

ISSN 1562-2940  
eISSN 2790-1203



ASTANA MEDICAL  
UNIVERSITY

# ASTANA MEDICAL JOURNAL

4 (124) 2024

РЕДАКЦИЯ / РЕДАКЦИЯ / EDITORIAL

Бас редактор  
**Надыров Камалжан Талғатұлы**  
Редактор  
**Койков Виталий Викторович**  
Атқарушы редактор  
**Оразова Ғалия Ұзаққызы**

Главный редактор  
**Надыров Камалжан Талгатович**  
Редактор  
**Койков Виталий Викторович**  
Исполнительный редактор  
**Оразова Ғалия Ұзаққызы**

Editor-in-Chief  
**Kamalzhan Nadyrov**  
Editor  
**Vitaliy Koikov**  
Executive Editor  
**Galiya Orazova**

РЕДАКЦИЯЛЫҚ АЛҚА / РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD

**Ахметов Данияр Эбенгаппасұлы**  
**Айнабекова Баян Әлкенқызы**  
**Абдулдаева Айгүл Абдулдақызы**  
**Almantas Maleckas**  
**Батпеннова Гүлнар Рыскелдіқызы**  
**Dainius Pavalkis**  
**Дербисалина Гүлмира Ахмадинқызы**  
**Гаипов Абдужаппар Еркинович**  
**Қонқаев Айдос Қабіболатұлы**  
**Жарқынбаева Назира Асанқызы**  
**Локшин Вячеслав Нотанович**  
**Морозов Сергей Павлович**  
**Игісін Нұрбек Сағынбекұлы**  
**Қазымбет Полат Қазымбетұлы**  
**Harun Cansiz**  
**Оспанов Орал Базарбайұлы**

**Ахметов Данияр Эбенгаппасович**  
**Айнабекова Баян Алькеновна**  
**Абдулдаева Айгүл Абдулдаевна**  
**Almantas Maleckas**  
**Батпеннова Гүлнар Рыскельдыевна**  
**Dainius Pavalkis**  
**Дербисалина Гүлмира Ахмадиновна**  
**Гаипов Абдужаппар Еркинович**  
**Қонқаев Айдос Қабіболатұлы**  
**Жаркинбекова Назира Асановна**  
**Локшин Вячеслав Нотанович**  
**Морозов Сергей Павлович**  
**Игісін Нұрбек Сағынбекұлы**  
**Қазымбет Полат Қазымбетұлы**  
**Harun Cansiz**  
**Оспанов Орал Базарбаевич**

**Daniyar Akhmetov**  
**Bayan Ainabekova**  
**Aigul Abduldayeva**  
**Almantas Maleckas**  
**Gulnar Batpenova**  
**Dainius Pavalkis**  
**Gulmira Derbissalina**  
**Abduzhappar Gaipov**  
**Aidos Konkayev**  
**Nazira Zharkinbekova**  
**Vyacheslav Lokshin**  
**Sergey Morozov**  
**Nurbek Igissin**  
**Polat Kazymbet**  
**Harun Cansiz**  
**Oral Ospanov**

2024 жылғы 24 желтоқсанында жариялануға қол қойылған.  
Журналдың меншік иесі – «Астана медицина университеті» КЕАҚ.  
Басылым Қазақстан Республикасы Мәдениет және ақпарат министрлігінде тіркелген.  
Қайта тіркеуге тіркеу туралы куәлік 2012 жылғы 29 қазандағы No 13129 Ж.

Подписано к печати 24 декабря 2024 года.  
Собственником журнала является НАО "Медицинский университет Астана".  
Издание зарегистрировано в Министерстве культуры и информации Республики Казахстан.  
Свидетельство о постановке на переучет №13129 Ж от 29.10.2012 год.

Signed for publication on December, 24 2024.  
The owner of the journal is JSC "Astana Medical University".  
The publication is registered with the Ministry of Culture and Information of the Republic of Kazakhstan.  
Certificate of registration for re-registration No. 13129 Zh dated October 29, 2012.

**Редакцияның мекен-жайы:**  
Астана медициналық журналы  
Z10K8Y7  
Қазақстан, Астана қ.  
Бейбітшілік көшесі, 49А  
Тел.: +7 (7172) 53 94 47  
E-mail: editor.asmedjournal@gmail.com  
Веб-сайт: www.medical-journal.kz

**Адрес редакции:**  
Астана медициналық журналы  
Z10K8Y7  
Казахстан, г. Астана  
улица Бейбитшилик, 49А  
Тел.: +7 (7172) 53 94 47  
E-mail: editor.asmedjournal@gmail.com  
Веб-сайт: www.medical-journal.kz

**Editorial Office:**  
Astana medicinalyк zhurnaly  
Z10K8Y7  
Kazakhstan, Astana city  
Beybitshilik Street 49A  
Tel.: +7 (7172) 53 94 47  
E-mail: editor.asmedjournal@gmail.com  
Website: www.medical-journal.kz



**NCJSC «Astana Medical University»**

# **Astana Medical Journal**

**Scientific & Practical journal**

*Authors are responsible for reliability of information published in the journal. Reprinting of articles published in this journal and their use in any form, including e- media, without the consent of the publisher is prohibited*

---

**Astana, 2024**

## Использование флуоресцентной ангиографии для оценки кровоснабжения фундопликационной манжетки при одноанастомозном желудочном шунтировании в модификации «FundoRing»

Оспанов О.Б.<sup>1</sup>, Елембаев Б.С.<sup>2</sup>, Койков В.В.<sup>3</sup>, Дуйсенов Г.Н.<sup>4</sup>, Жаров Н.К.<sup>5</sup>, Сұлтанов Қ.У.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Профессор - исследователь кафедры хирургических болезней бариатрической хирургии и нейрохирургии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: bariatric.kz@gmail.com

<sup>2</sup> Резидент кафедры хирургических болезней бариатрической хирургии и нейрохирургии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: elembaevbaha@gmail.com

<sup>3</sup> Проректор по научной работе, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: koikov.v@amu.kz

<sup>4</sup> PhD докторант кафедры хирургических болезней бариатрической хирургии и нейрохирургии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: kazbareo@gmail.com

<sup>5</sup> Директор Многопрофильной областной больницы при управлении здравоохранения Акмолинской области, Кокшетау, Казахстан. E-mail: zharovnurlan@mail.ru

<sup>6</sup> Врач хирург, Областной клинической больницы Туркестанской области, Шымкент, Казахстан. E-mail: kassymkhansultanov@gmail.com

### Абстракт

В лапароскопической хирургии флуоресцентная ангиография с использованием индоцианина зеленого (ICG) активно применяется для оценки кровоснабжения тканей и органов в режиме реального времени.

Цель данного исследования заключалась в оценке кровоснабжения и перфузии малого сформированного желудка, фундопликационной манжетки (ФМ), гастроэнтероанастомоза и отключенной части желудка при одноанастомозном желудочном шунтировании в модификации «FundoRing» в сравнении со стандартной методикой.

**Методы.** Исследование представляет собой проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное с апреля 2021 года по октябрь 2024 года, в котором участвовали 200 пациентов. Пациенты были разделены на две группы: 100 пациентов в группе «FundoRingOAGB», которым выполнялось лапароскопическое одноанастомозное гастрощунтирование в модификации «FundoRing», и 100 пациентов в группе «OAGB» с использованием стандартной техники. ICG применялся в дозе 12,5 мг, а визуализация осуществлялась с помощью системы KARL STORZ – IMAGE1 S™ Rubina®.

**Результаты.** Все 200 пациентов успешно прошли лапароскопическое одноанастомозное желудочное шунтирование, без осложнений. Среднее время появления флуоресценции малого сформированного желудка, гастроэнтероанастомоза и отключенной части желудка составило 16,76±6,71 секунды для группы «OAGB» и 15,8±5,95 секунды для группы «FundoRingOAGB», P-value = 0.28. Левая часть ФМ проявляла свечение одновременно с другими участками, в то время как правая часть, проходящая через позадищеводное отверстие, начинала светиться позже, в среднем 32,7±14,23 секунды. Ни одного случая некроза ФМ в послеоперационном периоде не зафиксировано.

**Выводы.** С помощью флуоресцентной ангиографии было подтверждено, что при одноанастомозном желудочном шунтировании в модификации «FundoRing» сохраняется адекватное кровоснабжение малого сформированного желудка, гастроэнтероанастомоза, отключенной части желудка и ФМ. Методика желудочного шунтирования в модификации «FundoRing» может безопасно применяться в бариатрической и метаболической хирургии.

**Ключевые слова:** бариатрическая хирургия, флуоресцентная ангиография, одноанастомозное желудочное шунтирование, индоцианин зеленый, фундопликация, FundoRing, ожирение, метаболический синдром.

Corresponding author: Oral Ospanov, Professor of the Department of Surgical Diseases and Bariatric Surgery, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan.

Postal code: Z01C1E7

Address: Kazakhstan, Astana, Beybitshilik Str, 49 / A

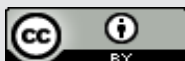
Phone: +7 (701)5287734

E-mail: o\_ospanov@mail.ru, bariatric.kz@gmail.com

2024; 4 (124): 4-12

Received: 02-09-2024

Accepted: 15-10-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Введение

Оценка кровоснабжения и перфузии тканей играют ключевую роль в изучении надежности хирургических вмешательств на желудочно-кишечном тракте. Сложные реконструктивные операции с формированием анастомозов, требуют пристального изучения сосудистого кровоснабжения, чтобы минимизировать риск появления ишемии и тем самым улучшить исходы лечения. Традиционные методы оценки перфузии, такие как визуальный осмотр и доплерография, имеют свои ограничения в точности, доступности и объективности.

С недавним развитием технологий флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым (ICG), стало возможным более детальное и точное исследование сосудистого кровоснабжения [1]. ICG обладает уникальными свойствами, позволяющими быстро и безопасно использовать его в клинической практике. Введение ICG и последующая визуализация распределения в тканях с помощью инфракрасной камеры в ближнем инфракрасном диапазоне предоставляет хирургам реальную возможность оценивать кровоснабжение в режиме реального времени *in vivo* [2].

Флуоресцентная ангиография с ICG активно используется в различных направлениях хирургии. Несколько рандомизированных контролируемых исследований в колоректальной хирургии и хирургии верхнего желудочно-кишечного тракта, в том числе систематические обзоры и метаанализы отмечают значимость флуоресцентной ангиографии в выборе места анастомозирования и снижении случаев несостоятельности анастомоза [3-5]. Однако в бариатрической и метаболической хирургии (БМХ) применение флуоресцентной ангиографии не являлось критически важным и необходимым, учитывая адекватное кровоснабжение культи желудка и кишечника [6,7]. По данным систематического обзора литературы Mateusz W. и соавт. флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым в БМХ чаще всего использовалась для оценки кровоснабжения и выявления несостоятельности швов (утечек) [8]. Viancucci A. и соавт. сообщают об удовлетворительной перфузии по данным ICG при рукавной резекции желудка и одноанастомозном желудочном шунтировании [9]. Исследования сообщают также об успешном применении ICG в диагностике утечек стеллерной линии и желудочно-кишечных анастомозов, в которых ICG оказался высокочувствительным для обнаружения утечек, не уступая интраоперационной гастроскопии, и превосходя стандартные методы интраоперационной диагностики утечки [10-12]. Европейская ассоциация эндоскопической хирургии (European Association of Endoscopic Surgery) на консенсусе по использованию флуоресцентной ангиографии с ICG настоятельно рекомендует использование ICG для лучшего определения анатомии и уменьшения послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии. Также было рекомендовано дальнейшее проведение исследований

## Материалы и методы

*Дизайн исследования:* проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование, которое проводилось с апреля 2021 года по октябрь 2024 года.

