – жировые кисты, наконечники стрелок – мышечные волокна.

а – многослойный переходный эпителий мочевого пузыря сохраняет свою целостность и непрерывность на всем протяжении (*черные стрелки*) с легкими дистрофическими изменениями. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – аморфная и дезорганизованная соединительная ткань с крупными жировыми вакуолями и вакуолизированными кистами, образованными из разрушенных адипоцитов (*звездочка*). Кистозная дегенерация жировой ткани, тяжистые разрастания плотной соединительной ткани. Звездочками обозначены жировые кисты с тонкими стенками, заполненные остатками липидов и большим количеством лимфоцитов (*синие стрелки*) и многоядерных гигантских клеток (*черные стрелки*). Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

с – жировые кисты (*звездочка*) увеличенных размеров, разделенные тонкими фиброзными перегородками. Многоядерные гигантские клетки (*черные стрелки*), что свидетельствует о фагоцитозе остатков липидов. Гистологическая картина подтверждает развитие стеатонекроза с образованием кистозных полостей. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x200

д – в большей части гистологических срезов определяются волокна коллагена голубого и синего цвета, формирующие диффузные поля с единичными жировыми кистами (*звездочка*), разделенными тонкими перегородками фиброзной ткани. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x40

Строение мышечного слоя соответствовало гистологической норме и было представлено мышечными волокнами без признаков дистрофических изменений, гиперхромности ядер или кариопикноза. Признаков разрастания соединительной ткани между мышечными волокнами или инфильтрации иммунными клетками не выявлено.

Формирование капсулы вокруг имплантата не наблюдалось ни в одном из случаев. Коллагеновые волокна равномерно распределялись во всех полях зрения, не образуя фокальных скоплений, клеточные элементы, характерные для соединительнотканного ремоделирования, не отмечались. Воспалительная реакция и гигантоклеточная инфильтрация также отсутствовали.

Vantris. На 30 сут после имплантации Vantris морфологическая структура уротелия была сохранена (табл. 2, рис. 5). В 4 (50%) случаях структура эпителия соответствовала гистологической норме, тогда как в остальных 4 (50%) образцах наблюдались незначительные изменения, включая фокальное истончение и парабазальную гиперплазию, с медианным баллом (0.5 [0 – 1] балла), что соответствовало минимальным изменениям. В 3 (37.5%) случаях отмечались признаки нарушения стратификации ядер, легкой дистрофии и вакуолизации цитоплазмы клеток и были представлены минимальными изменениям с медианным баллом (0 [0 – 1] баллов). На данном этапе воспалительная реакция в эпителии практически отсутствовала: полиморфноядерные нейтрофилы и эозинофилы, лим-

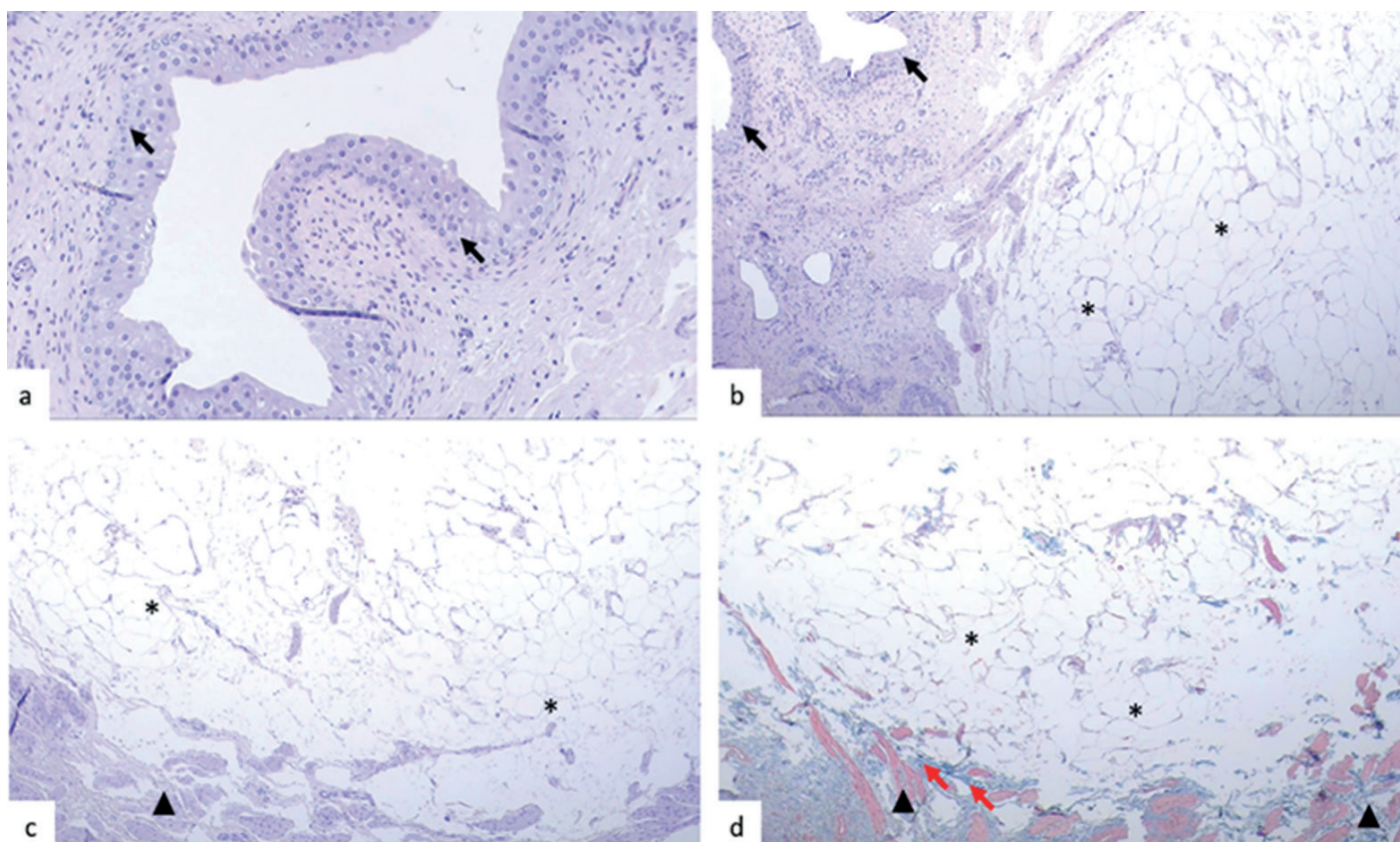


Рисунок 7 – PRP+Аутолипотрансплант. 14 сут

Обозначения: чёрные стрелки – эпителиальные клетки, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, звездочка – аутолипотрансплант, красные стрелки – волокна коллагена.

а – многослойный переходный эпителий мочевого пузыря сохраняет свою целостность и непрерывность на всем протяжении (*черные стрелки*), состоит из 5-6 слоев клеток с упорядоченным расположением ядер и четко выраженной базальной мембраной. Признаки метаплазии, атипии или воспаления отсутствуют, что свидетельствует о хорошей адаптации эпителия к инъекции PRP и аутолипотрансплантата. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – эпителий (*черные стрелки*) сохраняет многослойную структуру без признаков метаплазии или атипии. Под уротелием расположена собственная пластинка слизистой оболочки с участками жирового липотрансплантата (*звездочка*), представленного адипоцитами с четкими контурами и сохраненной ячеистой структурой. Липотрансплантат демонстрирует высокую степень сохранности, большая часть адипоцитов сохраняет округлую форму. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

с – в собственной пластинке слизистой оболочки находятся фрагменты липотрансплантата (*звездочка*), представленные сохраненными адипоцитами. Между фрагментами жировой ткани наблюдаются тонкие фиброзные перегородки и кровеносные сосуды. Мышечные волокна мочевого пузыря интактны (*наконечники черных стрелок*), сохраняют свою структуру и пространственную ориентацию. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

д – окраска по Массону выявляет тонкие синие и голубые коллагеновые волокна (*красные стрелки*), равномерно распределенные по периферии липотрансплантата (*звездочка*). Эти волокна формируют тонкую коллагеновую капсулу, которая четко отграничивает липотрансплантат от окружающих тканей, однако не сопровождается диффузным уплотнением или склерозом. Липотрансплантат демонстрирует высокую степень выживаемости и стабильности, адипоциты окружены коллагеновой сетью с умеренной васкуляризацией. Мышечные волокна (*наконечники черных стрелок*) сохраняют нормальную архитектуру. Признаков выраженного воспаления или диффузного жирового некроза не выявлено, что свидетельствует о высокой биосовместимости PRP и аутолипотрансплантата. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x40

фоциты и плазматические клетки не определялись. Многоядерные гигантские клетки отсутствовали, что свидетельствует об отсутствии гранулематозного воспаления и реакции на инородное тело. Метаплазия, диспластические изменения и атипия отсутствовали во всех образцах. Структура собственной пластинки оставалась неизменной, без признаков фиброза и патологической васкуляризации, лишь в отдельных случаях

выявлялись единичные лимфоциты и многоядерные гигантские клетки (0 – 0.25 баллов). Мышечные волокна, прилегающие к имплантату, сохраняли гистологическое строение, были упорядоченными, без признаков фиброза, склероза или воспаления.

На 30 сутки после имплантации Vantris во всех 8 (100%) случаях сформировалась тонкая фиброзная капсула, которая хорошо отграничивала имплантат от

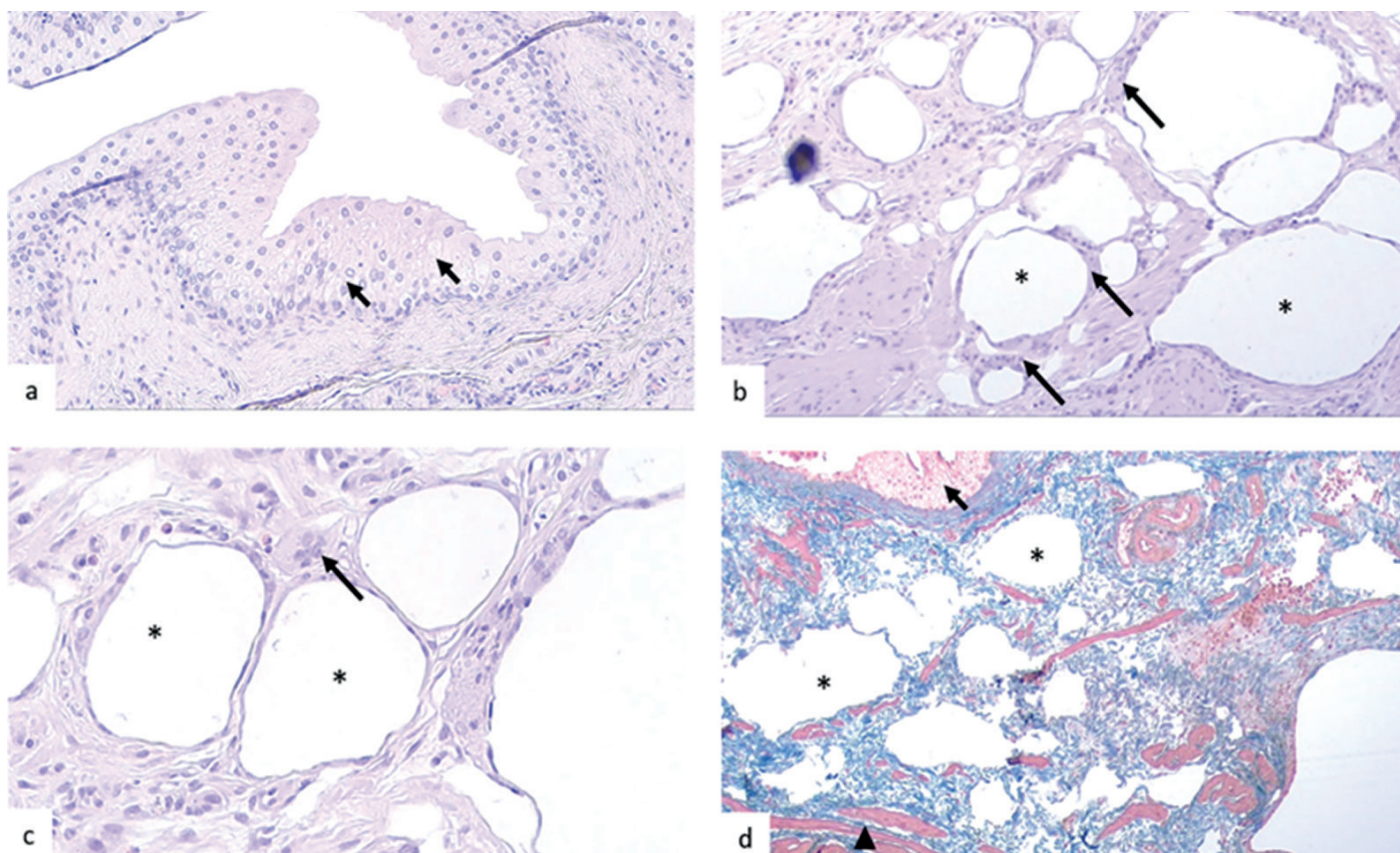


Рисунок 8 – Аутолипотрансплант. 30 сут

Короткие черные стрелки – эпителиальные клетки, длинные черные стрелки – многоядерные гигантские клетки, черные наконечники стрелок – мышечная ткань, звездочка – жировые кисты.

а – многослойный переходный эпителий мочевого пузыря сохраняет свою целостность и непрерывность на всем протяжении (*черные стрелки*) с фокальной гиперплазией и легкими дистрофическими изменениями. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – кистозная дегенерация жировой ткани, тяжистые разрастания плотной соединительной ткани. Звездочками обозначены жировые кисты с тонкими стенками, заполненные остатками липидов и большим количеством многоядерных гигантских клеток. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

в – жировые кисты (*звездочка*) увеличенных размеров, разделенные тонкими фиброзными перегородками. Стрелками отмечены единичные многоядерные гигантские клетки, что свидетельствует о фагоцитозе остатков липидов. Гистологическая картина подтверждает развитие стеатонекроза с образованием кистозных полостей. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x200

г – в большей части гистологических срезов определяются волокна коллагена голубого и синего цвета, формирующие диффузные поля с единичными жировыми кистами (*звездочка*), разделенными тонкими перегородками фиброзной ткани. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x40

окружающих тканей. Материал имплантата был окружен плотными коллагеновыми волокнами, организованными в параллельные пучки. Средняя толщина капсулы составила (1 [1 – 1] балл), что соответствует умеренно выраженной капсуле по полуколичественной шкале. Фиброз и плотность коллагеновых волокон соответствовали (1 [1 – 1.25] баллу), что указывало на разреженный коллаген с локальным утолщением волокон, без признаков выраженного фиброза или гиалинизации. Клеточный состав капсулы соответствовал (1 [1-1] баллу), определялись фибробласты и редкие макрофаги (≤ 5 клеток в 5 полях зрения x200), что свидетельствовало об организованной ткани без выраженной воспалительной инфильтрации. Лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация была минимальной (≤ 5 клеток в 5 полях зрения x200). Гигантоклеточная реакция находилась в пределах (1 [1 – 1] бал-

ла), что свидетельствовало о редком присутствии гигантских клеток (1-4 клетки в 5 полях зрения x200). Отсутствие массивной гигантоклеточной инфильтрации указывало на благоприятную биосовместимость имплантата и отсутствие выраженной реакции на инородное тело.

Аутологичные трансплантаты

(Аутолипотрансплант

и PRP+Аутолипотрансплант). 14 сут

Аутолипотрансплант. Через 14 сут после имплан-

тации аутолипотрансплантата в стенке мочевого пузыря наблюдаются выраженные признаки резорбции жировой ткани с замещением фиброзной тканью (табл. 1, рис. 6). В 4 (50%) образцов были отмечены легкие дистрофические изменения, минимальная вакуолизация цитоплазмы и слабая инфильтрация лимфоцитами.

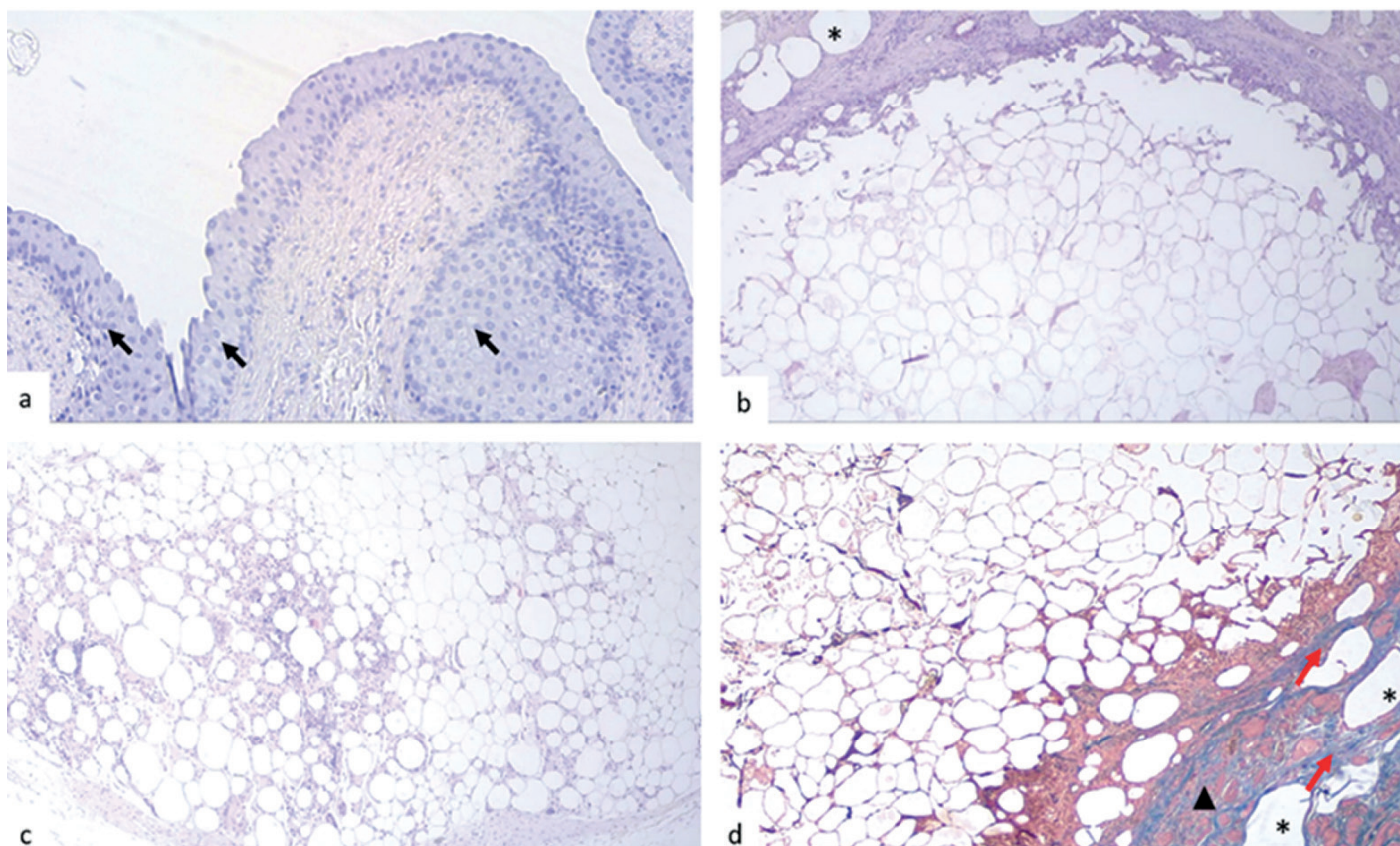


Рисунок 9 – PRP+Аутолипотрансплант. 30 сут

Короткие черные стрелки – эпителиальные клетки, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, звездочка – жировые кисты, красные стрелки – волокна коллагена.

а – эпителий образован многослойным переходным эпителием, сохраняющим строение и полярность ядер клеток (*черные стрелки*) с легкими дистрофическими изменениями. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена рыхлой соединительной тканью с умеренной васкуляризацией. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – жировая ткань имплантата компактно представлена в собственной пластинке слизистой оболочки, формируя округлый узел, окруженный соединительной тканью, формирующей плотную капсулу. Строение адипоцитов сохранено, однако местами отмечается их частичная деформация, что может свидетельствовать о начале ремоделирования ткани. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

с – физиологическая жировая ткань с очаговой кистозной дегенерацией и очаговыми разрастаниями соединительной ткани с миксоидной дегенерацией. Воспалительная реакция минимальна, диффузной лимфоцитарной инфильтрации или гигантских клеток инородных тел не наблюдается. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

д - окраска по Массону выявляет коллагеновые волокна (*красные стрелки*), которые организованы в рыхлую сеть в строме. Жировая ткань (*звездочка*) сохранена, однако местами наблюдаются жировые кисты и фиброзные прослойки, что указывает на частичное ремоделирование жировой ткани. Мышечные волокна (*наконечник черной стрелки*) сохраняют целостность и пространственную ориентацию, без признаков тяжелых дистрофических изменений или воспалительной инфильтрации. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x40

Жировая ткань в зоне имплантации подверглась активной резорбции, что сопровождалось образованием жировых кист и диффузной воспалительной реакцией. В собственной пластинке слизистой оболочки были зарегистрированы умеренный фиброз (1.5 балла), значительная лимфоцитарная инфильтрация (3 балла), а также выраженное скопление многоядерных гигантских клеток (3 балла). Воспалительный инфильтрат был представлен нейтрофилами (1 [0.75 – 1] балл), эозинофилами (1 [1 – 1] балл), лимфоцитами (3 [3 – 3] балла) и макрофагами (3 [2.75 – 3] балла).

Мышечный слой остался относительно интактным, однако в отдельных гистологических срезах наблюдался минимальный фиброз и склероз (0 – 1 балл). Воспалительная инфильтрация в мышечном слое не была выявлена.

Капсула вокруг имплантата сформировалась во всех 8 (100%) случаях, демонстрировала выраженную степень фиброзного ремоделирования с активным замещением трансплантата. Капсула вокруг имплантата была представлена плотной соединительнотканной структурой с толщиной (2 [2 – 3] балла). Была зарегистрирована диффузная инфильтрация фибробласта-

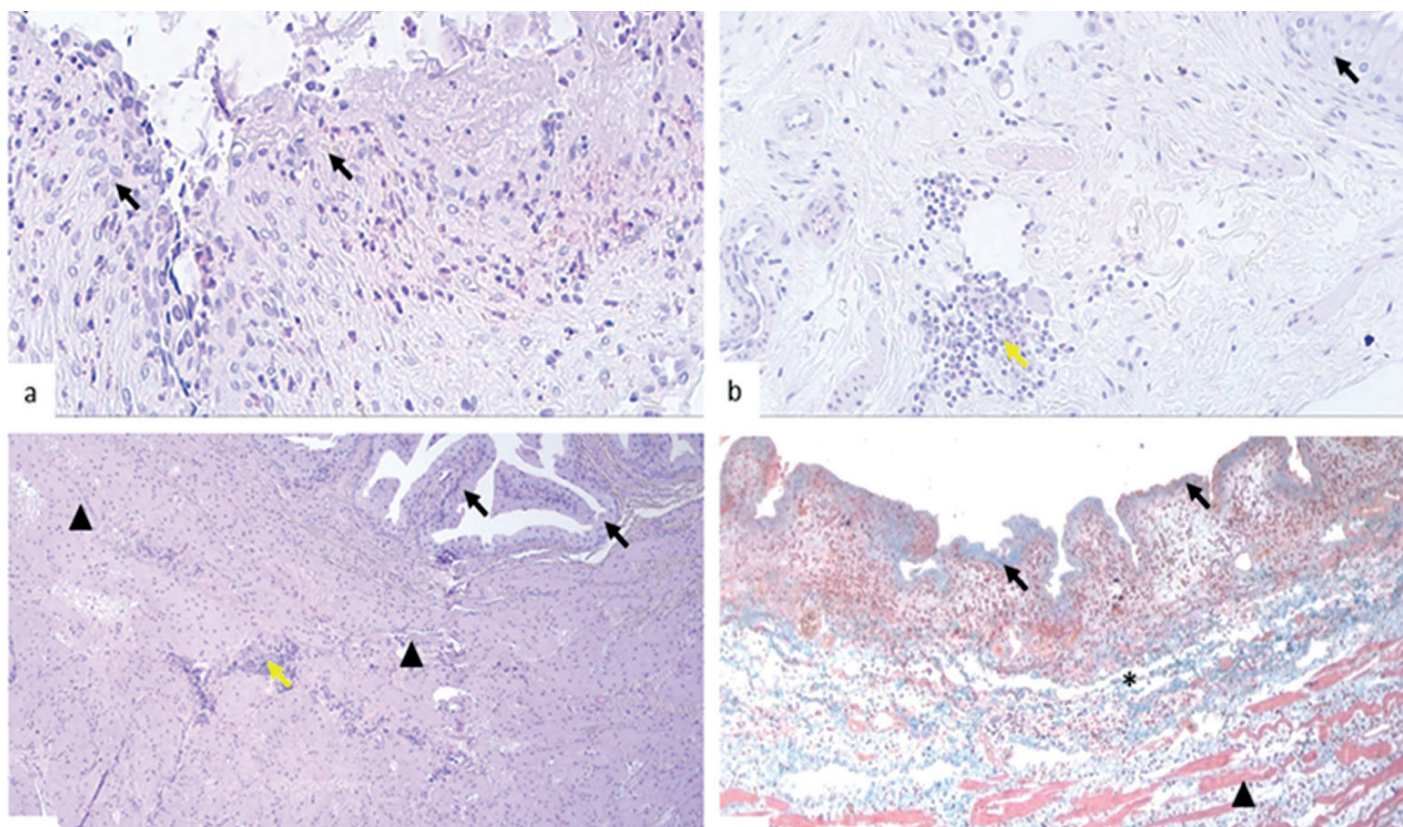


Рисунок 10 – NaCl 0.9%. 14 сут

Черные стрелки – эпителиальные клетки, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, звездочка – собственная пластинка слизистой оболочки, синие стрелки – фрагменты имплантата, желтая стрелка – клеточная инфильтрация.

а – в эпителиальном слое наблюдается рассеянная инфильтрация эозинофилами, лимфоцитами и макрофагами (*черные стрелки*). Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – в собственной пластинке слизистой оболочки определяется периваскулярный клеточный инфильтрат, представленный лимфоцитами и макрофагами (*желтая стрелка*). Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

с – мышечные волокна (*наконечник черной стрелки*), сохраняют свою структуру и пространственную ориентацию. Отмечается умеренный отек с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией (*желтая стрелка*). Несмотря на отек, мышечные волокна интактны, без признаков тяжелых дистрофических изменений или воспалительной инфильтрации. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

д – окраска по Массону выявляет тонкие коллагеновые волокна в собственной пластинке слизистой оболочки, однако они не формируют скопления и их количество не превышает физиологической нормы. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x40

ми, макрофагами и лимфоцитами. Плотность коллагеновых волокон оценивалась в (2 [2 – 2.25] балла), что указывало на формирование организованной соединительной ткани. Гигантоклеточная реакция также была максимально выражена (3 балла), что свидетельствовало об интенсивной фагоцитарной активности макрофагов и деградации трансплантата.

PRP+Аутолипотрансплант. Через 14 сут после имплантации в стенке мочевого пузыря наблюдалось частичное ремоделирование трансплантата, умеренная васкуляризация и минимальная воспалительная реакция (табл. 1, рис. 7). Эпителиальный слой в 6 (75%) случаях соответствовал гистологической норме, в 2 (25%) случаях наблюдались легкие дистрофические изменения или воспаление. В отдельных гистологических срезах отмечена незначительная гиперплазия и вакуолизация клеток, однако признаков дисплазии или метаплазии не было выявлено.

В собственной пластинке слизистой оболочки отмечено незначительное утолщение коллагеновых волокон (0.5 балла), что свидетельствовало о начальных признаках фиброзного ремоделирования. Умеренное увеличение васкуляризации (1.5 балла) указывало на активное восстановление сосудистого русла в ответ на трансплантацию. Воспалительная реакция была минимальна, в некоторых участках выявлены единичные лимфоциты и плазматические клетки (1-2 балла). Многоядерные гигантские клетки были единичными (1 – 1.25 балла). Мышечный слой сохранил интактную структуру, без признаков фиброза, склероза или воспалительной инфильтрации. Гладкомышечные волокна были расположены упорядоченно, ядра клеток – равномерно распределены. Формирование фиброзной капсулы вокруг трансплантата наблюдалось во всех 8 (100%) случаях. Средняя толщина капсулы составила (1 [1 – 2] балла), что указывало на умеренную степень

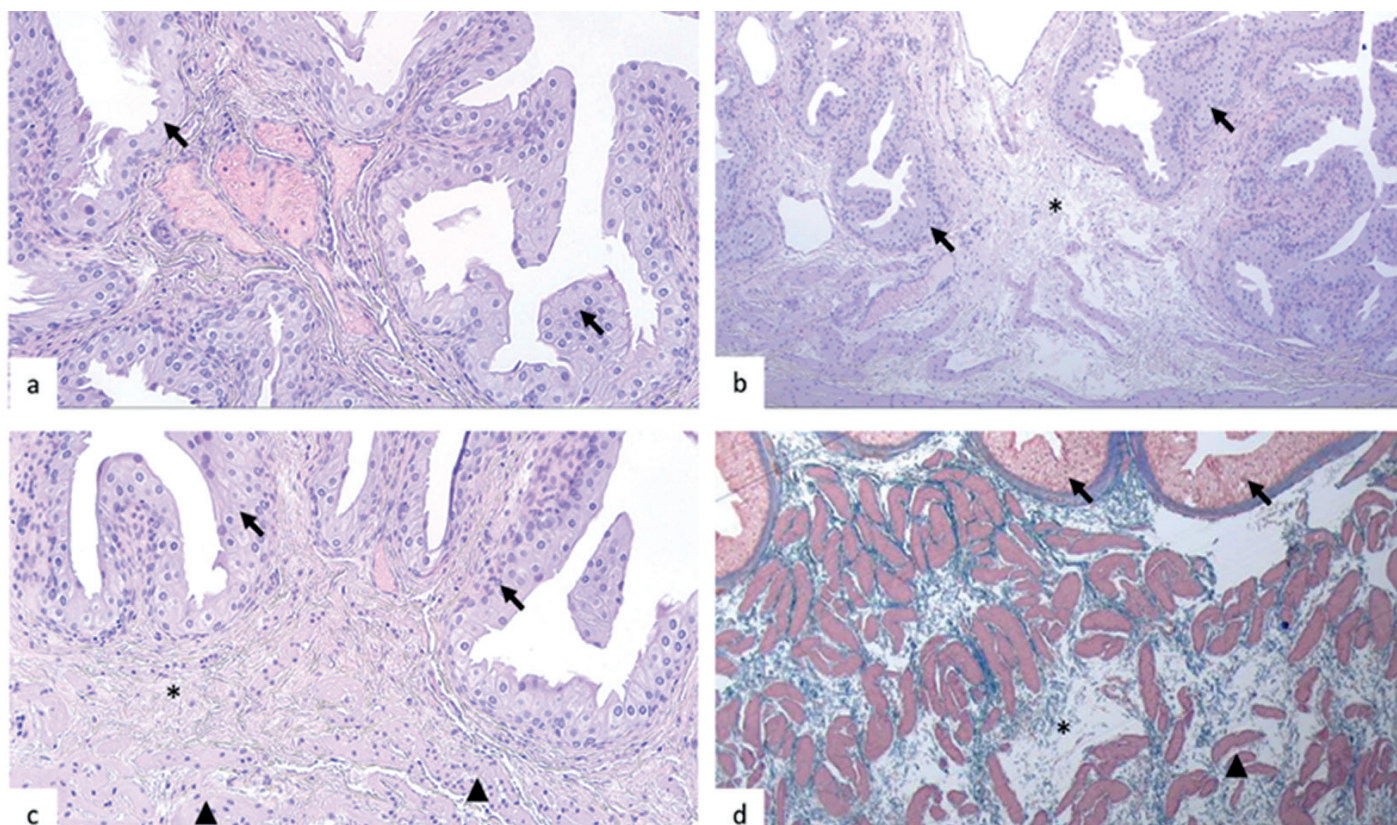


Рисунок 11 – NaCl 0.9%. 30 сут

Черные стрелки – эпителиальные клетки, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, звездочка – собственная пластинка слизистой оболочки.

а – отмечается незначительная гиперплазия уротелия с умеренным увеличением количества клеточных слоев и вакуолизацией цитоплазмы, фокально сопровождающаяся легкими дистрофическими изменениями (*черные стрелки*). Структура эпителия сохранена, базальная мембрана хорошо выражена. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – умеренное утолщение уротелия (*черные стрелки*). Собственная пластинка слизистой оболочки (*звездочка*) представлена рыхлой соединительной тканью с единичными периваскулярными лимфоцитами. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

с – мышечные волокна расположены упорядоченно, без признаков дистрофии или атрофии. Остатков имплантата не определяется, что свидетельствует об отсутствии длительного воздействия NaCl 0.9% на мышечный слой мочевого пузыря. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

д – в собственной пластинке слизистой оболочки наблюдается равномерное распределение коллагеновых волокон, окрашенных в светло-синий цвет. Строма рыхлая, волокна расположены упорядоченно и не формируют плотных скоплений. Звездочкой указаны участки слабо выраженного разрыхления и отека стромы. Имплантат не определяется, что подтверждает полную резорбцию NaCl 0.9%. Окр.: трихром Массона. Ув.: x40

соединительнотканного ремоделирования. Клеточный состав был представлен фибробластами, макрофагами и лимфоцитами (2 балла). Отмечалось формирование умеренно-плотной соединительной ткани, без признаков выраженного рубцевания. Воспаление в капсуле характеризовалось (1.5 [1 – 2] баллами). Гигантоклеточная реакция была выражена умеренно (2 балла), что свидетельствовало о постепенной деградации трансплантата без выраженного фагоцитоза.

Аутологичные трансплантаты (Аутолипотрансплант и PRP+Аутолипотрансплант). 30 сут

Аутолипотрансплант. Через 30 сут после имплантации аутолипотрансплантата в стенке мочевого пузыря наблюдаются выраженные признаки

резорбции жировой ткани с активным фиброзным ремоделированием (Таблица 2, Рисунок 8). Эпителиальный слой сохраняет целостность в 100% случаев. Клеточный состав эпителия остается нормальным в 6(75%) случаев, в 2(25%) образцах наблюдаются единичные признаки легкой дистрофии или вакуолизации.

Жировая ткань трансплантата подверглась значительному разрушению с формированием жировых кист и выраженной воспалительной реакцией. В собственной пластинке слизистой оболочки отмечается развитие легкого и умеренного фиброза (2 – 3 балла), что свидетельствует о замещении жировой ткани плотной соединительной тканью. Васкуляризация существенно снижена (0 – 0.25 балла), что указывает на слабый ангиогенез в зоне имплантации. В зоне транс-

плантата определяется диффузная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами и гигантскими клетками (3 балла).

Жировая ткань была в большей степени была заменена кистами малого и среднего размеров, формирующими крупные вакуоли и кисты. Эти структуры чередовались с адипоцитами, демонстрирующими увеличенный диаметр и неправильную форму по сравнению с нормальными жировыми клетками. Кроме того, было выявлено множество кист разного размера, а также адипоцитов как с нормальной морфологией, так и с увеличенным диаметром и неправильной формой по сравнению с типичными клетками. В большинстве полей зрения гистологических срезов было обнаружено лишь небольшое количество адипоцитов с нормальной морфологией, характеризующихся наличием одной крупной липидной капли, занимающей почти весь объем клетки и оттесняющей цитоплазму и ядро к периферии.

Мышечный слой мочевого пузыря не претерпевает значительных изменений, гладкомышечные волокна сохраняют структурную целостность и пространственную ориентацию без признаков воспалительных изменений.

Во всех 8 (100%) случаях отмечается формирование фиброзной капсулы вокруг трансплантата с образованием плотного соединительнотканного барьера, что свидетельствует о его постепенной резорбции и замещении фиброзной тканью. Средняя толщина капсулы составляет 2 (1 – 2) балла, указывая на выраженное разрастание соединительной ткани. Клеточный состав оценивается в 1 (1 – 2) балла, характеризуясь умеренной инфильтрацией фибробластами и макрофагами. Окрашивание трихромом Массона выявило зрелую, хорошо организованную фиброзную (коллагеновую) и фиброваскулярную ткань (2 [2 – 3.25] балла). Коллагеновые волокна окрашивались в насыщенный темно-синий цвет, имели неодинаковую ширину, хаотично извивались и были неравномерно расположены. Уплотненные клетки располагались в линейном порядке между волокнами, а несколько сосудистых пучков проходили параллельно коллагеновым волокнам.

Фиброз и плотность коллагеновых волокон соответствуют 1 (0.75 – 1) баллу, что свидетельствует об умеренной коллагенизации, обусловленной процессами резорбции трансплантата и его постепенным замещением соединительной тканью. Воспалительная реакция в капсуле в части срезов снижена, что является следствием завершения активного иммунного ответа на фоне замещения трансплантата фиброзной тканью. Гигантоклеточная реакция умеренная (1.5 (1 – 2) балла), что указывает на частичную деградацию трансплантата.

PRP-аутолипотрансплантат

Через 30 суток после имплантации PRP+аутолипотрансплантат наблюдалось активное разрушение жировой ткани и ее замещение плотной соединительной тканью (табл. 2, рис. 9). Строение и целостность эпителия были сохранены, в 1 (125%) случае наблюдались легкие дистрофические изменения.

В зоне имплантата преимущественно наблюдалась физиологическая жировая ткань без морфологических отклонений, состоящая из адипоцитов правильной формы и одинакового размера, с очагами кистозной дегенерации и вакуолизации жировой ткани, очаговыми разрастаниями физиологической соединительной ткани. Морфологически жировая ткань преимущественно состояла из адипоцитов правильной формы и одинакового размера. Фокально наблюдалась легкая кистозная дегенерация жировой ткани с разрастаниями плотной соединительной ткани. Фиброзная ткань была представлена единичными тяжами с миксоидной дегенерацией (0.5 [0 – 1] балла).

В жировой ткани наблюдалось формирование кист, окруженных активной воспалительной инфильтрацией, включающей в себя макрофаги, лимфоциты и гигантские многоядерные клетки. Развитие стеатонекроза подтверждалось образованием единичных кистозных полостей.

Формирование фиброзной капсулы наблюдалось во всех 8 (100%) случаях, однако ее плотность и воспалительная активность были умеренными, что свидетельствовало о контролируемом, но интенсивном процессе тканевого ремоделирования. Гигантоклеточная реакция была умеренной, что указывало на развитие макрофагального звена иммунного ответа, но без массивного фагоцитоза.

Контрольная группа (NaCl 0.9%)

Изотонический раствор NaCl 0.9% использовался в качестве контрольной группы для оценки реактивных изменений тканей после инъекции. Гистопатологическое исследование выявило полную резорбцию раствора, отсутствие фиброзной капсулы и минимальные признаки воспаления (табл. 1, рис. 10).

На 14 сут в зоне инъекции эпителий сохранял нормальную морфологию только в 1 (12.5%) случае, тогда как в 7 (87.5%) случаях наблюдались изменения в виде эрозии, истончения и гиперплазии (табл. 1, рис. 10). В некоторых участках отмечалась вакуолизация цитоплазмы клеток и легкие нарушения стратификации ядер. В части гистологических срезов отмечалась умеренная инфильтрация лимфоцитами (1 [1 – 2] балла) и единичные плазматические клетки, единичные полиморфноядерные нейтрофилы. Многоядерные гигантские клетки отсутствовали.

В собственной пластинке слизистой оболочки отмечалось легкое полнокровие сосудов и фокальные периваскулярные скопления лимфоцитов в 2 (25%) случаев. Признаков фиброза не наблюдалось. Мышечный слой сохранял нормальную морфологию, гладкомышечные волокна располагались упорядоченно, без признаков воспаления, склероза или фиброза. На 30 сут эпителиальный слой в 6 (75%) случаях соответствовал норме, в 2 (25%) случаях отмечалась фокальная гиперплазия, гистопатологические признаки нарушения стратификации эпителия и легкие дистрофические изменения (табл. 2, рис. 11). Регистрировались единичные лимфоциты и плазматические клетки, полиморфноядерные гранулоциты и эозинофилы не были выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании изучалась стабильность и биосовместимость имплантированных в подслизистый слой мочевого пузыря аутолипотрансплантата, аутолипотрансплантата в комбинации с плазмой обогащенной тромбоцитами в сравнении с синтетическими объемообразующими наполнителями (aesPLLa, Vantris) в эксперименте на кроликах.

Во всех исследованных образцах введение объемообразующих материалов в подслизистый слой мочевого пузыря приводило к формированию болюсов, однако их форма и стабильность существенно различались в зависимости от типа материала и его взаимодействия с тканями. Так, aesPLLa, Vantris формировали вытянутые и умеренно низкие болюсы, аутолипотрансплантаты образовывали округлый болюс, а при инъекции NaCl 0.9% материал не удерживал форму и полностью резорбировался в течение короткого времени.

Использование aesPLLa обеспечивало умеренное растекание болюса за счет вязкости материала, частично резорбирующегося в течение периода наблюдения.

Гидрофильные свойства Vantris обеспечивали равномерное распределение наполнителя в ткани.

Липофильные свойства жировой ткани позволили сформировать округлый болюс. При использовании аутолипотрансплантата без PRP болюс сохранял свою форму на ранних этапах (30 сут), но резорбция и воспалительная реакция приводили к значительному его разрушению и замещению фиброзной тканью. Добавление PRP приводило к более длительному сохранению формы и структуры болюса за счет улучшения выживаемости жировой ткани. Это согласуется с ранее опубликованными данными, указывающими на положительное влияние PRP на выживаемость жирового трансплантата [13, 14, 15, 16, 17, 18]. PRP замедлял резорбцию и улучшал структуру болюса благодаря своим противовоспалительным свойствам, стимулируя ангиогенез и снижая воспаление. Гистоморфометрический анализ показал, что комбинирование PRP с аутолипотрансплантатом не выявил активного воспалительного, аллергического или некротического паттерна в зоне имплантации. Биокomплекс PRP-трансплантат демонстрировал биосовместимость, отсутствие выраженного иммунного ответа, что согласуется с данными о противовоспалительных свойствах PRP [10]. Результаты дополняют данные исследований использовавших аутологичный жир для лечения недержания мочи [14, 16].

Vantris демонстрировал высокую биосовместимость, что подтверждалось отсутствием выраженной воспалительной реакции и умеренным фиброзом вокруг болюса. Имплантат сохранялся в тканях мочевого пузыря, подтверждая его стабильность сохранение терапевтического эффекта. Одним из важных гистологических наблюдений стало формирование тонкой фиброзной капсулы вокруг имплантата, что служит естественным барьером, предотвращая диффузию материала и обеспечивая его фиксацию в месте введения. С течением времени наблюдалась незначи-

тельная адаптация объемов, однако эффект увеличения тканей сохранялся во всех случаях. Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о высокой биостабильности, хорошей интеграции и прогнозируемом клиническом поведении Vantris, что делает его перспективным средством для терапии в урологической практике.

При использовании aesPLLa наблюдалась выраженная миграция имплантата, указывая на их низкую стабильность в тканях. В случаях Vantris и аутолипотрансплантата отмечалась умеренная миграция, однако при сочетании аутолипотрансплантата с PRP степень миграции снижалась, что подтверждает его стабилизирующий эффект. В случае NaCl 0.9% миграция отсутствовала, так как материал полностью резорбировался. Таким образом, в случаях Vantris и PRP + Аутолипотрансплантата наблюдалась лучшая стабильность, тогда как aesPLLa демонстрировали значительную миграцию и низкую фиксацию в стенке мочевого пузыря.

В ходе исследования установлено, что во всех исследованных образцах при использовании aesPLLa, Vantris, аутолипотрансплантатов с и без PRP присутствие имплантата вызывало умеренное уплощение уротелия и формирование выпячивания в просвет органа, что свидетельствует о контролируемом распределении биоматериала в тканях без признаков инвазивного роста или патологической трансформации. Данный эффект подтверждает способность имплантатов обеспечивать необходимый объемный эффект без значительных морфологических изменений в уротелии и мышечном слое.

Подводя итоги, необходимо отметить, что в ходе исследования выявлены значимые различия в миграции, форме болюса и приживаемости различных типов имплантатов, которые можно объяснить не только их составом, но и особенностями анатомии стенки мочевого пузыря.

Одним из критических факторов, влияющих на распределение имплантата и его стабильность, является отсутствие выраженного коллагенового подслизистого слоя. В отличие от других органов, стенка мочевого пузыря кролика характеризуется преобладанием рыхлой соединительной ткани с неравномерным распределением коллагеновых волокон, что создает ограниченные условия для механической фиксации вводимых материалов. Отсутствие плотного коллагенового каркаса определяет более высокую подвижность имплантатов и, как следствие, их смещение или деформацию во времени. Это особенно выражено в группах, где использовались биodeградируемые материалы, такие как aesPLLa.

Результаты исследования показали, что наибольшая степень смещения отмечена в группе aesPLLa, тогда как Vantris и аутологичные трансплантаты демонстрировали более стабильное распределение. Этот эффект объясняется слабой фиксацией полимерных материалов в собственной пластинке слизистой оболочки, которая не обладает достаточной механической плотностью для удержания имплантата в стабильном

положении. Более того, отсутствие выраженной коллагеновой структуры приводит к увеличению подвижности имплантата вследствие сокращения детрузора, что усугубляет его миграцию.

В группах Vantris и аутолипотрансплантатов наблюдалось формирование тонкой, но организованной капсулы, ограничивающей движение имплантата. Формирование такой капсулы, вероятно, обусловлено наличием достаточного количества фибробластов и взаимодействием имплантата с окружающей соединительной тканью. Однако в случае aesPLLa наблюдалась высокая степень дисперсии материала, что исключало возможность образования четкой границы имплантата.

Анализ гистологических срезов показал, что материалы с высокой биodeградацией, такие как aesPLLa, характеризуются неравномерным распределением в подслизистом слое, что связано с низкой устойчивостью к механическим нагрузкам и слабым фиксирующим эффектом стенки мочевого пузыря. В отличие от них, аутолипотрансплантат и Vantris демонстрировали более четкую округлую или овальную форму болюса, что коррелирует с их способностью формировать организованную соединительнотканную капсулу.

Отсутствие коллагенового подслизистого слоя также может объяснять различия в степени фиброзной реакции. В группе аутолипотрансплантатов наблюдалась интенсивная фиброзная реакция с формированием плотной соединительнотканной капсулы, тогда как aesPLLa демонстрировали слабовыраженную коллагенизацию, что коррелирует с их высокой биodeградацией.

Результаты проведенного исследования дополняют существующие данные о потенциале комбинации PRP и аутолипотрансплантата, демонстрируя их способность не только сохранять объем аутолипотрансплантата, но и минимизировать перифокальные воспалительные реакции, сохраняя структурные и функциональные характеристики тканей мочевого пузыря. Эти свойства делают данную комбинацию перспективной для применения в урологической практике, но для подтверждения полученных результатов необходима дальнейшая валидация в более крупных исследованиях. Полноценное понимание долговременной динамики объемообразующих имплантатов, природы воспалительного ответа на поздних стадиях, а также потенциальных рисков развития фиброзных изменений или гиперпластических процессов требует углубленного анализа в рамках клинических исследований.

Вклад авторов:

М. С. Аскаров – научное руководство, систематизация ретроспективных данных.

И. Л. Пак – внесение замечаний в драфт-версию, утверждение итоговой версии.

Д. Б. Ескермесов – поиск литературы, сбор данных, статистическая обработка, написание драфт-версии.

У. Г. Батенова – обработка, написание драфт-версии, описательная часть.

Д. А. Ключев – научное руководство, формальный анализ.

Е. К. Камышанский – научное руководство, утверждение итоговой версии.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конюший В.С., Пивень Н.В., Игловиков Н.Ю. Эффективность подуретральной инъекции объемообразующего препарата при лечении посткоитального цистита. *Урология*. 2021; 2: 156-162.
2. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-248/2020. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772/info> (дата обращения: 02.04.2022)
3. Приказ и. о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506> (дата обращения: 19.04.2022).
4. Allgoewer A., Mayer B. Sample size estimation for pilot animal experiments by using a Markov Chain Monte Carlo approach. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2017; 45 (2): 83-90.
5. Alshuaibi M., Zugail A.S., Lombion S., Beley S. New protocol in the treatment of Peyronie's disease by combining platelet-rich plasma, percutaneous needle tunneling, and penile modeling: Preliminary results. *Fr. J. Urol.* 2024; 34 (1): 102526. <https://doi:10.1016/j.purol.2023.09.013>
6. Carey J.M., Chon J.K., Leach G.E. Urethrolisis with Martius labial fat pad graft for iatrogenic bladder outlet obstruction. *Urology*. 2003; 61(4): 21-25. [https://doi:10.1016/s0090-4295\(03\)00117-1](https://doi:10.1016/s0090-4295(03)00117-1)
7. Casavantes L., Lemperle G., Morales P. Penile girth enhancement with polymethylmethacrylate-based soft tissue fillers. *Aesthetic Surgery Journal*. 2016; 36 (8): 1414-1422.
8. Cirigliano L., Di Giovanni A., Giordano A., Dalterio C., La Rocca R., Palmieri A., et al. Hyaluronic acid injection for the management of Peyronie's disease. *Journal of Sexual Medicine*. 2022; 19 (11): S16. <https://doi:10.1016/j.jsxm.2022.08.159>
9. Council of Europe. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes*. Strasbourg, 18.III.1986. <https://rm.coe.int/168007a67b> (дата обращения: 02.02.2023)
10. El-Sharkawy H., Kantarci A., Dedy J., et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *Journal of Periodontology*. 2007; 78: 661-669.
11. Hersant B., Bouhassira J., SidAhmed-Mezi M., Vidal L., Keophiphath M., Chheangsun B. Should platelet-rich plasma be activated in fat grafts? An animal study. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2018; 71 (5): 681-690.
12. International Organization for Standardization. *Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation*. ISO/DIS 10993-6:2024.
13. Liao H.T., Marra K.G., Rubin J.P. Application of

platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2014; 20: 267-276.

14. Matthews R.D., Christensen J.P., Canning D.A. Persistence of autologous free fat transplant in bladder submucosa of rats. *Journal of Urology*. 1994; 152 (2): 819-821. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32719-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32719-2)

15. Pak I., Askarov M., Kissamedenov N., Klyuyev D., Kamyshanskiy Y. Experimental study on clinical and morphological determination of the optimal cannula diameter for lipoaspirate harvest from rabbit inguinal fat pad. *Journal of Applied Biomedicine*. 2023; 21 (2): 99-105. <https://doi.org/10.32725/jab.2023.011>

16. Santiago González de Garibay A.M., Castro Morondo J., Castillo Jimeno J.M., Sánchez Robles I., Sebastián Borruel J.L. Inyección endoscópica de tejido graso autólogo en el tratamiento de la incontinencia femenina. *Archivos Españoles de Urología*. 1989; 42 (2): 143-146.

17. Vasudeva P., Yadav S., Sinha S., Raheja A., Kumar N., Patel A. Autologous versus synthetic midurethral transobturator sling: A systematic review and meta-analysis of outcomes. *Neurourology and Urodynamics*. 2024; 43 (8): 2017-2029. <https://doi.org/10.1002/nau.25527>

18. 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 Plastic Surgery*. 2018; 42 (1): 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-1062-1>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Konjushij V.S., Piven' N.V., Iglovikov N.Ju. Jeffektivnost' poduretral'noj in#ekcii obemoobrazujushhego preparata pri lechenii postkoital'nogo cistita. *Urologija*. 2021; 2: 156-162.

2. *Prikaz Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan ot 11 dekabrya 2020 goda № QR DSM-248/2020*. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772/info> (data obrashhenija: 02.04.2022)

3. *Prikaz i. o. Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan ot 4 fevralja 2021 goda № QR DSM-15*. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506> (data obrashhenija: 19.04.2022).

4. Allgoewer A., Mayer B. Sample size estimation for pilot animal experiments by using a Markov Chain Monte Carlo approach. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2017; 45 (2): 83-90.

5. Alshuaibi M., Zugail A.S., Lombion S., Beley S. New protocol in the treatment of Peyronie's disease by combining platelet-rich plasma, percutaneous needle tunneling, and penile modeling: Preliminary results. *Fr. J. Urol.* 2024; 34 (1): 102526. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2023.09.013>

6. Carey J.M., Chon J.K., Leach G.E. Urethrolisis with Martius labial fat pad graft for iatrogenic bladder outlet obstruction. *Urology*. 2003; 61(4): 21-25. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00117-1](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00117-1)

7. Casavantes L., Lemperle G., Morales P. Penile girth enhancement with polymethylmethacrylate-based soft tissue fillers. *Aesthetic Surgery Journal*. 2016; 36 (8): 1414-1422.

8. Cirigliano L., Di Giovanni A., Giordano A., Dalterio C., La Rocca R., Palmieri A., et al. Hyaluronic acid injection for the management of Peyronie's disease. *Journal of Sexual Medicine*. 2022; 19 (11): S16. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2022.08.159>

9. Council of Europe. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes*. Strasbourg, 18.III.1986. <https://rm.coe.int/168007a67b> (дата обращения: 02.02.2023)

10. El-Sharkawy H., Kantarci A., Dedy J., et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *Journal of Periodontology*. 2007; 78: 661-669.

11. Hersant B., Bouhassira J., SidAhmed-Mezi M., Vidal L., Keophiphath M., Chheangsun B. Should platelet-rich plasma be activated in fat grafts? An animal study. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2018; 71 (5): 681-690.

12. International Organization for Standardization. *Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation*. ISO/DIS 10993-6:2024.

13. Liao H.T., Marra K.G., Rubin J.P. Application of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2014; 20: 267-276.

14. Matthews R.D., Christensen J.P., Canning D.A. Persistence of autologous free fat transplant in bladder submucosa of rats. *Journal of Urology*. 1994; 152 (2): 819-821. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32719-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32719-2)

15. Pak I., Askarov M., Kissamedenov N., Klyuyev D., Kamyshanskiy Y. Experimental study on clinical and morphological determination of the optimal cannula diameter for lipoaspirate harvest from rabbit inguinal fat pad. *Journal of Applied Biomedicine*. 2023; 21 (2): 99-105. <https://doi.org/10.32725/jab.2023.011>

16. Santiago González de Garibay A.M., Castro Morondo J., Castillo Jimeno J.M., Sánchez Robles I., Sebastián Borruel J.L. Inyección endoscópica de tejido graso autólogo en el tratamiento de la incontinencia femenina. *Archivos Españoles de Urología*. 1989; 42 (2): 143-146.

17. Vasudeva P., Yadav S., Sinha S., Raheja A., Kumar N., Patel A. Autologous versus synthetic midurethral transobturator sling: A systematic review and meta-analysis of outcomes. *Neurourology and Urodynamics*. 2024; 43 (8): 2017-2029. <https://doi.org/10.1002/nau.25527>

18. 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 Plastic Surgery*. 2018; 42 (1): 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-1062-1>

Поступила 18.01.2025

Направлена на доработку 08.03.2025

Принята 23.04.2025

Опубликована online 30.09.2025

M. S. Askarov¹, I. L. Pak¹, D. B. Yeskermessov^{2*}, U. G. Batenova², D. A. Klyuyev², Ye. K. Kamyshanskiy³

COMPARATIVE COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE USE OF VARIOUS VOLUME-FORMING FILLERS IN UROLOGY

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)

***Dauren Bakhtiyaruly Yeskermesov** – Institute of Life Sciences of Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: eskermesov.dauren@mail.ru

Relevance. Modern urological practice demands the search for and implementation of highly effective and biocompatible bulking materials capable of ensuring a stable clinical outcome with minimal risk of complications. The use of bulking agents is particularly significant in reconstructive and functional urology, where both aesthetic and functional outcomes are critically important. Currently, a variety of synthetic and biological materials are employed; however, each possesses certain limitations related to resorption, immunogenic reactions, and the risk of fibrosis. In this regard, the development and comparative analysis of new, combined approaches incorporating autologous components with high biocompatibility is a highly relevant research direction.

Aim. To conduct a comparative comprehensive evaluation of the efficacy and biocompatibility of various synthetic and autologous bulking agents used in urological practice, utilizing morphological and morphometric methods of analysis.

Materials and methods. The study involved 80 male Belgian rabbits, each receiving a submucosal injection of 0.3 mL of a bulking substrate into the bladder wall. All cases were divided into five groups. At 14 and 30 days post-injection, histological, histochemical, histomorphometric, and morphometric analyses were performed to objectively assess the inflammatory response, vascularization, cellular infiltration, degree of fibrosis, and transplant integrity.

Results and discussion. The findings demonstrated that the combination of autologous lipotransplantation with platelet-rich plasma (PRP) exhibited more pronounced vascular network formation, reduced inflammation, and a more homogeneous distribution of transplanted tissue compared to other groups. This indicates high biocompatibility and the potential of this combination as an alternative to synthetic materials, particularly in cases requiring a long-lasting volumizing effect with minimal risk of complications.

Conclusion. The combination of PRP with autologous lipotransplantation, as well as the application of Vantris, appears to be among the most promising approaches for achieving a stable and biocompatible bulking effect in the correction of lower urinary tract pathologies. Nevertheless, despite the high short-term biocompatibility of the studied materials, questions regarding their long-term safety, the risk of fibrosis, and potential functional impairments of the bladder remain unresolved and warrant further clinical validation.

Key words: lipofilling; PRP; uroimplant; filler; PLLA; Vantris; vesicoureteral reflux; pediatric urology; urinary bladder

M. C. Аскаров¹, И. Л. Пак¹, Д. Б. Ескермесов^{2*}, Ұ. Ғ. Бәтенова², Д. А. Ключев², Е. К. Камышанский³

УРОЛОГИЯДА ӘРТҮРЛІ КӨЛЕМДІ ТОЛТЫРҒЫШТАРДЫ ҚОЛДАНУДЫҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ КЕШЕНДІ БАҒАСЫ

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)

***Дәурен Бахтиярұлы Ескермесов** – «Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институты; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: eskermesov.dauren@mail.ru

Өзектілігі. Қазіргі заманғы урологиялық тәжірибе жоғары тиімді және биосәйкестігі жоғары көлем қалыптастыратын материалдарды іздеу мен енгізуді талап етеді, олар минималды асқыну қаупі кезінде тұрақты клиникалық нәтижелерді қамтамасыз етуі тиіс. Көлем қалыптастыратын толтырғыштарды қолдану реконструктивті және функционалдық урологияда ерекше маңызға ие, себебі мұнда эстетикалық әрі функционалдық нәтижелер

аса маңызды болып табылады. Бүгінгі таңда әртүрлі синтетикалық және биологиялық материалдар қолданылуда, алайда олардың әрқайсысының резорбция, иммуногендік реакция және фиброз қаупіне байланысты белгілі бір шектеулері бар. Осыған байланысты, аутологиялық компоненттерді қамтитын, биосәйкестік деңгейі жоғары жаңа біріктірілген тәсілдерді әзірлеу мен салыстырмалы талдау өзекті зерттеу бағыты болып табылады.

Мақсаты. Урологиялық тәжірибеде қолданылатын әртүрлі синтетикалық және аутологиялық көлем қалыптастыратын толтырғыштардың тиімділігі мен биосәйкестігін морфологиялық және морфометриялық әдістер арқылы салыстырмалы кешенді бағалау.

Әдістері. Зерттеуге әрқайсысына қуықтың шырышасты қабатына 0,3 мл көлеміндегі көлем қалыптастыратын субстрат енгізілген 80 бельгиялық еркек қоян қатыстырылды. Барлық үлгілер бес топқа бөлінді. 14 және 30 күннен кейін гистологиялық, гистохимиялық, гистоморфометриялық және морфометриялық әдістермен қабыну реакциясын, васкуляризацияны, жасушалық инфильтрацияны, фиброз дәрежесін және трансплантаттың сақталуын объективті бағалау жүргізілді.

Нәтижелер. Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, аутолипотрансплантат пен тромбоциттерге бай плазма (PRP) комбинациясы басқа топтарға қарағанда айқын тамырлы тордың қалыптасуын, қабынудың төмен деңгейін және трансплантацияланған тіннің біркелкі таралуын көрсетті. Бұл комбинацияның жоғары биосәйкестігін және ұзақ мерзімді көлемдік әсер мен минималды асқыну қаупі қажет болған жағдайларда синтетикалық материалдарға балама ретінде қолдану әлеуетін көрсетеді.

Қорытынды. PRP мен аутологиялық липотрансплантаттың комбинациясы, сондай-ақ Vantris қолдану төменгі несеп жолдары патологияларын түзетуде тұрақты және биосәйкесті көлем қалыптастыратын әсерге қол жеткізудің ең перспективті тәсілдері болып табылады. Алайда, зерттелген материалдардың қысқа мерзімді биосәйкестігі жоғары болғанына қарамастан, олардың ұзақ мерзімді қауіпсіздігі, фиброз даму қаупі және қуықтың функционалдық бұзылыстары мәселелері әлі де ашық күйінде қалып отыр және әрі қарай клиникалық растауды талап етеді.

Кілт сөздер: липофилинг; PRP; уроимплантат; филлер; PLLA; Vantris; қуық-несеп ағар рефлюксі; балалар урологиясы; қуық

А. А. Айткенова¹, М. Ю. Ишмуратова², Г. А. Атажанова¹, К. Ж. Бадекова¹, А. М. Тажина¹, А. Ж. Сыдыкова¹

ИЗУЧЕНИЕ АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ СЫРЬЯ ИРИСА КОЖИСТОГО (*IRIS SCARIOSIA* L.), ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО НА ТЕРРИТОРИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО КАЗАХСТАНА

¹НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²НАО «Карагандинский университет им. Е. А. Букетова» (100024, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Университетская, 28, корп. 3; e-mail: office.buketov@mail.kz)

*Айлазат Айткенқызы Айткенова – НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: ailazzat_aruka@mail.ru

Цель исследования. Провести анатомо-морфологический анализ наземных и подземных частей *Iris scariosa* L. и выявить диагностические характеристики.

Материалы и методы. Объектом исследования были наземные и подземные части *Iris scariosa* Willd. ex Link, собранные в Центральном Казахстане (Карагандинская область) в мае – июле 2024 г. Идентификацию сырья проводили на базе кафедры ботаники биолого-географического факультета НАО «Карагандинский университет им. академика Е. А. Букетова». В ходе исследования были подготовлены поперечные срезы и поверхностные препараты как наземных, так и подземных органов растения.

Результаты и обсуждение. Результаты анализа позволили выявить характерные особенности строения органов *Iris scariosa* L., что является важным для понимания его биологии и потенциального использования в медицине. Кроме того, в ходе исследования были определены диагностические признаки, которые могут быть применены в фармакогнозии для идентификации и подтверждения подлинности растительного сырья.

Выводы. Полученные данные о структуре листьев, цветков и корневищ имеют значительное значение для понимания биологии растения и его адаптации к условиям Центрального Казахстана. Результаты данного исследования могут служить основой для дальнейших работ по изучению биологических свойств *Iris scariosa* L. и его потенциального применения в медицине и фармацевтике.

Ключевые слова: *Iris scariosa* L.; корневища; побеги; цветки; листья; макроскопический анализ; микроскопический анализ

ВВЕДЕНИЕ

Семейство *Iridaceae* включает в себя множество видов, известных своими декоративными и потенциальными лечебными свойствами [1]. Это растение известно своим разнообразным химическим составом и фармакологическими свойствами, включая противовоспалительное, антиоксидантное, противораковое и противомикробное действие. Фитохимические исследования показали, что экстракты этого растения содержат значительное количество фенольных соединений, особенно флавоноидов и фенольных кислот [2]. Изучение лекарственных растений из семейства *Iridaceae* с целью поиска практических применений представляет собой актуальную задачу для отечественного фармацевтического производства.

Одним из интересных видов является *Iris scariosa* L., который встречается в Казахстане и других регионах Центральной Азии. Это растение привлекает внимание исследователей благодаря своему разнообразному химическому составу и потенциальному применению как в традиционной, так и в современной медицине [3]. Все целебные свойства ириса обусловлены уникальным эфирным маслом и множеством других химических эле-

ментов, содержащихся в корнях растения. Химические компоненты корней и корневищ *Iris scariosa* L. были изучены китайскими учеными, которые установили наличие таких активных веществ, как противовоспалительный иридин, нигрицин 4'-О-β-D-глюкозид и мангиферин. Анализ этанольного экстракта корневищ *Iris scariosa* L. методом высокоэффективной жидкостной хроматографии выявил пять вторичных метаболитов: кверцетин, рутин, мирицетин, апигенин и артемисетин. Изофлавоны, выделенные из части экстракта *Iris scariosa* L. (ирилон, ирифлогенин, иригенин и текторигенин), могут стать новыми основами для разработки противораковых препаратов [4, 5, 6]. Эти свойства подтверждают потенциальную ценность экстрактов на основе ириса.

Для лекарственного растения важно понимать механизмы синтеза и накопления активных веществ, а также изучать их действие. Необходимо искать новые источники лекарственных средств и проводить химические и фармакогностические исследования на виды местной флоры, которые не включены в официальный список лекарственных растений [7, 8, 9].

Одним из этапов фармакогностического исследования является анализ анатомического строения назем-

ных и подземных органов растения с целью выявления диагностических признаков на микроскопическом уровне. В рамках исследования изучены морфологические особенности клеточных структур, что позволило определить уникальные признаки, которые могут быть использованы для идентификации данного вида. Кроме того, исследование было направлено на оценку потенциального применения *Iris scariosa* L. в медицине и фармакологии на основе его анатомических характеристик.

Цель работы – изучение анатомо-морфологического анализа надземных и подземных частей *Iris scariosa* L., а также выявление его диагностических характеристик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали некоторые надземные части (листья, стебли) и подземные органы (корневище) *Iris scariosa* L., собранные в фазе цветения. Сбор образцов осуществлялся в период с апреля по июль 2024 г. Идентификацию сырья проводили на базе кафедры ботаники биолого-географического факультета НАО «Карагандинский университет им. академика Е. А. Букетова» (г. Караганда, Республика Казахстан).

Макроскопический (морфологический) анализ. В процессе морфологического анализа были исследованы особенности роста, внешний вид, структура по-

верхности и окраска побегов, листьев, цветков и корневищ. Методология исследования основывалась на принципах, изложенных в работах В. Н. Вехова и Л. И. Лотовой, а также на фармакопейных стандартах Республики Казахстан [10, 11].

Микроскопический анализ. Для анатомического исследования использовали образцы растений, собранных в фазе цветения. Воздушно-сухое сырье размягчали в смеси: вода дистиллированная/глицерин/спирт 96% (в соотношении 1:1:1), затем кипятили в 5% растворе гидроксида натрия. Готовили поверхностные препараты и срезы [6, 7, 8]. При микроскопировании объектов препараты просматривали на микроскопе БИОЛАМ (АО «ЛОМО», Российская Федерация) с увеличением 16 x 10, 16 x 4. Микрофотографии получали при помощи программы Altam Studio, обработку проводили в программе Paint 10.1. Микроскопические характеристики исходного материала были исследованы с использованием методов, описанных в Государственной фармакопее Республики Казахстан, в частности, в томах I и III. При описании морфологии и анатомии растений использовали классические сводки [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морфология. Для определения структурных характеристик были исследованы морфологические показатели надземных органов *Iris scariosa* L. (табл. 1).

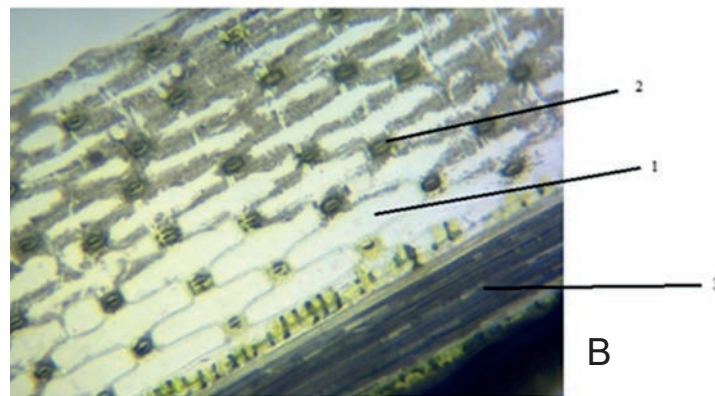
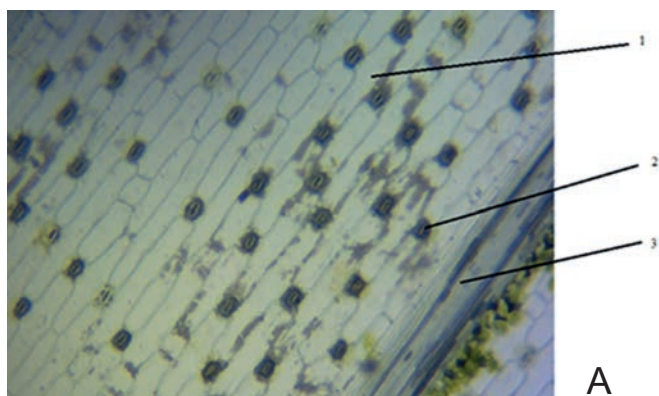
Таблица 1 – Морфологические показатели надземных органов *Iris scariosa* L.

Орган растения	Описание	
Листы		Серповидно-изогнутые, сизоватые, длинно ланцетные, 5-12 мм шириной и до 15 см длиной
Побег		Стебель 10-15 см высотой, округлый
Цветок		Лиловый или синий, лепестки продолговатые обратно-яйцевидные, тупые, к основанию суженные, с бородкой из волосков. Внутренние доли уже наружных
Коробочка плода		6-гранная, продолговато-эллиптическая, заостренная, до 6 см длиной и 1,5 см шириной

Клиническая фармакология и фармация

Таблица 2 – Микроскопическое исследование надземных органов растений рода *Iris scariosa* L.

Показатель	<i>Iris scariosa</i> L.
Верхний эпидермис	Клетки прозенхимной формы, с тонкими стенками, устьица тетрацитные
Нижний эпидермис	Клетки прозенхимной формы, с тонкими стенками, устьица тетрацитные
Тип листа на поперечном срезе	Изолатеральный
Столбчатый мезофилл	С обеих сторон
Губчатый мезофилл	Хорошо выражен, расположен по центру
Устьица	Коллатеральные, закрытые



Верхний эпидермис: 1 – клетки основной эпидермы, 2 – устьица, 3 – клетки эпидермы над жилками листа

Нижний эпидермис: 1 – клетки эпидермиса основной части листа, 2 – устьица

Рисунок 1 – Верхний (А) и нижний (Б) эпидермис *Iris scariosa* L.