с использованием ICG в БМХ ввиду недостатка исследований в этой сфере [13].

Перспективной методикой в БМХ рассматривается одноанастомозное желудочное шунтирование в модификации «FundoRing», которая подразумевает дополнительное формирование массивной циркулярной фундопликационной манжетки (ФМ) вокруг малого сформированного желудочка – пауча [14-16]. Актуальность применения ICG для этого метода связана, во-первых, с обязательной достаточной мобилизацией дна отключенной части желудка не только от коротких желудочных сосудов, но с пересечением желудочно-селезеночной связки. Во-вторых, дно отключенной части желудка протягивается через сформированное ретрозофагеальное (позадипищеводное) отверстие, которое при неправильной хирургической технике может сдавливать ФМ и вызывать нарушение циркуляции крови. Это в свою очередь гипотетически может привести к ишемии и нарушению перфузии ФМ, что в дальнейшем может привести к некрозу стенки дна желудка. Поэтому здесь требуется беспристрастное исследование данной зоны. Третий момент, при формировании массивной фундопликации в модификации «FundoRing» гипотетически возможна компрессия и сдавление питающих сосудов пауча, в частности левой желудочной артерии и вены. Поэтому стоит вопрос: может ли это приводить к ухудшению кровоснабжения пауча, гастроэнтероанастомоза (ГЭА) и к таким последствиям как, ухудшение репарации тканей, формирование несостоятельности степлерных швов, ГЭА, образованию эрозий, язв? Таким образом, все вышесказанное указывает на необходимость подтверждения или опровержения вышесказанных гипотез.

Оценка кровоснабжения ФМ в БМХ и хирургии верхнего желудочно-кишечного тракта с помощью флуоресцентной ангиографии в основном представлены статьями типа случай-контроль (case report) [17,18]. Настоящее исследование является одним из немногих рандомизированных контролируемых исследований в БМХ с использованием технологии флуоресцентной ангиографии. Мы впервые исследовали кровоснабжение и перфузию тканей при одноанастомозном желудочном шунтировании в модификации «FundoRing» с использованием ICG, что позволило получить объективные данные о сосудистой динамике в реальном времени.

**Цель исследования:** оценить кровоснабжение и перфузию малого сформированного желудочка - пауча, фундопликационной манжетки, гастроэнтероанастомоза и отключенной части желудка при одноанастомозном желудочном шунтировании модификации «FundoRing» и в стандартной методике с использованием технологии флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне и индоцианином зеленым (ICG).

В исследовании участвовали 200 пациентов, случайно выбранных из 1000 пациентов, участвовавших в РКИ «The FundoRingOAGB Versus Non-wrapping (Non-banded) Standard Method of Laparoscopic One

AnastomosisGastricBypass(FundoRingMGB)»разделенных на две группы по 500 человек: группа «FundoRingOAGB» и группа «OAGB», протокол исследования #NCT04834635 на сайте <https://clinicaltrials.gov/> Пациентам в группе «FundoRingOAGB» проводилась операция Лапароскопическое одноанастомозное гастрощунтирование в модификации «FundoRing» [1], а в группе «OAGB» проводилось Лапароскопическое одноанастомозное гастрощунтирование в стандартной технике [19]. В каждой группе случайно выбиралось не менее 20% пациентов для проведения исследования. Всего 200 пациентов.

Они разделялись на две группы по 100 пациентов, соответственно проведенным им видам операций, т.е. 1 группа «OAGB» (проводилось Лапароскопическое одноанастомозное гастрощунтирование в стандартной технике) и 2 группа «FundoRingOAGB» (проводилось Лапароскопическое одноанастомозное гастрощунтирование в модификации «FundoRing»). Все пациенты, участвовавшие в исследовании, согласились на участие в исследовании и подписали информированное согласие. Демографические данные, а также характеристика популяции исследованных 200 пациентов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика популяции исследованных 200 пациентов

		Группа «OAGB» (n=100)	Группа «FundoRingOAGB» (n=100)	P-value
Возраст (лет)		43.47±8.5	41.50±10.12	0.13
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )		41.67±5.14	40.81±6.0	0.28
Пол (n)	Жен	73	81	0.18
	Муж	27	19	

Средний возраст в группе «OAGB» составил 43,47±8,5 лет, и 41,50±10,12 лет в группе «FundoRingOAGB». Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 41,67±5,14 кг/м<sup>2</sup> в группе «OAGB» и 40,81±6,0 кг/м<sup>2</sup> в группе «FundoRingOAGB» соответственно. Статистическое распределение по возрасту, ИМТ и полу в группах не отличалось.

**Рандомизация:** средний медицинский персонал выдавал пациентам перед операцией на выбор два запечатанных конверта. Один конверт был с пустым листом, во втором был лист с подписью ICG. Те, кто выбирал конверт с ICG, соответственно подвергались исследованию ICG.

**Критерии исключения:** пациенты с известной аллергией на йод и/или индоцианиновый зеленый (ICG), принимающие сопутствующие лекарства, моложе 18 или старше 65 лет, активные курильщики.

**Индикатор:** Индоцианиновый зеленый (ICG) был использован в качестве флуоресцентного красителя для визуализации кровоснабжения.

**Оборудование:** Для определения кровоснабжения и перфузии тканей применялось оборудование для ICG навигации KARL STORZ – видеосистема IMAGE1 S™ Rubina®, которая позволяет в 4K разрешении ультравысокой четкости отображать флуоресценцию индоцианина зеленого в трех различных режимах: монохроматическом, режиме наложения в синем и зеленом цветах и в режиме карта интенсивности, который позволяет оценивать градиент концентрации ICG в тканях.

**Процедура:** оперативные вмешательства проводились одним хирургом в нескольких клиниках, в городах Казахстана: Астана, Алматы, Кокшетау, Шымкент, Петропавловск. Пациентам в группе «FundoRingOAGB» проводилось одноанастомозное желудочное шунтирование в модификации «FundoRing» с формированием ФМ [1]. Пациентам в группе «OAGB» проводилось одноанастомозное желудочное шунтирование по стандартной методике [2]. В конце операции после формирования пауча, ГЭА и ФМ (при методе «FundoRing») вводилось ICG внутривенно в дозе 12,5 мг растворенного в 10 мл раствора NaCl 0,9%, далее для промывания вводилось 20 мл раствора NaCl 0,9% [20].

**Визуализация:** перед инъекцией включалась инфракрасная флуоресцентная камера NIR/ICG IMAGE1 S™ Rubina® на комплексе “Karl Storz Endoscopy” для получения изображений кровоснабжения и перфузии исследуемых участков [21]. Подсчитывалось время в секундах от момента введения препарата ICG до появления флуоресценции в исследуемых зонах. Исследовалось: пауч, ГЭА, отключенная часть желудка (ОЧЖ) и ФМ (при методике «FundoRing»). Появление свечения сосудов в течение первых 60 секунд после введения ICG оценивалось как хорошее кровоснабжение [3].

Таким образом, настоящее исследование направлено на оценку кровоснабжения и перфузии при операциях одноанастомозного желудочного шунтирования в стандартном варианте и в модификации «FundoRing». В частности, оценивалось кровоснабжение пауча, ФМ, ГЭА и ОЧЖ с использованием технологии ICG в двух группах пациентов. Ожидается, что результаты данного исследования помогут улучшить понимание сосудистой динамики в ходе хирургических вмешательств и повысят безопасность и эффективность операций на желудочно-кишечном тракте.

**Анализ данных.** У пациентов были собраны данные по ряду переменных, включая демографические данные пола, возраста, роста, начального веса и индекса массы тела (ИМТ), а также времени появления флуоресценции в исследуемых зонах. Статистический анализ проводился с использованием программы StatPlus:Mac © 2010 Analystsoft Inc. Средние значения сравнивали с использованием t-теста (при нормальном распределении данных). Статистическую значимость результатов принимали при  $p < 0,05$ . Вся информация о пациентах была сохранена и размещена на сайте Казахстанского национального бариатрического регистра (Kazakhstan Metabolic Surgery Registry - LIVE Database <https://kzkhbsre-dendrite.com>) на защищенном сервере Dendrite Clinical Systems Ltd. Основным интересующим результатом была оценка кровоснабжения и перфузии исследуемых участков, выявленных с помощью ICG.

## Результаты

После введения ICG, в течение первых 16-20 секунд флуоресцентное свечение появлялось одновременно на пауче, ГЭА и ОЧЖ у всех пациентов. Исследование проводилось в монохроматическом режиме, режиме наложения в зеленом цвете и в режиме карта интенсивности (Рисунки 1-3). Среднее время появления флуоресценции пауча, ГЭА и ОЧЖ в

группе «OAGB» и группе «FundoRingOAGB» составило  $16,76 \pm 6,71$  секунд и  $15,8 \pm 5,95$  секунд соответственно. Статистически не было отмечено различий кровоснабжения исследуемых зон в двух группах. Результаты представлены в Таблице 2.



А

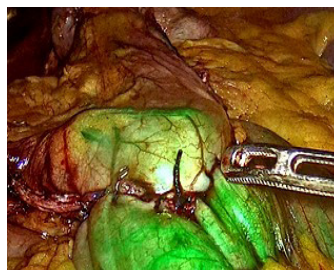


В

Рисунок 1 - А) Завершенный вид операции одноанастомозного желудочного шунтирования в модификации «FundoRing». В) Тот же вид в монохроматическом режиме ICG

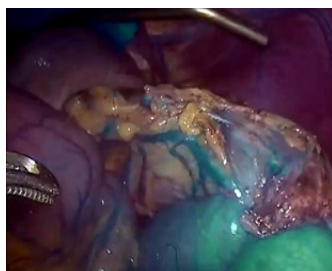


А



В

Рисунок 2 - Изображение ICG в режиме наложения в зеленом цвете. А) Малый сформированный желудочек – пауч. В) Гастроэнтероанастомоз (ГЭА)



А



В

Рисунок - 3 А) Малый сформированный желудочек – пауч и гастроэнтероанастомоз в режиме карта интенсивности ICG. В) Отключенная антральная часть желудка в режиме наложения в зеленом цвете

Таблица 2 - Время появления флуоресценции с момента введения ICG

	Группа «OAGB» (n=100)	Группа «FundoRingOAGB» (n=100)	P-value
Пауч/ГЭА/ОЧЖ t/сек	$16,76 \pm 6,71$	$15,8 \pm 5,95$	0,28

ФМ, а именно ее левая часть начинала свечение одновременно с другими исследуемыми участками. Однако правая часть ФМ, которая протягивалась через позадипищеводное отверстие, начинала флуоресцентное свечение в инфракрасном диапазоне несколько позже остальных исследуемых участков и менее интенсивно по сравнению с левой частью ФМ (Рисунки 4-6). При этом, хоть и с задержкой, абсолютное большинство ФМ начинало свое свечение в течение первых 60-ти секунд. Среднее время и стандартное

отклонение составило –  $32,7 \pm 14,23$  сек. (Рисунок 7). В 4-х из 100 ФМ отмечалось появление флуоресценции позже 60-ти секунд. Однако в послеоперационном периоде не отмечалось ни одного случая перфораций или некроза ФМ. Во время операции обязательно ревизировалось позадипищеводное отверстие на наличие сдавления ФМ. При необходимости позадипищеводное отверстие расширялось для предупреждения сужения ФМ дополнительным с рассечением тканей в сторону диафрагмальных ножек.