Iris scariosa L. имеет округлые побеги, серповидно-изогнутые листья, лепестки цветков – продолговато-яйцевидные, имеют шестигранную коробочку. Таким образом, диагностическими признаками на морфологическом уровне определены: форма побега и его размеры, форма листьев, цвет и строение лепестков околоцветника, наличие бороздок из волосков, форма коробочки (6-гранная форма).

Микроскопическое исследование (табл. 2). Листья мечевидной формы, складывающиеся пополам вдоль главной жилки. Жилкование параллельное, жилки выступают над поверхностью листа, что создает шероховатую поверхность.

На препаратах *Iris scariosa* L. клетки верхнего эпидермиса с поверхности листовой пластины имеют округло-прямоугольную форму с утолщенными стенками (рис. 1). Некоторые клетки почти квадратные, часть имеют удлиненную вытянутую форму. Устьица многочисленные, тетрацитного типа (1 устьице окружено четырьмя клетками основной эпидермы). В областях, соответствующих жилкам листа, клетки эпидермы становятся более мелкими и прозенхимными. Эпидермис нижней стороны листа имеет сходное строение с верхним, отличаясь более крупными клетками основной эпидермы и большим числом устьиц (табл. 2).

На поперечном срезе листья *Iris scariosa* L. изолатерального типа, внутренняя часть слабо дифференцирована на столбчатую и губчатую ткани (рис. 2). Эпи-

дермис с обеих сторон хорошо выражен, клетки имеют полярное строение (то есть толщина наружных стенок больше, чем внутренних), имеют прямоугольно-четковидную форму. Столбчатый мезофилл состоит из 1-2 рядов клеток, причем ряд, прилегающий к эпидермису, имеет более удлиненные клетки. Клетки столбчатого мезофилла имеют округлую форму и содержат хлорофилл, тогда как губчатый мезофилл занимает центральное положение и состоит из полупрозрачных клеток прозенхимной формы. Палисадная паренхима в местах нахождения жилок листа прерывается и заменяется на угловую колленхиму. Пучки коллатеральные, закрытого типа. Над пучками расположены тяжи склеренхимы и по бокам – паренхима обкладку пучка.

На поперечном срезе стебель *Iris scariosa* L. округлый, шероховатый, светло-зеленого цвета (рис. 3). По периметру стебля размещен однослойный эпидермис с немногочисленными устьицами, под которым залегает кольцевой слой фотосинтезирующей ткани – хлоренхимы. От центрального цилиндра коровая зона отделена одним слоем эндодермы. Под эндодермой залегает кольцо склеренхимы и перицикл. Проводящие пучки мелкие, многочисленные, расположены по всей зоне центрального цилиндра. Пучки коллатеральные, закрытого типа. Пучки, расположенные к периферии стебля – крупнее по размеру, ближе к центру – мельче. Клетки основной паренхимы крупные, округлой формы, тонкостенные.

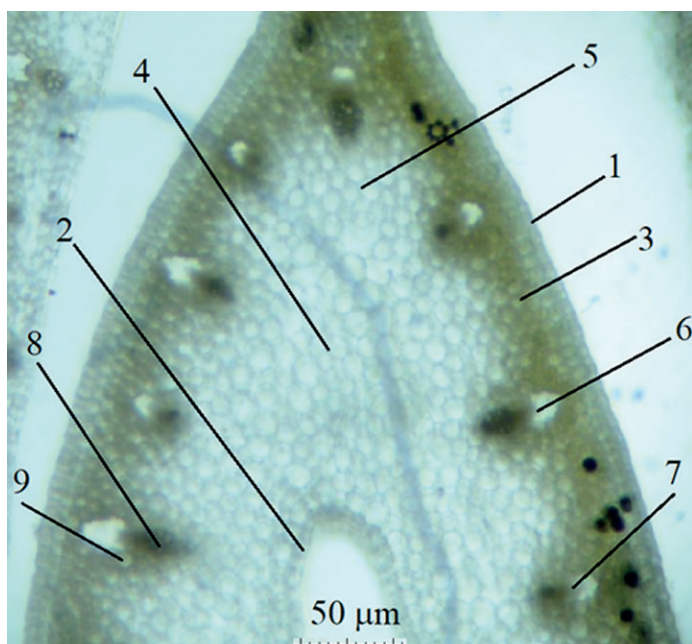


Рисунок 2 – Фрагмент поперечного среза листа *Iris scariosa* L. Ув.: 10 x 20. 1 – верхний эпидермис, 2 – нижний эпидермис, 3 – столбчатый мезофилл, 4, 5 – губчатый мезофилл, 6 – склеренхима, 7 – флоэма, 8 – ксилема, 9 – паренхима обкладки проводящего пучка

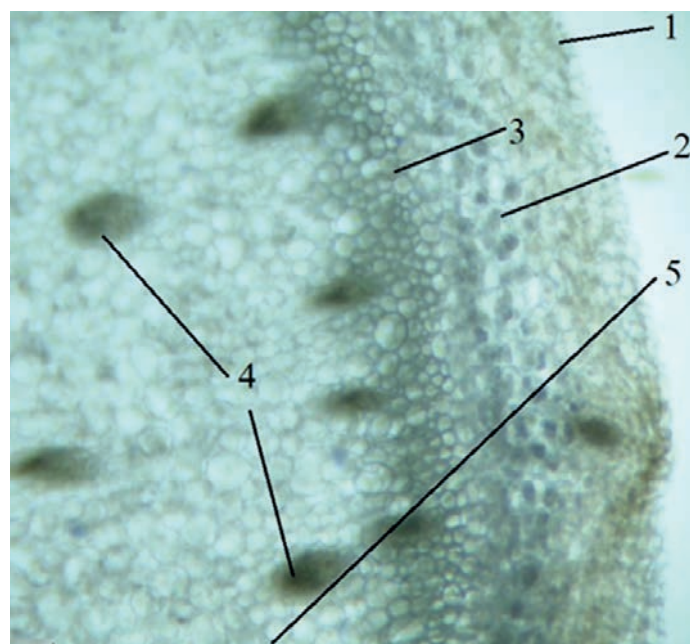


Рисунок 3 – Анатомическое строение стебля *Iris scariosa* L. Фрагмент. 1 – эпидермис, 2 – хлоренхима, 3 – эндодерма, 4 – проводящие пучки, 5 – паренхима

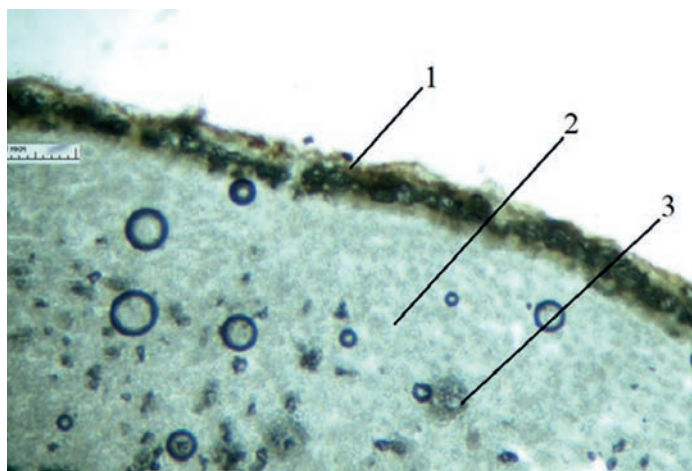


Рисунок 4 – Анатомическое строение корневища *Iris scariosa* L. Фрагмент в периферической области. 1 – ризодерма, 2 – экзодерма, 3 – проводящие пучки

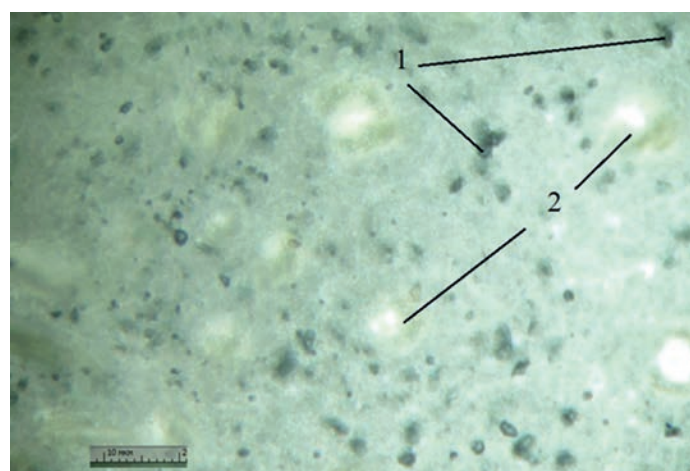


Рисунок 5 – Анатомическое строение корневища *Iris scariosa* L. Участок в центральной части. 1 – друзы оксалата кальция, 2 – концентрические пучки

По строению стебля существенных отличий между разными видами ириса не выявлено.

При исследовании поперечного среза корневища *Iris scariosa* L. (рис. 4, 5) выявлено пучковое строение. Пучки концентрические, центрофлоэмные, разбросаны в экзодерме. Покровная ткань – ризодерма, состоит из нескольких слоев омертвевшей ткани. В паренхиме отмечены призматические друзы оксалата кальция.

ВЫВОДЫ

1. В данном исследовании были изучены морфологические и анатомические особенности надземных и подземных органов ириса кожистого (*Iris scariosa* L.).

Анализ полученных данных позволил выделить следующие макроскопические и микроскопические диагностические признаки: форма и размеры побега, форма листьев, цвет и строение лепестков околоцветника, форма коробочки плода, а также форма и структура клеток эпидермиса листьев и стебля.

2. В ходе исследования были проанализированы поперечные срезы листьев и стебля и корневищ. Эпидермис листьев представлен многослойным клеточным покровом с утолщенными стенками, что обеспечивает защиту от потери влаги. Внутреннее строение стебля включает в себя хорошо развитые хлоренхимные клетки, что указывает на высокую фотосинтетическую ак-

тивность растения. Проводящие пучки расположены по всему стеблю, что обеспечивает транспорт питательных веществ. Корневище имеет пучковое строение с защитной тканью, которая предохраняет его от повреждений. В паренхиме корней есть кристаллы оксалата кальция, что может указывать на накопление минералов.

Вклад авторов:

А. А. Айткенова, М. Ю. Ишмуратова, Г. А. Атажанова – разработка концепции, реализация.
К. Ж. Бадеева – сбор и обработка материала.
К. Ж. Бадеева, А. М. Тажина – написание текста.
А. М. Тажина, А. Ж. Сыдыкова – редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaššák P. Secondary metabolites of the choosen genus *Iris* species. *Acta Universitatis agriculturae et silviculturae Mendelianae brunensis*. 2012; 60 (8): 269-280.
2. Ibrahim S.R., Mohamed G.A., Zayed M.F., Ross S. A. 8-Hydroxyirilone 5-methyl ether and 8-hydroxyirilone, new antioxidant and α -amylase inhibitors isoflavonoids from *Iris germanica* rhizomes. *Bioorganic chemistry*. 2017; 70: 192-198.
3. Khatib S., Faraloni C., Bouissane L. Exploring the use of iris species: Antioxidant properties, phytochemistry, medicinal and industrial applications. *Antioxidants*. 2022; 11 (3): 526.
4. Omarova B.A., Shults E.E., Zhakipbekov K.S., Abekova A.O., Ishmuratova M.Y., Petrova T.N., Kartbayeva E.B. Biological effects and phytochemical study of the underground part of *Iris scariosa* Willd. ex Link extract: A new source of bioactive constituents. *Fitoterapia*. 2024; 175: 105920.
5. Yang Y. Active ingredients from *Iris scariosa* and *Iris bloudowii* with inhibitory activities against LPS-induced NO production in RAW264. 7 macrophages. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. 2018; 49 (23): 5503-5509. <https://doi:10.7501/j.issn.0253-2670.2018.23.004>
6. Yang Y. Chemical constituents from *Iris scariosa* and *Iris halophila* var. *sogdiana*. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. 2013; 44 (11): 1371-1375. <https://doi:10.7501/j.issn.0253-2670.2013.11.002>
7. Badekova K.Zh., Atazhanova G.A., Ishmuratova M.Yu., Akhmetova S.B., Brazhanova A.K., Tazhina A.M. Morpho-Anatomical study of *Origanum vulgare* L. Growing in the Akmola Region of Kazakhstan. *Research J. Pharm. and Tech*. 2024; 17 (7): 3013-3018.
8. Badekova K., Atazhanova G., Losseva I., Medeshova A., Aitkenova A., Brazhanova A. Acute Toxicity of Dental Gel Based on *Origanum vulgare* in Mice. *J. Toxicol*. 2023; 2023: 6691694. <https://doi:10.1155/2023/6691694>
9. Badekova K.Z., Atazhanova G.A., Kacergius T., Akhmetova S.B., Smagulov M.K. Formulation of an *Origanum vulgare* based dental gel with antimicrobial activity. *J. Taibah. Univ. Med. Sci*. 2021; 16 (5): 712-718. <https://doi:10.1016/j.jtumed.2021.05.009>
10. Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. *Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии*. М.: Медицина; 1977: 255.

11. Вехов В.Н., Лотова Л.И., Филин В.Р. *Практикум по анатомии и морфологии высших растений*. М.: МГУ; 1980: 560.

12. Лотова Л.И. *Ботаника: Морфология и анатомия высших растений*. М.: КомКнига; 2007: 512.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Kaššák P. Secondary metabolites of the choosen genus *Iris* species. *Acta Universitatis agriculturae et silviculturae Mendelianae brunensis*. 2012; 60 (8): 269-280.
2. Ibrahim S.R., Mohamed G.A., Zayed M.F., Ross S. A. 8-Hydroxyirilone 5-methyl ether and 8-hydroxyirilone, new antioxidant and α -amylase inhibitors isoflavonoids from *Iris germanica* rhizomes. *Bioorganic chemistry*. 2017; 70: 192-198.
3. Khatib S., Faraloni C., Bouissane L. Exploring the use of iris species: Antioxidant properties, phytochemistry, medicinal and industrial applications. *Antioxidants*. 2022; 11 (3): 526.
4. Omarova B.A., Shults E.E., Zhakipbekov K.S., Abekova A.O., Ishmuratova M.Y., Petrova T.N., Kartbayeva E.B. Biological effects and phytochemical study of the underground part of *Iris scariosa* Willd. ex Link extract: A new source of bioactive constituents. *Fitoterapia*. 2024; 175: 105920.
5. Yang Y. Active ingredients from *Iris scariosa* and *Iris bloudowii* with inhibitory activities against LPS-induced NO production in RAW264. 7 macrophages. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. 2018; 49 (23): 5503-5509. <https://doi:10.7501/j.issn.0253-2670.2018.23.004>
6. Yang Y. Chemical constituents from *Iris scariosa* and *Iris halophila* var. *sogdiana*. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. 2013; 44 (11): 1371-1375. <https://doi:10.7501/j.issn.0253-2670.2013.11.002>
7. Badekova K.Zh., Atazhanova G.A., Ishmuratova M.Yu., Akhmetova S.B., Brazhanova A.K., Tazhina A.M. Morpho-Anatomical study of *Origanum vulgare* L. Growing in the Akmola Region of Kazakhstan. *Research J. Pharm. and Tech*. 2024; 17 (7): 3013-3018.
8. Badekova K., Atazhanova G., Losseva I., Medeshova A., Aitkenova A., Brazhanova A. Acute Toxicity of Dental Gel Based on *Origanum vulgare* in Mice. *J. Toxicol*. 2023; 2023: 6691694. <https://doi:10.1155/2023/6691694>
9. Badekova K.Z., Atazhanova G.A., Kacergius T., Akhmetova S.B., Smagulov M.K. Formulation of an *Origanum vulgare* based dental gel with antimicrobial activity. *J. Taibah. Univ. Med. Sci*. 2021; 16 (5): 712-718. <https://doi:10.1016/j.jtumed.2021.05.009>
10. Dolgova A.A., Ladygina E.Ja. *Rukovodstvo k prakticheskim zanjatijam po farmakognozii*. М.: Медицина; 1977: 255.
11. Vehov V.N., Lotova L.I., Filin V.R. *Praktikum po anatomii i morfologii vysshih rastenij*. М.: МГУ; 1980: 560.
12. Lotova L.I. *Botanika: Morfologija i anatomija vysshih rastenij*. М.: КомКнига; 2007: 512.

Поступила 06.12.2024

Направлена на доработку 22.01.2025

Принята 29.03.2025

Опубликована online 30.09.2025

A. A. Aitkenova¹, M. Yu. Ishmuratova², G. A. Atazhanova¹, K. Zh. Badekova¹, A. M. Tazhina¹, A. Zh. Sydykova¹

STUDY OF THE ANATOMICAL AND MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE RAW MATERIAL OF *IRIS SCARIOSIA* L., GROWING IN THE TERRITORY OF CENTRAL KAZAKHSTAN

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

²Buketov Karaganda University NC JSC (100024, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Universitetskaya str., 28, b. 3; e-mail: office.buketov@mail.kz)

***Ailazzat Aitkenovna Aitkenova** – Karaganda Medical University NC JSC\$ 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: ailazzat_aruka@mail.ru

Aim. Study of the anatomical and morphological analysis of the above-ground and underground parts of *Iris scariosa* L., as well as identification of diagnostic characteristics.

Materials and methods. The object of the study were the above-ground and underground parts of *Iris scariosa* Willd. ex Link, collected in Central Kazakhstan (Karaganda region) in May-July 2024. The identification of raw materials was carried out at the Department of Botany of the Biological and Geographical Faculty of Buketov Karaganda University NC JSC. During the study, cross-sections and surface preparations of both above-ground and underground plant organs were prepared.

Results and discussion. The results of the analysis allowed us to identify characteristic features of the structure of the organs of *Iris scariosa* L., which is important for understanding its biology and potential use in medicine. In addition, the study identified diagnostic features that can be used in pharmacognosy to identify and confirm the authenticity of plant materials.

Conclusions. The obtained data on the structure of leaves, flowers and rhizomes are of great importance for understanding the biology of the plant and its adaptation to the conditions of Central Kazakhstan. The results of this study can serve as a basis for further work on studying the biological properties of *Iris scariosa* L. and its potential use in medicine and pharmaceuticals.

Key words: *Iris scariosa* L.; rhizomes; shoots; flowers; leaves; macroscopic analysis; microscopic analysis

A. A. Айткенова¹, М. Ю. Ишмуратова², Г. А. Атажанова¹, К. Ж. Бадекова¹, А. М. Тажина¹, А. Ж. Сыдыкова¹

ОРТАЛЫҚ ҚАЗАҚСТАН АУМАҒЫНДА ӨСЕТІН БҰЖЫҒЫН (*IRIS SCARIOSIA* L.) ӨСІМДІГІ ШИКІЗАТЫНЫҢ АНАТОМИЯЛЫҚ-МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ҚҰРЫЛЫМЫН ЗЕРТТЕУ

¹«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²«Академик Е. А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті» (100024, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Университетская к-сі, 28, корп. 3; e-mail: office.buketov@mail.kz)

***Айлазат Айткенқызы Айткенова** – «Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: ailazzat_aruka@mail.ru

Зерттеу мақсаты. *Iris scariosa* L. жер үсті және жер асты бөліктеріне анатомиялық-морфологиялық талдау жүргізу және диагностикалық сипаттамаларын анықтау.

Материалдар және әдістер. Зерттеу нысаны *Iris scariosa* Willd. ex Link өсімдігінің жер үсті және жер асты бөліктері болды, Орталық Қазақстанда (Қарағанды облысы) жиналған, мамыр – шілде 2024 ж. Шикізатты сәйкестендіру «Академик Е. А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті» КЕАҚ биология-география факультетінің ботаника кафедрасының базасында жүргізілді. Зерттеу барысында өсімдіктің жер үсті және жер асты мүшелерінің көлденең қималары мен беткі препараттары дайындалды.

Нәтижелер және талқылау. Талдау нәтижелері *Iris scariosa* L. органдарының тән құрылымдық ерекшеліктерін анықтауға мүмкіндік берді, бұл оның биологиясын және медицинада потенциалды қолданылуын түсіну үшін маңызды. Сонымен қатар, зерттеу барысында өсімдік материалдарының түпнұсқалығын анықтау және растау үшін фармакогнозияда қолдануға болатын диагностикалық белгілері анықтады.

Қорытынды. Жапырақтардың, гүлдер мен тамырлардың құрылымы туралы алынған мәліметтер өсімдік биологиясын түсіну және оның Орталық Қазақстан жағдайына бейімделуі үшін айтарлықтай маңызға ие. Осы зерттеудің нәтижелері *Iris scariosa* L. биологиялық қасиеттерін және оның медицина мен фармацевтикада әлеуетті қолданылуын зерттеу бойынша одан әрі жұмыстарға негіз бола алады.

Кілт сөздер: *Iris scariosa* L.; тамырсабақ; өскін; гүлдер; жапырақтар; макроскопиялық талдау; микроскопиялық талдау

А. Т. Медешова¹, П. З. Оразбаева^{1*}, А. М. Эседова¹, А. С. Махмутова¹, К. К. Кайырбекова²

INULA HELENIUM L. ҚОЮ ЭКСТРАКТЫ НЕГІЗІНДЕГІ СПРЕЙ ҚҰРАМЫ МЕН ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ

¹Фармация мектебі, «Қарағанды медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Морфология кафедрасы, «Қарағанды медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Перизат Зарухановна Оразбаева** – Фармация мектебі, «Қарағанды медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к., 40; e-mail: OrazbaevaP@qmu.kz)

Қазіргі уақытта әртүрлі модификацияланған аэрозольдік дәрілік түрлер, атап айтқанда спрейлер күннен күнге кең таралуда. Сонымен қатар, фармацевтикалық технологияда бүріккіштерді құрудың теориялық негіздері толық зерттелмеген және спрей туралы, аэрозольдердің модификациясы немесе тәуелсіз дәрілік түр туралы нақты жауап жоқ. Спрейлерлерге деген теориялық қызығушылықтың артуы, фармация, медицина және косметология үшін практикалық маңызы бар. Спрей аэрозольді қаптаманың бірқатар артықшылықтарымен қатар, құтыларды жоғары қысымда пайдалану, пропелленттер ретінде газдарды қолдануынан бөлек, салыстырмалы түрде құны жоғары, күрделілігі, қауіптілігі, соққы кезінде немесе сәйкес емес температурада сақтау кезінде баллонның жарылу мүмкіндігі, жоғары тұтанғыштығы, жарылған жағдайда жердің озон қабатына теріс әсер ету қаупі сияқты кемшіліктерінде ескерген жөн.

Жұмыста *Inula helenium* L тамыры мен тамырсабағынан ультрадыбыс әсерімен қою экстракт алынып, оның негізінде ауыз қуысына арналған спрейдің тиімді құрамы мен технологиясы бойынша зерттеулер ұсынылған.

Зерттеу нәтижесінде *Inula helenium* L. тамыры мен тамырсабағынан қою экстракт алу үшін экстрагентті таңдау нәтижелері берілген. *Inula helenium* L. қою экстракт негізінде бактерияға қарсы әсері бар ауыз қуысына арналған спрей алу технология кезеңдері көрсетілген. Клиникаға дейінгі зерттеулер *Inula helenium* L. негізіндегі препараттың бактерияға қарсы белсенділігін және оның төмен уыттылығын растады. Сондай-ақ спрей үшін оңтайлы технологиялық параметрлерді қамтамасыз ететін көмекші компоненттердің топтарын таңдау бойынша зерттеу әдістері мен нәтижелері берілген. Алынған спрейдің тәжірибелік үлгілері физика-химиялық және технологиялық қасиеттері анықталды. Алынған нәтижелерге сүйене отырып, одан әрі зерттеу үшін ең ұтымды спрей құрамы таңдалды.

Кілт сөздер: спрей; экстракт; қою экстракт; ультрадыбыс әсерімен экстракция; жергілікті жеткізу жүйесі; пропеллент

КІРІСПЕ

Ауыз қуысының және жұтқыншақтың жұқпалы және қабыну аурулары аурулардың жалпы құрылымында ең көп таралғандардың бірі болып табылады. Емдеудің ең тиімді әдісі - бактерияға қарсы және антисептикалық препараттарды жергілікті жеткізу жүйесі бар препараттарды қолдану, бірақ қазіргі заманғы фармацевтикалық нарық негізінен синтетикалық антисептиктерге басымдық берілгендіктен де, дәрілік өсімдік тектес препараттар қатары шектеулі. Ауыз қуысына арналған спрей үш жастан асқан балаларға, ересектерге және егде жастағы емделушілерге, сондай-ақ дисфагиядан зардап шегетін емделушілерге арналған тұтынушы тұрғысынан ыңғайлы, қарапайым және тұрақты дәрілік түр болып табылады. Мұндай дәрілік түрдің артықшылығы биожетімділігі жоғары, мөлшерлеудің дәлдігін, технологияның қарапайымдылығын, құрамында пропелленттың болмауын және органолептикалық қасиеттерді түзету мүмкіндігін қамтиды.

Қазақстан флорасында 1000-нан астам эфир майлы өсімдіктер өседі [1, 2]. *Lamiaceae*, *Apiaceae*, *Asteraceae* тұқымдастарынан бұрын зерттелмеген немесе химиялық құрамы мен биологиялық қасиеттері толық зерттелмеген, кейбір өсімдік түрлері үлкен қызығушылық тудырады. Осыған байланысты Қазақстан флорасындағы ең үлкен тұқымдастардың бірі болып табылатын *Lamiaceae* Lindl. қызығушылық артуда. Сонымен, республика аумағында бұл тұқымдас біріктірілген 45 туысқа 233 түрді қамтиды [3, 4, 5, 6]. Эфир майлары мен полифенолды қосылыстарға бай бұл тұқымдас өсімдіктер ғасырлар бойы бактериялық ауруларды емдеу үшін қолданылған. Биік аңдыз (*Inula helenium* L.) Қазақстан аумағында, әсіресе оңтүстік өңірде кеңінен таралған. Ресми және халықтық медицинада эфир (аланта) майы (1-3%), инулин (44% дейін), псевдоинулин, инуленин және алкалоидтары бар биік аңдыз тамырсабақтары мен тамырлары қолданылады.

Қазіргі уақытта төмен температура экстракциялау әдістері ең тиімді болып саналады, атап айтқанда,

шикізаттың осы түрлері үшін бұрын қолданылмаған ультрадыбыстық экстракция әдісі. Ультрадыбыстық экстракцияның келешегі келесі артықшылықтармен расталады: бір экстракцияның қысқа ұзақтығына байланысты максималды өнімділік (биологиялық белсенді заттардың шығымы), өңдеу температурасының 20 °С-қа дейін төмендеуі және еріткіштің шығыны, қысым параметрін реттеудің қажеті жоқ және ең аз физикалық белсенділік, сонымен қатар бұл экологиялық таза және салыстырмалы түрде үнемді әдіс [7]. *Inula helenium* L. қою экстрактының суда ерігіштігі оның негізінде спирт ерітінділері түрінде дәрілік түрлер жасауға мүмкіндік береді. Осыған байланысты, жергілікті және сыртқы қолдануға арналған бактерияға қарсы спрей жасау үшін биік аңдыз қою экстракты таңдалды.

Жұмыстың мақсаты негізгі компонент ретінде *Inula helenium* L. қою экстрактын алу, оның негізінде микробқа қарсы жаңа дәрілік түр спрейдің тиімді құрамы мен фармако-технологиялық көрсеткіштерін зерттеу.

МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ӘДІСТЕР

Ультрадыбыстық экстракция *Stegler* (Ресей) маркалы ультрадыбыстық ваннада үш рет орындалды. Ұнтақтау дәрежесі 1-ден 3 мм-ге дейінгі ауада кептірілген шикізат (жер үсті бөлігі) 90%, 70%, 50%, 30% концентрацияда этанолмен және тазартылған сумен, шикізат пен экстрагенттің 1:5, 1:10 және 1:20 қатынасында, алдын-ала жібітусіз ультрадыбыстық сәулелену 28 және 40 кГц жиілікте, бөлме температурасында (20-22 °С), 15, 30 және 60 минут аралықтарында экстракцияланды. Ультрадыбыстық өңдеуден кейін сығынды филтрленіп, экстрагентті роторлы буландырғышта 50 °С температурада қою массаға дейін буландырылды.

Дәрілік түрдің негізгі материалы ретінде *Inula helenium* L. қою экстракты пайдаланылды. Жаңа дәрілік түрді алу міндеттерінің бірі спрейге арналған көмекші компоненттерді таңдау болып табылады. Еріткіштер және қосалқы еріткіштер ретінде тазартылған суды (Tandem Distribution, Қазақстан), глицеринді (ТОО «Фармация 2010», Қазақстан), этил спирті (ТОО «DOSFARM», Қазақстан), майсана майын (ТОО «Фармация 2010», Қазақстан) еріткіш – солюбилизатор ретінде пайдалану мүмкіндігі қарастырылды. Органолептикалық қасиеттері дәмі мен иісін жақсарту мақсатында изомальт (Венео, Германия), жалбыз эфир майы (Золотоношская парфюмерно-косметическая фабрика ЧАО, Украина), беттік белсенді зат Полисорбат-80 (Cosmetic kitchen, Беларусь) тұрақтандырғыштық, нипагин (Shaanxi, China) консерванттық қызметін атқарады. Ұсынылған үлгілердің агрегаттық тұрақтылығы визуалды түрде анықталды. Тәжірибе үлгілерді 20±2 °С температурада 2 ай сақтағаннан кейін жүргізілді.

Зерттелетін композициялар үшін коллоидтық тұрақтылықты анықтау: зерттелетін құрам үлгілері көлемі 10 мл 6 центрифугалық пробиркаларға құйылады. Пробиркалар жоғарғы бөлімге дейін толтырылды, жоғарғы белгі арқылы толтыру деңгейі анықталды. Толтырылған пробиркаларды зертханалық центрифугаға салып, 3000 айн/мин 5 минут бойы центрифуга-

ланады, нәтижесінде тұнбаның болуы мен мөлшеріне қарай бағаланады. Центрифугалауден кейін пробиркаларда сулы фазаның немесе май фазасының қабатының бөлінуі арқылы зерттеледі. Реологиялық сипаттамалар Оствальд капиллярлық вискозиметр көмегімен зерттелді.

Қаптамадан спрейдің бүрку сапасын бағалау үшін бүріккіш алау анықталды. Анықтау фотоқағазға бүріккіш алаудың ізін жазуға арналған арнайы қондырғының көмегімен жүзеге асырылды. Алынған мәндер визуалды түрде және тіркелген баспалардың ішкі және сыртқы диаметрлерінің өлшемдерімен, сондай-ақ ішкі диаметрдің сыртқыға қатынасымен бағаланды.

НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУ

Inula helenium L. тамыры мен тамырсабағынан алынған экстрактивті заттардың әртүрлі экстракция параметрлері бойынша шығымы 1-кестеде келтірілген.

1-кестеде көрсетілген нәтижелерден көріп тұрғандай, *Inula helenium* L. тамыры мен тамырсабағынан ультрадыбыс әсерімен экстракциялаудың оңтайлы параметрлері: ұнтақтау дәрежесі – 1-3 мм, экстрагент түрі – 70% этанол, шикізат пен экстрагент қатынасы – 1:10, ультрадыбыстық сәулелену жиілігі – 40 кГц, ультрадыбыстық ванна температурасы 20 °С, ультрадыбыстық экстракцияның жиілігі мен ұзақтығы – үш рет 30 минутқа (ультрадыбысты өңдеудің жалпы ұзақтығы 90 минут). Осылайша, *Inula helenium* L. тамыры мен тамырсабағынан ультрадыбыс әсерімен экстракциялаудың оңтайлы параметрлерін анықталды, олар экстракциялық заттардың ең жоғары шығымдылығын көрсетті.

Inula helenium L. қою экстракты негізінде спрейдің құрамын жасау барысында кестеде көрсетілгендей еріткіштер, қосымша еріткіштер, беттік белсенді заттар, дәмдік корригенттер, хош иістендіргіштер және микробқа қарсы консерванттар пайдаланылды 2 кестеде келтірілген.

Бүріккіш құрылғы капиллярынан өткеннен кейін майда дисперсті аэрозоль түзуге қабілетті ерітінді алу үшін спрей құрамына қосымша еріткіштер мен еріткіштер енгізілді. Алынған ерітінділер сақтау кезінде мөлдір және опалесценция және тұнба түзбейтін тұрақты болуы керек.

Спрей құрамындағы еріткіштердің концентрациясын таңдау 3 кестеде көрсетілген, көмекші заттардың әртүрлі құрамдағы композициялар ұсынылған. Кесте 3 берілген мәліметтерден көріп тұрғандай сыртқы түрі, дәмі және шашыратқыш бойынша ең жақсы сипаттамалар № 5 композиция жақсы нәтиже көрсетті. № 1 және № 2 композициялар спирттің, глицериннің және еріткіштің төмен концентрацияларына байланысты жоғары опалесцентті ерітінді түзді. Опалесценция ерітіндіні сақтау кезінде тұнбаның пайда болуына ықпал етуі мүмкін, өйткені оның құрамында бір-бірімен коагуляцияға қабілетті ұсақ ерімейтін бөлшектер бар. Бұл композициялардың ащы дәмі болды, өйткені хош иістендіргіштер изомальт пен жалбыз эфир майының концентрациясы шамалы болды. Еріткіштер мен хош иістендіргіштердің концентрациясын арттыру ерітіндінің физикалық күйін

Клиническая фармакология и фармация

1 кесте – *Inula helenium* L. тамыры мен тамырсабағынан ультрадыбыс әсерімен экстракциялаудың әртүрлі параметрлері кезіндегі экстрактивті заттардың шығымын зерттеу нәтижелері

УД экстракция параметрлері		Экстрактивті заттардың шығымы, г
Ұнтақталу дәрежесі, мм	7-10	10,5± 0,05
	5-7	15,5± 0,05
	3-5	20,5± 0,05
	1-3	28,5± 0,05
	0,5-1	27,1± 0,05
Экстрагенттің түрі	Тазартылған су	28,02± 0,01
	50% этанол	19,8± 0,04
	50% этанол	20,3± 0,04
	70% этанол	28,5± 0,05
	90 % этанол	28,1± 0,04
Шикізат пен экстрагент қатынасы, г/мл:	1:5	15,5± 0,05
	1:10	28,5± 0,05
	1:20	20,5± 0,05
УД сәулелену жиілігі, кГц	25	19,3± 0,01
	40	28,5± 0,05
Экстракциялау уақыты мен еселігі	5 минуттан 3 рет	
	30 минуттан 3 рет	
	60 минуттан 3 рет	

Ескерту: *n=5, p≤0,05

2 кесте – Спрей құрамындағы көмекші заттар

Компоненттердің атауы	Компоненттердің тағайындалуы
Тазартылған су	Еріткіш
Глицерин	Еріткіш пластификатор
Изомальт	Корригент
Метил-4 гидроксibenзоат (Нипагин)	Микробқа қарсы консервант
Полисорбат-80	Беттік-белсенді зат
Майсана майы	Еріткіш, солюбилизатор
Этанол 96%	Еріткіш, микробқа қарсы консервант
Жалбыз эфир майы	Ароматизатор

және композицияның органолептикалық қасиеттерін жақсартты. Заттың бетіне шашыраған кезде бүріккіш алаудың статикалық ізі пайда болады, көбінесе сақиналы пішінде. Бірақ № 1 және № 2 композицияларды бүрку кезінде ағын түрінде бүрку байқалды, бұл көмекші заттардың аз концентрациясына байланысты екені анық, соның салдарынан ерітіндінің тұтқырлығы да төмен және ерітінді тамшылары арасында күшті когезия болады. № 4 және № 5 композицияларды бүрку кезінде бүріккіш алаудың статикалық ізі үш аймаққа ие болды: 1 - үлкен бөлшектерден құралған ішкі тығыз кесінді аймағы, 2 - бөлшектердің жұқа тұманынан тұратын пайдалы аймақ, 3 - бөлшектердің дисперсиясының

сыртқы аймағының ауданы. №5 үлгіні оңтайлы бүрку кезінде статикалық басып шығару тығыз аймақтың ең кіші диаметріне, пайдалы аймақтың ең үлкен ауданына және сыртқы аймақтағы ең аз шашырау нәтижесін көрсетті.

ҚОРЫТЫНДЫ

Жүргізілген зерттеулер *Inula helenium* L. қою экстракты негізінде жергілікті және сыртқы қолдануға арналған микробқа қарсы спрейдің физика-химиялық, фармако-технологиялық сынаулар берген дерегі бойынша ұтымды құрам (4 кестеде) жасалды. Спрей – тәтті, сергітетін дәмі және жалбыз иісі бар мөлдір сары

3 кесте – *Inula helenium* L. қою экстракты негізінде спрейдің модельдік құрамы

Ингредиенттер, г	Композициялар №				
	1	2	3	4	5
<i>Inula helenium</i> L.қою экстракты	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Глицерин	5,0	10,0	15,0	20,0	20,0
Изомальт	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0
Метил-4 гидроксибензоат (Нипагин)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Полисорбат-80	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0
Майсана майы	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0
Этанол 96%	10,0	10,0	15,0	20,0	25,0
Жалбыз эфир майы	0,02	0,05	0,1	0,2	0,28
Тазартылған су	100,0-ге дейін	100,0-ге дейін	100,0-ге дейін	100,0-ге дейін	100,0-ге дейін
Композицияның сыртқы түрі	Күшті опалесценция	Күшті опалесценция	Орташа опалесценция	Әлсіз опалесценция	Мөлдір ерітінді
Композицияның дәмі	Ащы	Ащы	Әлсіз-ащы	Тәттілеу-ащы	Тәтті
Бүріккіш алау пішендері	Ағын пішіндес	Ағын пішіндес	Бұлтты ағын пішіндес	Бұлтты, дөңгелек пішінді ізді	Бұлтты, тығыз ядросы бар сопақ пішінді ізді
pH	6,30	6,35	6,46	6,46	6,00

4 кесте – *Inula helenium* L. қою экстракты негізіндегі спрейдің ұтымды құрамы

Компоненттердің атауы	Компоненттердің тағайындалуы
Тазартылған су	0,5
Глицерин	20,0
Изомальт	5,0
Метил-4 гидроксибензоат (Нипагин)	3,0
Полисорбат-80	4,0
Майсана майы	10,0
Этанол 96%	0,28
Жалбыз эфир майы	100,0-ге дейін

сұйықтық. Алынған спрейдің бактерияға қарсы белсенділігі (Стафилококк штамдарына қарсы) клиникаға дейінгі сынақтары анықталды және уыттылығы төмен екендігі расталды.

Авторлардың үлесі:

П. З. Оразбаева, К. К. Кайырбекова – зерттеу тұжырымдамасы және дизайны.

А. М. Эседова, А. С. Махмутова – материалды жинау және талдау.

А. Т. Медешова, А. М. Эседова, П. З. Оразбаева – мәтін жазу, мәтінді өңдеу.

Бәсекелес мүдделер:

Мүдделер қақтығысы жарияланбаған.

ӘДЕБИЕТ

1. Беляков С.В. Фармацевтическая разработка спрея для лечения заболеваний полости рта на основе «ОГМГ-ГХ». *Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации*. 2019; 2: 50-52.

2. Гордеев Е.Ю. Создание цифровой модели носовых путей для улучшенной доставки препарата. *Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические системы и технологии»*. 2021; 33: 296-305.

3. Jokicevic K., Kiekens S., Byl E., De Boeck I., Cauwenberghs E., Lebeer S., Kiekens F. Probiotic nasal spray development by spray drying. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2021; 159: 211-220. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.11.008>

4. Кинев М.Ю., Петров А.Ю., Дудорова О.А.

Фармацевтический рынок упаковки для аэрозолей и спреев: требования к ней, представленные в фармакопеех. *Фармация*. 2020; 69 (5): 12-17.

5. Ложкин Ю.А. Анализ дисперсного состава и динамических характеристик распыла аэрозольно-спрейных форм препаратов для горла. *Вопросы практической педиатрии*. 2016; 11 (6): 30-35.

6. Гуленков А.С., Мизина П.Г. Спреи – дизайн фармацевтической разработки. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2023; 41 (3): 74-83.

7. Досымқызы А.Д., Медешова А.Т. Inula helenium L. тамырынан ультрадыбыстық экстракциялау әдісімен қою экстракт алу. *Матер. VI междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти профессора Р. Дильбарханова «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений»*. Алматы; 2024: 278-280.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Beljakov S.V. Farmaceuticheskaia razrabotka spreja dlja lechenija zabolevanij polosti rta na osnove «OGMG-GH». *Perspektivy vnedrenija innovacionnyh tehnologij v medicine i farmacii*. 2019; 2: 50-52.

2. Gordeev E.Ju. Sozdanie cifrovoj modeli nosovyh putej dlja uluchshennoj dostavki preparata. *Sostojanie i perspektivy razvitija sovremennoj nauki po napravleniju «Biotehnicheskie sistemy i tehnologii»*. 2021; 33: 296-305.

3. Jokicevic K., Kiekens S., Byl E., De Boeck I.,

Cauwenberghs E., Lebeer S., Kiekens F. Probiotic nasal spray development by spray drying. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2021; 159: 211-220. <https://doi:10.1016/j.ejpb.2020.11.008>

4. Kinev M.Ju., Petrov A.Ju., Dudorova O.A. Farmaceuticheskiy ryok upakovki dlja ajerozolej i sprejev: trebovanija k nej, predstavlennye v farmakopejah. *Farmacija*. 2020; 69 (5): 12-17.

5. Lozhkin Ju.A. Analiz dispersnogo sostava i dinamicheskikh harakteristik raspyla ajerozol'no-sprejnyh form preparatov dlja gorla. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2016; 11 (6): 30-35.

6. Gulenkov A.S., Mizina P.G. Sprei – dizajn farmaceuticheskoj razrabotki. *Voprosy obespechenija kachestva lekarstvennyh sredstv*. 2023; 41 (3): 74-83.

7. Dosymkыzy A.D., Medeshova A.T. Inula helenium L. tamyrnan ul'tradybystыk jekstrakcijalau әdisimen қоju jekstrakt alu. *Mater. VI mezhdunar. nauch.-prakt. конф., posvjashh. pamjati professora R. Dil'barhanova «Formirovanie i perspektivy razvitija nauchnoj shkoly farmacii: preemstvennost' pokolenij»*. Almaty; 2024: 278-280.

31.03.2025 келіп түсті

11.04.2025, 07.05.2025 пысықтауға жіберілді

23.05.2025 қабылданды

30.09.2025 online жариялады

A. T. Medeshova¹, P. Z. Orazbayeva^{1*}, A. M. Esedova¹, A. S. Makhmutova¹, K. K. Kayirbekova²

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF PRODUCTION SPRAY BASED ON THICK EXTRACT FROM *INULA HELENIUM* L.

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

²Department of morphology, Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Perizat Zarukhanovna Orazbayeva** – School of Pharmacy, Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: OrazbaevaP@qmu.kz

Currently, various modified aerosol dosage forms, namely sprays, are becoming increasingly widespread. At the same time, the theoretical foundations for creating sprays in pharmaceutical technology have not been fully studied, and there is no clear answer to what a spray is a modification of aerosols or an independent dosage form. Sprays are of undoubted theoretical interest and have practical significance for pharmacy, medicine and cosmetology. The paper presents studies on the development of the composition and technology for obtaining an oral spray based on a thick extract of *Inula helenium* L. The spray, having the advantages of an aerosol package, is devoid of the disadvantages associated with the use of bottles under high pressure and the use of propellants as a carrier gas: relatively high cost, complexity, danger, the possibility of a cylinder explosion upon impact or storage at inappropriate temperature conditions, high flammability, fire and explosion hazard, inconvenience during transportation, the negative impact of freons on the ozone layer of the earth.

The paper presents the results of selecting an extractant for obtaining a thick extract from the roots and rhizomes of *Inula helenium* L. The stages of developing a technology for obtaining a spray for the mouth and throat with an antibacterial effect based on a thick extract of *Inula helenium* L. are shown. Preclinical trials confirmed the antibacterial activity of the drug based on *Inula helenium* L. and its low toxicity.

The methods and results of the study on the selection of groups of auxiliary components that provide optimal technological parameters for the spray are also presented. Physicochemical and technological properties of the obtained ex-

perimental samples of the spray were determined. Based on the results obtained, the most promising spray composition was selected for further research.

Key words: spray; extract; thick extract; local delivery system; propellant

А. Т. Медешова¹, П. З. Оразбаева^{1*}, А. М. Эседова¹, А. С. Махмутова¹, К. К. Кайырбекова²

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СПРЕЯ НА ОСНОВЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ *INULA HELENIUM* L.

¹Школа фармации, НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Кафедра морфологии, НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Перизат Зарухановна Оразбаева** – Школф фармации, НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: OrazbaevaP@qmu.kz

В настоящее время все большее распространение получают различные модифицированные аэрозольные лекарственные формы, а именно – спреи. При этом теоретические основы создания спреев в фармацевтической технологии изучены не в полной мере, а также нет однозначного ответа, что же такое спрей – модификация аэрозолей или самостоятельная лекарственная форма. Спреи представляют несомненный теоретический интерес и имеют практическое значение для фармации, медицины и косметологии. В работе представлены исследования по разработке состава и технологии получения орального спрея, на основе экстракта густого из *Inula helenium* L. Спрей, обладая преимуществами аэрозольной упаковки, лишен недостатков, связанных с применением флаконов под повышенным давлением и использованием пропелленов в качестве газа носителя: сравнительно высокая стоимость, сложность, опасность, возможность взрыва баллона при ударе или хранении при несоответствующем температурном режиме, высокая воспламеняемость, пожаро- и взрывоопасность, неудобство при транспортировке, отрицательное влияние хладонов на озоновый слой земли.

В работе представлены результаты подбора экстрагента для получения густого экстракта из корней и корневищ *Inula helenium* L. Показаны этапы разработки технологии получения спрея для полости рта и горла с антибактериальным действием на основе густого экстракта *Inula helenium* L. Доклинические испытания подтвердили антибактериальную активность лекарственного средства на основе *Inula helenium* L. И его малотоксичность. А также приведены методы и результаты исследования по подбору групп вспомогательных компонентов, обеспечивающих оптимальные технологические параметры для спрея. У полученных экспериментальных образцов спрея были определены физико-химические, технологические свойства. На основании результатов был выбран наиболее перспективный состав спрея для проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: спрей; экстракт; густой экстракт; система местной доставки; пропеллент

A. Kushugulova^{1,2}, M. Bekbosynova¹, S. Jetybayeva¹, M. Isupova¹, A. Joldybayeva¹, A. Sailybaeva¹,
A. Taukelova¹, Zh. Duisenbina¹

APPROACHES TO OUTPATIENT MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HEART FAILURE: FUNCTIONS AND TASKS OF A NURSE

¹University Medical Center Corporate Fund (010000, Republic of Kazakhstan Astana c., Turan ave., 38; e-mail: cardiacsurgeryres@gmail.com)

²Microbiome Laboratory, Center for Life Sciences of the National Laboratory Astana (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Kabanbay Batyr ave., 53; e-mail: nla@nu.edu.kz)

***Zhadyra Duisenbina** – University Medical Center Corporate Fund; 010000, Republic of Kazakhstan Astana c., Turan ave., 38; e-mail: Jadoka_@mail.ru

Aim. To analyze modern models of outpatient monitoring for patients with chronic heart failure and to define the functions and responsibilities of nurses in a heart failure clinic, using the example of the Chronic heart failure unit at the The Heart Center of the University Medical Center Corporate Foundation.

Materials and methods. This study is based on the practical experience of managing patients in the chronic heart failure clinic, which has been operating since 2014. Retrospective data from 2022 – 2024 were used, including quantitative indicators, frequency of decompensations, therapy adherence, and participation in postoperative follow-up.

Results and discussion. From 2022 to 2024, more than 4,000 patients were consulted. The number of patients who achieved optimal pharmacotherapy was 765 in 2022, 1,153 in 2023, and 1,107 in the first 9 months of 2024. The implementation of remote monitoring and nurse-led self-management significantly reduced hospitalization rates and improved patient awareness. Key nursing responsibilities include monitoring, education, psychological support, and coordination of interdisciplinary care.

Conclusion. Outpatient management of patients with chronic heart failure requires an interdisciplinary approach, with nurses playing a central role. The effectiveness of care increases through the integration of digital technologies, educational programs, and personalized care pathways.

Key words: chronic heart failure; outpatient monitoring; nursing care; telemedicine; treatment adherence; interdisciplinary approach

INTRODUCTION

Chronic heart failure (CHF) remains one of the leading causes of hospitalization and disability among the adult population. Current clinical guidelines emphasize the importance of not only drug treatment, but also high-quality outpatient monitoring based on interdisciplinary interaction. Nurses of the Heart Center of the University Medical Center Corporate Foundation (UMC Heart Center) perform the following key tasks: comprehensive examination and selection of individual therapy, as well as constant monitoring of the condition of patients, which improves the quality of life of patients, reduces the level of hospitalizations and improves the prognosis for people with CHF and atherosclerosis, providing access to qualified medical care at all stages of the disease. The purpose of this report is to show the experience of nurses of the UMC Heart Center in complex nursing care, which significantly increases patients' adherence to treatment and improves their quality of life. Formation of specialized offices for CHF allows to increase the efficiency of observation and reduce the frequency of hospitalizations due to timely detection of signs of decompensation. In this context, the nurse becomes not just an

executor of medical orders, but an active participant in the treatment process. The relevance of this topic is due to the need to systematize the tasks of the nursing service and increase the efficiency of its work in outpatient settings.

MATERIALS AND METHODS

Study Type. This work is a descriptive retrospective analysis of the experience of outpatient care of patients with chronic heart failure (CHF) based on the CHF room of the UMC Heart Center (Astana city, Republic of Kazakhstan). This article is a review work with elements of practical analysis, where the main focus is on the description of the organizational model of nursing care and the dynamics of monitoring patients with CHF, as well as the introduction of digital technologies and approaches to monitoring. The study covers the period from January 2022 to September 2024 and is based on primary medical documentation, internal reporting and clinical observations of patients who underwent outpatient treatment as part of the CHF management program.

Selection of participants. The study included patients who were under observation in the CHF office

during the specified years, with an established diagnosis of chronic heart failure of I – IV functional class according to the NYHA classification, regardless of etiology.

Inclusion criteria:

- age over 18 years;
- confirmed diagnosis of CHF based on echocardiography data and clinical picture;
- regular monitoring in the CHF office for at least 6 months;
- consent to participate in the dynamic outpatient monitoring program and self-monitoring training.

Exclusion criteria:

- acute conditions (myocardial infarction, unstable angina) at the time of inclusion;
- cognitive impairment that interferes with learning;
- terminal cancer;
- lack of contact with the patient.

Methodology for conducting observations and measurements. The nurse working in the CHF office performed:

- initial and repeated assessment of the patients' condition, including measurement of blood pressure, heart rate, oxygen saturation, body weight, and identification of signs of decompensation (shortness of breath, edema, tachycardia, decreased exercise tolerance);
- collection of anamnestic data and assessment of treatment adherence;
- teaching patients self-monitoring techniques (keeping a diary of symptoms, weight, blood pressure and medication intake);
- counseling on lifestyle modification (diet, quitting bad habits, physical activity regimen).

For patients at the postoperative stage (VAD implantation, heart transplantation), in-depth monitoring was carried out using telemedicine platforms, including the transfer of data on the patient's condition via mobile applications and remote consultations.

Data processing. Quantitative data on the number of visits, distribution of patients by stages of CHF, achievement of drug therapy goals, referrals for hospitalization and postoperative observation were systematized and presented in the form of tables. The data were analyzed dynamically by year (2022, 2023, 9 months of 2024). Data processing was carried out using Microsoft Excel. Calculations included: frequency analysis, percentages, average values. The results are presented as numbers and percentages. Statistical hypothesis testing methods were not used, since the purpose of the article is a descriptive assessment of the organizational model and its results.

Ethical aspects. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration (1964, and subsequent revisions). The publication does not indicate the names, initials or other identifying data of patients. Before the start of the dispensary observation, patients signed informed consent to participate in the program and to the use of their data for scientific and educational purposes. Ethical approval for the description of this experiment was obtained from the internal expert council of the UMC Foundation.

RESULTS

In the period from January 2022 to September 2024, patients with an established diagnosis of CHF I-IV functional class according to the NYHA classification underwent outpatient observation in the CHF office of the UMC Heart Center. The dynamics of the office's performance indicators reflect an increase in the number of patients sought, an expansion of the scope of services provided and an active role of nursing staff in ensuring patient care.

In 2022, 1,418 patients were under outpatient observation, in 2023 – 1,604 patients, over 9 months of 2024 – 1,340 patients, which indicates a trend towards an increase in the number of patients and, probably, an increase in the detection of CHF.

Analysis of the indicator of achieving optimal drug therapy shows positive dynamics: in 2022, optimal therapy was achieved in 765 patients; in 2023 – In 1,153 patients; for 9 months of 2024 – In 1107 patients.

Patients observed in the office were also referred for hospitalization and high-tech medical care (HTMC). In particular, the following types of interventions were performed during the reporting period: left ventricular assist device (VAD) implantation, transcatheter aortic valve implantation (TAVI), valve replacement, electrophysiological study, radiofrequency ablation, coronary angiography, endomyocardial biopsy.

The preoperative stage included an initial introductory conversation conducted by a nurse. This conversation concerned the nature of the upcoming intervention, possible risks and stages of postoperative care, which helped to reduce patient anxiety, build trust and a higher level of awareness. The etiological structure of CHF in the observed cohort is represented mainly by the following forms: ischemic cardiomyopathy, mixed cardiomyopathy, hypertensive cardiomyopathy, and to a lesser extent, dilated cardiomyopathy and congenital heart defects.

The nurse is delegated the following key tasks during the observation stage: primary monitoring of condition parameters (blood pressure, heart rate, SpO₂, body weight); identification of signs of decompensation; dynamic observation; correction of drug therapy under the supervision of a physician; teaching patients self-monitoring skills; organization of telemedicine observation, especially for patients from remote regions.

Additionally, up-to-date records of patients with terminal CHF are maintained, including at the stage of preparation for transplantation or implantation of circulatory assist devices. As part of the state program for the development of outpatient care, a CHF roadmap has been organized in Kazakhstan since 2021, according to which CHF offices have been opened in each region and in most clinics. As of September 2024, there are more than 300 specialized CHF offices in the country, where cardiologists, general practitioners and nursing specialists work.

Table 1 presents the quantitative indicators of the CHF office performance for 2022, 2023 and 9 months of 2024, including the number of initial and repeat visits, CHF stages at the time of referral and the level of achieved drug therapy. The data confirm an increase in patient coverage,

Table 1. Analysis of the performance indicators of the Chronic Insufficiency Cabinet for 2022-2024

Section	Indicator	2022	2023	2024 (9 months)
General information	Total number of patients in the CHF office	1418	1604	1340
	Primary patients	645	1064	831
Stages of CHF	Stage D	636	393	238
	Stage C	732	1187	1035
	Stage B	50	25	67
Follow-up visits and reatments	Return visit	406	540	509
	Optimal drug therapy	765	1153	1077
	Hospitalization has been scheduled	375	451	323
Interventions	LVAD implantation	4	5	18
	Valve replacement	17	34	15
	Arrhythmology procedures (ICD, CRT-D)	122	176	60
	Interventional procedures (EFI RFA)	25	13	27
	Coronary angiography	64	86	54
	Aorto-coronary bypass surgery	25	23	3
Cardiomyopathies and diagnoses	Ischemic cardiomyopathy	414	450	430
	Mixed cardiomyopathy	405	399	375
	Hypertensive cardiomyopathy	308	401	386
	Dilated cardiomyopathy	130	150	84
	Congenital heart defect	24	37	34
	Idiopathic pulmonary hypertension / CTEPH	23	17	20
	Hypertrophic cardiomyopathy	14	20	14
	Peripartum cardiomyopathy	13	30	11
	Thyrotoxic cardiomyopathy	12	12	8
	Pericarditis / myocarditis	2	2	8
	Drug-induced (toxic) cardiomyopathy	4	4	3
	Acquired heart defect	22	34	32
	Arrhythmogenic cardiomyopathy	2	4	11
	Restrictive cardiomyopathy	4	1	7
	Chronic pulmonary heart disease	1	2	

increased treatment adherence and increased efficiency of outpatient monitoring carried out by a multidisciplinary team with a leading role of a nurse.

DISCUSSION

The presented results emphasize the importance of a systemic outpatient approach to the management of patients with CHF and demonstrate the effectiveness of the specialized office based at the UMC Heart Center. The data obtained indicate positive dynamics both in the number of patients observed and in achieving optimal therapeutic goals, which is one of the key indicators of the quality of outpatient care.

The main findings of this analysis are in line with current international trends and confirm the role of the nurse as an active participant in the interdisciplinary team. In particular,

interventions aimed at patient education, symptom management, lifestyle modification and medication adherence contribute to the development of a sustainable model of disease self-management. These findings are consistent with the data of the study by Lambrinou et al. [5], according to which regular communication between patients and the nurse through telephone consultations improves treatment adherence and maintains a stable quality of life.

Non-drug measures implemented by nursing staff, such as weight control, salt and fluid restriction, cessation of bad habits and sleep patterns, play an important role in preventing decompensation. The use of telemedicine technologies enhances the effect of continuous monitoring, especially in conditions of limited access to highly specialized care in the regions. The

experience of the UMC Clinical Foundation demonstrates the successful integration of digital solutions into clinical practice, which is in line with current ESC and ACC/AHA recommendations, emphasizing the importance of remote monitoring in reducing hospitalizations and increasing the effectiveness of monitoring.

The practice of early preoperative support of patients with end-stage CHF referred for heart transplantation or implantation of assistive devices deserves special attention. The participation of a nurse in counseling, preparing and educating the patient at this stage not only reduces anxiety, but also improves the quality of preparation for the intervention, and optimizes the use of the medical team's resources. Despite the positive results, the limitations of this observation should be noted. Firstly, the descriptive retrospective methodology does not allow establishing cause-and-effect relationships. Secondly, the study did not analyze outcomes in individual patient cohorts, which limits the ability to assess the effectiveness of specific interventions. In addition, the level of adherence and the degree of patient involvement in the self-monitoring process were not quantitatively assessed.

The presented experience can serve as a model for scaling up similar practices at the level of the entire healthcare system. The development of the nursing component, staff training, expansion of patient education programs and digital solutions are logical directions for further improvement of outpatient management of CHF in Kazakhstan.

International experience in optimizing outpatient treatment of heart failure. Multidisciplinary care programs: the example of Sweden and the UK. The effectiveness of outpatient management of patients with CHF has been confirmed by international programs in which a multidisciplinary approach with the active participation of specialized nursing staff plays a key role. One of the striking examples is SwedeHF (Swedish Heart Failure Registry) – a national heart failure registry in Sweden. On its basis, personalized monitoring programs have been developed, including teamwork of a physician, cardiac nurse and clinical pharmacologist. Each outpatient visit in such programs includes a comprehensive assessment of the patient's condition, adjustment of therapy and training in self-monitoring principles. In the UK, the Heart Failure Nurse Specialists model is widely used, within the framework of which specially trained nurses manage patients with CHF at the outpatient level. These specialists monitor symptoms, adjust treatment, conduct educational work with patients and ensure communication between different levels of medical care. According to national reports, such programs contribute to a significant reduction in the number of rehospitalizations, increased adherence to therapy, and overall patient satisfaction with treatment. The implementation of similar models in Kazakhstan, including the creation of CHF rooms with the active participation of nurses, is consistent with these international approaches and has proven its effectiveness at the national level.

CONCLUSIONS

Outpatient treatment of CHF is a key element in disease control and prevention of its exacerbations. The participation of a nurse ensures continuity of observation, compliance with medical orders and constant communication with the patient.

Much attention is paid to teaching patients the basics of self-management: recognizing exacerbation symptoms, proper nutrition, physical activity and adherence to medication. As described in foreign sources, regular monitoring gave patients the opportunity to maintain contact with a specialist nurse, ask questions and receive support on self-management issues in heart failure. The current study showed that regular communication and support (even by telephone) are important for people with heart failure. Improving self-management and maintaining quality of life was possible thanks to constant feedback [5]. Thus, regular telephone consultations conducted by nurses contribute to the formation of a responsible attitude to treatment in the patient and increase adherence to therapy. The nurse also plays a key role in the interdisciplinary team, coordinating the interaction between cardiologists, cardiac surgeons, arrhythmologists, nephrologists, nutritionists and psychotherapists. It is nursing observation that most often allows timely detection of changes in the patient's condition and informing the doctor about them for timely treatment correction. Nursing support reduces patient anxiety, helps to adapt to life with the disease, improves the quality of life, reducing the number of hospitalizations.

Thus, a nurse is not just an executor of medical orders, but an active participant in the treatment process, a care coordinator and a mentor for the patient. Without the participation of nursing staff, it is impossible to ensure effective outpatient management of CHF and achieve sustainable positive treatment results.

Authors' contribution:

A. Kushugulova, M. Bekbossynova, A. Sailybaeva – concept and design of research.

S. Jetybayeva – collection and preparation of data.

A. Zholdybayeva, A. Taukelova – statistical analysis.

A. Zholdybayeva, M. Isupova – writing

Zh. Duisenbina – editing.

Disclosure:

There are no conflicts of interest among all authors.

Acknowledgments:

None.

Fundings:

This study was funded by the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (IRN BR21882152). Sponsors played no role in the design of the study, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

REFERENCES

1. Coen J., Curry K. Improving Heart Failure Outcomes: The Role of the Clinical Nurse Specialist. *Crit. Care Nurs. Q.* 2016; 39 (4): 335-344.

2. Savarese G., Vasko P., Jonsson Å., Edner M., Dahlström U., Lund L.H. The Swedish Heart Failure Registry: a living, ongoing quality assurance and research in heart failure. *Uppsala J. Med. Sci.* 2019; 124 (1): 65-69.

3. Batra G., Aktaa S., Benson L., Dahlström U., Hage C., Savarese G., Vasko P., Gale C.P., Lund L.H. Association between heart failure quality of care and mortality: a population-based cohort study using nationwide registries. *Eur. J. Heart Fail.* 2022; 24: 2066-2077.

4. Schrage B., Lund L.H., Benson L., Braunschweig F., Ferreira J.P., Dahlström U., Metra M., Rosano G.M.C., Savarese G. Association between a hospitalization for heart failure and the initiation/discontinuation of guideline-recommended treatments: An analysis from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2023; 25: 1132-1144.

5. Lambrinou E., Protopapas A., Paikousis L., Middleton N., Papathanassoglou E.D.E., Sourtzi P., Kaloyirou F. Effectiveness of a multicentre randomised controlled trial of three nursing interventions for the management of patients with heart failure: key findings from the MEETinCY study. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2025; 24 (2): 290-300.

2. Savarese G., Vasko P., Jonsson Å., Edner M., Dahlström U., Lund L.H. The Swedish Heart Failure Registry: a living, ongoing quality assurance and research in heart failure. *Uppsala J. Med. Sci.* 2019; 124 (1): 65-69.

3. Batra G., Aktaa S., Benson L., Dahlström U., Hage C., Savarese G., Vasko P., Gale C.P., Lund L.H. Association between heart failure quality of care and mortality: a population-based cohort study using nationwide registries. *Eur. J. Heart Fail.* 2022; 24: 2066-2077.

4. Schrage B., Lund L.H., Benson L., Braunschweig F., Ferreira J.P., Dahlström U., Metra M., Rosano G.M.C., Savarese G. Association between a hospitalization for heart failure and the initiation/discontinuation of guideline-recommended treatments: An analysis from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2023; 25: 1132-1144.

5. Lambrinou E., Protopapas A., Paikousis L., Middleton N., Papathanassoglou E.D.E., Sourtzi P., Kaloyirou F. Effectiveness of a multicentre randomised controlled trial of three nursing interventions for the management of patients with heart failure: key findings from the MEETinCY study. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2025; 24 (2): 290-300.

TRANSLITERATION

1. Coen J., Curry K. Improving Heart Failure Outcomes: The Role of the Clinical Nurse Specialist. *Crit. Care Nurs. Q.* 2016; 39 (4): 335-344.

Received 13.11.2024

Sent for revision 22.12.2024

Accepted 09.03.10.2025

Published online 30.09.2025

А. Кушугулова^{1,2}, М. Бекбосынова¹, С. Джетыбаева¹, М. Исупова¹, А. Жолдыбаева¹, А. Сайлыбаева¹,
А. Т. Таукелова¹, Ж. С. Дуйсенбина¹

ПОДХОДЫ К АМБУЛАТОРНОМУ ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ФУНКЦИИ И ЗАДАЧИ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

¹Корпоративный фонд «University Medical Center» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр-т Туран, 38; e-mail: cardiacsurgeryres@gmail.com)

²Лаборатория микробиома, Центр естественных наук Национальной лаборатории Астана (010000, Республика Казахстан, пр-т Кабанбай батыра 53; e-mail: nla@nu.edu.kz)

*Жадыра Дуйсенбина – Корпоративный фонд «University Medical Center», 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Туран 38, email: Jadoka_@mail.ru

Цель. Анализ современных моделей амбулаторного наблюдения за пациентами с хронической сердечной недостаточностью и определение функций и задач медицинской сестры в условиях кабинета хронической сердечной недостаточности на примере Центра сердца Корпоративного Фонда UMC.

Материалы и методы. Работа основана на анализе практического опыта ведения пациентов в кабинете хронической сердечной недостаточности, функционирующем с 2014 г. В работе использованы ретроспективные данные мониторинга пациентов за 2022 – 2024 гг., включая количественные показатели, частоту декомпенсаций, приверженность терапии и участие в послеоперационном наблюдении.

Результаты и обсуждение. За 2022 – 2024 гг. было консультировано более 4 000 пациентов. Доля пациентов, достигших оптимальной медикаментозной терапии, составила 765 в 2022 г., 1153 – в 2023 г., 1107 – за 9 месяцев 2024 г. Внедрение дистанционного мониторинга и сестринского самоконтроля позволило снизить частоту госпитализаций и повысить уровень осведомленности пациентов. Основные функции медсестры включают в себя мониторинг, обучение, психологическую поддержку и координацию междисциплинарного взаимодействия.

Выводы. Амбулаторное ведение пациентов с ХСН требует междисциплинарного подхода, в котором ключевую роль играет медицинская сестра. Эффективность наблюдения возрастает за счет интеграции цифровых технологий, образовательных программ и персонализированного маршрута ухода.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; амбулаторное наблюдение; сестринский уход; телемедицина; приверженность лечению; междисциплинарный подход

А. Кушуғұлова^{1, 2}, М. Бекбосынова¹, С. Жетыбаева¹, М. Исупова¹, А. Жолдыбаева¹, Ә. Сайлыбаева¹,
А. Таукелова¹, Ж. Дүйсенбина¹

ЖҮРЕК ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІ БАР НАУҚАСТАРДЫ АМБУЛАТОРЛЫҚ ЕМДЕУ ТӘСІЛДЕРІ: СНҒ КАБИНЕТІНДЕГІ МЕДБИКЕНІҢ ФУНКЦИЯЛАРЫ МЕН МІНДЕТТЕРІ

¹«University Medical Center» Корпоративтік қоры (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Тұран д., 38; e-mail: cardiacsurgeryres@gmail.com)

²Жаратылыстану ғылымдары орталығындағы микробиома зертханасы С. У. Ұлттық зертхана (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Қабанбай батыр д., 53; e-mail: nla@nu.edu.kz)

***Жадыра Дүйсенбина** – «University Medical Center» Корпоративтік қоры; 010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Тұран д., 38; e-mail: Jadoka_@mail.ru

Зерттеудің мақсаты. СЖЖ бар пациенттерді амбулаториялық бақылаудың заманауи үлгілерін талдау және УМС корпоративтік қорының Жүрек орталығы мысалында СЖЖ кабинетінде мейіргердің функциялары мен міндеттерін анықтау.

Материалдар және әдістер. Бұл жұмыс 2014 жылдан бері жұмыс істеп келе жатқан СЖЖ кабинетінде пациенттерді жүргізу тәжірибесін талдауға негізделген. Зерттеуде 2022–2024 жылдар аралығындағы науқастардың мониторингінің ретроспективті деректері, оның ішінде сандық көрсеткіштер, декомпенсация жиілігі, емге бейілділік және операциядан кейінгі бақылауға қатысу қамтылған.

Нәтижелер және талқылау. 2022 – 2024 жылдар аралығында 4000-нан астам пациентке кеңес берілді. Оптималды медикаментозды терапияға қол жеткізген пациенттердің саны: 2022 жылы – 765, 2023 жылы – 1153, ал 2024 жылдың 9 айында – 1107 болды. Қашықтықтан бақылау және мейіргерлік өзін-өзі бақылауды енгізу ауруханаға жатқызу жиілігін азайтып, пациенттердің хабардарлығын арттыруға мүмкіндік берді. Мейіргердің негізгі функцияларына мониторинг, оқыту, психологиялық қолдау және пәнаралық өзара әрекеттестікті үйлестіру кіреді.

Қорытынды. СЖЖ бар пациенттерді амбулаториялық жүргізу пәнаралық тәсілді қажет етеді, мұнда мейіргер маңызды рөл атқарады. Бақылаудың тиімділігі цифрлық технологияларды, білім беру бағдарламаларын және дербестендірілген күтім маршруттарын интеграциялау арқылы артады.

Кілт сөздер: созылмалы жүрек жеткіліксіздігін басқаруда амбулаторлық бақылау; тиімді мейірбикелік күтім; телемедицина арқылы қашықтан мониторинг; науқастардың емге адалдық деңгейін арттыру және көпсалалы тәсіл маңызды рөл атқарады

Е. А. Блюм¹, Д. Е. Аманова^{1*}, В. Б. Молотов-Лучанский¹, А. Ногальский²

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ АНКЕТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ АМБУЛАТОРНОЙ ПОМОЩЬЮ ПРИ БОЛЕЗНЯХ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

¹НАО «Медицинский университет Караганды» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Люблинский медицинский университет (000288716, Польша, г. Люблин, ул. Рацлавицкие, 1; e-mail: rzecznik.prasowy@umlub.pl)

***Дана Ерлановна Аманова** – НАО «Медицинский университет Караганды»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: AmanovaD@qmu.kz

Введение. Мониторинг удовлетворенности пациентов в системе первичной медико-санитарной помощи, учитывая высокую распространенность болезней системы кровообращения является крайне важным этапом внешней и внутренней оценки качества оказываемых услуг.

Цель. Разработка и валидация анкеты для оценки удовлетворенности пациентов амбулаторной медицинской помощью в системе первичной медико-санитарной помощи, а также выявление ключевых факторов, влияющих на уровень удовлетворенности.

Материалы и методы. Предлагаемая анкета была разработана на основе анализа более 100 международных источников и прошла многоэтапную валидацию, включая экспертную оценку 12 экспертами в области общественного здравоохранения и практической медицины. Оценка надежности была осуществлена с помощью коэффициента альфа Кронбаха для выявления значимых факторов удовлетворенности, проведен факторный анализ.