Рисунок 4 - А) ФМ в режиме наложения ICG. В) ФМ в монохроматическом режиме ICG. 1 – правая часть ФМ. 2 – левая часть ФМ

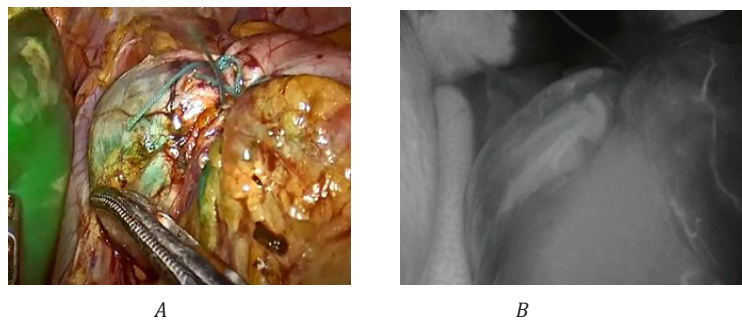


Рисунок 5 - А) ФМ в режиме наложения ICG. В) ФМ в монохроматическом режиме ICG

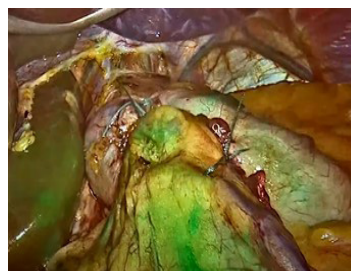


Рисунок 6 - Малый сформированный желудочек – пауч и ФМ в режиме наложения ICG

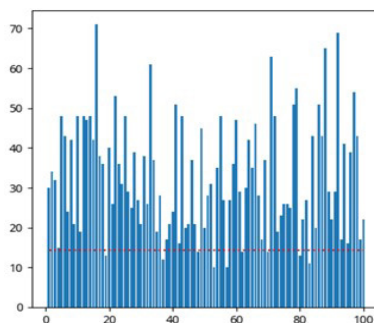


Рисунок 7 - Диаграмма времени появления флуоресценции ФМ

## Обсуждение

Первый аспект настоящего исследования заключается в том, что мобилизация дна отключенной части желудка от коротких желудочных сосудов, включая пересечение желудочно-селезеночной связки приводит к некоторому ухудшению кровоснабжения ФМ. Результаты оценки ФМ продемонстрировали определенные особенности флуоресцентного свечения. В частности, правая часть ФМ начинала светиться с задержкой по сравнению с другими исследуемыми участками и имела меньшую интенсивность свечения. В то же время левая часть ФМ проявляла флуоресценцию в первые секунды после введения ICG, синхронно с другими зонами. Тем не менее, абсолютное большинство ФМ начинало свечение в течение

одной минуты, и лишь в четырех случаях из ста флуоресценция появилась позже 60 секунд. Сравнение времени появления флуоресценции ФМ и ОЧЖ в группе «OAGB» (в которой не проводились дополнительные хирургические манипуляции с ОЧЖ) показало средние значения  $32,7 \pm 14,23$  секунды и  $16,76 \pm 6,71$  секунды, что соответствует значению  $p = 0,001$ . Это указывает на статистически значимую разницу в кровоснабжении. Таким образом, можно сделать вывод о том, что кровоснабжение ФМ действительно ухудшается в результате мобилизации от коротких желудочных сосудов по сравнению с ОЧЖ в группе «OAGB». Однако флуоресцентное свечение ФМ наблюдалось в течение первой минуты в подавляющем большинстве



случаев, что можно расценивать как адекватное кровоснабжение. По-видимому, в результате мобилизации от коротких желудочных сосудов, часть кровоснабжения сохраняется за счет интрамуральных сосудов желудка. Критичных аваскулярных зон не было выявлено.

В БМХ некоторыми хирургами применяется методика рукавной резекции желудка с одномоментным формированием фундопликации. При этом, в отличие от одноанастомозного желудочного шунтирования, большая кривизна желудка полностью мобилизуется от сосудов, включая короткие желудочные сосуды. В исследованиях сообщается об адекватном кровоснабжении ФМ и в целом такой вид операции расценивается как перспективная методика в БМХ [22-24]. Однако, по данным метаанализа рукавных резекций желудка с фундопликацией Alberto A. и соавт., объединенная частота перфорации ФМ составила 2,9% [25]. Так же это было наиболее частой причиной повторных операций. При этом точные причины перфорации не были описаны. В нашем исследовании с использованием методики одноанастомозного желудочного шунтирования в модификации FundoRing в послеоперационном периоде не было зарегистрировано случаев перфорации или некроза ФМ, что свидетельствует о сохранении адекватного кровоснабжения, даже при наличии задержки флуоресценции.

Второй аспект исследования — дно отключенной части желудка, проходя через сформированное ретрозофагеальное отверстие, может подвергаться компрессии, что в случае несоблюдения техники операции может действительно привести к нарушению кровообращения. Это

подчеркивает необходимость тщательной ревизии позадипищеводного отверстия для предотвращения компрессии фундопликационной манжетки. При формировании ФМ важно обеспечить адекватную мобилизацию ОЧЖ от сосудов и связок, а также сформировать достаточно широкое позадипищеводное отверстие. В случаях, когда наблюдается компрессия манжетки, рекомендуется расширять это отверстие. Это дополнительно снижает риск ишемии и способствует улучшению кровоснабжения.

Третий аспект касается формирования массивной фундопликации в модификации «FundoRing». Гипотетически может возникнуть компрессия питающих сосудов пауча, включая левую желудочную артерию и вену; однако результаты нашего исследования не подтвердили данную гипотезу. Результаты оценки кровоснабжения пауча, ГЭА и ОЧЖ в двух группах показали, что данные исследуемые зоны начинали флуоресцентное свечение одновременно, без задержки, в какой-либо отдельной части. Что говорит об адекватном кровоснабжении данных зон. Критичным для перфузии считается участок пауча между двумя степлерными линиями (линией резекции и линейным ГЭА), т. к. после формирования линейного аппаратного анастомоза данная область теоретически остается без должного кровоснабжения. По нашим наблюдениям данный участок пауча действительно имеет менее выраженное кровоснабжение по сравнению с другими участками пауча, но при этом не теряет своего кровоснабжения полностью. В обеих группах данный участок закрывался подвесной петлей тонкого кишечника (кишечной шпорой) (Рисунок 8). В послеоперационном периоде в исследуемых группах ни одного случая несостоятельности (утечки) степлерной линии и анастомоза не было выявлено.

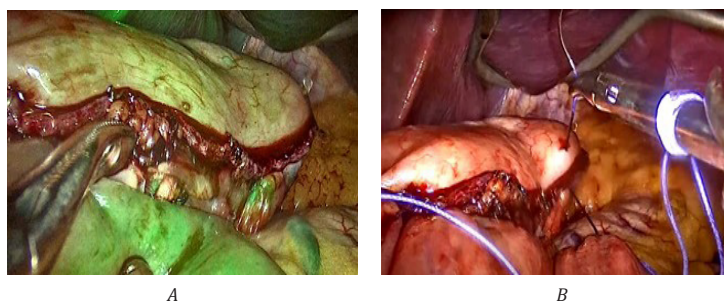


Рисунок - 7 А) Участок пауча между двумя степлерными линиями в режиме наложения ICG. В) Закрытие данного участка подвесной петлей тонкого кишечника

**Недостатком настоящего исследования** можно отметить, то, что технология флуоресцентной ангиографии с ICG применялась не на всех 1000 пациентов, а только на 20% всей популяции. Тем не

### Выводы

Полученные результаты показали, что, несмотря на определенные задержки в флуоресцентном свечении ФМ, адекватное кровоснабжение сохранялось, без наличия критических аваскулярных зон. Исследование также подчеркнуло необходимость соблюдения хирургической техники, особенно в отношении мобилизации и формирования позадипищеводного отверстия. Не было зарегистрировано ни одного случая перфорации ФМ, утечки степлерного шва или ГЭА. Это позволяет предположить, что метод одноанастомозного желудочного шунтирования в модификации

«FundoRing» может быть безопасно применен в БМХ. менее, не было зарегистрировано ни одного случая перфорации ФМ, утечки степлерного шва или ГЭА. Это свидетельствует о надежности и безопасности хирургического метода в клинической практике.

«FundoRing» может быть безопасно применен в БМХ.

Использование флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым (ICG) может рутинно применяться в БМХ для улучшения результатов хирургического лечения. Рекомендуется продолжение исследований с более широким охватом пациентов для дальнейшей оценки долгосрочных результатов применения ICG и для подтверждения его роли в снижении послеоперационных осложнений.

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

**Этическое заявление.** Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием людей, соответствовали этическим стандартам институционального и/или национального исследовательского комитета, а также Хельсинкской декларации 1964 года и ее более поздним поправкам или сопоставимым этическим стандартам.

Протокол данного исследования одобрен Локальной комиссией по биоэтике Медицинского университета Астана, №24 от 26 ноября 2023 года.

**Благодарность.** Авторская группа выражает благодарность компании ТОО «KARL STORZ ENDOSCOPY

KASACHSTAN» в предоставлении необходимого оборудования и изделий медицинского назначения.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках выполнения Научного Гранта AP23490186 «Разработка и внедрение желудочного шунтирования по методу «FundoRing» для лечения пациентов с метаболическим синдромом» Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан на период с 2024 по 2026 годы.

## Литература

- Morales-Conde S., Licardie E., Alarcón I., Balla A. Indocyanine green (ICG) fluorescence guide for the use and indications in general surgery: recommendations based on the descriptive review of the literature and the analysis of experience. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2022; 100(9): 534-554. [Crossref]
- Pantelis A.G., Machairiotis N., Stavros S., Disu S. et al. Current applications of indocyanine green (ICG) in abdominal, gynecologic and urologic surgery: a meta-review and quality analysis with use of the AMSTAR 2 instrument. *Surg Endosc*. 2024; 38(2): 511-528. [Crossref]
- Vignali A., Gianotti L., Braga M., Radaelli G. et al. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis. Colon Rectum*. 2000; 43: 76-82. [Crossref]
- De Nardi P., Elmore U., Maggi G., Maggioro R. et al. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: Results of a multicenter randomized controlled trial. *Surg. Endosc*. 2020; 34: 53-60. [Crossref]
- Slooter M.D., Eshuis W.J., Cuesta M.A., Gisbertz S.S. et al. Fluorescent imaging using indocyanine green during esophagectomy to prevent surgical morbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2019; 11(5): 755-765. [Crossref]
- Vettoretto N., Foglia E., Ferrario L., Gerardi C. et al. Could fluorescence-guided surgery be an efficient and sustainable option? A SICE (Italian Society of Endoscopic Surgery) health technology assessment summary. *Surg Endosc*. 2020; 34(7): 3270-3284. [Crossref]
- Ortega C.B., Guerron A.D., Yoo J.S. The Use of Fluorescence Angiography During Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *JLS*. 2018; 22(2): e2018.00005. [Crossref]
- Wityk M., Dowgiałło-Gornowicz N., Feszak I., Bobowicz M. Fluorescence use in minimally invasive metabolic and bariatric surgery - a systematic review of the literature. *Langenbecks Arch Surg*. 2023 May 30; 408(1): 216. [Crossref]
- Biancucci A., Fassari A., Lucchese S., Santoro E. et al. Use of quantitative indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in bariatric surgery: early results. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2023; 32(5): 249-255. [Crossref]
- Meng M., Saini J., Fan D., Singh A. et al. Use of Indocyanine Green to Detect Intraoperative Staple-Line Leaks in Robotic Bariatric Surgery: An Observational Cohort Study. *Cureus*. 2024; 16(3): e56991. [Crossref]
- Hagen M.E., Diaper J., Douissard J., Jung M.K. Early experience with intraoperative leak test using a blend of methylene blue and indocyanine green during robotic gastric bypass surgery. *Obesity surgery*. 2019; 29: 949-952. [Crossref]
- Kalmar C.L., Reed C.M., Peery C.L., Salzberg A.D. Intraluminal indocyanine green for intraoperative staple line leak testing in bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2020; 34(9): 4194-4199. [Crossref]
- Cassinotti E., Al-Taher M., Antoniou S.A., Arezzo A. et al. European Association for Endoscopic Surgery (EAES) consensus on Indocyanine Green (ICG) fluorescence-guided surgery. *Surg Endosc*. 2023; 37(3): 1629-1648. [Crossref]
- Ospanov O. The Surgical Technique of Primary Modified Fundoplication Using the Excluded Stomach with Simultaneous Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2023; 33(4): 1311-1313. [Crossref]
- Ospanov O., Zharov N., Yelebayev B., Duysenov G. et al. A Three-Arm Randomized Controlled Trial of Primary One-Anastomosis Gastric Bypass: With FundoRing or Nissen Fundoplications vs. without Fundoplication for the Treatment of Obesity and Gastroesophageal Reflux Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60(3): 405. [Crossref]
- Ospanov O., Yeleuov G., Buchwald J.N., Zharov N. et al. A Randomized Controlled Trial of Acid and Bile Reflux Esophagitis Prevention by Modified Fundoplication of the Excluded Stomach in One-Anastomosis Gastric Bypass: 1-Year Results of the FundoRing Trial. *Obes Surg*. 2023; 33(7): 1974-1983. [Crossref]
- Olimi S., David G., Cesana G., Ciccarese F. et al. Modified Sleeve Gastrectomy Combined with Laparoscopic Rossetti Fundoplication and Vascularization Assessment with Indocyanine Green. *Obes Surg*. 2019; 29(9): 3086-3088. [Crossref]
- Paraboschi I., Privitera L., Loukogeorgakis S., Giuliani S. Fluorescence-Guided Surgery (FGS) during a Laparoscopic Redo Nissen Fundoplication: The First Case in Children. *Children (Basel)*. 2022; 9(7): 947. [Crossref]
- De Luca M., Tie T., Ooi G., Higa K. et al. Mini Gastric Bypass-One Anastomosis Gastric Bypass (MGB-OAGB)-IFSO Position Statement. *Obes Surg*. 2018; 28(5): 1188-1206. [Crossref]
- Watanabe J., Takemasa I., Kotake M., Noura S. et al. Blood Perfusion Assessment by Indocyanine Green Fluorescence Imaging for Minimally Invasive Rectal Cancer Surgery (EssentiAL trial): A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2023; 278(4): e688-e694. [Crossref]
- KARL STORZ. Веб-сайт. [Дата обращения: 15 мая 2024 г.]. Режим доступа: <https://www.karlstorz.com/kz/ru/search.htm?cat=1000161016>
- KARL STORZ. Veb-sajt. [Data obrashhenija: 15 maja 2024 g.]. Rezhim dostupa: <https://www.karlstorz.com/kz/ru/search.htm?cat=1000161016>
- Nocca D., Skalli E.M., Boulay E., Nedelcu M. et al. Nissen Sleeve (N-Sleeve) operation: preliminary results of a pilot study. *Surg Obes Relat Dis*. 2016; 12(10): 1832-1837. [Crossref]

23. Olmi S., Uccelli M., Cesana G.C., Ciccarese F. et al. Modified laparoscopic sleeve gastrectomy with Rossetti antireflux fundoplication: results after 220 procedures with 24-month follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2020; 16(9): 1202-1211. [[Crossref](#)]
24. Noel P., Nedelcu M., Manos T., Nedelcu A. Sleeve gastrectomy with tailored 360° fundoplication according to Rossetti in patients affected by obesity and gastroesophageal reflux. *Surg Obes Relat Dis.* 2021; 17(6): 1065-1067. [[Crossref](#)]
25. Aiolfi A., Micheletto G., Marin J., Rausa E. et al. Laparoscopic Sleeve-Fundoplication for Morbidly Obese Patients with Gastroesophageal Reflux: Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2021; 31(4): 1714-1721. [[Crossref](#)]

### "FundoRing" модификациясында бір анастомозды асқазанды айналып өту кезінде фундопликациялық манжетканың қанмен қамтамасыз етілуін бағалау үшін флуоресцентті ангиографияны қолдану

[Оспанов О.Б.](#)<sup>1</sup>, [Елембаев Б.С.](#)<sup>2</sup>, [Койков В.В.](#)<sup>3</sup>, [Дуйсенов Г.Н.](#)<sup>4</sup>, [Жаров Н.К.](#)<sup>5</sup>, [Сұлтанов Қ.У.](#)<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Хирургиялық аурулар бариатриялық хирургия және нейрохирургия кафедрасының профессор-зерттеушісі, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: bariatric.kz@gmail.com

<sup>2</sup> Хирургиялық аурулар бариатриялық хирургия және нейрохирургия кафедрасының резиденті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: elembaevbaha@gmail.com

<sup>3</sup> Ғылыми жұмыс жөніндегі проректор, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: koikov.v@amu.kz

<sup>4</sup> Хирургиялық аурулар бариатриялық хирургия және нейрохирургия кафедрасының PhD-докторанты, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: kazbareo@gmail.com

<sup>5</sup> Ақмола облысы Денсаулық сақтау басқармасы жанындағы көпсалалы облыстық аурухананың директоры, Көкшетау, Қазақстан. E-mail: zharovnurlan@mail.ru

<sup>6</sup> Түркістан облысының облыстық клиникалық аурухананың дәрігер хирургі, Шымкент, Қазақстан. E-mail: kassymkhansultanov@gmail.com

#### Түйіндеме

Лапароскопиялық хирургияда индоцианин жасылын (ICG) флуоресцентті ангиографияны қолдана отырып, тіндер мен ағзалардың қанмен қамтамасыз етілуін нақты уақыт режимінде бағалау үшін белсенді түрде қолданылады. Бұл зерттеудің мақсаты «FundoRing» модификациясында бір анастомозды асқазанды айналып өту кезінде қалыптастырылған кіші асқазан, фундопликациялық манжетка (ФМ), гастроэнтероанастомоз және ажыратылған асқазан бөлігінің қанмен қамтамасыз етілуі мен перфузиясын стандартты әдіспен салыстыра отырып бағалау болды.

Әдістері. Зерттеу 2021 жылдың сәуір айынан 2024 жылдың қазан айына дейін жүргізілген проспективті ашық рандомизирленген бақыланатын зерттеу болып табылады. Зерттеуге 200 науқас қатысты. Науқастар екі топқа бөлінді: «FundoRingOAGB» тобында 100 науқасқа «FundoRing» модификациясымен лапароскопиялық бір анастомозды асқазанды айналып өту отасы және екінші «OAGB» тобында стандартты әдісті қолдана отырып 100 науқасқа ота жасалынды. ICG 12,5 мг дозада қолданылды, ал бейнелеу KARL STORZ – IMAGE1 S™ Rubina® жүйесі арқылы жүзеге асырылды.

Нәтижелері. 200 науқасқа асқынусыз лапароскопиялық бір анастомозды асқазанды айналып өту отасы сәтті орындалды. Қалыптастырылған кіші асқазан, гастроэнтероанастомоз және ажыратылған асқазан бөлігінің флуоресценциясының орташа пайда болу уақыты «OAGB» тобында 16,76±6,71 секундты және «FundoRingOAGB» тобында 15,8±5,95 секундты құрады, P-value = 0,28. Фундопликациялық манжетканың (ФМ) сол жағы басқа бөліктермен бір мезгілде жарықтанды, ал артқы өңештік тесік арқылы өтетін оң жағы кейінірек, орташа есеппен 32,7±14,23 секундта жарықтанды. Операциядан кейінгі кезеңде фундопликациялық манжеткасының некрозы бірде-бір жағдайы тіркелген жоқ.

Қорытынды. Флуоресцентті ангиография көмегімен «FundoRing» модификациясында бір анастомозды асқазанды айналып өту кезінде қалыптастырылған кіші асқазан, гастроэнтероанастомоз, ажыратылған асқазан бөлігі және фундопликациялық манжетканың (ФМ) толық түрде қанмен қамтамасыз етілгені расталды. «FundoRing» модификациясында асқазанды айналып өту әдісі бариатриялық және метаболикалық хирургияда қауіпсіз түрде қолдануға болады.

Түйін сөздер: Бариатриялық хирургия; флуоресцентті ангиография; бір анастомозды асқазанды айналып өту; индоцианин жасылы; фундопликация; FundoRing; семіздік; метаболикалық синдром.

### Using fluorescein angiography to assess the blood supply of the fundoplication wrap in one-anastomosis gastric bypass in the "Fundoring" modification

[Oral Ospanov](#)<sup>1</sup>, [Bakhtiyar Yelembayev](#)<sup>2</sup>, [Vitaliy Koikov](#)<sup>3</sup>, [Galymjan Duysenov](#)<sup>4</sup>,  
[Nurlan Zharov](#)<sup>5</sup>, [Kassymkhan Sultanov](#)<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Professor - researcher of the department of surgical diseases of bariatric surgery and neurosurgery, Astana medical university, Astana, Kazakhstan. E-mail: bariatric.kz@gmail.com

<sup>2</sup> Resident of the department of surgical diseases of bariatric surgery and neurosurgery, Astana medical university, Astana, Kazakhstan. E-mail: elembaevbaha@gmail.com

<sup>3</sup> Vice-rector for scientific work, Astana medical university, Astana, Kazakhstan. E-mail: koikov.v@amu.kz

<sup>4</sup> Phd- student of the department of surgical diseases of bariatric surgery and neurosurgery, Astana medical university, Astana, Kazakhstan. E-mail: kazbareo@gmail.com

<sup>5</sup> Director of the Multidisciplinary regional hospital under the health department of Akmola region, Kokshetau, Kazakhstan. E-mail: zharovnurlan@mail.ru

<sup>6</sup> The doctor is a surgeon, Regional clinical hospital of Turkestan region, Shymkent, Kazakhstan.