Результаты и обсуждение. Удовлетворенность пациентов напрямую влияет на приверженность лечению и, следовательно, на клинические исходы. Анкета продемонстрировала высокий уровень внутренней согласованности ($\alpha=0,89$), проведенный факторный анализ подтвердил конструктивную валидность представленного опросника. Анкета учитывает региональные особенности здравоохранения Казахстана и может использоваться для оптимизации работы мультидисциплинарных команд.

Выводы. Разработанная анкета может стать важным инструментом для улучшения качества амбулаторной помощи и повышения удовлетворенности пациентов.

Ключевые слова: удовлетворенность пациентов; болезни системы кровообращения; поликлиническая помощь; анкета пациента; мультидисциплинарная группа; валидация анкеты

ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения (БСК) остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает около 17,9 миллионов человек, что составляет приблизительно 32% всех случаев смерти в мире [4, 5, 6]. Среди факторов риска БСК выделяют артериальную гипертензию, дислипидемию, диабет, курение, избыточную массу тела и недостаточную физическую активность [2, 9, 10]. Учитывая высокую распространенность и тяжесть последствий этих заболеваний, улучшение качества медицинской помощи пациентам с БСК является приоритетной задачей здравоохранения.

Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) играет ключевую роль в диагностике, лечении и профилактике БСК. Эффективное ведение пациентов на уровне ПМСП требует не только высокой квалификации врачей общей практики, но и интеграции усилий специалистов различных профилей в рамках мульти-

дисциплинарных команд (МДК). Взаимодействие кардиологов, эндокринологов, неврологов, диетологов и физиотерапевтов способствует более полному обследованию пациентов, индивидуализации плана лечения и повышению эффективности профилактических мероприятий. МДК доказали свою эффективность в снижении смертности и улучшении качества жизни пациентов с хроническими заболеваниями, включая БСК [1, 3, 8, 13].

Однако внедрение мультидисциплинарного подхода сталкивается с рядом проблем. В частности, наблюдается нехватка стандартизированных инструментов для оценки эффективности работы МДК и уровня удовлетворенности пациентов получаемой медицинской помощью. Существующие опросники и анкеты зачастую не учитывают региональные особенности здравоохранения и специфические потребности пациентов с БСК. Это создает препятствия для объективного анализа результатов работы МДК и разработки оптимальных моделей взаимодействия специалистов [13, 14].

Кроме того, удовлетворенность пациентов меди-

цинской помощью является важным показателем качества оказания услуг и напрямую влияет на приверженность лечению (комплаентность). Низкий уровень удовлетворенности может приводить к несоблюдению рекомендаций врачей, что в свою очередь увеличивает риск повторных госпитализаций и ухудшения клинических исходов. В связи с этим, разработка и валидация анкет для оценки удовлетворенности пациентов амбулаторной помощью приобретает особую значимость [14, 18].

Цель – разработка и валидация анкеты для оценки удовлетворенности пациентов амбулаторной медицинской помощью в системе первичной медико-санитарной помощи, а также выявление ключевых факторов, влияющих на уровень удовлетворенности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в два этапа: разработка анкеты и ее последующая валидация.

1. Разработка анкеты включала в себя:

1.1. **Анализ литературы:** проведен литературный обзор более 100 международных источников для выявления ключевых аспектов взаимодействия пациентов с системой здравоохранения, особенно в контексте амбулаторной помощи при БСК. Особое внимание уделялось барьерам доступа к медицинским услугам и факторам, влияющим на удовлетворенность пациентов [14, 16].

1.2. **Формулировка вопросов:** на основе литературного анализа была составлена анкета, включающая в себя 20 основных вопросов и 5 вопросов для сбора демографической информации (пол, возраст, уровень образования, профессия, прикрепление к поликлинике). Анкета представлена в приложении 1 к статье

1.3. **Использование шкалы Ликерта:** для оценки уровня удовлетворенности применялась 5-балльная шкала Ликерта, позволяющая респондентам выражать степень согласия или несогласия с утверждениями [17].

1.4. **Экспертная оценка:** анкета была представлена на рассмотрение экспертной комиссии школы общественного здоровья НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Республика Казахстан). В состав экспертной комиссии входили 12 специалистов общественного здравоохранения и практической медицины с опытом работы не менее 10 лет в данных областях.

Эксперты оценивали вопросы согласно чек-листам (табл. 1), которые включали в себя оценку по критериям актуальности, ясности формулировок, релевантности и потенциальной валидности вопросов 4 ключевых фактора анкеты (табл. 2).

На основе экспертных рекомендаций вносились изменения в формулировки вопросов для полного соответствия критериям валидности анкеты.

Исследование было одобрено локальной этической комиссией НАО «Медицинский университет Караганды» протокол №3 от 11.10.2022.

2. Второй этап валидации анкеты включал в себя оценку валидности анкеты на респондентах и проведение следующих этапов:

2.1. **Критерии включения и исключения:** в исследование включались пациенты старше 18 лет с установленным диагнозом БСК, не подвергавшиеся комбинированным хирургическим вмешательствам на коронарных артериях и клапанах сердца.

Исключались пациенты с врожденными пороками сердца и лица младше 18 лет.

2.2. **Оценка надежности и валидности:**

Внутренняя согласованность: для оценки надежности анкеты использовался коэффициент альфа Кронбаха (α). Значение α выше 0.7 считалось показателем высокой внутренней согласованности.

Конструктивная валидность опросника проверялась с помощью факторного анализа, позволяющего выявить скрытые структуры данных и подтвердить соответствие анкеты теоретической модели, а также для выявления и количественной оценки влияния переменных на результат проведен факторный анализ с варимакс-ротацией для выявления латентных факторов.

Статистический анализ проводится с помощью пакета программного обеспечения SPSS (версия 25.0). Для оценки средних значений и относительных величин применялись методы дескриптивной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки валидности анкеты

Оценка блока «Социально-клиническая характеристика респондентов». Социально-клиническая характеристика опрашиваемых лиц предполагала необходимость их классификации по возрасту, полу, уровню образования, прикрепление к той или иной поликлинике, а также перенесенные сердечно-сосудистые события в течение последних 3 лет. Данные вопросы соотносились с литературными данными о влиянии социальной жизни больных с заболеваниями системы кровообращения, оценки качества оказываемой медицинской помощи в каждой конкретной медицинской организации.

Один вопрос включал в себя оценку приверженности пациентов к лечению, назначенному лечащим врачом ПМСП, что по утверждению (указать автора) является основополагающим фактором профилактики сосудистых событий и эффективности хирургического лечения заболеваний сосудов.

В варианте анкеты, представленном к экспертизе, отсутствовали вопросы, касающиеся уровня образования респондентов.

Формулировка «сердечно-сосудистые события» включает в себя согласно определению ВОЗ такие клинические формы и нозологии как инфаркт миокарда и инсульт, а также другие инциденты, связанные с поражением сердца и кровеносных сосудов, а также развитие хронической сердечной недостаточности или острые состояния, вызванные атеросклерозом. По данным ВОЗ также более четырех из пяти смертей от ССЗ происходит в результате инфаркта и инсульта, причем треть всех случаев смерти носит преждевременный характер и отмечается среди людей в возрасте до 70 лет.

Вопросы были сформулированы таким образом,

Организация и экономика здравоохранения

Таблица 1 – Чек-лист для валидации разработанного опросника

Ф.И.О. _____ Должность _____				
Секция	Критерии	Да	Нет	№ вопроса/ов
Заголовок	Ясный и однозначный?			
	Указывает ли он точно, о чем идет речь в опроснике?			
	Может ли он ввести респондентов в заблуждение и/или расстроить респондентов?			
Описание/краткая информация	Дает ли описание представление о предмете исследования и/или о его цели?			
	Указано ли сколько времени занимает опросник?			
	Раскрываются ли личные данные в процессе заполнения опросника?			
	Имеются ли данные о прекращении заполнения опросника на любом пункте без объяснения причин?			
	Имеются ли контактные данные к кому можно обратиться за дополнительной информацией?			
Визуальное представление	Четкий и разборчивый шрифт для восприятия пациентами, даже с нечетким зрением?			
	Четко ли пронумерованы страницы?			
	Имеются ли инструкции к заполнению каждого пункта?			
Демографическая информация	Была ли запрошена вся информация для получения профиля участников?			
	Есть ли вопросы, которые можно посчитать неуместными или слишком личными?			
	Могут ли респонденты знать ответы на вопросы заранее?			
Основная часть вопросника	Возможно ли измерить и обобщить полученные ответы?			
	Есть ли ненужные или повторяющиеся вопросы?			
	Достаточно ли вопросов для получения полной информации для исследования?			
	Может ли порядок вопросов исказить полученные ответы?			
Завершение анкеты	Есть ли четкое сообщение о том, что конец опросника достигнут?			
	Поблагодарены ли респонденты за участие?			

Таблица 2 – Ключевые факторы валидации анкеты пациента

Раздел анкеты	Количество вопросов
Социально-клиническая характеристика респондентов	10
Доступность и качество медицинских услуг	5
Взаимодействие с врачами и медицинским персоналом	6
Общая характеристика анкеты	20

чтобы они были максимально понятными для людей различной национальности, продублированы на государственном (казахском) языке, поэтому языковой барьер не являлся ограничивающим фактором. Данный блок включал в себя следующие вопросы: укажите ваш пол; укажите ваш возраст; укажите уровень вашего образования; укажите, какой поликлинике вы относитесь.

Данный блок оценивался по критериям, указанным в секциях чек-листа «демографическая информация» и «основная часть опросника». Результаты оценки данного блока представлены в таблице 3.

Согласно рекомендациям рецензентов экспертной группы, анкета была скорректирована, так, были добавлены вопросы по определению факторов риска, таких как курение, употребление алкоголя, эмоциональный стресс, избыточная масса тела и малая физическая активность. Также были добавлены следующие вопросы: «Какие из нижеприведенных факторов риска у Вас имеются?»; «Перенесенные сердечно-сосудистые события за последние 3 года?» (варианты ответа: инфаркт/инсульт/тромбоз); «Выполняете ли Вы рекомендации профильного специалиста, касающиеся Вашего заболевания?» (варианты ответа: да, в полном объеме/нет, не склонен доверять рекомендациям/лишь некоторые, которые меня устраивают).

Результаты факторного анализа указаны в таблице 4.

Критерий «Есть ли вопросы, которые можно посчитать неуместными и/или слишком личными?» (2.39) получил наибольшую положительную нагрузку на фактор 1. Поскольку все эксперты отметили отсутствие таких вопросов, можно предположить, что этот фактор отражает недопущение чувствительных или некорректных вопросов в анкете определялся в каждой из групп вопросов.

Отрицательные значения получили 4 критерия из 6 (-0.52 и -0.27), что свидетельствует о том, что они относятся к структурным и содержательным характеристикам анкеты – вопросам, касающимся ясности и полноты информации. Негативные значения могут указывать на небольшие расхождения во мнениях экспертов по этим аспектам анкеты.

Значения фактора 2 равны нулю, что свидетельствует о недостаточной вариативности в данных для выделения второго скрытого фактора. Это может быть связано с высоким уровнем согласия между экспертами (средний коэффициент Кронбаха = 0.95), что снижает необходимость выделения дополнительных латентных переменных.

Результаты оценки валидности вопросов блоков 2 и 3. В блок 2 и 3 входили вопросы, оценивающие доступность и качество медицинских услуг и взаимодействие с врачами и медицинским персоналом. Всего вопросов, оценивающих данные критерии – 11. Блоки 2 и 3 оценивали доступность и качество медицинских услуг, а также уровень удовлетворенности пациентов во взаимодействии с врачами. Данные блоки включали в себя вопросы с 1 по 20.

Результаты экспертной оценки представлены в таблицах 5, 6, 7. Согласно рекомендациям ВОЗ, факто-

ры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний включают в себя наличие вредных привычек, избыточный вес, недостаточная физическая нагрузка [5, 6].

Экспертная оценка анкеты 12 экспертами по чек-листу также подтвердила ее надежность. Результаты экспертной оценки представлены в таблице 7.

Среднее значение коэффициента Кронбаха на основе экспертной оценки составило 0,95, что свидетельствует о высокой степени согласованности оценок.

Проведенный факторный анализ выявил два фактора, объясняющих совместно около 90 % общей дисперсии оценок:

Фактор 1 – содержательная валидность анкеты: в этот фактор входят пункты, напрямую связанные с оценкой корректности, измеримости и полноты информации анкеты

Фактор 2 - методологические аспекты: содержит пункты, отражающие вопросы, связанные с организационными и методологическими моментами проведения исследования.

Фактор 1 демонстрирует, что эксперты однозначно считают содержательную валидность анкеты (то есть наличие адекватного количества вопросов, их релевантность и возможность обобщения ответов) ключевым элементом качества инструмента исследования.

Фактор 2 отражает методологические аспекты – такие как полнота сбора профиля участников и потенциальное влияние порядка вопросов на ответы, что требует более детального рассмотрения и возможной корректировки анкеты для уменьшения методологического влияния.

Результаты оценки общей характеристики анкеты. Общая характеристика анкеты оценивалась по следующим критериям, указанным в чек-листе для проведения экспертной оценки (табл. 8).

Анкета была представлена в двух формах – бумажной и электронной (Google-форма с отключенным сбором личных данных). Большая часть респондентов (62,5%) предпочитала бумажный вариант анкеты как наиболее удобный способ опроса. Около 47,1% респондентов выбрали электронное анкетирование в виде Google-формы, при этом все 100% опрошенных с помощью Google-формы составили люди в возрастном диапазоне от 30 до 40 лет, при этом женщины охотнее соглашались на использование электронной формы, предпочитая ее бумажной. Для оставшихся 0,4% опрошенных принципиальной разницы в форме прохождения опроса не было, они были согласны пройти как в бумажном, так и в электронном виде.

ОБСУЖДЕНИЕ

Профессиональная деятельность опрашиваемых имеет значение, поскольку среди производственных (профессиональных) факторов, предположительно, могли встречаться такие, которые можно было бы отнести к факторам риска (профессии, сопряженные с высоким эмоциональным напряжением, требующим большой ответственности, концентрации). Профессиональная деятельность была условно определена как «умственный труд», «физический труд», отдельно учи-

Таблица 3 – Оценка блока вопросов «Социально-клиническая характеристика респондентов»

Критерий	Да, n	Нет, n	% согласия
Была ли запрошена вся информация для получения профиля участников?	10	0	83,3%
Есть ли вопросы, которые можно посчитать неуместными и/или слишком личными?	0	12	100%
Могут ли респонденты знать ответы на вопросы заранее?	12	0	100%
Возможно ли измерить и обобщить полученные ответы?	12	0	100%
Есть ли ненужные или повторяющиеся вопросы?	12	0	100%
Достаточно ли вопросов для получения полной информации для исследования?	12	0	100%
Может ли порядок вопросов исказить полученные ответы?	10	2	83,3%
Среднее значение коэффициента Кронбаха (K)			0,95

Таблица 4 – Результаты факторного анализа

Критерий	Фактор 1	Фактор 2
Была ли запрошена вся информация для получения профиля участников?	-0.276	0
Есть ли вопросы, которые можно посчитать неуместными и/или слишком личными?	2.389	0
Могут ли респонденты знать ответы на вопросы заранее?	-0.519	0
Возможно ли измерить и обобщить полученные ответы?	-0.519	0
Есть ли ненужные или повторяющиеся вопросы?	-0.519	0
Достаточно ли вопросов для получения полной информации для исследования?	-0.519	0
Может ли порядок вопросов исказить полученные ответы?	-0.0347	0

Таблица 5 – Результаты оценки

Основная часть вопросника	Вопрос	Да, n	Нет, n	% согласия
	Можно ли измерить и обобщить полученные ответы?	11	1	91,7%
	Есть ли ненужные или повторяющиеся вопросы?	12	0	100%
	Достаточно ли вопросов для получения полной информации для исследования?	12	0	100%
	Может ли порядок вопросов исказить полученные ответы?	10	2	83%
Среднее значение коэффициента Кронбаха (K)				0,89

Таблица 6 – Результаты оценки валидности основной части анкеты

Раздел анкеты	Количество вопросов	α
Доступность и качество медицинских услуг	5	0,85
Взаимодействие с врачами и медицинским персоналом	6	0,87
Удовлетворенность лекарственным обеспечением	4	0,83
Психологическая поддержка пациентов	3	0,81
Общая удовлетворенность медицинской помощью	2	0,78
Среднее значение коэффициента Кронбаха (K)		0,89

Таблица 7 – Результаты экспертной оценки

Критерий	Да, n	Нет, n	% согласия
Была ли запрошена вся информация для получения профиля участников?	10	0	83,3%
Есть ли вопросы, которые можно посчитать неуместными и/или слишком личными?	0	12	100%
Могут ли респонденты знать ответы на вопросы заранее?	12	0	100%
Можно ли измерить и обобщить полученные ответы?	12	0	100%
Есть ли ненужные или повторяющиеся вопросы?	12	0	100%
Достаточно ли вопросов для получения полной информации для исследования?	12	0	100%
Может ли порядок вопросов исказить полученные ответы?	10	2	83,3%

Таблица 8 – Результаты оценки общей характеристики анкеты

Критерий	Да, n	Нет, n	% согласия
Ясный и однозначный?	11	1	91.7
Указывает ли он точно, о чем идет речь в опроснике?	10	2	83.3
Может ли он ввести в заблуждение и/или расстроить респондентов?	12	0	100.0
Есть ли сообщение о том, что конец опросника достигнут?	11	1	91.7
Поблагодарены ли респонденты за участие?	12	0	100.0
Описание дает представление о предмете и/или цели?	10	2	83.3
Указано ли сколько времени занимает опросник?	9	3	75.0
Нет раскрытия личных данных?	12	0	100.0
Можно прекратить заполнение без объяснения?	10	2	83.3
Есть ли контактные данные для дополнительной информации?	11	1	91.7
Четкий и разборчивый шрифт?	9	3	75.0
Среднее значение коэффициента Кронбаха (K)			0.85

тывались группы «пенсионеры» и «инвалиды» – независимо от установленной группы инвалидности.

По результатам обработки анкет была проведена дополнительная коррекция: модифицированы 4 вопроса. Вместо формулировки: «Имеются ли у вас в поликлинике специалисты узкого профиля?» была использована следующая: «Каких специалистов узкого профиля вы бы хотели посетить в поликлинике?». В вопросе с формулировкой о «прохождении курса реабилитационной терапии» была использована другая словесная конструкция – «прохождение курса лечения в дневном стационаре», что обусловлено просьбой самих респондентов о более простом изложении содержания данного вопроса. Кроме того, в вопрос включено уточнение по поводу регулярности прохождения лечения.

Потребовалось видоизменить 2 вопроса. Вопрос «Получали ли вы рекомендации от врача общей практики после посещения узкого специалиста?» в новой редакции выглядел несколько проще и яснее: «Выполняете ли вы рекомендации профильного специалиста?».

Вопрос «Проходили ли вы в поликлинике мультидисциплинарную комиссию из нескольких специалистов одновременно?» после изменения был сформулирован так: «Закреплена ли за вами мультидисциплинарная команда (команда из нескольких специалистов)?».

Кроме того, добавлены варианты ответов на 3 вопроса: в вопросе 2 добавлены следующие варианты ответов «УЗИ сосудов нижних конечностей/ УЗИ сосудов шеи» поскольку данные исследования входят в обязательный перечень обследований согласно приказу №149 МЗ РК; 1 вопрос о «посещении специалистов узкого профиля», таких как «нефролог/ сосудистый хирург (ангиохирург)» с возможностью расширенного ответа, а также оценка удовлетворенности от посещения.

Факторный анализ подтвердил наличие трех ключевых факторов: доступность медицинской помощи, качество взаимодействия с врачами и удовлетворенность диагностическими услугами.

Результаты исследования подтверждают высокую надежность и валидность анкеты для оценки удов-

летворенности пациентов амбулаторной помощью. Ограничением исследования является региональная выборка и возможная предвзятость респондентов. В дальнейшем планируется расширение исследования на другие регионы и совершенствование анкеты.

Таким образом, разработанная анкета является надежным и валидным инструментом для оценки удовлетворенности пациентов амбулаторной помощью при БСК и может быть рекомендована для использования в практике первичной медико-санитарной помощи.

Вклад авторов:

Е. А. Блюм – сбор материала, оформление работы, написание статьи

Д. Е. Аманова – статистический анализ

В. Б. Молотов-Лучанский – разработка концепции

А. Ногальский – научно-методическая поддержка

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adhikary D., Barman S., Ranjan R., Stone H. A Systematic Review of Major Cardiovascular Risk Factors: A Growing Global Health Concern. *Cureus*. 2022; 14 (10): e30119. <https://doi.org/10.7759/cureus.30119>
2. Siddique A., Castleberry A., Thompson J., Yetman A. Should a Multidisciplinary Aortic Team Be Considered Standard in Cardiovascular Medicine? *JACC: Advances*. 2023; 2 (3): 100321. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100321>
3. Di Cesare M., Perel P., Taylor S., Kabudula C., Bixby H., Gaziano T.A., McGhie D.V., Mwangi J., Pervan B., Narula J., Pineiro D., Pinto F.J. The Heart of the World. *Glob. Heart*. 2024; 19 (1): 11. doi: <https://doi.org/10.5334/gh.1288>
4. Finucane M.M., Paciorek C.J., Danaei G., Ezzati M. Bayesian Estimation of Population-Level Trends in Measures of Health Status. *Stat. Sci.* 2014; 29: 18-25. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1405.4682>
5. Forouzanfar M.H., Alexander L., Anderson H.R. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386 (10010): 2287-2323. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00128-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00128-2)
6. GBD 2021 Forecasting Collaborators. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022-2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024; 403 (10440): 2204-2256. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00685-8)
7. Panj Rath G.S., Lee J., Geske J.B., Welt F., Thakker P.D., Deswal A., Park K., Mack M.J., Leon M., Lewis S., Holmes D. The Multidisciplinary Heart Team in Cardiovascular Medicine: Current Role and Future Challenges. *JACC: Advances*. 2023; 2 (1): 100160. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2022.100160>
8. Kowalczyk A., Jassem J. Multidisciplinary team care in advanced lung cancer. *Transl. Lung Cancer Res*. 2020; 9: 1690-1698.
9. Mensah G.A., Roth G.A., Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74: 2529-2532.
10. Ranjan R., Adhikary D., Mandal S., Saha S.K., Hasan K., Adhikary A.B. Performance of EuroSCORE II and logistic EuroSCORE in Bangladeshi population undergoing off-pump coronary artery bypass surgery: a prospective cohort study. *JRSM Cardiovasc. Dis.* 2019; 8: 2048004019862125. <https://doi.org/10.1177/2048004019862125>
11. Streiner D.L., Norman G.R., Cairney J. *Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use*. Oxford; 2015: 342.
12. Taberna M., Gil Moncayo F., Jane-Salas E. The Multidisciplinary Team (MDT) approach and quality of care. *Front Oncol.* 2020; 10: 85.
13. Tsang S., Royse C.F., Terkawi A.S. Guidelines for developing, translating, and validating a questionnaire in perioperative and pain medicine. *Saudi J. Anaesth.* 2017; 11 (1): 80-89. https://doi.org/10.4103/sja.SJA_203_17
14. Vaduganathan M., Mensah G., Turco J. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *JACC*. 2022; 80 (25): 2361-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.005>
15. Ware J.E. Jr., Snyder M.K., Wright W.R., Davies A.R. Defining and measuring patient satisfaction with medical care. *Eval. Program. Plann.* 1983; 6 (3-4): 247-63. [https://doi.org/10.1016/0149-7189\(83\)90005-8](https://doi.org/10.1016/0149-7189(83)90005-8)
16. Wuensch K.L. *What is a Likert Scale?* USA; 2005: 4.
17. Zheng P., Afshin A., Biryukov S. The Burden of Proof studies: assessing the evidence of risk. *Nat. Med.* 2022; 28: 2038-2044.
18. Isselbacher E.M., Preventza O., Hamilton Black J. 3rd, Augoustides J.G., Beck A.W., Bolen M.A., Braverman A.C., Bray B.E., Brown-Zimmerman M.M., Chen E.P., Collins T.J., DeAnda A. Jr., Fanola C.L., Girardi L.N., Hicks C.W., Hui D.S., Schuyler Jones W., Kalahasti V., Kim K.M., Milewicz D.M., Oderich G.S., Ogbechie L., Promes S.B., Gyang Ross E., Schermerhorn M.L., Singleton Times S., Tseng E.E., Wang G.J., Woo Y.J. Peer Review Committee Members. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022; 146 (24): e334-e482. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001106>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Adhikary D., Barman S., Ranjan R., Stone H. A Systematic Review of Major Cardiovascular Risk Factors: A Growing Global Health Concern. *Cureus*. 2022; 14 (10): e30119. <https://doi.org/10.7759/cureus.30119>
2. Siddique A., Castleberry A., Thompson J., Yetman A. Should a Multidisciplinary Aortic Team Be Considered Standard in Cardiovascular Medicine? *JACC: Advances*. 2023; 2 (3): 100321. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100321>
3. Di Cesare M., Perel P., Taylor S., Kabudula C., Bixby H., Gaziano T.A., McGhie D.V., Mwangi J., Pervan B., Narula J., Pineiro D., Pinto F.J. The Heart of the World. *Glob. Heart*. 2024; 19 (1): 11. doi: <https://doi.org/10.5334/gh.1288>

4. Finucane M.M., Paciorek C.J., Danaei G., Ezzati M. Bayesian Estimation of Population-Level Trends in Measures of Health Status. *Stat. Sci.* 2014; 29: 18-25. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1405.4682>
5. Forouzanfar M.H., Alexander L., Anderson H.R. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 386 (10010): 2287-2323. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00128-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00128-2)
6. GBD 2021 Forecasting Collaborators. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022-2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024; 403 (10440): 2204-2256. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00685-8)
7. Panjath G.S., Lee J., Geske J.B., Welt F., Thakker P.D., Deswal A., Park K., Mack M.J., Leon M., Lewis S., Holmes D. The Multidisciplinary Heart Team in Cardiovascular Medicine: Current Role and Future Challenges. *JACC: Advances.* 2023; 2 (1): 100160. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2022.100160>
8. Kowalczyk A., Jassem J. Multidisciplinary team care in advanced lung cancer. *Transl. Lung Cancer Res.* 2020; 9: 1690-1698.
9. Mensah G.A., Roth G.A., Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74: 2529-2532.
10. Ranjan R., Adhikary D., Mandal S., Saha S.K., Hasan K., Adhikary A.B. Performance of EuroSCORE II and logistic EuroSCORE in Bangladeshi population undergoing off-pump coronary artery bypass surgery: a prospective cohort study. *JRSM Cardiovasc. Dis.* 2019; 8: 2048004019862125. <https://doi.org/10.1177/2048004019862125>
11. Streiner D.L., Norman G.R., Cairney J. *Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use.* Oxford; 2015: 342.
12. Taberna M., Gil Moncayo F., Jane-Salas E. The Multidisciplinary Team (MDT) approach and quality of care. *Front Oncol.* 2020; 10: 85.
13. Tsang S., Royse C.F., Terkawi A.S. Guidelines for developing, translating, and validating a questionnaire in perioperative and pain medicine. *Saudi J. Anaesth.* 2017; 11 (1): 80-89. https://doi.org/10.4103/sja.SJA_203_17
14. Vaduganathan M., Mensah G., Turco J. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *JACC.* 2022; 80 (25): 2361-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.005>
15. Ware J.E. Jr., Snyder M.K., Wright W.R., Davies A.R. Defining and measuring patient satisfaction with medical care. *Eval. Program. Plann.* 1983; 6 (3-4): 247-63. [https://doi.org/10.1016/0149-7189\(83\)90005-8](https://doi.org/10.1016/0149-7189(83)90005-8)
16. Wuensch K.L. *What is a Likert Scale?* USA; 2005: 4.
17. Zheng P., Afshin A., Biryukov S. The Burden of Proof studies: assessing the evidence of risk. *Nat. Med.* 2022; 28: 2038-2044.
18. Isselbacher E.M., Preventza O., Hamilton Black J. 3rd, Augoustides J.G., Beck A.W., Bolen M.A., Braverman A.C., Bray B.E., Brown-Zimmerman M.M., Chen E.P., Collins T.J., DeAnda A. Jr., Fanola C.L., Girardi L.N., Hicks C.W., Hui D.S., Schuyler Jones W., Kalahasti V., Kim K.M., Milewicz D.M., Oderich G.S., Ogbechie L., Promes S.B., Gyang Ross E., Schermerhorn M.L., Singleton Times S., Tseng E.E., Wang G.J., Woo Y.J. Peer Review Committee Members. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022; 146 (24): e334-e482. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001106>

Поступила 18.02.2025

Направлена на доработку 08.03.2025

Принята 16.04.2025

Опубликована online 30.09.2025

Приложение 1. Анкета для пациента

Уважаемый респондент, предлагаем ответить на вопросы анонимной анкеты для улучшения оказания амбулаторной помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ваше мнение очень важно для нас.

Заполнение анкеты займет у Вас не более 5 минут.

Вы можете прекратить заполнение анкеты в любое время без объяснения причин.

Ваши ответы не повлияют на получение медицинской помощи.

1. Чтобы ответить на вопрос необходимо ВЫБРАТЬ вариант ответа прямо в анкете.

Пол	
Возраст	
Уровень образования	
Профессия	
К какой поликлинике относитесь	
Перенесенные сердечно-сосудистые события за последние 3 года	

Организация и экономика здравоохранения

2. Кого из специалистов Вы посещали за последний год? *допускается подчеркнуть более одного варианта ответа*

- Кардиолог
- Эндокринолог
- Невропатолог
- Нефролог
- Сосудистый хирург
- Медицинский психолог
- Врач Общей Практики (терапевт)

3. На какие обследования Вы были направлены за последний год? *допускается подчеркнуть более одного варианта ответа*

- УЗИ сердца (эхокардиография, ЭХО-КС)
- УЗИ сосудов нижних конечностей
- УЗИ сосудов шеи
- Стандартная ЭКГ
- Суточный мониторинг ЭКГ (ЭКГ по Холтеру)
- ЭКГ с нагрузкой – велоэргометр (велотренажёр)/трекмил-тест (беговая дорожка)
- Суточный мониторинг артериального давления
- Консультация окулиста (офтальмолога) с исследованием глазного дна
- Не проходил (-а) никаких обследований

4. Закреплена ли за Вами мультидисциплинарная команда? (команда из нескольких специалистов разного профиля)

- Да
- Нет
- Не уверен
- Не помню

5. Выполняете ли Вы рекомендации профильного специалиста, касающиеся Вашего заболевания?

- Да, в полном объеме
- Нет, не склонен доверять рекомендациям
- Лишь некоторые, которые меня устраивают

6. Какие из нижеприведенных факторов риска у Вас имеются?

- Курение
- Повышенная масса тела
- Употребление алкоголя
- Практически всю пищу вы привыкли досаливать
- Ежедневно у Вас мало физической активности
- Вы проходите менее 10000 шагов в день
- Очень нервная работа
- Нахожусь в постоянных переживаниях о своем состоянии здоровья

7. Каких из данных специалистов Вы бы хотели посетить в Вашей поликлинике? *необходимо подчеркнуть специалистов либо дополнить своим вариантом*

- Кардиолог
- Невропатолог
- Окулист
- Эндокринолог
- Нефролог
- Сосудистый хирург
- Медицинский психолог
- Врач – реабилитолог/физиотерапевт
- Врач ультразвуковой диагностики
- Врач функциональной диагностики
- Другой специалист _____

8. Приглашают ли вас на консультации к специалистам или Вам приходится самостоятельно просить направление (если Вы считаете, что их помощь Вам необходима)?

- Да, приглашают
- Самостоятельно прошу направление
- Не могу дождаться ответа на свою просьбу
- Не прошу, т.к. не нуждаюсь в помощи специалиста
- Лечусь у врача не в своей поликлинике

9. ***Если Вы НЕ ответили «Да, приглашают» или «Самостоятельно прошу направление» на предыдущий вопрос, то пропустите этот вопрос***

Как долго Вам приходится ждать планового направления к узкому специалисту, который Вам необходим в рамках диагноза Д-учета?

- Меньше 1 недели
- От 1 до 2 недель
- От 2 недель до 1 месяца
- Более 1 месяца
- Иногда не дожидаясь, ищу специалиста самостоятельно

10. Приходилось ли Вам за последний год вызывать бригаду скорой медицинской помощи?

- Нет, не было необходимости
- Да, но всего один или два раза
- Вызываю постоянно

11. ***Необходимо подчеркнуть специалистов в скобках рядом с вопросом***

Удовлетворены ли Вы получаемым лечением, назначенным профильным специалистом?

- Да, полностью удовлетворен (кардиологом, невропатологом, окулистом, эндокринологом, сосудистым хирургом, медицинским психологом, врачом-реабилитологом/физиотерапевтом)
- Нет, полностью неудовлетворен (кардиологом, невропатологом, окулистом, эндокринологом, сосудистым хирургом, медицинским психологом, врачом-реабилитологом/физиотерапевтом)
- Удовлетворен частично (кардиологом, невропатологом, окулистом, эндокринологом, сосудистым хирургом, медицинским психологом, врачом-реабилитологом/физиотерапевтом)

12. Если Вы получаете лекарства в поликлинике, разъясняют ли Вам, как их правильно принимать?

- Получаю лекарства в поликлинике с разъяснениями о приеме
- Получаю лекарства в поликлинике без разъяснений
- Нужных мне лекарств чаще всего не бывает
- Не хочу получать лекарства в поликлинике
- Не знаю, что можно получать бесплатные лекарства в поликлинике

13. Испытываете ли Вы психологические проблемы? ***допускается подчеркнуть более одного варианта ответа***

- Испытываю тревогу
- Испытываю неуверенность в благополучном исходе своего заболевания
- Боюсь стать обузой в семье
- Боюсь беспокоить врача
- Не нахожу общего языка с медицинским персоналом своей поликлиники
- Испытываю чувство одиночества
- Нет, не испытываю

14. Предлагали ли Вам на уровне поликлиники обратиться за помощью по поводу психологических проблем?

- Нет, думаю, они мне не помогут
- Нет, пытаюсь справиться самостоятельно
- Да, предлагали к моему лечащему врачу
- Да, предлагали к медицинскому психологу поликлиники

15. Проявляются ли у Вас, несмотря на лечение, прежние симптомы заболевания?

- Нет, лечение помогает
- Нет, но не благодаря назначенному лечению
- Да, если я не выполняю рекомендации
- Да, лечение не помогает

16. Приходилось ли Вам обращаться с просьбой поменять участкового врача вследствие неудовлетворенности медицинской помощью?

- Да, приходилось
- Нет, не приходилось, но желание было
- Нет, удовлетворен работой лечащего врача
- Врачи меняются постоянно
- Другое _____

17. К кому из штата поликлиники Вам приходилось обращаться за получением услуг (кроме врача общей практики и специалиста узкого профиля)? ***допускается подчеркнуть более одного варианта ответа***

- Медицинская сестра кабинета приема врача
- Регистратор
- Секретарь приемной директора

- Заместитель директора поликлиники по службе поддержки пациентов
- Директор поликлиники
- Психолог
- Социальный работник
- Заведующий отделением

18. Удовлетворены ли Вы помощью, оказываемой медицинской сестрой, которая закреплена за Вами?

- Да, полностью
- Не в полной мере
- Сложно найти общий язык
- Не знаю медицинскую сестру

19. Было ли Вам предложено пройти курс стационарзамещающей терапии по Вашему заболеванию?