E-mail: kassymkhansultanov@gmail

## Abstract

*In laparoscopic surgery, fluorescein angiography using indocyanine green (ICG) is actively used to assess the blood supply to tissues and organs in real time. The aim of this study was to assess the blood supply and perfusion of the small formed gastric pouch, fundoplication wrap (FW), gastroenteroanastomosis and the excluded part of the stomach in one-anastomosis gastric bypass in the "FundoRing" modification in comparison with the standard technique.*

*Methods. The study is a prospective, open-label, randomized, controlled trial conducted from April 2021 to October 2024, in which 200 patients participated. The patients were divided into two groups: 100 patients in the "FundoRingOAGB" group, who underwent laparoscopic one-anastomosis gastric bypass in the "FundoRing" modification, and 100 patients in the "OAGB" group using the standard technique. ICG was used at a dose of 12.5 mg, and visualization was performed using the KARL STORZ – IMAGE1 S™ Rubina® system.*

*Results. 200 patients successfully underwent laparoscopic one-anastomosis gastric bypass, without complications. The average time of fluorescence appearance of the small formed gastric pouch, gastroenteroanastomosis and disconnected part of the stomach was  $16.76 \pm 6.71$  seconds for the "OAGB" group and  $15.8 \pm 5.95$  seconds for the "FundoRingOAGB" group,  $P$ -value = 0.28. The left part of the FW showed luminescence simultaneously with other areas, while the right part, passing through the retroesophageal orifice, began to glow later, on average  $32.7 \pm 14.23$  seconds. No cases of FW necrosis in the postoperative period were recorded.*

*Conclusion. Using fluorescein angiography, it was confirmed that with one-anastomosis gastric bypass in the "FundoRing" modification, adequate blood supply to the small formed gastric pouch, gastroenteroanastomosis, excluded part of the stomach and FW is maintained. The gastric bypass technique in the "FundoRing" modification can be safely used in bariatric and metabolic surgery.*

*Key words. Bariatric surgery; fluorescein angiography; one-anastomosis gastric bypass; indocyanine green; fundoplication; FundoRing; obesity; metabolic syndrome.*

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2024-4-124-13-19>

UDC 616.36-089; 616.15

IRSTI 76.29.30; 76.29.34

Review article

## Metabolic-associated fatty liver disease and dyslipoproteinemia. Literature review

[Makhabbat Bekbossynova](#)<sup>1</sup>, [Gulzhan Myrzaakhmetova](#)<sup>2</sup>, [Kulpash Kaliaskarova](#)<sup>3</sup>, [Sholpan Seitkasym](#)<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Deputy Chairman of the Board, University Medical Center, Astana, Kazakhstan.

E-mail: m.bekbosynova@umc.org.kz

<sup>2</sup> Head of the Cardiology Department №2, University Medical Center corporate fund, Astana, Kazakhstan.

E-mail: mgsh2000@mail.ru

<sup>3</sup> Clinical Professor of the Hepatocenter, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan.

E-mail: kulpash.kaliaskarova@gmail.com

<sup>4</sup> Cardiologist of the Heart Center, University Medical Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: shopi\_45@mail.ru

### Abstract

The major cholesterol transporter in the circulation, low-density lipoproteins (LDL), should still be considered the most atherogenic lipoprotein species, but not because its contribution to serum cholesterol levels. In most individuals, the atherogenic potential of LDL arises from an increase in the number of small dense LDL particles rather than from its cholesterol content. There is now abundant evidence from cross-sectional and prospective studies showing that LDL particle size is significantly associated with coronary heart disease (CHD) and is a prognostic factor for increased coronary risk.

The purpose of this literature review is aimed to provide a current data description of the prevalence of metabolic-associated fatty liver disease and dyslipoproteinemia in global practice.

Information was searched in Pubmed, ResearchGate, and eLibrary databases. The review included primary studies (both descriptive and analytical), secondary studies (including systematic reviews and meta-analyses), methodological manuals, clinical guidelines, and full-text publications in Russian and English published over the last 10 years.

Therefore, patients suffering from nonalcoholic fatty liver disease have an increased risk of atherosclerosis and cardiovascular disease. The association of nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerotic cardiovascular pathologies is based on complex and interrelated mechanisms. According to the literature analysis, the following key pathogenetic links that are connected nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis can be identified: endothelial dysfunction, lipid profile disorders, increased production of a number of proinflammatory cytokines and inflammatory response, and increased oxidative stress.

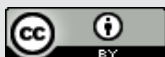
Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, lipoproteins, cardiovascular diseases, liver diseases, dyslipidemias.

Corresponding Author: Gulzhan Myrzakhmetova, Head of the Cardiology Department №2, University Medical Center Corporate Fund, Astana, Kazakhstan  
Postal code: Z05K4F4  
address: Kazakhstan, Astana, st. Kerey, Zhanibek Khandar Khanov 5/1  
Phone: +77172703094  
E-mail: cardiacsurgeryres@gmail.com

2024; 4 (124): 13-19

Received: 12-08-2024

Accepted: 03-10-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Introduction

Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) is characterized by excessive accumulation of fat in the form of triglycerides (steatosis) in the liver, histologically observed in >5% of hepatocytes. Patients with MAFLD exhibit liver cell damage and inflammation in addition to the excess fat (steatohepatitis). This condition, known as non-alcoholic steatohepatitis (NASH), is histologically indistinguishable from alcoholic steatohepatitis (ASH) [1,2]. The primary transporter of cholesterol in the bloodstream, low-density lipoproteins (LDL), are considered the most atherogenic type of lipoproteins. The LDL levels in most patients increase due to a rise in the number of small, dense LDL particles rather than the cholesterol content within them. To date, there is a wealth of cross-sectional and prospective studies showing that LDL particle size is most strongly associated with ischemic heart disease (IHD) and is a prognostic factor for increased coronary risk [3].

There are several reliable mechanisms linking small, dense LDL particles to the atherogenic process. The rate at which serum lipoprotein particles enter the arterial wall depends on their size, and thus, it is faster for small, dense LDL particles. Elements of the extracellular tissue matrix of the intima-proteoglycans-selectively bind small, dense LDL particles with high affinity, sequestering these lipoproteins in a pro-oxidant environment. Oxidation of LDL facilitates the irreversible deposition of cholesterol in the arterial wall, and numerous studies have shown that small, dense LDL particles are more susceptible to oxidative modification than their larger, lighter counterparts [4]. The increase in the number of small, dense LDL particles is a consequence of a defect in the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins. One mechanism may involve the overproduction and prolonged residence time of large, triglyceride-rich very low-density lipoproteins (VLDL) in the postprandial phase [5,6].

## Literature Search Strategy

Information retrieval was conducted in the databases Pubmed, ResearchGate, and eLibrary. The review includes primary studies (both descriptive and analytical), secondary studies (including meta-analyses and systematic

## Lipid metabolism in the liver

According to some data, the liver is known to perform approximately 500 metabolic functions, among which the main ones include: protein metabolism — where both anabolic (synthetic) and major catabolic processes occur; carbohydrate metabolism; lipid metabolism— where the liver plays a primary role in the metabolism of neutral fats, fatty acids, cholesterol, and phospholipids; enzyme metabolism and vitamin metabolism; regulation of blood volume and pigment metabolism [3]. The liver is significantly more involved in the metabolism and transport of fats than in their storage. Liver cells, in lipid metabolism, perform the following functions: they absorb cholesterol and phospholipids from the blood and break them down, convert excess carbohydrates into fats when necessary, and synthesize globulins for lipid transport.

The term "lipids" refers to substances that share a common physical property — hydrophobicity. Structurally, lipids are so diverse that they do not have a common chemical structure. Lipids are classified into classes based on molecules with similar chemical structures and shared biological properties. The synthesis of fats occurs during the absorptive period of digestion and is stimulated by insulin. Fats are the most compact form of storing energy, so excess

MAFLD affects one-third of the global population and is accompanied by dyslipoproteinemia, leading to adverse cardiovascular outcomes. MAFLD has become a highly prevalent chronic, progressive liver disease in Western countries, with a continuously increasing incidence and prevalence, imposing a significant clinical and economic burden [3,7,8]. The prevalence of this disease from 2016 to 2018 was lowest in Africa (13.5%); intermediate in the USA (24%), Europe (23%), and East Asia (27%); and highest in Mexico, Central and South America (31%), the Middle East (32%), and South Asia (33%) [9]. In recent years, with rising living standards and changes in lifestyle and dietary habits, the prevalence of MAFLD has rapidly increased in Asia, becoming a significant public health issue [10,11]. MAFLD is characterized by the accumulation of pathological ectopic fat along with persistent systemic inflammation. This leads to several destructive pathophysiological processes, including alterations in glucose, fatty acid, and lipoprotein metabolism, increased oxidative stress, endothelial dysfunction, and rapid development of systemic atherosclerosis. Ultimately, a dysfunctional cardiometabolic phenotype develops with cardiovascular diseases, which are a leading cause of premature death. Predisposing risk factors include diabetes mellitus, obesity, and dyslipoproteinemia. According to international data, MAFLD affects approximately 15-30% of the working-age population overall, and its prevalence steadily increases to approximately 70-90% among individuals with obesity or type 2 diabetes [3,12,13].

Thus, the aim of the current review is to provide an overview of the latest data on the prevalence of metabolic associated fatty liver disease and dyslipoproteinemia in global practice.

reviews), methodological guides, clinical guidelines, as well as full-text publications in Russian and English languages published over the last 10 years.

carbohydrates from food are converted into fats and stored in adipocytes. Active fat synthesis occurs in the liver, adipose tissue, and lactating mammary glands. Triacylglycerols (TAGs) constitute a significant mass of lipids in the body, serving as a form of energy storage. Fats, primarily in subcutaneous adipose tissue, perform functions of thermal insulation and mechanical protection [14].

Lipids of different classes vary in structure and functions. Most lipids include fatty acids with complex ether bonds with glycerol, cholesterol, and/or an amide bond with sphingosine amino alcohol. Lipid metabolism involves two main metabolic pathways: endogenous and exogenous. If lipids originate from food, it is referred to as the exogenous metabolic pathway, whereas if they originate from the liver, it is the endogenous pathway. Cholesterol transport in the blood occurs via lipoproteins. The metabolism of individual classes of lipoproteins is closely interconnected. There are various classes of lipoproteins, each characterized by specific functions:

- chylomicrons (CM)
- very low-density lipoproteins (VLDL)
- low-density lipoproteins (LDL)

- intermediate-density lipoproteins (IDL)
- high-density lipoproteins (HDL).

From the liver, cholesterol is exported together with fat in the form of VLDL (very low-density lipoproteins). In capillaries, adipose tissue, and other tissues, lipoprotein

lipase (LPL) catalyzes the hydrolysis of fats, and fatty acids are taken up by cells. After most of the fat is lost, VLDL transforms into LDL in the bloodstream as presented in Table 1.

Table 1 - The differences of fat and cholesterol contents of VLDL to LDL

Content	VLDL	LDL	Difference
Fat	50%	7%	43%
Cholesterol	20%	45-50%	-25-30%

Lipoproteins mainly contain cholesterol esters rather than free cholesterol [15]. Patients with MAFLD, especially when accompanied by NASH, are at increased risk of cardiovascular diseases (CVD) [16,17]. It's worth noting that CVD is a leading cause of death among MAFLD

patients [15]. Classical risk factors for CVD are often identified in MAFLD [18], and changes in adipose tissue in MAFLD can predict the risk of developing CVD as accurately as standard functional indicators, making MAFLD itself a risk factor for CVD [17,18].