- Да, и я прошел этот курс
- Да, но я отказался от прохождения
- Нет, но хотел бы
- Нет, и не хотел бы
- Впервые слышу о такой возможности

20. Сколько раз за последний год Вы пользовались возможностью прохождения стационар-замещающей терапии в рамках сердечно-сосудистого заболевания?

- Ни разу
- 1-2 раза
- Более 3 раз

Благодарим Вас за участие в анкетировании!

Ваши ответы помогут нам сделать плановую амбулаторную помощь более качественной, а оказание услуг – более доступным.

E. A. Blyum¹, D. Ye. Amanova^{1}, V. B. Molotov-Luchanskiy¹, A. Nogalskiy²*

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A QUESTIONNAIRE TO ASSESS PATIENT SATISFACTION WITH OUTPATIENT CARE FOR DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM

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

²Lublin Medical University, (000288716, Poland, Lublin, Ratslawicki str., 1; e-mail: rzecznik.prasowy@umlub.pl)

***Dana Yerlanovna Amanova** – Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: AmanovaD@qmu.kz)

Introduction. Monitoring patient satisfaction in the primary health care system, given the high prevalence of circulatory system diseases, is an extremely important stage in the external and internal assessment of the quality of services provided.

Aim. Development and validation of a questionnaire to assess patient satisfaction with outpatient medical care in the primary health care system, as well as identification of key factors affecting satisfaction levels.

Materials and methods. The proposed questionnaire was developed based on the analysis of more than 100 international sources and has undergone multi-stage validation, including peer review by 12 experts in the field of public health and practical medicine. Reliability was assessed using the Cronbach's alpha coefficient to identify significant satisfaction factors, and a factor analysis was performed.

Results and discussion. Patient satisfaction directly affects treatment adherence and, consequently, clinical outcomes. The questionnaire demonstrated a high level of internal consistency ($\alpha=0.89$), and the factor analysis confirmed the constructive validity of the questionnaire. The questionnaire takes into account the regional peculiarities of healthcare in Kazakhstan and can be used to optimize the work of multidisciplinary teams.

Conclusions. The developed questionnaire can become an important tool for improving the quality of outpatient care and increasing patient satisfaction.

Key words: patient satisfaction; circulatory system diseases; outpatient care; patient questionnaire; multidisciplinary group; questionnaire validation

Е. А. Блюм¹, Д. Е. Аманова^{1*}, В. Б. Молотов-Лучанский¹, А. Ногальский²

ҚАНАЙНАЛЫМ ЖҮЙЕСІ АУРУЛАРЫНДА АМБУЛАТОРИЯЛЫҚ КӨМЕККЕ ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ҚАНАҒАТТАНУЫН БАҒАЛАУ ҮШІН САУАЛНАМАНЫ ӨЗІРЛЕУ ЖӘНЕ ВАЛИДАЦИЯЛАУ

¹«Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Люблин медициналық университеті (000288716, Польша, Люблин қ., Рацлавицки к-сі, 1; e-mail: rzecznik.prasowy@umlub.pl)

***Дана Ерланқызы Аманова** – «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: AmanovaD@qmu.kz)

Кіріспе. Қан айналымы жүйесі ауруларының жоғары таралуын ескере отырып. Алғашқы медициналық-санитарлық көмек жүйесіндегі пациенттердің қанағаттанушылығын мониторингтеу көрсетілетін қызметтердің сапасын сыртқы және ішкі бағалаудың аса маңызды кезеңі болып табылады.

Мақсат. Алғашқы медициналық-санитарлық көмек жүйесінде пациенттердің амбулаториялық медициналық көмекке қанағаттануын бағалау үшін сауалнаманы әзірлеу және валидациялау, сондай-ақ қанағаттану деңгейіне әсер ететін негізгі факторларды анықтау.

Материалдар және әдістер. Ұсынылған сауалнама 100-ден астам халықаралық дереккөздерді талдау негізінде әзірленді және 12 қоғамдық денсаулық сақтау және практикалық медицина сарапшыларының сараптамалық бағалауын қоса алғанда, көп сатылы валидациядан өтті. Сенімділікті бағалау қанағаттанудың маңызды факторларын анықтау үшін альфа Кронбах коэффициентінің көмегімен жүзеге асырылды, факторлық талдау жүргізілді.

Нәтижелер және талқылау. Пациенттердің қанағаттануы емдеуді ұстануға және осылайша клиникалық нәтижелерге тікелей әсер етеді. Сауалнама ішкі консистенцияның жоғары деңгейін көрсетті ($\alpha=0,89$), жүргізілген факторлық талдау ұсынылған сауалнаманың құрылымдық жарамдылығын растады. Сауалнама Қазақстанның денсаулық сақтау саласының өңірлік ерекшеліктерін ескереді және көпсалалы командалардың жұмысын оңтайландыру үшін пайдаланылуы мүмкін.

Қорытынды. Өзірленген сауалнама амбулаториялық күтімнің сапасын жақсартудың және пациенттердің қанағаттанушылығын арттырудың маңызды құралы бола алады.

Кілт сөздер: пациенттердің қанағаттануы; қан айналымы жүйесінің аурулары; емханалық көмек; пациенттің сауалнамасы; көпсалалы топ; сауалнаманы тексеру

КОНФЛИКТНЫЕ СИТУАЦИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ: ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКАЮЩИХ КОНФЛИКТОВ

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

***Мадина Серкановна Шахантаева** – ТОО Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения»; 050060, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Утепова, 19а; e-mail: madina_190396@mail.ru

Цель. Изучить и проанализировать основные причины возникновения конфликтов в медицинской организации между врачом и пациентом, рассмотреть их правовую природу и предложить правовые механизмы для их разрешения.

Материалы и методы. Поперечное исследование, проведенное в период с января по февраль 2025 г., с участием 148 респондентов: 65 врачей многопрофильной больницы и 83 пациента. Исследованием было предусмотрено заполнение участниками анкеты исследования.

Результаты и обсуждение. Исследование выявило ключевые факторы, способствующие возникновению конфликтных ситуаций в медицинской среде. По результатам опроса врачей Многопрофильной городской больницы г. Астаны, 53,2% врачей испытывают высокий уровень профессионального стресса. Основной причиной конфликтов, по мнению медработников, является грубое и неэтичное поведение пациентов, а также непонимание тактики лечения и неудовлетворенность качеством медицинской помощи.

Пациенты, в свою очередь, указывали на недостаточную информированность о состоянии здоровья, длительное ожидание помощи и неудовлетворительные условия в стационаре. Анализ показывает, что ключевым фактором конфликтов становится дефицит коммуникации между пациентом и врачом, что порождает недоверие и тревожность у пациентов.

Вывод. Исследование подчеркивает необходимость повышения качества информирования пациентов, укрепления доверия и профессионального статуса врачей, а также внедрения продуманных стратегий урегулирования конфликтов в здравоохранении.

Ключевые слова: конфликты; пациент; здравоохранение; конфликтные ситуации; жалобы

ВВЕДЕНИЕ

Рост напряженности в обществе приводит к возникновению конфликтности – совокупности противоречий между неудовлетворенными ожиданиями отдельных людей, социальных групп, профессиональных сообществ и реальными процессами, происходящими в различных сферах социального взаимодействия.

Медицина всегда была одной из самых конфликтных сфер жизни, поскольку затрагивает фундаментальные интересы каждого человека – его здоровье и жизнь.

Ранее конфликтные ситуации между врачом и пациентом разрешались преимущественно в рамках личного общения, при необходимости с участием администрации медицинского учреждения в качестве медиатора [1]. Сегодня же случаи взаимного непонимания все чаще приводят к судебным разбирательствам [2, 3].

В настоящее время пациент обладает широкими возможностями для защиты своих прав и законных интересов как в случаях ненадлежащего оказания медицинской помощи, так и при нарушении профессиональной этики. Конфликт с пациентом, чьи требования обоснованы законом, может обернуться для врача и медицинского учреждения не только репутационны-

ми рисками, но и серьезными финансовыми потерями ввиду внедрения нового приказа о правилах страхования профессиональной ответственности медицинских работников [4], а также внесения изменений и дополнений в законодательные акты в Республике Казахстан по вопросам здравоохранения. Определены размеры страховых выплат за вред, причиненный жизни и здоровью пациента в результате осуществления медицинской деятельности. Так, например, за вред, причиненный жизни и здоровью пациента в результате осуществления медицинской деятельности, повлекший установление инвалидности, составляет не менее: третьей группы, – пятисоткратного месячного расчетного показателя; второй группы, – шестисоткратного месячного расчетного показателя; первой группы, – восьмисоткратного месячного расчетного показателя; ребенка с инвалидностью, – пятисоткратного месячного расчетного показателя. За вред, причиненный жизни и здоровью пациента в результате осуществления медицинской деятельности, без установления инвалидности – в размере фактических расходов, связанных с заболеванием, но не более трехсоткратного месячного расчетного показателя [5].

Количество конфликтных ситуаций между медицинскими работниками и пациентами неуклонно растет с каждым годом, что можно проследить с помощью статистических данных одного из крупных многопрофильных медицинских учреждений г. Астаны. Анализ отчетности многопрофильного стационара показывает, что количество жалоб выросло на 12,2% за последние два года.

Цель работы – изучить и проанализировать основные причины возникновения конфликтов в медицинской организации между врачом и пациентом, рассмотреть их правовую природу и предложить правовые механизмы для их разрешения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования использовались нормативно-правовые акты Республики Казахстан, регулирующие деятельность медицинских организаций, включая Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения», а также приказы Министра здравоохранения РК («Об утверждении Правил страхования профессиональной ответственности медицинских работников» №58 от 24.07.2024 г. «Об утверждении правил определения случаев (событий) медицинского инцидента, их учета и анализа» № ҚР ДСМ-147/2020 от 22.10.2020 г).

В многопрофильной городской больнице г. Астаны было проведено поперечное исследование, в период с января по февраль 2025 г., с участием 148 респондентов. Использовался метод описательной статистики. Из них: 65 врачей многопрофильной больницы и 83 пациента. Исследованием предусмотрено заполнение участниками анкеты исследования. Анкеты состояли из 4 вопросов для врачей и 5 вопросов для пациентов. Для исследования использовались: сервис *mySurvio* для онлайн опроса, а также анкеты для ручного заполнения. Анкета была полностью анонимна и не содержала никакой идентифицирующей респондента информации. Поскольку это был полностью анонимный онлайн-опрос, не содержащий данных об участниках, этическое разрешение для данного исследования не запрашивалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди опрошенных врачей больницы 62,5% женского и 37,5% мужского пола. Стаж сотрудников составил: у 16% – до 1 года, у 37,2% – от 1 года до 5 лет, у 23,2% – от 5 до 10 лет, у 23,6% – свыше 10 лет. Таким образом, стаж наибольшего количества опрошенных составил от 1 года до 5 лет. Высокий уровень стресса, связанного с работой, отметили 53,2% опрошенных сотрудников.

При рассмотрении причин возникновения конфликтных ситуаций с пациентами, 36,1% опрошенных сотрудников отметили грубое и неэтичное поведение пациента к врачебному персоналу, 24% – несоблюдение внутреннего распорядка в больнице, 23,2% опрошенных отметили отсутствие понимания тактики лечения, претензии к качеству оказанного лечения, а также оказываемых процедур в процессе лечения, 10,3% – длительные временные задержки и ожидание приема/услуг, 6,4% – другие причины конфликтов.

По результатам проведенного исследования установлено, что чаще всего конфликтные ситуации, по мнению врачей, возникают из-за грубого и неэтичного поведения пациентов к сотрудникам больницы.

С развитием интернета и технологий, предоставляющего доступ к обширной информации по любым темам, включая здоровье, люди без медицинского образования получают возможность самостоятельно ставить себе диагнозы. С одной стороны, такая информированность пациентов способствует более продуктивному общению с врачом. Однако обилие недостоверных источников и фрагментарные сведения могут привести к формированию у пациента искаженного представления о заболевании, что зачастую противоречит профессиональному мнению врача. Это, в свою очередь, порождает проблему доверия и авторитета, вынуждая специалиста постоянно подтверждать свою квалификацию и обосновывать свои рекомендации.

Дополнительно, существует тенденция воспринимать медицинских работников как обслуживающий персонал. Термин «медицинская услуга» способствует искажению баланса в отношениях между врачом и пациентом.

Более того, при детальном рассмотрении этой проблемы выявляется искаженный подход к обработке жалоб и претензий пациентов на уровне руководства медицинского учреждения. В частности, конфликты зачастую стараются урегулировать незамедлительно, следуя принципу «здесь и сейчас». Это приводит к стремлению удовлетворить требования сложного пациента любой ценой, что в конечном итоге лишь усиливает восприятие медперсонала как обслуживающего персонала.

При рассмотрении конфликтных ситуаций глазами пациента был также проведен опрос пациентов.

В анкетировании приняли участие 83 пациента. Среди опрошенных пациентов 58,3% были женского пола, 33,1% – мужского и 8,6% не указали пол. Наибольшее количество опрошенных пациентов (38,6%) были в возрасте от 31 года до 45 лет, 31,2% – старше 60 лет, 28,2% – от 46 до 60 лет и 2% – от 18 до 30 лет.

В разрезе профилей в опросе приняли участие 57,4% пациентов хирургического профиля, 16,2% – терапевтического профиля, 26,4% пациентов не отметили свое отделение.

На конфликты с врачом во время нахождения в стационаре указали 19,3%. Причинами этих конфликтов были: качество оказываемой медицинской помощи, длительное ожидание помощи или услуг, отсутствие у пациента информации о своем состоянии и плане лечения, а также одной из причин конфликтов пациенты отметили, что условия и техническое оснащение больницы не соответствовали ожиданиям пациента.

Анализ данных, собранных в ходе анкетирования, позволил сделать вывод о том, что недостаточная информированность пациентов относительно их текущего состояния здоровья, методов диагностики и запланированного курса лечения нередко становится причиной возникновения конфликтных ситуаций. Неопределенность в вопросах собственного здоровья вы-

зывает тревогу и недоверие, что может провоцировать напряженные отношения между пациентом и медицинским персоналом.

Дополнительно, одной из существенных причин недовольства пациентов является длительное ожидание в приемном отделении. Длительное нахождение на данном этапе госпитализации воспринимается как дискомфорт и порождает ощущение пренебрежения их проблемами. В результате это может приводить к раздражению, снижению уровня доверия к медицинскому учреждению и, как следствие, к возникновению конфликтных ситуаций, требующих вмешательства со стороны администрации.

ОБСУЖДЕНИЕ

С внедрением нового приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан «Об утверждении Правил страхования профессиональной ответственности медицинских работников» №58 от 24.07.2024 г. на субъекты здравоохранения возлагаются дополнительные финансовые расходы. И как следствие, усиливается ответственность врачей за выполнение своих профессиональных обязанностей. Ведь в случае доказанного факта причинения вреда жизни и здоровью пациента в результате осуществления медицинской деятельности определены размеры страховых выплат пациенту [5].

Итоги проведенного исследования показали, что действующую систему взаимоотношений между врачом и пациентом можно охарактеризовать как конфликтную. В свою очередь обостренная ситуация с пациентом, может привести к судебным искам, а также желанию пациента получить финансовую компенсацию от медицинского учреждения.

Очевидно, что в условиях современной реальности, медицинской организации крайне важно обеспечивать свою правовую защищенность. Одним из ключевых инструментов в этом процессе является информированное согласие пациента на обследование и лечение. Где необходимо подробно описывать возможные риски и осложнения, чтобы пациент был полностью осведомлен о потенциальных последствиях медицинского вмешательства. Это не только снижает вероятность юридических споров, но и повышает уровень доверия между врачом и пациентом.

Кроме того, овладение навыками управления конфликтами имеет решающее значение для поддержания качества обслуживания пациентов, повышения морального состояния персонала и безопасности пациентов [6, 7]. Компетентия медицинского персонала в области эффективного применения переговорных практик и аналитический подход к ситуации конфликта способствует устранению распространенных причин возникновения конфликта с пациентом [8].

В случаях возникновения конфликта также важна психологическая готовность врача управлять конфликтом. Он является лидером в отношениях с больным, при разрешении конфликта инициативу следует брать на себя [9, 10].

Выделяют объективные и субъективные факторы конфликта. В числе объективных особое внимание уде-

ляется несовершенству нормативной базы в области здравоохранения, низкому качеству образования отдельных медицинских работников, расширению спектра платных услуг, деструктивному влиянию средств массовой информации, усиливающих конфликтное противостояние [11].

Субъективные факторы конфликта непосредственно связаны со спецификой профессии врача и особенностями ее реализации в последние годы: деформацией профессионального сознания врачей, низкой мотивацией труда, усугубляющейся дисбалансом системы управления кадровым потенциалом отрасли, ослаблением контроля со стороны руководителей медицинских учреждений, с неразвитостью доказательной медицины в последние годы, вызывающими резонанс в обществе [12, 13].

Во всех случаях взаимодействия врача и больного существенную роль играет деонтология – учение о нравственных основах поведения, в т.ч. и в условиях диагностического и лечебного взаимодействия [14, 15]. Большое значение приобретает профессионализм врача на уровне его коммуникативной компетентности, которая является базовой при разрешении конфликтов и напрямую связана с анализом психологического состояния больного как личности. Врачу важно сохранять заинтересованное отношение к больному, эмпатию, стремление помочь ему, сотрудничать с ним. Это одновременно защищает его от профессиональной деформации, формализма, индифферентности и обеспечивает его эмоциональную стабильность, уравновешенность. Навыки коммуникативного взаимодействия с больным повышают профессиональную гибкость [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной задачей данной статьи было изучение и проведение всестороннего анализа ключевых факторов, способствующих возникновению конфликтов между врачом и пациентом в условиях медицинской организации. Особое внимание было уделено правовой оценке природы этих конфликтов, а также обоснованию возможных правовых механизмов их эффективного разрешения.

Большинство принявших участие в опросе врачей (53,2%) сталкиваются с высоким уровнем стресса на рабочем месте. В результате проведенного анализа выявлены ключевые причины возникновения конфликтных ситуаций между пациентами и медицинским персоналом. Так, согласно опросу, наибольшую долю среди указанных факторов занимает грубое и неэтичное поведение пациентов по отношению к врачам – на это указали 36,1% респондентов. Существенным источником напряженности также выступает несоблюдение пациентами внутреннего распорядка медицинской организации (24%) и недостаточное понимание ими тактики лечения и проводимых процедур (23,2%). Кроме того, 10,3% опрошенных отметили, что конфликты зачастую провоцируются длительным ожиданием приема или предоставления медицинских услуг, в то время как 6,4% указали на иные причины.

Таким образом, основными факторами конфликтогенеза выступают дефицит информированности, нарушение норм поведения со стороны пациентов и организационные трудности в системе оказания медицинской помощи. Эти результаты подчеркивают необходимость не только правового урегулирования возникающих ситуаций, но и внедрения механизмов профилактики конфликтов – через повышение уровня информирования пациентов, развитие коммуникативных навыков у персонала и оптимизацию внутренних процессов в медицинских учреждениях.

Проведенное исследование, основанное на анкетировании пациентов, также позволило выявить основные причины возникновения конфликтных ситуаций в городской многопрофильной больнице г. Астаны с позиции пациентов. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что ключевым фактором, способствующим формированию напряженности в отношениях между пациентами и врачебным персоналом, является недостаточная информированность пациентов о своем состоянии здоровья, методах диагностики и лечебной тактике. Отсутствие четкого понимания со стороны пациентов относительно проводимых и планируемых медицинских мероприятий вызывает тревожность, что, в свою очередь, способствует росту недоверия и увеличению вероятности конфликтных ситуаций.

Кроме того, значимым фактором, провоцирующим недовольство пациентов, является длительное ожидание медицинской помощи, особенно на этапе поступления в стационар. Длительное пребывание в приемном отделении воспринимается пациентами как дискомфортная ситуация, усугубляющая их тревожное состояние и создающая ощущение пренебрежительного отношения к их проблемам. Это, в свою очередь, может становиться катализатором конфликтных ситуаций, требующих последующего разрешения со стороны администрации медицинского учреждения.

Дополнительно было выявлено, что пациенты связывают свое недовольство с качеством оказанной медицинской помощи, а также с несоответствием условий пребывания их ожиданиям. Это подчеркивает необходимость не только оптимизации процессов информирования пациентов, но и совершенствования организационных аспектов работы стационара, направленных на сокращение времени ожидания, улучшение качества медицинских услуг и повышение уровня комфорта.

Таким образом, результаты исследования указывают на важность комплексного подхода к управлению конфликтами в медицинском учреждении. Внедрение эффективных коммуникационных стратегий, обеспечение прозрачности лечебного процесса, а также совершенствование логистики работы приемного отделения могут способствовать снижению уровня конфликтности, повышению удовлетворенности пациентов и укреплению доверия к медицинской организации.

В условиях современной медицинской практики обеспечение правовой защищенности медицинской организации является приоритетной задачей. Одним из ключевых инструментов в этом процессе выступает информированное согласие пациента на обследование и

лечение. Полноценное разъяснение пациенту возможных рисков и осложнений медицинского вмешательства не только снижает вероятность возникновения юридических споров, но и способствует формированию прозрачных и доверительных отношений между врачом и пациентом. Открытая коммуникация в данном аспекте играет важную роль в укреплении ответственности сторон и повышении уровня осознанности пациента относительно принимаемых решений.

Помимо правового аспекта, значительное влияние на снижение уровня конфликтности в медицинском учреждении оказывает овладение персоналом навыками управления конфликтами. Способность медицинских работников эффективно применять переговорные практики, анализировать и предотвращать потенциальные конфликтные ситуации способствует повышению качества обслуживания пациентов и созданию благоприятной рабочей атмосферы. Формирование конструктивного диалога между персоналом и пациентами позволяет минимизировать факторы, провоцирующие конфликты, что, в свою очередь, оказывает положительное влияние на моральное состояние сотрудников и общий уровень безопасности пациентов.

Комплексный подход, включающий правовую осведомленность пациентов, совершенствование коммуникативных навыков медицинского персонала и применение аналитических методов в управлении конфликтами, является неотъемлемым элементом эффективного функционирования современной медицинской организации. Внедрение этих механизмов способствует снижению рисков, укреплению доверия пациентов и созданию устойчивой системы качественного медицинского обслуживания.

Вклад авторов:

Единоличное авторство.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А.А., Лепилкина Т.А., Рупчев Г.Е., Морозова М.А. *Трудный пациент. Описание, диагностика, рекомендации*. М.; 2018: 96-113.
2. *Статистические отчеты о зарегистрированных уголовных правонарушениях и результатах деятельности органов уголовного преследования за 12 месяцев 2021 года*. <https://www.gov.kz/memleket/entities/pravstat>
3. *Статистические отчеты о зарегистрированных уголовных правонарушениях и результатах деятельности органов уголовного преследования за 12 месяцев 2023 года*. <https://www.gov.kz/memleket/entities/pravstat>
4. *Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 24 июля 2024 года №58 «Об утверждении Правил страхования профессиональной ответственности медицинских работников»*. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2400034803>

5. Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК «О здоровье народа и системе здравоохранения», статья 270-4. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360>
6. Stanford F.C. The importance of diversity and inclusion in the healthcare workforce. *J. Natl. Med. Assoc.* 2020; 112: 247-249.
7. Гришина Н.В. *Психология конфликта*. СПб; 2008: 312.
8. Семина Т.В. Социальный конфликт «врач-пациент» в современном российском обществе: объективные причины и субъективные факторы. *Вестник Московского университета. Сер. Социология и политология. Наука о здоровье*. 2016; 1 (22): 84-106. <https://doi.org/10.24290/1029-3736-2016-22-1>
9. Петровская Л.А. *Компетентность в общении*. М.; 1989: 214-218.
10. Хрущ И.А., Березовская Н.А., Алько Т.А. *Конструктивное преодоление конфликтов*. Минск; 2013: 280.
11. Waring J., Allen D., Braithwaite J., Sandall J. Healthcare quality and safety: a review of policy, practice and research. *Sociol. Health Illn.* 2016; 38: 198-215.
12. Jordan P.J., Troth A.C. Managing emotions during team problem solving: emotional intelligence and conflict resolution. *Hum. Perform.* 2004; 17: 195-218.
13. Shale S. Managing the conflict between individual needs and group interests – ethical leadership in health care organizations. *Keio. J. Med.* 2008; 57: 37-44.
14. Stanford F.C. The importance of diversity and inclusion in the healthcare workforce. *J. Natl. Med. Assoc.* 2020; 112: 247-249.
15. Beheshtifar M., Zare E. Interpersonal conflict: A substantial factor to organizational failure. *Int. J. Acad. Res. Business Social Sci.* 2013; 3: 400.
16. Zucker D. Tools for productively managing conflict. *J. Investig. Med.* 2012; 60: 776-778.
3. *Statisticheskie otchety o zaregistrirrovannyh ugovnyh pravonarushenijah i rezul'tatah dejatel'nosti organov ugovnogo presledovaniya za 12 mesjacev 2023 goda*. <https://www.gov.kz/memleket/entities/pravstat>
4. *Prikaz Ministra zdravooxranenija Respubliki Kazahstan ot 24 ijulja 2024 goda №58 «Ob utverzhenii Pravil strahovaniya professional'noj otvetstvennosti medicinskih rabotnikov»*. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2400034803>
5. *Kodeks Respubliki Kazahstan ot 7 ijulja 2020 goda № 360-VI ZRK «O zdorov'e naroda i sisteme zdravooxranenija», stat'ja 270-4*. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360>
6. Stanford F.C. The importance of diversity and inclusion in the healthcare workforce. *J. Natl. Med. Assoc.* 2020; 112: 247-249.
7. Grishina N.V. *Psihologija konflikta*. SPb; 2008: 312.
8. Semina T.V. Social'nyj konflikt «vrach-pacient» v sovremenom rossijskom obshhestve: ob`ektivnye prichiny i sub`ektivnye faktory. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Ser. Sociologija i politologija. Nauka o zdorov'e*. 2016; 1 (22): 84-106. <https://doi.org/10.24290/1029-3736-2016-22-1>
9. Petrovskaja L.A. *Kompetentnost' v obshhenii*. M.; 1989: 214-218.
10. Hrushh I.A., Berezovskaja N.A., Al'ko T.A. *Konstruktivnoe preodolenie konfliktov*. Минск; 2013: 280.
11. Waring J., Allen D., Braithwaite J., Sandall J. Healthcare quality and safety: a review of policy, practice and research. *Sociol. Health Illn.* 2016; 38: 198-215.
12. Jordan P.J., Troth A.C. Managing emotions during team problem solving: emotional intelligence and conflict resolution. *Hum. Perform.* 2004; 17: 195-218.
13. Shale S. Managing the conflict between individual needs and group interests – ethical leadership in health care organizations. *Keio. J. Med.* 2008; 57: 37-44.
14. Stanford F.C. The importance of diversity and inclusion in the healthcare workforce. *J. Natl. Med. Assoc.* 2020; 112: 247-249.
15. Beheshtifar M., Zare E. Interpersonal conflict: A substantial factor to organizational failure. *Int. J. Acad. Res. Business Social Sci.* 2013; 3: 400.
16. Zucker D. Tools for productively managing conflict. *J. Investig. Med.* 2012; 60: 776-778.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Alekseev A.A., Lepilkina T.A., Rupchev G.E., Morozova M.A. *Trudnyj pacient. Opisanie, diagnostika, rekomendacii*. M.; 2018: 96-113.
2. *Statisticheskie otchety o zaregistrirrovannyh ugovnyh pravonarushenijah i rezul'tatah dejatel'nosti organov ugovnogo presledovaniya za 12 mesjacev 2021 goda*. <https://www.gov.kz/memleket/entities/pravstat>

15. Beheshtifar M., Zare E. Interpersonal conflict: A substantial factor to organizational failure. *Int. J. Acad. Res. Business Social Sci.* 2013; 3: 400.
16. Zucker D. Tools for productively managing conflict. *J. Investig. Med.* 2012; 60: 776-778.

Поступила 15.04.2025
Направлена на доработку 18.05.2025
Принята 11.06.2025
Опубликована online 30.09.2025

M. S. Shakhantayeva^{1*}

CONFLICT SITUATIONS IN MEDICAL ORGANIZATIONS: LEGAL ASPECTS OF EMERGING DISPUTES

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

***Madina Serkanovna Shakhantayeva** – Kazakhstan Medical University «KSPH»; 050060, Republic of Kazakhstan, Almaty c., Utepova str., 19a; e-mail: madina_190396@mail.ru

Aim. To identify and analyze the main causes of conflicts in medical organizations between doctors and patients, explore their legal nature, and propose legal mechanisms for resolution.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted from January to February 2025 involving 148 respondents: 65 physicians from a multidisciplinary hospital and 83 patients. Participants completed a structured questionnaire.

Results and discussion. The study revealed key factors contributing to conflict situations in the medical field. According to the survey of doctors, 53.2% reported experiencing high levels of occupational stress. The main causes of conflict, from the medical staff's perspective, were rude and unethical patient behavior, misunderstanding of treatment approaches, and dissatisfaction with the quality of care.

Patients, in turn, pointed to insufficient information about their condition, long waiting times, and unsatisfactory hospital conditions. The findings indicate that poor communication between doctors and patients is a central factor, often leading to mistrust and anxiety among patients.

Conclusions. The study highlights the need to improve patient information, strengthen trust and the professional status of physicians, and implement thoughtful conflict resolution strategies in healthcare.

Key words: conflicts; patient; healthcare; conflict situations; complaints

М. С. Шахантаева^{1*}

МЕДИЦИНАЛЫҚ ҰЙЫМДАРДАҒЫ ҚАҚТЫҒЫСТАР: ТУЫНДАЙТЫН ЖАНЖАЛДАРДЫҢ ҚҰҚЫҚТЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

¹«Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстандық медицина университеті» ЖШС (050060, Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы, Утепова к-сі, 19а; e-mail: ksph@ksph.kz)

***Мадина Серкановна Шахантаева** – «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстандық медицина университеті» ЖШС; 050060, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Утепова к-сі, 19а; e-mail: madina_190396@mail.ru

Зерттеу мақсаты. Медициналық ұйымдардағы дәрігер мен пациент арасындағы қақтығыстардың негізгі себептерін анықтап, олардың құқықтық табиғатын зерттеу және шешу жолдарын ұсыну.

Материалдар және әдістер. 2025 жылғы қаңтар-ақпан айларында 148 респонденттің (65 дәрігер, 83 пациент) қатысуымен көлденең зерттеу жүргізілді. Қатысушылар сауалнама толтырды.

Нәтижелер және талқылау. Зерттеу барысында медицина саласындағы қақтығыстарға әкелетін негізгі факторлар анықталды. Дәрігерлердің 53,2%-ы кәсіби күйзеліс деңгейінің жоғары екенін айтты. Олардың пікірінше, басты себептер – пациенттердің дөрекі және әдепсіз мінез-құлқы, емдеу тактикасын түсінбеу және медициналық көмектің сапасына қанағаттанбау.

Пациенттер өз кезегінде ақпараттың жеткіліксіздігін, ұзақ күту уақытын және аурухана жағдайының нашарлығын атап өтті. Қақтығыстардың басты себебі – дәрігер мен пациент арасындағы коммуникацияның жеткіліксіздігі екені анықталды.

Қорытынды. Зерттеу нәтижелері пациенттерді ақпараттандыру сапасын арттыру, дәрігерлердің кәсіби мәртебесін нығайту және денсаулық сақтау саласында тиімді қақтығыстарды реттеу стратегияларын енгізу қажеттігін көрсетеді.

Кілт сөздер: қақтығыстар; пациент; денсаулық сақтау; жанжал жағдайлары; шағымдар

M. Bekbosynova¹, S. Jetybayeva¹, A. Sailybaeva¹, A. Taukelova¹, Zh. Aldanysh¹, A. Kushugulova¹

A CASE OF ORTHOTOPIC BICAVAL HEART TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY

¹University Medical Center Corporate Fund (010000, Republic of Kazakhstan Astana c., Turan ave., 38; e-mail: cardiacsurgeryres@gmail.com)

***Zhumazhan Aldanysh** – University Medical Center Corporate Fund (010000, Republic of Kazakhstan Astana c., Turan ave., 38; e-mail: zhumazhan_alday@mail.ru)

This paper presents a clinical case of orthotopic bicaval heart transplantation in a patient with end-stage chronic heart failure that developed against the background of peripartum cardiomyopathy. The disease manifested itself in the second trimester of pregnancy, complicated by severe preeclampsia and progressive heart failure. In the absence of an available donor organ, the patient was implanted with a left ventricular assist device HeartMate 3 as a «bridge to transplantation». Four years after left ventricular assist device implantation, when a donor appeared, orthotopic heart transplantation was successfully performed. The case demonstrates the effectiveness of a multidisciplinary approach in conditions of a limited donor resource and emphasizes the need for early diagnosis, systemic prevention and development of transplantation services to improve outcomes in patients with peripartum cardiomyopathy.

Key words: transplantation; peripartum cardiomyopathy; chronic heart failure; left ventricular assist device

INTRODUCTION

Chronic heart failure (CHF) is a serious problem in modern cardiology, being one of the leading causes of disability and death among patients with heart disease. One of the most effective treatments for late stages of CHF is orthotopic heart transplantation (OHT). This treatment method improves the quality of life and prognosis of patients with end-stage heart failure, but requires solving a number of complex medical, organizational and ethical problems.

In recent years, orthotopic heart transplantation has become increasingly important in our country. The shortage of donor organs, complex transplantation processes and the need to comply with strict medical and legal standards create additional difficulties for the development of the transplant program in the country.

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a secondary cardiomyopathy, usually with a decrease in LVEF $\leq 45\%$ and manifested towards the end of pregnancy (third trimester) or in the first months after childbirth without any other identifiable cause [1].

The pathogenesis of this cardiomyopathy is associated with increased oxidative stress, prolactin cleavage into the angiostatic 16 kDa N-terminal fragment of prolactin (16 kDa Prl), and impaired VEGF signaling due to upregulation of sFlt-1. The 16 kDa fragment of prolactin causes significant endothelial injury and myocardial dysfunction. Similarly, sFlt-1 further damages the vasculature, supporting the idea that angiogenic imbalance and endothelial injury may play a role in the development of PPCM [2].

A nationwide retrospective study of peripartum cardiomyopathy in Japan in 2007 – 2008 reported that elevated sFlt-1 was associated with the development of preeclampsia and PPCM(3). According to this study, the incidence

of PPCM in Japan was 1 case per 20,000 deliveries (102 cases in absolute numbers), and the mean age of patients was 32.7 years. The mean values of laboratory and instrumental studies were as follows: Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) – $31.6 \pm 12.0\%$, the mean level of brain natriuretic peptide (BNP) in serum was $1,258 \pm 1,028$ pg/mL. Only 4 patients had BNP levels below 100 pg/mL. The mortality rate was 4%. Most notably, 2% of patients had severe LV dysfunction requiring mechanical support (Left Ventricular Assist Device (LVAD)).

Although the causes of preeclampsia, defined as new hypertension (diastolic blood pressure >90 mmHg) and significant proteinuria (>300 mg per 24 hours) after 20 weeks of gestation, remain largely unknown, the leading hypothesis strongly suggests a disruption of placental function early in pregnancy, possibly due to a failed interaction between two genetically distinct organisms.

This paper considers not only the medical aspects of this case, but also the problem of donation, which forces the country to resort to expensive treatments to save the patient's life.