### Metabolic associated fatty liver disease and CVD

A large body of research provides evidence that MAFLD is an underestimated and independent risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD). Subclinical cardiovascular diseases and many other risk factors for ASCVD are elevated among patients with MAFLD/NASH. Abdominal obesity, type 2 diabetes, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia — typical components of metabolic syndrome (MetS) [16] — are coexisting pathological conditions often associated with MAFLD, and their coexistence in the same individual increases the likelihood of more advanced forms of MAFLD [17,18,19].

Between 10 to 25% of patients with MAFLD may develop NASH, which can progress to liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and liver failure. The primary cause of mortality in MAFLD patients is ASCVD [7,20]. Patients with MAFLD typically show a significant increase in mean intima-media thickness of the brachiocephalic arteries and a higher prevalence of atherosclerotic plaques [21,22]. Endothelial dysfunction is an early stage in the process of atherosclerosis, preceding its development [23,24], and consequently plays a crucial role in the development of ASCVD. Intraliver endothelial dysfunction has been described in MAFLD [25], indicating that this condition may lead to the onset of atherosclerosis and ASCVD.

Patients with NASH show changes in left ventricular function parameters, even in the absence of a clear reduction in left ventricular ejection fraction, including left atrial dysfunction and subclinical myocardial dysfunction [23, 24]. It has also been noted that MAFLD may affect the condition of heart valves and is significantly associated with an increased risk of aortic valve sclerosis [26]. S. Ballestri et al. report an accelerated incidence of chronic heart failure in this patient population. Moreover, these changes undoubtedly increase the risk of developing arrhythmias, especially atrial fibrillation [25].

The initial stages of liver steatosis involve the ectopic accumulation of triglycerides in the liver. Several sources of fatty acids are used for the hepatic synthesis of ectopically stored triglycerides, but most commonly, they result from increased flux of free fatty acids due to excessive hydrolysis of triglycerides in adipose tissue, driven by the lack of suppression of hormone-sensitive lipase under conditions of insulin resistance. Additionally, there is an increase in intrahepatic de novo synthesis of fatty acids due to carbohydrate excess, as well as absorption from plasma of dietary chylomicrons

and hepatic synthesis of VLDL. The assembly of hepatic triglycerides is typically coordinated with the synthesis and secretion of VLDL, whereby intrahepatic triglycerides are stored in intracellular lipid droplets. Liver steatosis occurs when there is an imbalance between lipid accumulation in the liver and lipid clearance, leading to excessive triglyceride accumulation within hepatocyte lipid droplets. Factors contributing to this imbalance include:

- deviations in the relative size of the intrahepatic pool of fatty acids [7].
- the rate of triglyceride synthesis and apolipoprotein B (apoB) production [8].
- the rate of triglyceride lipolysis within lipid droplets [1].
- the rate of beta-oxidation of fatty acids [9].

The formation of small (microvesicular) and large (macrovesicular) lipid droplets is a bidirectional process that can potentially be reduced and/or reversed through interventions that decrease fatty acid uptake and de novo synthesis, reduce triglyceride synthesis, enhance lipolysis, increase fatty acid oxidation, or increase the production and secretion of VLDL.

The average age at first diagnosis of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is approximately 50 years [27,28], with an increasing prevalence observed in younger populations [29]. Patients diagnosed at a younger age may present with a more severe clinical profile compared to older patients [28]. MAFLD is associated with endothelial dysfunction, elevated systemic inflammation, and ectopic fat deposition in other organs (e.g., pancreas, skeletal muscles, and epicardium). Increasing epicardial fat volume closely correlates with intensified intramyocardial inflammation, endothelial dysfunction, and accelerated atherogenesis [30]. A meta-analysis conducted in 2019 found that metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) was associated with all-cause mortality rather than cardiovascular mortality [31]. However, recent research in 2021 indicated that fibrosis stages F3 and F4 were associated with increased liver-related complications and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) emerged as the leading cause of mortality in patients with MAFLD [32].

In a prospective cohort study, it was noted that patients with metabolic associated fatty liver disease (MAFLD), who undergo coronary angiography, have an increased likelihood of undergoing percutaneous coronary interventions (PCI) or myocardial revascularization by

coronary artery bypass grafting (CABG). MAFLD is believed to be a hepatic manifestation of metabolic syndrome [33], which raises interest in exploring the interaction between MAFLD and atherosclerosis.

The liver fat content is approximately 80% higher in patients with type 2 diabetes compared to those with metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) who do not have diabetes, even when age, gender, and BMI are

### The role of LDL in the development of NAFLD

Disruption in the regulation of lipid metabolism in the fatty liver is accompanied by increased production of very low-density lipoproteins (VLDL).

Subsequent studies have focused on LDL subclasses, particularly small dense LDL (sdLDL), which are particularly atherogenic and increased in metabolic syndrome and hepatic steatosis [41]. The dyslipidemia profile associated with hepatic obesity is characterized by elevated levels of LDL particles (including sdLDL) and reduced levels of HDL particles, correlating with intrahepatic lipid accumulation [42]. Small dense low-density lipoproteins (sdLDL) represent a distinct subclass of LDL particles associated with metabolic disorders [33]. Conversely, the relationship between sdLDL levels and the severity of MAFLD is unclear. It has been found that levels of sdLDL, measured in the blood of MAFLD patients, positively correlate with the NAFLD Activity Score (NAS), indicating the degree of hepatic steatosis and fibrosis. This association provides evidence of MAFLD development in the context of elevated sdLDL levels [42].

Particles of small dense low-density lipoproteins

### Conclusion

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) are increasingly prevalent conditions that are often underdiagnosed and underestimated as risk factors for cardiovascular disease (CVD) morbidity and mortality. Advanced diagnostic strategies are needed to detect NAFLD and MAFLD early. Existing methods such as ultrasound-based transient elastography (FibroScan) for assessing liver stiffness and steatosis are valuable for disease staging and longitudinal monitoring.

Therefore, patients with non-alcoholic fatty liver disease are at an increased risk of developing atherosclerosis and cardiovascular diseases. The mechanisms underlying the development of atherosclerotic vascular lesions and metabolic associated fatty liver disease are intricately interconnected.

Based on the literature analysis, the following key pathogenetic factors linking non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis can be identified: endothelial dysfunction, disturbances in lipid profiles, increased production of certain pro-inflammatory cytokines, inflammatory response, and enhanced oxidative stress. These findings confirm the possibility of an independent correlation between dyslipoproteinemia and metabolic associated fatty liver disease. Patients with metabolic associated fatty liver disease are at high risk of developing systemic atherosclerosis and cardiovascular diseases [41–

similar. Liver enzyme levels are not reliable indicators for assessing the severity of intrahepatic fat accumulation [11].

Accumulation of large amounts of fat in the liver leads to insulin resistance and excessive production of both glucose [34–39] and very low-density lipoproteins (VLDL) [39,40], resulting in hyperglycemia, hypertriglyceridemia, and reduced HDL cholesterol levels.

(sdLDL) compared to large LDL particles exhibit increased penetration through the arterial wall, longer plasma half-life, low affinity to the LDL receptor, higher susceptibility to glycation, and low resistance to oxidative stress, all indicating high atherogenicity. In patients with elevated levels of sdLDL particles, the risk of developing ischemic heart disease and fatty liver disease increases approximately threefold compared to individuals with predominantly large buoyant LDL particles [43]. Furthermore, it is hypothesized that the concentration of small dense LDL particles serves as a better surrogate marker for the severity of coronary heart disease than the concentration of LDL cholesterol [43].

Therefore, it can be hypothesized that the particle size of LDL may itself serve as a valuable indicator for assessing the risk of cardiovascular complications and as a marker for the development of MAFLD. Further research involving patient groups with multiple risk factors will help establish the importance of LDL particle size compared to the classical lipid profile in individuals with prior cardiovascular events.

45]. Awareness of comorbidities is crucial for clinicians encountering various subclinical markers indicative of atherosclerosis in practice. Patients with metabolic associated fatty liver disease should undergo early detection and diagnosis of dyslipidemia, which enhances disease prognosis and risk stratification, optimizes long-term clinical outcomes, enables appropriate interventions, and reduces cardiovascular mortality. Further exploration of pathophysiological mechanisms to identify new therapeutic and preventive targets, as well as early biomarkers for optimal diagnosis of these diseases, is crucial in defining the incidence and mortality rates of cardiovascular and liver pathologies in the population.

**Authorship.** Authors equally contributed to this work.

**Conflict of interest statement.** The authors declare no conflicts of interest.

**Funding.** This study was supported by the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (grant No. BR21881970, Title: Development of new screening, prevention, and treatment methods for atherosclerotic cardiovascular diseases to prevent early mortality in patients with atherosclerosis). The sponsors had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

### References

- Huang Y, Bi Y, Xu M, Ma Z. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012; 32(9): 2321-2326. [[Crossref](#)]
- Shang Y, Nasr P, Widman L, Hagström H. Risk of cardiovascular disease and loss in life expectancy in NAFLD. *Hepatology*. 2022; 76(5): 1495-1505. [[Crossref](#)]
- Duell P.B., Welty F.K., Miller M., Chait A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2022; 42(6): e168-e185.



[Crossref]

4. Kim H.S., Cho Y.K. Cardiovascular Risk in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2017; 69(6): 333-340. [Crossref]

5. Wong V.W.S., Wong G.L.H., Yeung J.C.L., Fung C.Y.K. et al. Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: a prospective cohort study. *Hepatology*. 2016; 63(3): 754-763. [Crossref]

6. Targher G., Bertolini L., Padovani R., Rodella S. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Journal of hepatology*. 2010; 53(4): 713-718. [Crossref]

7. McPherson S., Hardy T., Henderson E., Burt A.D. et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *Journal of hepatology*. 2015; 62(5): 1148-1155. [Crossref]

8. Kasper P., Martin A., Lang S., Kuetting F. et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical research in cardiology*. 2021; 110: 921-937. [Crossref]

9. Duell P.B., Welty F.K., Miller M., Chait A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2022; 42(6): e168-e185. [Crossref]

10. Li J., Zou B., Yeo Y.H., Feng Y. et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2019; 4(5): 389-398. [Google Scholar]

11. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H. et al. Modeling nafld disease burden in china, france, germany, italy, japan, spain, united kingdom, and united states for the period 2016–2030. *Journal of hepatology*. 2018; 69(4): 896-904. [Crossref]

12. Ng C.H., Chan K.E., Chin Y.H., Zeng R.W. et al. The effect of diabetes and prediabetes on the prevalence, complications and mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and molecular hepatology*. 2022; 28(3): 565. [Crossref]

13. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73-84. [Google Scholar]

14. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Липиды: гепатопротекторы, точки приложения, фармакологические эффекты // *Consilium Medicum*. 2016; 1: 5-12. [Google Scholar]

Plotnikova E.Yu., Suxix A.S. Lipidy: gepatoprotektory, tochki prilozheniya, farmakologicheskie e`ffekty` (Lipids: hepatoprotectors, application points, pharmacological effects) [in Russian]. *Consilium Medicum*. 2016; 1: 5-12 [Google Scholar]

15. Северин С.Е. Биологическая химия с упражнениями и задачами: учебник. - Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2011. - 239с. [Google Scholar]