Aim – to reveal the problems of treating end-stage chronic heart failure by heart transplantation. Description of a clinical case of treating end-stage chronic heart failure by implantation of the LVAD Heart Mate 3 mechanical left ventricular assist device as a «bridge to therapy» and heart transplantation as the final primary surgical treatment.

Description of the clinical case:

This case report presents a clinical case of a patient who underwent orthotopic heart transplantation as a treatment for terminal stage chronic heart failure. The phenotype of this case of CHF is PPCM. According to statistics,

a total of 101 heart transplants have been performed in Kazakhstan, including 3 patients with peripartum cardiomyopathy.

Patient L., a woman, born in 1980, was first hospitalized at 20 weeks of her third pregnancy in a district hospital with a diagnosis of «Gestational arterial hypertension» and was discharged with improvement and recommendations. In February 2016, the patient was diagnosed with severe preeclampsia (blood pressure – 170/110 mm Hg, urine protein – 7.5 g/l) and from the same period, symptoms and signs of CHF appeared.

In the same year, he was hospitalized on a planned basis at the JSC «National Scientific Cardiac Surgery Center» (hereinafter JSC «NSCC»), during hospitalization, laboratory and instrumental studies were carried out. According to echocardiography data: end-diastolic volume (EDV) – 289 ml, end-systolic volume (ESV) – 241 ml, LVEF – 17%, Tissue Doppler Imaging, medial mitral annular systolic velocity (TDI S'med) – 3.8 cm/s, lateral mitral annular systolic velocity (S'lat) – 4.2 cm/s, severe mitral valve insufficiency (MR+++), right heart catheterization of pulmonary artery (PA) – 26/17-20 mm Hg, pulmonary vascular resistance (PVR) – 2.21 Wood Units, cardiac output (CO) (according to Fick) – 2.87 l/min, cardiac index (CI) (according to Fick) – 1.59 l/min/m², also coronary angiography was performed to exclude ischemic genesis of the disease: vessels are intact. Considering the positive dynamics against the background of drug therapy, a decrease in heart failure symptoms, an increase in tolerance to physical activity, it was recommended to continue optimal drug therapy for CHF, as well as disaggregant and gastroprotective therapy.

In March 2017, she had an outpatient consultation with a cardiologist at JSC «NNCC», during echocardiography: LVEF – 24%, EDV – 236 ml, right posterior descending artery – 40 mm Hg. Surgical treatment of CHF was recommended, which the patient refused. In 2018, the patient was hospitalized with decompensated CHF in JSC «NNCC», taking into account CHF functional class III according to New York Heart Association (Functional Classification, INTERMACS 3, heart condition (left ventricular end-diastolic volume – 224 ml, EF 22%), progression of heart failure, despite the background of maximum optimal drug therapy, the impossibility of transplantation of a donor heart (lack of a donor) at that time, as the «bridge to transplantation» therapy by the decision of the council, implantation of the left ventricular mechanical support device LVAD was recommended.

In the same year (June 29, 2018), the LVAD Heart Mate 3 left ventricular support device was implanted under artificial circulation. The early postoperative period was complicated by renal failure (creatinine – 2.29 mg/dl, urea – 51.1 mg/dl, SCF according to CKD-EPI: 43.3 ml/min/1.73 m², CKD stage 3B). Against the background of the therapy, renal function was restored. Otherwise, the postoperative period was uneventful. She was discharged with improvement and recommendations (optimal drug therapy for CHF, anticoagulant, disaggregant and gastroprotective therapy). Subsequently, the patient was observed in this center, was hospitalized several times on a planned basis for catheterization of the right heart.

Four years after LVAD implantation, the patient was admitted to the cardiology department with an infection at the LVAD cable exit site: *Serratia marcescens* 10x5 colony forming units were found in the cable discharge, etiologic antibacterial therapy was performed. Heart systolic function indices improved: CO (according to Fick) – 3.94 l/min, CI (according to Fick) – 2.18 l/min/m². The patient was put on the waiting list for donor heart transplantation.

In 2024 (17.07./2024), due to the presence of a donor heart, resternotomy was performed, LVAD Heart Mate 3 was explanted, orthotopic bicaval heart transplantation was performed under artificial circulation, hypothermia. Drive line was explanted. During hospitalization, a full range of therapeutic measures was carried out (standard cardiotoxic, immunosuppressive, antibacterial, symptomatic, rehabilitation).

The patient's well-being improved dynamically. According to the protocol for managing patients with heart transplantation, an endomyocardial biopsy was performed: morphological picture of acute cellular rejection of the graft: pathologic Antibody-Mediated Rejection stage 2 (2013 International Society for Heart and Lung Transplantation, Antibody-Mediated Rejection, both histological and immunopathological data are present; deposition of immune complexes IgG, fibrinogen, kappa and lambda +, rejection of IgA and IgM +) 1R (2004) – low grade. Immunosuppressive therapy was enhanced. In August 2024 (07.08.2024) the patient was discharged with recommendations in a satisfactory condition.

At the moment, the patient is undergoing outpatient monitoring and rehabilitation measures.

Main disease: Peripartum cardiomyopathy. Implantation of the LVAD Heart Mate 3 left ventricular assist device under artificial circulation on June 29, 2018. Condition after resternotomy, explantation of LVAD Heart Mate 3, orthotopic bicaval heart transplantation under artificial circulation, hypothermia on July 17, 2024. Drive line explantation on July 17, 2024. Complication of the main disease: CHF with preserved EF, stage B (ANA/ACC), FC II (NYHA).

Outcome: Currently, the patient is being observed on an outpatient basis at the UMC Heart Center and at her place of residence. A clinical effect has been achieved in the form of an improvement in the patient's condition, quality of life, heart function (LVEF – 56%, EDV – 72 ml), and an increase in tolerance to physical activity (6-minute walk test – 390 m).

The patient's written informed consent for the dissemination of her medical information was obtained.

DISCUSSION

According to the clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan and the European Society of Cardiology from 2019, peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a form of DCM, which is characterized by the development of signs of heart failure during the last month of pregnancy or the first 5 months after childbirth, in the absence of any other causes of heart failure.

Also, according to a retrospective study conducted in South Korea between January 1, 2010 and December 31, 2012, it was concluded that patients with PPCM

were older, they were more likely to have preeclampsia and gestational diabetes, they were more often primiparous and had multiple pregnancies. In addition, these patients more often had cesarean sections, pregnancy-related complications, and had higher in-hospital mortality.

Like all cardiomyopathies, the severity of PPCM is determined by NYHA functional classes. Based on complaints, clinical, anamnestic, laboratory and instrumental data, a diagnosis of peripartum cardiomyopathy was established, as indicated by the manifestation and progression of the disease during the 2nd trimester of pregnancy. Due to the ineffectiveness of optimal drug therapy, as well as the lack of a donor heart, the patient was implanted with a left ventricular support device LVAD Heart Mate 3 as a «bridge to transplantation», which is a common practice in Kazakhstan given the underdevelopment of this type of treatment. Subsequently, with the presence of a posthumous donor, the patient underwent orthotopic bicaval heart transplantation. At the moment, heart transplantation remains the gold standard for the treatment of progressive CHF, which significantly improves the quality of life and functional status of the patient.

One-year survival after HT is ~90%, and the median survival is 12.5 years according to the European Society of Cardiology.

CONCLUSIONS

The clinical case clearly illustrates the complexity of managing patients with peripartum cardiomyopathy complicated by terminal chronic heart failure. Despite modern drug therapy and temporary improvement in the condition with the use of a left ventricular mechanical support device, the patient required orthotopic heart transplantation. The positive results obtained confirm the relevance of transplantation as a method of choice for progressive CHF, and also demonstrate the capabilities of modern cardiac surgery and a multidisciplinary approach in the context of a limited donor resource.

This case emphasizes the need for a systemic approach to the prevention of cardiovascular diseases in women of childbearing age, including risk factor control and competent pregnancy planning. Early diagnosis, comprehensive monitoring and individualized therapy of such patients can significantly reduce the risk of severe complications, improve the prognosis and increase the quality of life. In addition, the development of transplantation programs and increasing the availability of donor organs remain the most important areas for improving cardiac care in Kazakhstan.

Authors' contribution:

A. Kushugulova, M. Bekbossynova, A. Sailybaeva – concept and design.

S. Jetybayeva – data collection and preparation.

Zh. Aldanush, A. Taukelova – statistical analysis, writing.

A. Sailybaeva – editing.

Conflict of interest:

There are no among all authors.

Acknowledgments:

None.

Fundings:

This study was funded by the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (IRN BR21882152). Sponsors played no role in the design of the study, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

REFERENCES

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (36): 3599-3726.
2. Patten I.S., Rana S., Shahul S. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *J. Vasc. Res.* 2019; 56 (1): 11-15.
3. Kamiya C.A., Kitakaze M., Ishibashi-Ueda H. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy. *Circ. J.* 2011; 75 (8): 1975-1981.
4. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. *Clinical protocol for heart transplantation*. [Cited 2025 May 15]. Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/трансплантация-сердца-2017/15630>
5. Lee S., Cho G.J., Park G.U. Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy in South Korea. *Circ. Heart Fail.* 2018; 11: 4.

TRANSLITERATION

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (36): 3599-3726.
2. Patten I.S., Rana S., Shahul S. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *J. Vasc. Res.* 2019; 56 (1): 11-15.
3. Kamiya C.A., Kitakaze M., Ishibashi-Ueda H. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy. *Circ. J.* 2011; 75 (8): 1975-1981.
4. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. *Clinical protocol for heart transplantation*. [Cited 2025 May 15]. Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/трансплантация-сердца-2017/15630>
5. Lee S., Cho G.J., Park G.U. Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy in South Korea. *Circ. Heart Fail.* 2018; 11: 4.

Received 23.10.2024

Sent for revision 12.11.2024

Accepted 12.03.2025

Published online 30.09.2025

М. С. Бекбосынова¹, С. К. Джетыбаева¹, А. И. Сайлыбаева¹, А. Т. Таукелова¹, Ж. Ж. Алданыш¹, А. Р. Кушугулова¹

СЛУЧАЙ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ БИКАВАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТКИ С ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

¹Корпоративный фонд «University Medical Center» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр-т Туран, 38; e-mail: cardiacsurgeryres@gmail.com)

***Жумажан Алданыш** – Корпоративный фонд «University Medical Center» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр-т Туран, 38; e-mail: zhumazhan_aldany@mail.ru)

Представлен клинический случай ортотопической бикавальной трансплантации сердца у пациентки с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности, развившейся на фоне перипартальной кардиомиопатии. Заболевание манифестировало во втором триместре беременности, осложнилось тяжелой формой презклампсии и прогрессирующей сердечной недостаточностью. На фоне отсутствия доступного донорского органа пациентке было имплантировано устройство механической поддержки левого желудочка HeartMate 3 в качестве «моста к трансплантации». Через четыре года после имплантации устройства механической поддержки левого желудочка, при появлении донора, успешно проведена ортотопическая трансплантация сердца. Случай демонстрирует эффективность мультидисциплинарного подхода в условиях ограниченного донорского ресурса и подчеркивает необходимость ранней диагностики, системной профилактики и развития трансплантационной службы для улучшения исходов у пациенток с перипартальной кардиомиопатией.

Ключевые слова: трансплантация; перипартальная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность; устройство механической поддержки левого желудочка

М. С. Бекбосынова¹, С. К. Джетыбаева¹, А. И. Сайлыбаева¹, А. Т. Таукелова¹, Ж. Ж. Алданыш¹, А. Р. Кушугулова¹

ПЕРИАНАТАЛЬДЫ КАРДИОМИОПАТИЯСЫ БАР НАУҚАСҚА ОРТОТОПИЯЛЫҚ БИКАВАЛЬДЫ ЖҮРЕКТІ ТРАНСПЛАНТАЦИЯЛАУ ЖАҒДАЙЫ

¹«University Medical Center» Корпоративтік қоры (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Тұран д., 38; e-mail: cardiacsurgeryres@gmail.com)

***Жумажан Алданыш** – «University Medical Center» Корпоративтік қоры (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Тұран д., 38; e-mail: zhumazhan_aldany@mail.ru)

Бұл мақалада перинатальды кардиомиопатия (PPCM) фонында дамыған созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің соңғы сатысы бар науқаста ортотопиялық бикавальды жүректі трансплантациялаудың клиникалық жағдайы ұсынылған. Ауру жүктіліктің екінші триместрінде көрінді және презклампсияның ауыр түрімен және үдемелі жүрек жеткіліксіздігімен асқынды. Қолжетімді донор органы болмаған кезде науқасқа «трансплантацияға көпір» ретінде HeartMate 3 сол жақ қарыншаға көмекші құрылғы (LVAD) имплантацияланды. LVAD имплантациясынан кейін төрт жыл өткен соң, донор қолжетімді болған кезде ортотопиялық жүрек трансплантаты сәтті орындалды. Бұл жағдай шектеулі донорлық ресурстар контекстіндегі мультидисциплинарлық тәсілдің тиімділігін көрсетеді және PPCM бар науқастарда нәтижелерді жақсарту үшін ерте диагностикалау, жүйелі алдын алу және трансплантация қызметтерін дамыту қажеттілігін көрсетеді.

Кілт сөздер: трансплантация; перинатальды кардиомиопатия; созылмалы жүрек жеткіліксіздігі; сол жақ қарыншаға көмекші құрылғы

Г. П. Аринова^{1*}, Д. Е. Токсамбаева², С. П. Аринова¹, К. В. Жансейтова², У. Т. Смагулова¹

СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРЕБЫВАНИЯ МАГНИТНОГО ИНОРОДНОГО ТЕЛА В ГЛАЗУ

¹Кафедра хирургических болезней НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Коммунальное государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Многопрофильная больница им. проф. Х. Ж. Макажанова» управления здравоохранения Карагандинской области (100000, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Муканова, ст. 5/3; e-mail: mbmak@maqajanov.kz)

***Гульнара Пасевноевна Аринова** – Кафедра хирургических болезней НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: Arinovag@qmu.kz)

Проникающие ранения глазного яблока с внедрением инородных тел – наиболее тяжелый вид повреждения органа зрения. В связи с длительным пребыванием химически активных инородных тел в глазу возможно развитие сидероза и халькоза, профилактикой которых является раннее хирургическое вмешательство. На степень выраженности патологического процесса, естественно, должны влиять размеры внутриглазного инородного тела, его локализация и сроки пребывания в глазу.

В статье представлен клинический случай удаления магнитного инородного тела, которое находилось в передней камере глаза в течение 16 лет без проявления воспалительной реакции в тканях.

В клиническом случае минимальные явления сидероза имели место со стороны корня радужки в месте залегания внутриглазного инородного тела на 6 часах, что можно объяснить ареактивностью течения в результате локализации в углу передней камеры, где, по-видимому, обменные процессы протекают активнее, и инкапсулированием инородного тела, создавшего барьер для дальнейшего поступления токсических продуктов во внутриглазные структуры. Но сам факт наличия магнитного внутриглазного инородного тела не является физиологичным для органа зрения и операция удаления инородного тела независимо от срока, прошедшего после ранения является правильным решением.

Наличие внутриглазного магнитного инородного тела является показанием к его удалению, несмотря на сроки давности травмы и ареактивное течение процесса.

Ключевые слова: проникающее ранение глазного яблока; внутриглазное инородное тело; передняя камера глаза; удаление

ВВЕДЕНИЕ

Проникающие ранения глазного яблока с внедрением инородных тел – наиболее тяжелый вид повреждения органа зрения. В связи с длительным пребыванием химически активных инородных тел в глазу возможно развитие сидероза и халькоза, профилактикой которых является раннее хирургическое вмешательство. На степень выраженности патологического процесса, естественно, должны влиять размеры внутриглазного инородного тела, его локализация и сроки пребывания в глазу.

По данным ряда авторов при нахождении магнитного инородного тела в глазу более 3 лет развивались явления сидероза [2, 7]. Однако отсутствие клинических проявлений металлоза глаза при длительном пребывании осколка в глазу (более 10 лет), позволяют предположить другие причины возникновения данного осложнения [1, 4, 5, 6, 8].

Проведены исследования зависимости степени выраженности сидероза от величины инородного тела и его локализации. Так, не было обнаружено зависимости степени выраженности патологического процесса от величины инородного тела. Но было выявлено, что

при нахождении инородного тела в передней камере сидероз развивался почти у всех больных. Явления сидероза наблюдались в переднем отделе глазного яблока в более ранние сроки после травмы при расположении осколка в передней камере, хрусталике или ресничном теле, чем при локализации его в оболочках заднего отдела глаза [1, 3, 7, 8].

Несмотря на общепринятое положение раннего извлечения магнитного инородного тела из глаза, имеют место случаи несвоевременного удаления внутриглазного инородного тела, причинами которых могут быть: 1) ранее произведенная безуспешная попытка извлечь осколок; 2) больные находились под наблюдением врача, но попытки удалить осколок не предпринимались; 3) осколки не были обнаружены или диагностированы как находящиеся вне глаза; 4) больные не обращались своевременно к врачу или не знали о наличии осколка в глазу [1, 2, 4, 5, 6, 8].

Цель работы – представить клинический случай, описывающий длительное пребывание инородного тела в глазу с хорошим визуальным исходом.

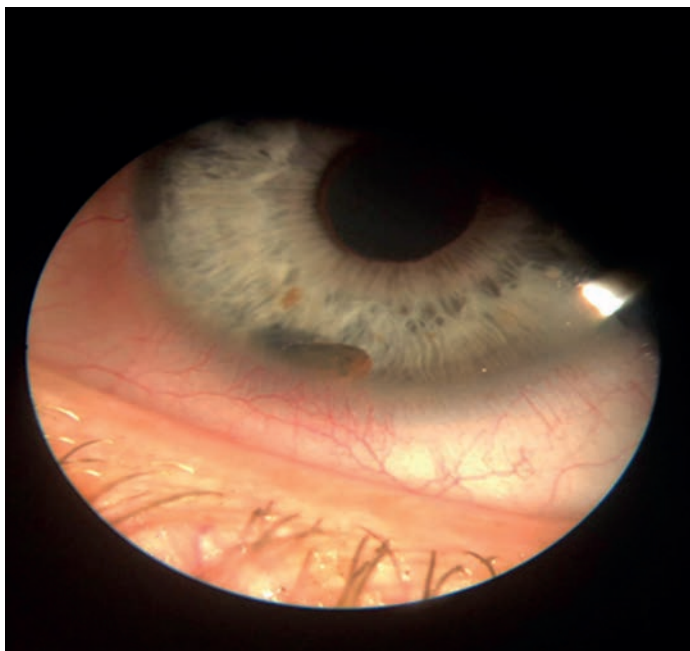


Рисунок 1 – Фото глазного яблока при поступлении

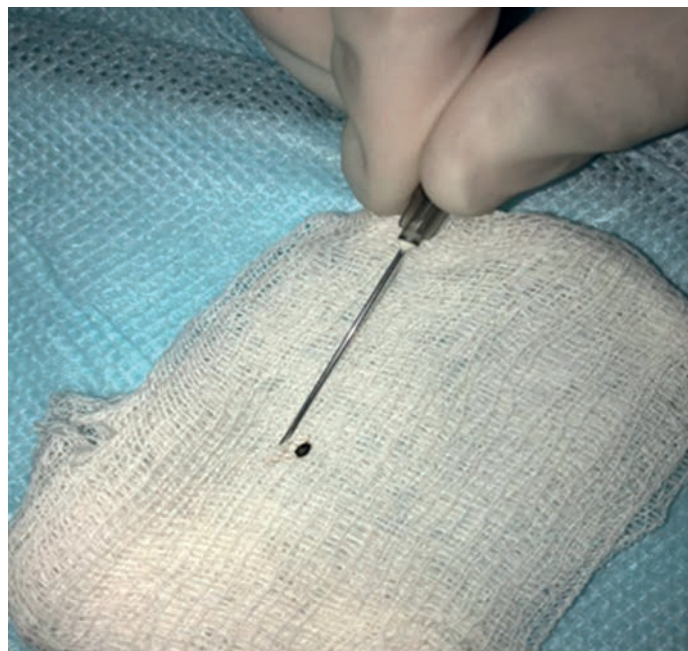


Рисунок 2 – Инородное тело

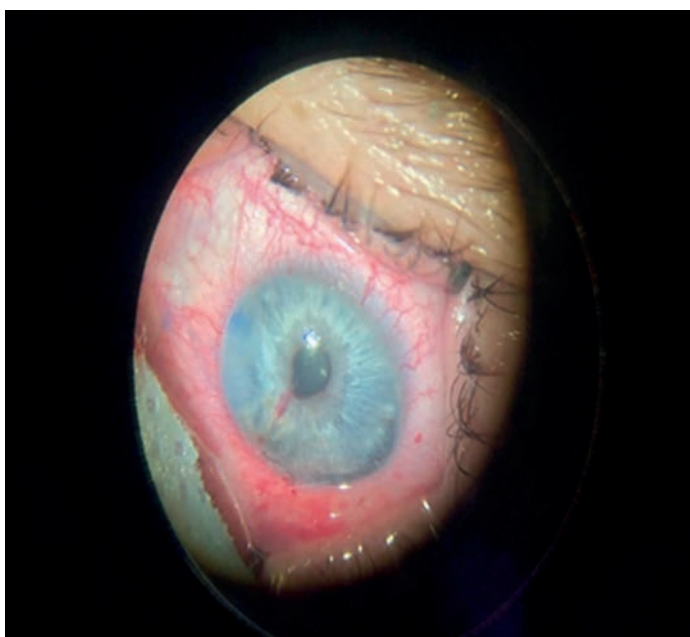


Рисунок 3 – Фото глазного яблока после удаления ВГИТ

Приводим собственное клиническое наблюдение:

Больной А., 1986 г. рождения, поступил в отделение микрохирургии глаза Коммунального государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Многопрофильная больница им. проф. Х. Ж. Макажанова» управления здравоохранения Карагандинской области 13.05.2019 г. с жалобами на периодический туман, ощущение пелены перед левым глазом. Пациент болен около 1,5 нед. без видимой причины. Из анамнеза: правый глаз плохо видит с детства. В 2003 г. была травма левого глаза во время работы с металлом (выбивал подшипник). Обратился к окули-

сту по месту жительства с жалобами на слезотечение, светобоязнь, боли в глазу. Лечился амбулаторно (капли, мази – 10 сут) с улучшением. С тех пор левый глаз не беспокоил. В 2008 г. во время ядерно-магнитно-резонансной томографии (по поводу судорожных приступов после закрытой черепно-мозговой травмы) был обнаружен металл в глазу. Офтальмолог, к которому обратился пациент с инородным телом в левом глазу на рентгеновских снимках, рекомендовал наблюдение в динамике. В 2014 г. при компьютерной томографии головного мозга, назначенного невропатологом, также диагностировано внутриглазное инородное тело слева. Зимой 2019 г. больной перенес вирусную инфекцию, продолжая работать. С тех пор других заболеваний не отмечает. С весны 2019 г. стал периодически замечать туман, пелену перед левым глазом. Других жалоб не было. В начале мая 2019 г. туман усилился, снизилось зрение, что заставило вновь обратиться к офтальмологу и больной был госпитализирован в отделение микрохирургии глаза 13.05.2019 г.

Объективно: Vis OD/OS = 0,06 с коррекцией –3,5 D =0,6/0,01 не корригирует. Внутриглазное давление – 19/18 мм рт. ст. (по Маклакову).

OS умеренная смешанная инъекция глазного яблока, своды чистые, легкий отек роговицы, в параоптической зоне роговицы – линейный рубец 3,5 мм, глубина передней камеры средняя, влага прозрачная. На дне передней камеры на 6 часах – инородное тело размером 3 мм. Зрачок 3 мм в диаметре, черный, реакции живые. Радужка в рисунке, цвете не изменена, цилиарных болей нет. Глуболежащие отделы – без особенностей (рис. 1).

OD спокоен. Оптические среды прозрачные. Детали глазного дна без патологии.

Лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы, коагулограмма, кал на яйца гельминтов, простейшие)

– без патологии. Бактериальный посев с конъюнктивной полости – роста патологической микрофлоры нет.

Рентгенография орбит в 2 проекциях (14.05.2019 г.): внутриглазное инородное тело слева размером 3 x 2 мм.

Учитывая анамнез, данные объективного обследования, наличие внутриглазного инородного тела (ВГИТ), решено осуществить оперативное вмешательство: удаление ВГИТ OS передним путем. Удаленное инородное тело размером 3 x 2 мм инкапсулированное, по снятии капсулы обнаружено магнитное инородное тело – осколок металла (рис. 2, 3).

Послеоперационный период протекал относительно спокойно. Лечение: антибактериальное, противовоспалительное, гемостатическое системно и местно в левый глаз. Больной осмотрен в динамике 17.06.2019 г.: Vis OD/OS = 0,3 с контактной линзой /0,04 с коррекцией cyl –2,75 D ax 21°/–5,5 D cyl –1,75 D ax 30° = 0,5/0,4.

Объективно: OS передний отрезок спокоен, в нижнем, ниже-носовом квадранте роговицы у лимба – послеоперационные рубцы роговицы со швами вдоль нижнего рубца (после парацентеза), складками десцеметовой мембраны, отеком роговицы в ниже-носовом квадранте. Глубина передней нормальной глубины, влага слегка опалесцирует. Радужка с грязноватым оттенком, геморрагии радиарной формы малинового цвета больше в зрачковой зоне. Цилиарных болей нет. Хрусталик прозрачный, в стекловидном теле – плавающие хлопьевидные помутнения. Детали глазного дна: диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый, границы четкие. Перипапиллярно – миопическое кольцо, отношение диаметра экскавации к диаметру диска (Э/Д) – 0,4; артерии слегка сужены, вены расширены, извиты. Область желтого пятна, периферия в доступных осмотрах участках – без особенностей.

Гониоскопия OS: осмотру доступны все опознавательные структуры угла передней камеры. На 6 часах в углу передней камеры радужка ржавого цвета, трапезиевидная гониосинехия с дефектами ткани радужки по краям, через которые просматривается цилиарное тело.

OD спокоен. Оптические среды прозрачные. Детали глазного дна: ДЗН бледно-розовый, границы четкие. Перипапиллярно – миопическое кольцо, ЭД – 0,5; артерии слегка сужены, вены расширены, извиты. Область желтого пятна, периферия в доступных осмотрах участках без особенностей.

ВЫВОДЫ

Данный клинический случай представляет интерес с точки зрения длительного пребывания магнитного инородного тела в глазу (16 лет). Явления сидероза минимальные имели место со стороны корня радужки в месте залегания ВГИТ на 6 часах, что можно объяснить ареактивностью течения в результате локализации в углу передней камеры, где, по-видимому, обменные процессы протекают активнее (отток внутриглазной жидкости с продуктами окисления непо-

средственно по дренажной системе глаза и инкапсулированием инородного тела, создавшего барьер для дальнейшего поступления токсических продуктов во внутриглазные структуры). Но сам факт наличия магнитного ВГИТ не является физиологичным для органа зрения, несмотря на длительный срок пребывания в глазу без негативных последствий. Любой провоцирующий фактор, а в нашем случае, возможно, вирусная инфекция, не исключены профессиональные вредности (работа связана с подъемом тяжестей) и масса других причин, которые привели к дискомфорту в левом глазу и необходимостью обращения за медицинской помощью к офтальмологу.

Таким образом, наличие внутриглазного магнитного инородного тела является показанием к его удалению, несмотря на сроки давности травмы и ареактивное течение процесса.

Вклад авторов:

Г. П. Аринова, С. П. Аринова - концепция и дизайн исследования

Г. П. Аринова Д. Е. Токсамбаева, К. В. Жансейтова – сбор и обработка материала

Г. П. Аринова, С. П. Аринова, У. Т. Смагулова – написание текста

Г. П. Аринова – редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гундорова Р.А., Нероев В.В., Кашников В.В. *Травмы глаза*. М.; 2014: 41-76.
2. Casini G., Sartini F., Loiudice P., Benini G., Menchini M. Ocular siderosis: a misdiagnosed cause of visual loss due to ferrous intraocular foreign bodies-epidemiology, pathogenesis, clinical signs, imaging and available treatment options. *Doc. Ophthalmol.* 2021; 142 (2): 133-152. <https://doi:10.1007/s10633-020-09792-x>
3. Graffi S., Tiosano B., Ben Cnaan R., Bahir J., Naf-tali M. Foreign body embedded in anterior chamber angle. *Case Rep. Ophthalmol. Med.* 2012; 2012: 631728. <https://doi:10.1155/2012/631728>
4. Haidar H., Biberoğlu Çelik E., Akkaya Turhan S. Intraocular foreign body in the anterior chamber angle misdiagnosed as herpetic stromal keratitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2023; 29 (7): 830-833.
5. He N., Lv Z. A rare asymptomatic metallic intraocular foreign body retained in the anterior chamber for 15 years: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (25): e26470. <https://doi:10.1097/MD.00000000000026470>
6. Mete M., Romano L., Beltramello A., Pizzini F.B., Pertile G. Demystifying the role of magnetic resonance in identifying intraocular foreign bodies: a case of ocular siderosis. *BMC Ophthalmol.* 2024; 24 (1): 374. <https://doi:10.1186/s12886-024-03649-6>
7. Ali N.A.M., Buscombe C.P., Jones D.H. Intraocular foreign body in the anterior chamber angle of the eye-a 30-year-old 'emergency'. *Oxf. Med. Case Reports.* 2021; 2021 (6): omab032. <https://doi:10.1093/omcr/omab032>

8. Yang X., Liu C., Liu L., Zhang L. A missed diagnosis of multiple intraocular foreign bodies for 21 years. *Cont. Lens Anterior. Eye.* 2017; 40 (6): 432-435. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2017.08.002>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Gundorova R.A., Neroev V.V., Kashnikov V.V. *Travmy glaza.* M.; 2014: 41-76.

2. Casini G., Sartini F., Loiudice P., Benini G., Menchini M. Ocular siderosis: a misdiagnosed cause of visual loss due to ferrous intraocular foreign bodies-epidemiology, pathogenesis, clinical signs, imaging and available treatment options. *Doc. Ophthalmol.* 2021; 142 (2): 133-152. <https://doi.org/10.1007/s10633-020-09792-x>

3. Graffi S., Tiosano B., Ben Cnaan R., Bahir J., Naf-tali M. Foreign body embedded in anterior chamber angle. *Case Rep. Ophthalmol. Med.* 2012; 2012: 631728. <https://doi.org/10.1155/2012/631728>

4. Haidar H., Biberoğlu Çelik E., Akkaya Turhan S. Intraocular foreign body in the anterior chamber angle misdiagnosed as herpetic stromal keratitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2023; 29 (7): 830-833.

5. He N., Lv Z. A rare asymptomatic metallic intraocular foreign body retained in the anterior chamber for 15 years: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100 (25): e26470. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026470>

6. Mete M., Romano L., Beltramello A., Pizzini F.B., Pertile G. Demystifying the role of magnetic resonance in identifying intraocular foreign bodies: a case of ocular siderosis. *BMC Ophthalmol.* 2024; 24 (1): 374. <https://doi.org/10.1186/s12886-024-03649-6>

7. Ali N.A.M., Buscombe C.P., Jones D.H. Intraocular foreign body in the anterior chamber angle of the eye-a 30-year-old 'emergency'. *Oxf. Med. Case Reports.* 2021; 2021 (6): omab032. <https://doi.org/10.1093/omcr/omab032>

8. Yang X., Liu C., Liu L., Zhang L. A missed diagnosis of multiple intraocular foreign bodies for 21 years. *Cont. Lens Anterior. Eye.* 2017; 40 (6): 432-435. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2017.08.002>

Поступила 04.12.2024

Направлена на доработку 28.01.2025

Принята 18.03.2025

Опубликована online 30.09.2025

G. P. Arinova^{1*}, D. Ye. Toksambaeva², S. P. Arinova¹, K. V. Zhanseitova², U. T. Smagulova¹

A CASE OF PROLONGED PRESENCE OF A MAGNETIC FOREIGN BODY IN THE EYE

¹Department of Surgical Diseases, Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Municipal state enterprise on the right of economic management «Multidisciplinary hospital named after professor Kh. Zh. Makazhanov» of the Health department of Karaganda region (100000, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Mukanova str., 5/3; e-mail: mbmak@maqajanov.kz)

***Gulnara Pasevnoyevna Arinova** – Department of Surgical Diseases, Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda city, Gogolya str., 40; e-mail: Arinovag@qmu.kz)

Penetrating injuries of the eyeball with penetrating foreign bodies are the most severe type of damage to the visual organ. Due to the prolonged stay of chemically active foreign bodies in the eye, siderosis and chalcosis may develop, prevention of which is early surgical intervention. The degree of severity of the pathological process should naturally be influenced by the size of the intraocular foreign body, its localisation and the period of stay in the eye.

The article presents a clinical case of removal of a magnetic foreign body that was in the anterior chamber of the eye for 16 years without an inflammatory reaction in its tissues.

In this clinical case, minimal phenomena of siderosis occurred from the side of the iris root at the site of the intraocular foreign body at 6 o'clock, which can be explained by the areactivity of the course as a result of localization in the corner of the anterior chamber, where, apparently, metabolic processes are more active and encapsulation of a foreign body that created a barrier for further entry of toxic products into the intraocular structures. But the very fact of the presence of a magnetic intraocular foreign body is not physiological for the organ of vision and the operation of removing a foreign body, regardless of the time that has passed after the injury, is the right decision.

The presence of an intraocular magnetic foreign body is an indication for its removal, despite the limitation period of the injury and the areactive course of the process.

Key words: penetrating injury of the eyeball; intraocular foreign body; anterior chamber; removal

Г. П. Аринова^{1*}, Д. Е. Тоқсамбаева², С. П. Аринова¹, К. В. Жансейтова², У. Т. Смагулова¹

КӨЗДЕГІ МАГНИТТІ БӨГДЕ ДЕНЕНІҢ ҰЗАҚ УАҚЫТ БОЛУ ЖАҒДАЙЫ

¹«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ хирургиялық аурулар кафедрасы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Қарағанды облысы денсаулық сақтау басқармасының шаруашылық жүргізу құқығындағы «Профессор Х. Ж. Мақажанов атындағы көпбейінді ауруханасы» коммуналдық мемлекеттік кәсіпорыны (100000, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Мұқанов к-сі, 5/3; e-mail: mbmak@maqajanov.kz)

***Гүльнара Пасевноевна Аринова** – «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ хирургиялық аурулар кафедрасы; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: Arinovag@qmu.kz

Көз алмасының бөгде заттардың енуімен туындаған өтіп жаралануы – көру мүшесінің аса ауыр жарақаттары қатарына жатады. Көз алмасында ұзақ уақыт орналасқан химиялық активті бөгде заттар салдарынан сидероз және халькоз тәрізді асқынулары туындауы мүмкін. Бұл асқыныстардың алдын алу үшін ерте хирургиялық араласу шаралары қолданылады. Патологиялық процесстің айқындылық дәрежесіне бөгде заттың өлшемдері, орналасу орны және көз алмасындағы орналасу ұзақтығы әсер етеді.

Мақалада көздің алдыңғы ұңғылында 16 жыл бойы тіндердің қабынуынсыз жатқан магнитті бөгде денені алу туралы клиникалық жағдайы ұсынылған.

Аталған клиникалық жағдайда сағат тілінің 6 бағытында көздің ішіндегі бөгде дене (КІБД) орналасқан жердегі нұрлы қабықтың тамыры жағынан болған сидероздың аз мөлшердегі білінулері орын алған, мұны алдыңғы камераның бұрышында локализация нәтижесінде болған ағынның жауапсыздығымен түсіндіруге болады, көзішіндегі құрылымдарға токсинді заттардың әрі қарай енуіне кедергі жасайтын бөгде дене қапшықтанады және зат алмасу процестері белсендірек жүреді.

Бірақ магнитті КІБД-нің орын алуы көру органы үшін физиологиялық болып табылмайды және бөгде денені жарақат алғаннан кейінгі өткен уақытына қарамай ота жүргізу дұрыс шешім болып табылады.

Көздегі магнитті бөгде дененің болуы жарақаттың ескіру мерзімі мен үрдістің ареактивті ағысына қарамастан оны алып тастауға көрсеткіш болып табылады.

Кілт сөздер: көз алмасының өтіп жаралануы; көзішілік бөгде зат; алдыңғы камера; алып тастау

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 616.314.2-007-07-08-053.2(045)

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2025-116-3-175-181

Э. К. Ильясова^{1*}, М. К. Искакова¹, У. А. Куватбаева¹

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСТАЛЬНОГО ПРИКУСА

¹НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет» (050004, Республика Казахстан, г. Алматы, пр-т Абылай хана, 51/53; e-mail: info@medkmu.kz)

***Эльдана Куатовна Ильясова** – НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет»; 050004, Республика Казахстан, г. Алматы, пр-т Абылай хана, 51/53; e-mail: eldanailyassova@gmail.com

В настоящее время в медицине широко практикуют междисциплинарный комплексный подход, который позволяет оценить общее состояние пациента, повышает качество оказываемой медицинской помощи. Ортодонтическим пациентам обычно необходима консультация педиатра, ЛОР-врача, логопеда. Данный подход формирует единый алгоритм диагностики и лечения, который способствует получению положительных результатов в короткие сроки.

Цель – оценка междисциплинарного комплексного подхода при лечении дистального прикуса у пациента после аденотомии.

В статье приведен клинический случай, описан опыт применения междисциплинарного комплексного подхода при лечении дистального прикуса у пациента после оперативного вмешательства по поводу гипертрофии аденоидов. Диагностика и лечение пациента по стоматологическим заболеваниям осуществлялось в данной клинике, одновременно он наблюдался в других медицинских учреждениях по вопросам оказания педиатрической и оториноларингологической медицинской помощи, и проходил занятия с логопедом.

Проведенная диагностика показала наличие миофункциональных нарушений – ротового дыхания, инфантильного типа глотания и прокладывание языка между зубными рядами. Пациенту было назначено ортодонтическое аппаратное лечение. Также с учетом поставленного ортодонтического диагноза пациент был направлен на консультации к врачу-педиатру, ЛОР-специалисту, логопеду. После использования аппаратного ортодонтического лечения, произошло физиологическое смыкание зубов в боковых отделах зубных рядов, исключены миофункциональные нарушения у пациента. Наблюдавший пациента ЛОР-врач не сделал заключение об отсутствии рецидива гипертрофии аденоидов. Врач-педиатр наблюдал пациента по сопутствующим заболеваниям, были даны рекомендации. Логопед-дефектолог применял миогимнастические упражнения, способствовавшие устранению миофункциональных нарушений.

На сегодняшний день нередко случаи отсутствия комплексных, структурированных планов обследования и дальнейшего взаимодействия между врачами различного профиля (стоматолог-ортодонт, оториноларинголог) и специалистами логопедического профиля, миофункциональными терапевтами. В таких случаях время и ресурсы используются не с максимальной эффективностью, а риск неполного диагностирования миофункциональных нарушений повышается, что сказывается на общем результате и качестве жизни. Для устранения негативных последствий неполной диагностики и недостаточной согласованности в ведении пациента необходимо разработать специальные методические рекомендации для междисциплинарного комплексного подхода лечения пациентов с ЛОР-патологией, в том числе после оперативного вмешательства по поводу гипертрофии аденоидов.

Ключевые слова: междисциплинарный подход; пациент; диагностика; соматическая патология; комплексное лечение; дистальный прикус; наблюдение

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее распространенных форм зубочелюстных аномалий у детей является дистальный прикус [1, 2, 3]. Дистальный прикус характеризуется определенными вне- и внутриротовыми признаками, выраженными в разной степени: выпуклый профиль, удлинение нижней трети лица, нарушение смыкания губ, сагиттальная щель, смыкание первых постоянных моляров по 2 классу Энгля [4, 5, 6]. Клиническая картина данной зубочелюстной аномалии может быть крайне разнообразна, также как и этиология дистокклюзии.

Среди распространенных причин данной патологии авторы называют различные антенатальные и постнатальные факторы [7, 8]. Врачи-ортодонты особое внимание уделяют постронатальным факторам, как тем аспектам, которые поддаются коррекции: миофункциональным привычкам, позуре, неправильному прикреплению уздечек верхней, нижней губы, языка, нарушению физиологического стирания бугров зубов и др. [9, 10]. Общеизвестной является роль ротового дыхания в формировании дистокклюзии: это изменения, которые влекут за собой ротовой тип дыхания; это более низ-

кое, относительно физиологического, положение нижней челюсти; переднее или нижнее положение языка, выдвижение верхних резцов [11, 12]. Согласно литературным данным, ротовое дыхание часто обусловлено наличием патологии со стороны носа и глотки: аллергического ринита, увеличенных небных миндалин, обструктивного искривления носовой перегородки, а также гипертрофии аденоидов [13]. Последняя наиболее часто распространена в возрасте начала смены прикуса, а именно 6 лет, у часто болеющих же детей гипертрофия глоточной миндалины диагностируется в 70-90% случаев [14, 15, 16].

Таким образом, распространенность зубочелюстных аномалий, в том числе дистального прикуса, среди детей, имеющих ротовой тип дыхания («дышащие ртом»), наиболее высокая, что говорит о необходимости взаимодействия специалистов таких как, врач-стоматолог-ортодонт, оториноларинголог, а также миофункциональный терапевт или логопед. В данной статье мы делимся опытом применения междисциплинарного комплексного подхода при лечении дистального прикуса.

Цель – оценка применения междисциплинарного комплексного подхода в лечении дистального прикуса у пациента после аденотомии.

ОПИСАНИЕ СОБСТВЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В стоматологическую клинику обратились родители пациента Н. в возрасте 6 лет, с жалобами на неправильное расположение зубов, на постоянно открытый рот. Ранее пациент ортодонтического лечения не получал, наблюдался у врача-оториноларинголога, за месяц до обращения пациенту было проведено оперативное вмешательство по поводу гипертрофии аденоидов (ГА). Сопутствующие заболевания – аллергический ринит (пыль, шерсть кошки); перенесенные заболевания – ветряная оспа в возрасте 3 лет, частые острые респираторные вирусные инфекции.

При внешнем осмотре лицо пациента было симметричным, но наблюдались лицевые признаки, которые указывали на вертикальный тип роста, слабовыпуклый профиль за счет размера нижней челюсти, пациент с трудом смыкал губы. При осмотре установлено, что при смыкании зубных рядов в привычной окклюзии в боковом отделе справа и слева мезиально-щечный бугор первого постоянного моляра верхней челюсти находится кпереди от межбугровой фиссуры первого постоянного моляра нижней челюсти (2 класс Энгля); в переднем отделе – снижение высоты клинических коронок 5.1, 5.2, 6.1, 6.2. по причине кариозного разрушения (имеются пломбы, но коронковая часть зуба не была восстановлена по высоте, со слов родителей, по причине возраста и неусидчивости ребенка). На нижней челюсти наблюдалась скученность зубов во фронтальном отделе.

Были выявлены миофункциональные нарушения: прокладывание языка между зубными рядами верхней и нижней челюсти, ротовое дыхание (рис. 1). У ребенка были зарегистрированы дефекты артикуляции, осо-

бенно выраженные с шипящими звуками. У ребенка были сняты оттиски из эластичной слепочной массы и отлиты диагностические гипсовые модели. Проведенное по данным моделям биометрическое исследование показало сужение зубного ряда верхней челюсти на 2 мм в области первых временных моляров (по 3. И. Долгополовой), сужение в области вторых молочных моляров на 2 мм, сужение нижнего зубного ряда на 2,2 мм в области первых временных моляров и на 2,5 мм в области вторых молочных моляров.

Проведен анализ ортопантограммы (ОПТГ) пациента, по которой было выявлено наличие зачатков постоянных зубов, проведена оценка степени резорбции корней временных зубов и степени формирования корней постоянных зубов (рис. 2). Кроме того, согласно ОПТГ, у пациента наблюдалось сужение резцового отдела верхней челюсти, конвергенция корней постоянных резцов, дефицит места для прорезывания постоянных клыков.

Полученные в результате основных и дополнительных методов обследования данные позволили сделать вывод о том, что пациент нуждался в междисциплинарном комплексном лечении, включающем в себя ортодонтическое (аппаратурное) лечение, миогимнастику и наблюдение оториноларингологом.

Нами был разработан новый аппарат для лечения дистального прикуса (патент РК на полезную модель №9505). Данный аппарат адаптирован для лечения дистального прикуса у детей с различной общесоматической нозологией, в том числе и как компонент реабилитации после оперативного вмешательства по поводу гипертрофии аденоидов. Исходя из того, что показаниями к применению данного ортодонтического устройства является наличие миофункциональных нарушений челюстно-лицевой области: ротовое дыхание, инфантильный тип глотания, вялое жевание, вредные привычки (сосание языка и др.) у детей в период сменного прикуса, было принято решение использовать вышеуказанный аппарат для лечения данного пациента с фиксацией аппарата на цемент (рис. 3). В конструкции данного аппарата был предусмотрен бюгель, соединенный с ортодонтическими кольцами на вторых молочных молярах, а также металлический стержень с подвижной бусинкой, приводя в движение которую, ребенок нормализует положение языка. После установки аппарата в полость рта пациент продвигал бусинку в направлении вперед-назад, что способствовало установлению правильного положения языка – прижатым к небу. В свою очередь, давление мышцы языка на небо способствовало расширению верхней челюсти. В результате аппаратурного лечения получено расширение верхней челюсти на 4 мм.

Пациент был направлен к логопеду, который проводил занятия при помощи комплекса миогимнастических упражнений в игровой форме «Антидисталь» (упражнения «Хомячок и зернышки» и «Гонки бумажными машинками») (рис. 4). Данные упражнения направлены на изменение положения языка, борьбу с инфантильным типом глотания и переход в соматический

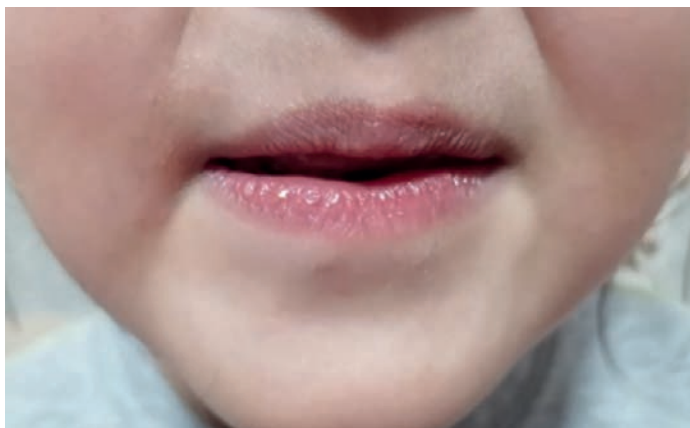


Рисунок 1 – Пациент Н., 6 лет. Диагноз: дистальный прикус. Внешний осмотр и зубной ряд (фото в фас). Прокладывание языка между зубными рядами верхней и нижней челюсти, ротовое дыхание (открытый рот)

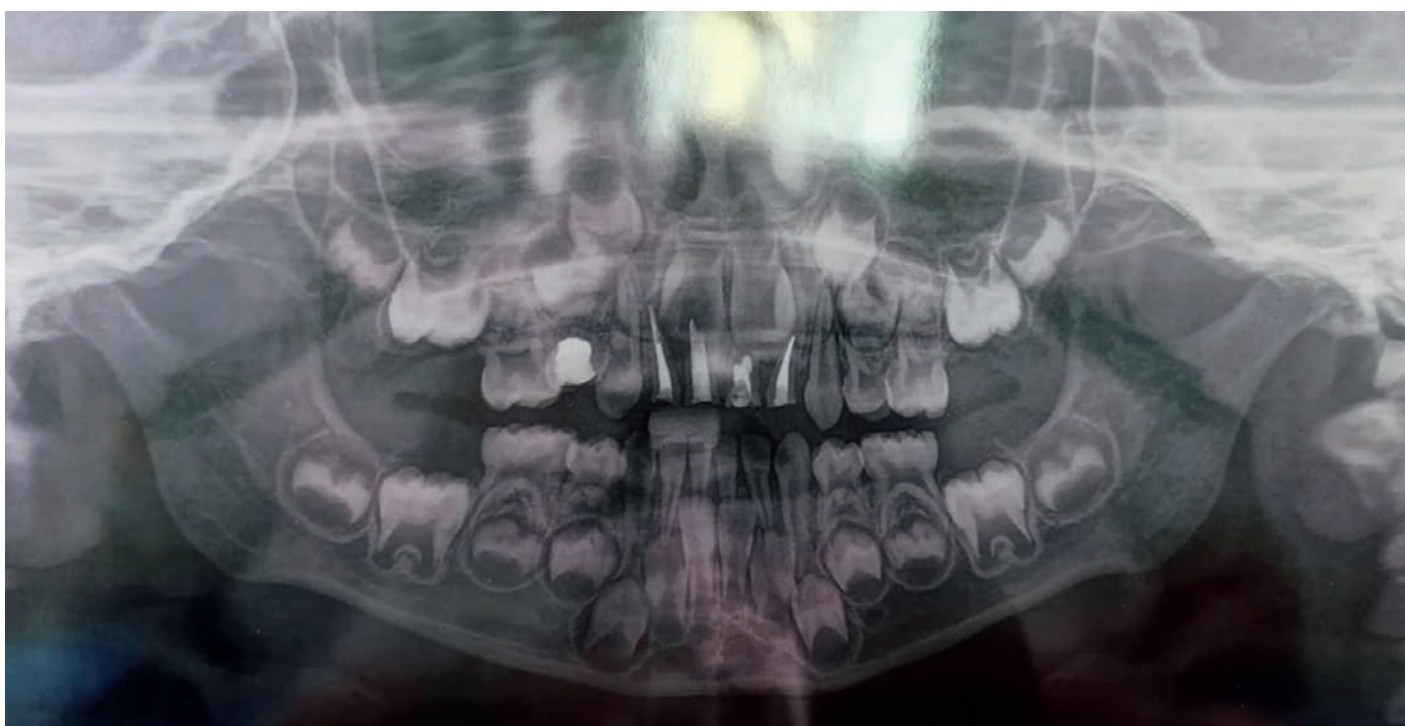


Рисунок 2 – Ортопантомограмма пациента Н. Сужение резцового отдела верхней челюсти, конвергенция корней постоянных резцов, дефицит места для прорезывания постоянных клыков



Рисунок 3 – Пациент Н., 6 лет. Диагноз: дистальный прикус. Ортодонтическое аппаратное лечение

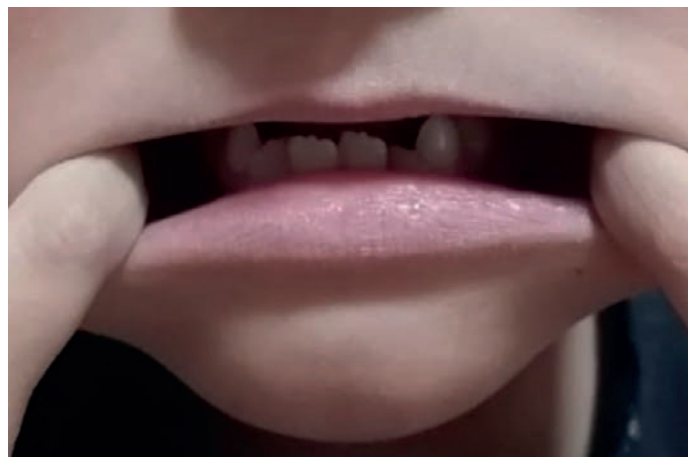
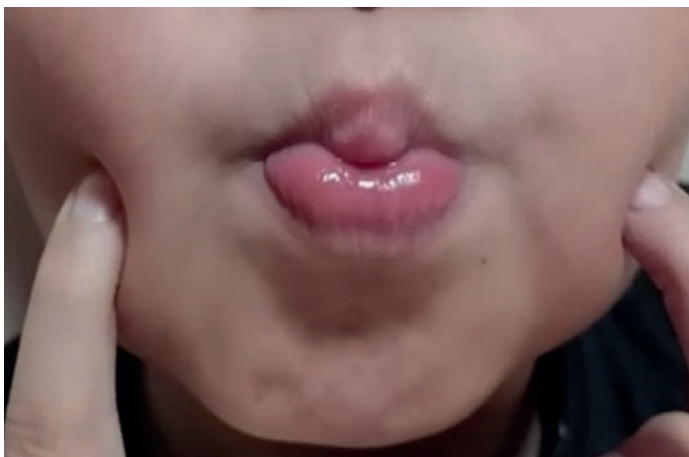


Рисунок 4 – Пациент Н., 6 лет. Диагноз: дистальный прикус. Элементы комплекса миогимнастических упражнений



Рисунок 5 – Пациент Н., 6 лет. Диагноз: 1 класс по Энгля. Физиологическое смыкание первых постоянных моляров (после ортодонтического лечения)

тип. Упражнения повышают тонус круговой мышцы рта и способствуют устранению привычного паттерна ротового дыхания. В результате применения миофункциональной терапии, получено оптимальное произношение ребенком звуков, которые ранее составляли причину нарушения артикуляции (шипящие звуки). Родители отметили, что ребенок стал спать с закрытым ртом, чего они не наблюдали уже в течение длительного времени. Это говорит об устранении миофункционального нарушения – ротового дыхания.

ЛОР-врачом была назначена дыхательная гимнастика по А. Н. Стрельниковой и даны рекомендации: использование увлажнителя воздуха в комнате ребенка, занятия спортом, способствующие развитию мышц, участвующих в процессе дыхания.

Длительность лечения пациента составила 19 мес. В результате примененного нами междисциплинарного комплексного подхода был получен клинический результат – физиологическое смыкание зубов в боковом отделе, устранение миофункциональных нарушений и, как следствие, нормализация функций мышц челюстно-лицевой области (рис. 5).

Врач-оториноларинголог проводил контрольные осмотры пациента Н., спустя 6 и 12 мес. после адентомии. При эндоскопическом обследовании верхних

дыхательных путей не обнаружено рецидива патологического разрастания тканей глоточной миндалины. Важно отметить то, что ортодонтическое лечение, проведенное предложенным и запатентованным нами аппаратом, не является окончательным этапом ортодонтического лечения. Применяя аппарат, мы добились физиологического смыкания зубов и исключили миофункциональные нарушения. Но у пациента сохранялась скученность в переднем отделе верхней и нижней челюсти, поэтому рациональным решением явилось продолжение ортодонтического лечения с использованием частичной брекет-системы и трейнера, для закрепления миодинамического равновесия челюстно-лицевой области и оптимального по эстетическим и функциональным требованиям соотношения зубов во фронтальных отделах зубных рядов.

Особенность проведенного исследования заключалась в том, что был применен принцип тесного взаимодействия специалистов различного профиля – ортодонта, ЛОР-врача рентгенолога, миофункционального терапевта и логопеда. Практика показала, что междисциплинарный комплексный подход позволяет более эффективно проводить диагностику и лечение, а также ускоряет процесс восстановления функции речи и жевания, глотания и дыхания у детей.

На сегодняшний день, нередко случаи отсутствия комплексных, структурированных планов обследования и дальнейшего взаимодействия между врачами различного профиля (стоматолог-ортодонт, оториноларинголог) и специалистами логопедического профиля, миофункциональными терапевтами. В таких случаях время и ресурсы используются не с максимальной эффективностью, а риск неполного диагностирования миофункциональных нарушений повышается, что сказывается на общем результате и качестве жизни.

ВЫВОДЫ

1. При междисциплинарном комплексном подходе формируется единый алгоритм диагностики и лечения, который способствует получению положительных результатов в короткие сроки. Для устранения негативных последствий неполной диагностики и недостаточной согласованности в ведении пациента необходимо разработать специальные методические рекомендации для междисциплинарного комплексного подхода лечения пациентов с ЛОР-патологией, в том числе после оперативного вмешательства по поводу гипертрофии аденоидов.

2. Используемый междисциплинарный комплексный подход при лечении дистального прикуса у детей после аденотомии имеет множество преимуществ: это наиболее полный охват общей картины состояния пациента, затрагивающий как общесоматические, так и стоматологические заболевания, позволяющий эффективно и своевременно оказать медицинскую помощь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen H., Lin L., Chen J., Huang, F. Prevalence of Malocclusion Traits in Primary Dentition, 2010-2024: A Systematic Review. *Healthcare*. 2024; 12 (13): 15-16. <https://doi:10.3390/healthcare12131321>
2. Жармагамбетова А. Г., Тулеутаева С. Т., Мухтарова К. С., Жармагамбетов А. Г., Жанабиллов А. А. Лечение дистальной окклюзии у детей. *Стоматология*. 2016; 95 (3): 49-51. <https://doi:10.17116/stomat201695349-51>
3. Ермуханова Г. Т., Етекбаева А. О. Изучение распространенности зубочелюстных аномалий, в том числе дистального прикуса у детей и подростков. *Вестник КазНМУ*. 2021; 1: 131-133.
4. Masucci C., Oueiss A., Maniere-Ezvan A., Orthlieb J. D., Casazza E. What is a malocclusion? *Orthod. Fr*. 2020; 91 (1-2): 57-67. <https://doi:10.1684/orthodfr.2020.11>
5. Rodríguez-Olivos L.H.G., Chacón-Uscamaita P.R., Quinto-Argote A.G., Pumahualcca G., Pérez-Vargas L.F. Deleterious oral habits related to vertical, transverse and sagittal dental malocclusion in pediatric patients. *BMC Oral Health*. 2022; 22 (1): 7-22. <https://doi:10.1186/s12903-022-02122-4>
6. Даутова А. И. Распространенность лицевых асимметрий и их связь с нарушением позуры у лиц с сагиттальной патологией прикуса. *Наука и инновации – современные концепции*. М.: Инфинити; 2021: 155-161.
7. Хадыева М. Н., Галиуллин А. Н., Якимова Ю. Ю. Зубочелюстные аномалии у детей дошкольного

возраста в зависимости от типа семьи и морфофункционального развития ребенка. *Вестник современной клинической медицины*. 2023; 16 (5): 35-41.

8. Михайлова А. С., Юдинцев М. А. Распространенность зубочелюстных аномалий и деформаций у детей и подростков в Российской Федерации. *Молодой ученый*. 2021; 21 (363): 148-151.

9. Kubala R., Minoretti R. Interceptive Kieferorthopädie – Behandlung von Distalbiss, Nichtanlagen [Interceptive orthodontics – Treatment of distal bite, non-supports]. *Swiss Dent. J*. 2023; 133 (3): 180-181. <https://doi:10.61872/sdj-2023-03-03>

10. Соколович Н. А. Состояние верхних дыхательных путей при дистоокклюзии. *Scientist*. 2021; 2 (16): 16.

11. Lin L., Zhao T., Qin D., Hua F., He H. The impact of mouth breathing on dentofacial development: A concise review. *Front Public Health*. 2022; 10: 929165. <https://doi:10.3389/fpubh.2022.929165>

12. Panchal J. An evaluation of the correlation between the condylar head shape, age, gender, and oral breathing – A radiographic study. *International Journal of Oral Health Dental Management*. 2024; 2 (1): 1-6.

13. Трофименко С. Л. Хронические аденоидиты как причина воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. *Рос. ринолог*. 2014; 2: 66-67.

14. Покровская Е. М., Халиуллина С. В., Анохин В. А., Халиуллина К. Р., Хаертынов Х. С., Красножен В. Н. Оптимизация лечения гипертрофии органов лимфоидного кольца у детей, инфицированных герпесвирусами. *Практическая медицина*. 2020; 6: 133-137.

15. Шабалдина Е. В., Кутенкова Н. Е., Теплов А. В., Тихонюк В. П., Шабалдин А. В., Лисаченко Г. В. Характеристика клеточного и гуморального звеньев иммунитета при инфекционной аллергии у часто болеющих детей с гипертрофией носоглоточной миндалины. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2011; 3: 48-51.

16. Тешаев Ш., Алимова Н. Иммуноморфологические особенности лимфоидной ткани глоточной миндалины у детей с аденоидными вегетациями (обзор литературы). *Общество и инновации*. 2021; 7: 210-220.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Chen H., Lin L., Chen J., Huang, F. Prevalence of Malocclusion Traits in Primary Dentition, 2010-2024: A Systematic Review. *Healthcare*. 2024; 12 (13): 15-16. <https://doi:10.3390/healthcare12131321>
2. Zharmagambetova A. G., Tuleutaeva S. T., Muhtarova K. S., Zharmagambetov A. G., Zhanabilov A. A. Lechenie distal'noj okkluzii u detej. *Stomatologija*. 2016; 95 (3): 49-51. <https://doi:10.17116/stomat201695349-51>
3. Ermuhanova G. T., Etekbaeva A. O. Izuchenie rasprostranennosti zubocheľjustnyh anomalij, v tom chisle distal'nogo prikusa u detej i podrostkov. *Vestnik KazNMU*. 2021; 1: 131-133.
4. Masucci C., Oueiss A., Maniere-Ezvan A., Orthlieb J. D., Casazza E. What is a malocclusion? *Orthod. Fr*. 2020; 91 (1-2): 57-67. <https://doi:10.1684/orthodfr.2020.11>
5. Rodríguez-Olivos L.H.G., Chacón-Uscamaita P.R., Quinto-Argote A.G., Pumahualcca G., Pérez-Vargas L.F. Deleterious oral habits related to vertical, transverse and

sagittal dental malocclusion in pediatric patients. *BMC Oral Health*. 2022; 22 (1): 7-22. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02122-4>

6. Dautova A. I. Rasprostranennost' licevyh asimmetrij i ih svjaz' s naruseniem postury u lic s sagittal'noj patologiej prikusa. *Nauka i innovacii – sovremennye koncepcii*. M.: Infiniti; 2021: 155-161.

7. Hadyeva M. N., Galiullin A. N., Jakimova Ju. Ju. Zubocheljustnye anomalii u detej doshkol'nogo vozrasta v zavisimosti ot tipa sem'i i morfofunkcional'nogo razvitiya rebenka. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2023; 16 (5): 35-41.

8. Mihajlova A. S., Judincev M. A. Rasprostranennost' zubocheljustnyh anomalij i deformacij u detej i podrostkov v Rossijskoj Federacii. *Molodoj uchenyj*. 2021; 21 (363): 148-151.

9. Kubala R., Minoretti R. Interceptive Kieferorthopädie – Behandlung von Distalbiss, Nichtanlagen [Interceptive orthodontics – Treatment of distal bite, non-supports]. *Swiss Dent. J*. 2023; 133 (3): 180-181. <https://doi.org/10.61872/sdj-2023-03-03>

10. Sokolovich N. A. Sostojanie verhnih dyhatel'nyh putej pri distooskkluzii. *Scientist*. 2021; 2 (16): 16.

11. Lin L., Zhao T., Qin D., Hua F., He H. The impact of mouth breathing on dentofacial development: A concise review. *Front Public Health*. 2022; 10: 929165. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.929165>

12. Panchal J. An evaluation of the correlation between the condylar head shape, age, gender, and oral breathing – A radiographic study. *International Journal of Oral Health Dental Management*. 2024; 2 (1): 1-6.

13. Trofimenko S. L. Hronicheskie adenoidity kak prichina vospalitel'nyh zabolevanij nosa i okolonosovyh pazuh. *Ros. rinol*. 2014; 2: 66-67.

14. Pokrovskaja E. M., Haliullina S. V., Anohin V. A., Haliullina K. R., Haertynov H. S., Krasnozhen V. N. Optimizacija lechenija gipertrofii organov limfoglotochnogo kol'ca u detej, inficirovannyh herpesvirusami. *Prakticheskaja medicina*. 2020; 6: 133-137.

15. Shabaldina E. V., Kutenkova N. E., Teplov A. V., Tihonjuk V. P., Shabaldin A. V., Lisachenko G. V. Harakteristika kletochnoy i gumoral'nogo zven'ev immuniteta pri infekcionnoj allergii u chasto bolejuushih detej s gipertrofiej nosoglotochnoj mindaliny. *Mat' i ditja v Kuzbasse*. 2011; 3: 48-51.

16. Teshaev Sh., Alimova N. Immunomorfologicheskie osobennosti limfoidnoj tkani glotochnoj mindaliny u detej s adenoidnymi vegetacijami (obzor literatury). *Obshhestvo i innovacii*. 2021; 7: 210-220.

Поступила 16.02.2025

Направлена на доработку 21.03.2025

Принята 07.05.2025

Опубликована online 30.09.2025

E. K. Ilyassova^{1*}, M. K. Iskakova¹, U. A. Kuvatbayeva¹

EXPERIENCE OF USING THE INTERDISCIPLINARY COMPREHENSIVE APPROACH IN THE TREATMENT OF DISTAL OCCLUSION

¹NEI «Kazakh-Russian Medical University» (050004, Republic of Kazakhstan, Almaty, 51/53 Abylai Khan Ave.; e-mail: info@medkmu.kz)

***Eldana Ilyassova Kuatovna** – NEI «Kazakh-Russian Medical University»; 050004, Republic of Kazakhstan, Almaty, 51/53 Abylai Khan Ave.; e-mail: eldanailyassova@gmail.com

Currently, an interdisciplinary comprehensive approach is widely practiced in medicine, which allows assessing the general condition of the patient, improves the quality of medical care. Orthodontic patients usually need a consultation with a pediatrician, ENT doctor, speech therapist. This approach forms a single algorithm for diagnosis and treatment, which helps to obtain positive results in a short time.

Aim – to apply an interdisciplinary comprehensive approach to the treatment of distal occlusion in a patient after adenotomy

We describe the experience of using an interdisciplinary comprehensive approach to the treatment of distal occlusion in a patient after surgery for adenoid hypertrophy. Diagnosis and treatment of the patient for dental diseases was carried out in this clinic, at the same time he was observed in other medical institutions on issues of providing pediatric and otolaryngological medical care, and underwent classes with a speech therapist.

The diagnostics showed the presence of myofunctional disorders - mouth breathing, infantile type of swallowing and tongue thrusting between the dental arches. We prescribed orthodontic hardware treatment to the patient, and taking into account the orthodontic diagnosis, the patient was referred for consultations to a pediatrician, ENT specialist, speech therapist. Using hardware orthodontic treatment, we achieved physiological closure of the teeth in the lateral sections of the dental arches and excluded myofunctional disorders in the patient. The otolaryngologist who observed the patient did not conclude that there was no relapse of adenoid hypertrophy. The pediatrician observed the patient for concomitant diseases, recommendations were given. The speech therapist - defectologist used myogymnastic exercises that helped eliminate myofunctional disorders.

Today, there are frequent cases of lack of comprehensive, structured plans for examination and further interaction between doctors of various profiles (orthodontist, otolaryngologist) and speech therapists, myofunctional therapists.

In such cases, time and resources are not used with maximum efficiency, and the risk of incomplete diagnosis of myofunctional disorders increases, which affects the overall result and quality of life. To eliminate the negative consequences of incomplete diagnosis and insufficient coordination in patient management, it is necessary to develop special methodological recommendations for an interdisciplinary comprehensive approach to the treatment of patients with ENT pathology, including after surgery for adenoid hypertrophy.

Key words: interdisciplinary approach; patient; diagnosis; somatic pathology; complex treatment; distal occlusion; observation

Э. К. Ильясова^{1*}, М. К. Исакова¹, У. А. Куватбаева¹

ДИСТАЛЬДІК ОККЛЮЗИЯНЫ ЕМДЕУДЕГІ ПӘН АРАЛЫҚ КЕҢЕСТІ ТӘСІЛДІ ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

¹«Қазақстан-Ресей медицина университеті» МEBBM (050004, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Абылай хан даңғылы, 51/53; e-mail: info@medkmu.kz)

***Эльдана Куатқызы Ильясова** – «Қазақстан-Ресей медицина университеті» МEBBM; 050004, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Абылай хан даңғылы, 51/53; e-mail: eldanailyassova@gmail.com

Қазіргі уақытта медицинада науқастың жалпы жағдайын бағалауға мүмкіндік беретін және көрсетілетін медициналық көмектің сапасын арттыруға мүмкіндік беретін пәнаралық интеграцияланған тәсіл кеңінен қолданылады. Ортодонтиялық науқастар әдетте педиатр, ЛОР және логопедпен кеңесу керек. Бұл тәсіл қысқа мерзімде оң нәтижелерге қол жеткізуге көмектесетін бірыңғай диагностикалық және емдеу алгоритмін жасайды.

Мақсаты – аденоидомиядан кейінгі науқаста дистальды окклюзияны емдеуге пәнаралық кешенді тәсілді қолдану.

Біз аденоидтардың гипертрофиясына операциядан кейінгі науқаста дистальды окклюзияны емдеуде пәнаралық кешенді тәсілді қолдану тәжірибесін сипаттаймыз. Науқас осы емханада тіс ауруларының диагностикасы мен емделуінен өтті, сонымен қатар ол басқа емдеу мекемелерінде балалар және отоларингологиялық медициналық көмек көрсету бойынша бақылауда болды, логопедтің сабақтарына қатысты.

Жүргізілген диагностика миофункционалдық бұзылулардың болуын көрсетті – ауызбен тыныс алу, жұтынудың нәрестелік түрі және тіс доғалары арасында тілдің шығуы. Біз науқасқа ортодонтиялық аппараттық ем тағайындадық, ортодонтиялық диагнозды ескере отырып, науқас педиатрдың, ЛОР дәрігерінің, логопедтің кеңесіне жіберілді. Аппараттық ортодонтиялық емдеуді қолдана отырып, біз тіс доғаларының бүйір бөліктеріндегі тістердің физиологиялық жабылуына қол жеткіздік және науқастың миофункционалдық бұзылыстарын жоққа шығардық. Науқасты бақылаған ЛОР дәрігері аденоид гипертрофиясының қайталануы жоқ деген қорытындыға келмеді. Педиатр науқасты қатар жүретін ауруларға бақылап, ұсыныстар берді. Логопед және дефектолог миогимнастикалық жаттығуларды қолданды, бұл миофункционалдық бұзылуларды жоюға көмектесті.

Бүгінгі күні әртүрлі профильдегі дәрігерлер (стоматолог-ортодонт, отоларинголог) және логопедтер, миофункционалды терапевтер арасында тексеру және одан әрі өзара әрекеттесу үшін кешенді, құрылымдық жоспарлардың болмауы жиі кездеседі. Мұндай жағдайларда уақыт пен ресурстар максималды тиімділікпен пайдаланылмайды және миофункционалдық бұзылыстарды диагностикалау қаупі артады, бұл жалпы нәтижеге және өмір сүру сапасына әсер етеді. Толық емес диагностиканың және пациенттерді басқарудағы жеткіліксіз үйлестірудің жағымсыз салдарын жою үшін ЛОР патологиясы бар науқастарды, оның ішінде аденоид гипертрофиясына операциядан кейін емдеуге пәнаралық кешенді көзқарас бойынша арнайы әдістемелік ұсыныстарды әзірлеу қажет.

Кілт сөздер: пәнаралық көзқарас; науқас; диагностика; соматикалық патология; кешенді емдеу; дистальды окклюзия; бақылау

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) приставный библиографический список, 12) транслитерация приставного 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).

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.