Severin S.E. *Biologicheskaya ximiya s uprazhneniyami i zadachami: uchebnik (Biological chemistry with exercises and tasks)* [in Russian]. Moskva: GE`OTAR-Media. 2011; 239. [Google Scholar]

16. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. *The lancet*. 2005; 365: 1415-1428. [Google Scholar]

17. Musso G., Gambino R., De Micheli F., Cassader M. et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2023; 37(4): 909-916. [Crossref]

18. Musso G., Cassader M., Gambino R. Diagnostic accuracy of adipose insulin resistance index and visceral adiposity index for progressive liver histology and cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease *Hepatology*. 2012; 56(2): 788-789. [Google Scholar]

19. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications *Gastroenterology*. 2012; 142(4): 711-725. e6. [Crossref]

20. Hassen G., Singh A., Belete G., Jain N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: An emerging modern-day risk factor for cardiovascular disease. *Cureus*. 2022; 14: 5. [Crossref]

21. Møller S., Kimer N., Kronborg T., Grandt J. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: overlapping mechanisms *Seminars in Liver Disease*. Thieme Medical Publishers, Inc. 2021; 41(03): 235-247. [Crossref]

22. Cohen D.E., Fisher E.A. Lipoprotein metabolism, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in liver disease*. Thieme Medical Publishers. 2013; 33. C. 380-388. [Crossref]

23. Baktır A.O., Şarlı B., Altekin R.E., Karaman A. et al. Non alcoholic steatohepatitis is associated with subclinical impairment in left ventricular function measured by speckle tracking echocardiography. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2015; 15(2): 137. [Google Scholar]

24. Karabay C.Y., Kocabay G., Kalayci A., Colak Y. et al. Impaired left ventricular mechanics in nonalcoholic fatty liver disease: a speckle-tracking echocardiography study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014; 26(3): 325-331. [Crossref]

25. Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S., Byrne C.D. et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014; 20(7): 1724. [Crossref]

26. Fotbolcu H., Yakar T., Duman D., Karaahmet T. et al. Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiology journal*. 2010; 17(5): 457-463. [Google Scholar]

27. Taylor R.S., Taylor R.J., Bayliss S., Hagström H. et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020; 158(6): 1611-1625. [Crossref]

28. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Chander Sharma B. et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019; 69(6): 2672-2682. [Crossref]

29. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J. M., Henry A., et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*, 2023; 77(4): 1335-1347. [Crossref]

30. Toth P.P. Epicardial steatosis, insulin resistance, and coronary artery disease. *Heart Failure Clinics*. 2012; 4: 671-678. [Crossref]

31. Liu Y., Zhong G.C., Tan H.Y., Hao F.B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2019; 9(1): 11124. [Crossref]

32. Sanyal A.J., Van Natta M.L., Clark J., Neuschwander-Tetri B.A. et al. Prospective study of outcomes in adults with

- nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385(17): 1559-1569. [[Crossref](#)]
33. Kitade H., Chen G., Ni Y., Ota T. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. *Nutrients*. 2017; 9(4): 387. [[Crossref](#)]
34. Khan R.S., Bril F., Cusi K., Newsome P.N. et al. Modulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2019; 70(2): 711-724. [[Google Scholar](#)]
35. Chen Z., Yu R., Xiong Y., Du F. et al. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids in health and disease*. 2017; 16: 1-9. [[Crossref](#)]
36. Muzurović E., Mikhailidis D.P., Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk. *Metabolism*. 2021; 119: 154770. [[Crossref](#)]
37. Yki-Järvinen H. Nutritional modulation of non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nutrients*. 2015; 7(11): 9127-9138. [[Crossref](#)]
38. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Mantzoros C.S. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: an update. *Metabolism*. 2016; 65(8): 1109-1123. [[Crossref](#)]
39. Siddiqui M.S., Fuchs M., Idowu M.O., Luketic V.A. et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 13(5): 1000-1008. [[Crossref](#)]
40. Hwang H.W., Yu J.H., Jin Y.J., Suh Y.J. et al. Correlation between the small dense LDL level and nonalcoholic fatty liver disease: Possibility of a new biomarker. *Medicine*. 2020; 99: 28. [[Crossref](#)]
41. Казюлин А.Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз // *Медицинский алфавит*. - 2017. - №4(40). - 50-60. [[Google Scholar](#)]
- Kazyulin A.N. Mesto ursodezoksixolevoj kisloty` v terapii nealkogol`noj zhirovoj bolezni pecheni na razny`x stadiyax zabolevaniya: steatoz, steatogepatit, fibroz/cirroz (The place of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease at different stages of the disease: steatosis, steatohepatitis, fibrosis/cirrhosis) [in Russian]. *Medicinskij alfavit*. 2017; 4(40): 50-60. [[Google Scholar](#)]
42. Ахмедов В.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени // *РМЖ*. - 2018. - №26(1-2). - С. 86-88. [[Google Scholar](#)]
- Axmedov V.A. Vzaimosvyaz` serdechno-sosudisty`x oslozhnenij i nealkogol`noj zhirovoj bolezni pecheni (The relationship between cardiovascular complications and non-alcoholic fatty liver disease) [in Russian]. *RMZh*. 2018; 26(1-2): 86-88. [[Google Scholar](#)]
43. Mantovani A., Csermely A., Petracca G., Beatrice G., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, 2021; 6(11): 903-913. [[Crossref](#)]
44. Тихомирова А.С., Байкова И.Е., Гогова Л.М., Кисляков В.А. и др. Подходы к терапии неалкогольной жировой болезни печени. *РМЖ*. - 2017. - №25(10). - 738-744. [[Google Scholar](#)]
- Tixomirova A.S., Bajkova I.E., Gogova L.M., Kislyakov V.A. i dr. Podxody` k terapii nealkogol`noj zhirovoj bolezni pecheni (Approaches to the treatment of non-alcoholic fatty liver disease) [in Russian]. *RMZh*. 2017; 25(10): 738-744. [[Google Scholar](#)]
45. Шаронова Л.А., Вербовой А. Ф., Вербовая Н.И., Пашенцева А.В. Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2-го типа. *РМЖ*. 2017. - №25(22). - 1635-1640. [[Google Scholar](#)]
- Sharonova L.A., Verbovoj A. F., Verbovaya N.I., Pashenceva A.V. Vzaimosvyaz` nealkogol`noj zhirovoj bolezni pecheni i saxarnogo diabeta 2-go tipa (The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus) [in Russian]. *RMZh*. 2017; 25(22): 1635-1640. [[Google Scholar](#)]

## Бауырдың метаболикалық майлық ауруы және дислипидемия. Әдебиеттерге шолу

[Бекбосынова М.С.](#)<sup>1</sup>, [Мырзахметова Г.Ж.](#)<sup>2</sup>, [Калиаскарова К.С.](#)<sup>3</sup>, [Сейткасым Ш.К.](#)<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Басқарма Төрағасының орынбасары, University Medical Center, Астана, Қазақстан. E-mail: m.bekbosynova@umc.org.kz

<sup>2</sup> №2 Кардиологиялық бөлім меңгерушісі, University Medical Center корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан.

E-mail: mgsh2000@mail.ru

<sup>3</sup> Гепатоорталық профессоры, Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Астана, Қазақстан.

E-mail: kulpash.kaliaskarova@gmail.com

<sup>4</sup> Жүрек орталығының кардиолог дәрігері, University Medical Center, Астана, Қазақстан. E-mail: shopi\_45@mail.ru

### Түйіндеме

Қан айналымдағы холестериннің негізгі тасымалдаушысы төмен тығыздықтағы липопротеидтер (ТТЛП) әлі де липопротеидтердің ең атерогендік түрі ретінде қарастырылады, дегенмен, оның қан сарысуындағы холестерин деңгейіне қосқан үлесі үлкен рөл атқармайды. Адамдардың көпшілігінде ТТЛП атерогендік потенциалы оның құрамындағы холестериннен емес, ұсақ әрі тығыз ТТЛП бөлшектерінің көбеюінен туындайды. Қазіргі уақытта ТТЛП бөлшектерінің мөлшері жүректің ишемиялық ауруымен (ЖИА) байланысы бар екенін дәлелдейтін, сонымен қатар, коронарлық тәуекелдің жоғарылауының болжамды факторы бола алатынын көрсететін көлденең қималық және проспективтік зерттеулер бар.

Бұл шолудың мақсаты - әлемдік тәжірибеде метаболикалық байланысты майлы бауыр ауруларының және дислипидемияның таралуы туралы ағымдағы деректердің сипаттамасын беру.

Ақпаратты іздестіру Pubmed, ResearchGate және eLibrary дерекқорлары арқылы жүргізілді. Шолу соңғы 10 жыл ішінде жарияланған алғашқы зерттеулер (сипаттау және аналитикалық), қосымша зерттеулер (жүйелі шолулар мен мета-талдауларды қоса), әдістемелік нұсқаулықтар мен клиникалық нұсқаулар, сондай-ақ орыс және ағылшын тілдеріндегі толық мәтінді басылымдарды қамтыды.

Алкогольсіз майлы бауыр ауруы бар науқастарда атеросклероздың және жүрек-қан тамырлары ауруларының даму қаупі жоғары. Бауырдың алкогольсіз майлы аурулары мен жүрек-қан тамырларының атеросклеротикалық патологиялары күрделі және өзара байланысты механизмдерге негізделген. Әдебиеттерді талдау негізінде бауырдың алкогольсіз майлы ауруы мен атеросклерозды байланыстыратын келесі негізгі патогенетикалық байланыстарды анықтауға болады: эндотелий дисфункциясы, липидті профильдің бұзылуы, қабынуға қарсы цитокиндердің мен қабыну реакциясының жоғарылауы, сонымен қатар, тотығу стрессінің жоғарылауы.

Түйін сөздер: бауырдың алкогольсіз майлы ауруы, липопротеидтер, жүрек қан тамырларының ауруы, бауыр ауруы, дислипидемиялар.

## Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени и дислипотеинемия. Обзор литературы

[Бекбосынова М.С.](#)<sup>1</sup>, [Мырзахметова Г.Ж.](#)<sup>2</sup>, [Калиаскарова К.С.](#)<sup>3</sup>, [Сейтқасым Ш.К.](#)<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Заместитель Председателя Правления, University Medical Center, Астана, Казахстан. E-mail: [m.bekbosynova@umc.org.kz](mailto:m.bekbosynova@umc.org.kz)

<sup>2</sup> Заведующая кардиологическим отделением №2, University Medical Center, Астана, Казахстан.

E-mail: [mgsh2000@mail.ru](mailto:mgsh2000@mail.ru)

<sup>3</sup> Клинический профессор гепатоцентра, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

E-mail: [kulpash.kaliaskarova@gmail.com](mailto:kulpash.kaliaskarova@gmail.com)

<sup>4</sup> Врач-кардиолог Центра сердца, University Medical Center, Астана, Казахстан. E-mail: [shopi\\_45@mail.ru](mailto:shopi_45@mail.ru)

### Резюме

Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), по-прежнему следует рассматривать как наиболее важный показатель липидного профиля в крови. Показатель потенциала ЛПНП у большинства людей возникает за счет возрастания количества мелких плотных частиц ЛПНП, а не за счет содержания в нем холестерина как такового. На нынешнем этапе имеется множество данных перекрестных и проспективных исследований, представляющих что размер частиц ЛПНП в наибольшей степени связан с ишемической болезнью сердца (ИБС) и является прогностическим фактором повышенного коронарного риска.

Цель настоящего обзора предоставление описания текущих данных по распространенности метаболически ассоциированной жировой болезни печени и дислипотеинемии в мировой практике.

Поиск информации осуществлялся в базах данных Pubmed, ResearchGate, и eLibrary. В обзор включены первичные исследования (как описательные, так и аналитические), вторичные исследования (включая мета анализы и систематические обзоры), методические пособия, клинические руководства, а также полнотекстовые публикации на русском и английском языках, опубликованные за последние 10 лет.

Следовательно, пациенты, страдающие метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, имеют высокую вероятность развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. В основе метаболически ассоциированной жировой болезни печени и атеросклеротических сердечно-сосудистых патологий лежат сложные и взаимосвязанные механизмы. На основании проведенного анализа литературы можно подчеркнуть очередные ключевые патогенетические звенья, связывающие метаболически ассоциированную жировую болезнь печени и атеросклероз: эндотелиальная дисфункция, нарушение липидного профиля, усиление выработки ряда провоспалительных цитокинов и воспалительной реакции и усиление окислительного стресса.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, липопротеиды, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь печени, дислипидемии.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2024-4-124-20-26>

УДК 616.34; 616.36-003.826

МРНТИ 76.29.34; 76.29.36

Оригинальная статья

## Полиморфизм гена TM6SF2 и особенности лабораторных данных и микробиома толстого кишечника у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (Промежуточные результаты пилотного проекта)

Дербисалина Г.А.<sup>1</sup>, Умбетжанова А.Т.<sup>2</sup>, Амиркулова А.А.<sup>3</sup>, Шаназаров Н.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Заведующая кафедрой общей врачебной практики с курсом доказательной медицины, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: [derbissalina.g@amu.kz](mailto:derbissalina.g@amu.kz)

<sup>2</sup> Доцент кафедры общей врачебной практики с курсом доказательной медицины, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: [umbetzhapova.a@amu.kz](mailto:umbetzhapova.a@amu.kz)

<sup>3</sup> Врач гастроэнтеролог, Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Астана, Казахстан. E-mail: [amirkulova.ainura@gmail.com](mailto:amirkulova.ainura@gmail.com)

<sup>4</sup> Заместитель директора по стратегическому развитию науки и образования, Больницы медицинского центра Управления делами Президента РК, Астана, Казахстан. E-mail: [nasrulla@inbox.ru](mailto:nasrulla@inbox.ru)

### Резюме

В настоящее время во всем мире распространённость неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в том числе продвинутой ее вариантов в виде неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), цирроза печени (ЦП) и в некоторых случаях гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) ежегодно растёт, однако патогенез и лечение данного заболевания остаётся недостаточно изученным. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) представляет собой одно из наиболее прогрессирующих заболеваний печени, характеризующееся воспалением и повреждением гепатоцитов на фоне жировой инфильтрации печени. В последние годы уделяется особое внимание генетическим факторам, влияющим на развитие и прогрессирование НАСГ. Одним из таких факторов является полиморфизм гена TM6SF2, который был связан с липидным обменом и функцией печени у пациентов с НАСГ. Важным аспектом изучения является также взаимосвязь полиморфизма TM6SF2 с изменениями микробиома кишечника и лабораторными показателями, что может оказать влияние на развитие заболевания.

Целью данного исследования является изучение особенностей микробиома толстого кишечника у пациентов с установленным диагнозом НАСГ, с полиморфизмом в гене TM6SF2, а также у пациентов без полиморфизма в ранее описанном гене. Предпосылкой для проведения такого рода исследования явился современный взгляд на влияния генетических аспектов и состава микрофлоры кишечника на степень прогрессирования и прогноз НАЖБП.

**Методы.** Всего нами было набрано 14 пациентов с установленным диагнозом НАСГ. У пациентов были исключены другие возможные этиологические причины развития гепатита, такие как вирусное, аутоиммунное, алкогольное и пр. поражение печени. Стеатоз был классифицирован на аппарате FibroScan touch 502 последней модели как легкий, умеренный и тяжелый. Были оценены особенности микробиома толстого кишечника методом полупроводникового секвенирования, определен полиморфизм в гене TM6SF2, а также клинические параметры.

**Результаты.** По результатам нашего исследования статистически достоверных данных по взаимосвязи микробиома толстого кишечника и полиморфизма в гене TM6SF2, к сожалению, не выявлено.

**Выводы.** Мы понимаем, что для такого рода генетических исследований у нас не большой объём выборки. Для получения более достоверных данных планируется продолжить набор пациентов по данному исследованию.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, ген TM6SF2, микробиом толстого кишечника.

Corresponding author: Derbissalina Gulmira, Head of the department of General practice with a course of evidence-based medicine, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan  
Postal code: Z10K8Y7  
Address: Kazakhstan, Astana, Beibitshilik str, 49A  
Phone: +77013469331  
E-mail: [derbissalina.g@amu.kz](mailto:derbissalina.g@amu.kz)

2024; 4 (124): 20-26  
Received: 21-08-2024  
Accepted: 04-10-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Введение

Полиморфизм гена TM6SF2 и НАСГ. Полиморфизм в гене TM6SF2 (особенно вариант rs58542926C/T) связан с изменениями в метаболизме липидов и повышенным риском развития стеатоза печени и НАСГ. Исследования показали, что пациенты с полиморфизмом \*\*С/Т\*\* чаще имеют нарушения в липидном обмене, такие как повышение уровней триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, что может способствовать развитию НАСГ [1, 2, 3]. Полиморфизм TM6SF2 влияет на транспорт липидов в печени и может способствовать как накоплению липидов в гепатоцитах, так и их переработке, что увеличивает риск воспалительных процессов и фиброза [4, 5]. Эти генетические изменения могут также усугублять проявления синдрома цитолиза, приводя к повышению уровней АЛТ и АСТ в лабораторных анализах [6].

*Микробиом толстого кишечника и НАСГ.* В последние годы активно изучается взаимосвязь между изменениями в микробиоме кишечника и развитием заболеваний печени, включая НАСГ. Пациенты с НАСГ, как правило, имеют измененный микробиом кишечника, характеризующийся снижением разнообразия микробиоты и увеличением числа определенных бактерий, таких как род Firmicutes и Bacteroidetes [7, 8]. Эти изменения связаны с повышенной проницаемостью кишечника и транслокацией бактериальных метаболитов в печень, что усугубляет воспалительные процессы [9]. Полиморфизм гена TM6SF2 может также влиять на состав микробиома. В одном из исследований было показано, что у пациентов с полиморфизмом С/Т наблюдается значительное изменение микробиоты кишечника по сравнению с пациентами без данного полиморфизма [10]. Это подтверждает гипотезу о том, что генетические факторы могут оказывать влияние на микробиом, что в свою очередь влияет на течение НАСГ [11].

## Материалы и методы

В исследовании участвовали две группы пациентов с диагнозом неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Средний возраст пациентов составил  $48,3 \pm 10$  лет. В обеих группах было равное количество мужчин и женщин: 7 мужчин (50%) и 7 женщин (50%).

### *Характеристика пациентов.*

*Первая группа:* Включала 8 пациентов (4 мужчин и 4 женщин) с диагнозом НАСГ, у которых не был подтвержден полиморфизм гена TM6SF2 (генотип С/С).

*Вторая группа:* Включала 6 пациентов (3 мужчин и 3 женщин) с диагнозом НАСГ и выявленным полиморфизмом гена TM6SF2 (генотип С/Т).

*Диагностика:* Диагноз был установлен на основе клинических и лабораторно-инструментальных обследований. Степень стеатоза и фиброза печени определялась методом фибросканирования с использованием аппарата Fibrosan touch 502. Молекулярно-генетическая диагностика полиморфизма TM6SF2 проводилась методом ПЦР. Микробиом толстого кишечника анализировался методом полупроводникового секвенирования на системе Ion Gene Studio S5 plus Torrent.

*Статистический анализ.* Для статистической обработки данных использовалось программное

*Лабораторные данные и клинические проявления.* Пациенты с полиморфизмом TM6SF2 чаще демонстрируют повышенные уровни АЛТ и АСТ, что указывает на наличие цитолиза. Однако в некоторых исследованиях значительных различий между группами с и без полиморфизма не выявлено [12]. Это может объясняться как размером выборки, так и различиями в степени выраженности стеатоза и фиброза у пациентов [13]. Также было показано, что наличие полиморфизма TM6SF2 может влиять на уровни липидов в сыворотке крови. У пациентов с полиморфизмом наблюдается повышение уровней общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [14, 15].

Таким образом, полиморфизм гена TM6SF2 оказывает значительное влияние на развитие и прогрессирование НАСГ через механизмы нарушения липидного обмена и изменения микробиома кишечника. Хотя лабораторные данные не всегда указывают на существенные различия между пациентами с и без полиморфизма, важно учитывать генетические факторы при прогнозировании течения заболевания и разработке стратегий лечения.

Целью данного исследования является изучение особенностей микробиома толстого кишечника у пациентов с установленным диагнозом НАСГ, с полиморфизмом в гене TM6SF2, а также у пациентов без полиморфизма в ранее описанном гене. Предпосылкой для проведения такого рода исследования явился современный взгляд на влияния генетических аспектов и состава микрофлоры кишечника на степень прогрессирования и прогноз НАЖБП.

обеспечение Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics Version 23.0. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от распределения данных использовались как параметрические (Student's t-test, ANOVA), так и непараметрические методы (Mann-Whitney U-test, Kruskal-Wallis H-test). Результаты представлялись как средние значения и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении, и в виде медианы и межквартильного размаха ( $Me [Q1; Q3]$ ) при ненормальном распределении. В зависимости от распределения для оценки значимости различий между количественными показателями применяли Student's t-test, ANOVA ("analysis of variance"), Mann-Whitney U-test и Kruskal-Wallis H-test. Результаты анализа представляли в виде средних значений и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении и в виде медианы и межквартильного размаха ( $Me [Q1; Q3]$ ) при распределении отличного от нормального.

## Результаты

Средний возраст пациентов в группе без полиморфизмом 49,5 (Q1-Q3; 45,5-59). полиморфизмом составил 41,5 (Q1-Q3; 37,5-56,5), с

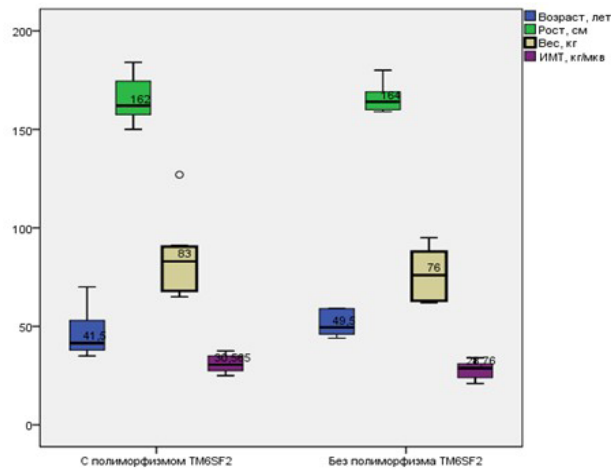


Рисунок 1 - Сравнение возраста роста веса и ИМТ в зависимости от нуклеотида TM6SF2

На основе лабораторных данных проведен непараметрический сравнительный анализ показателей синдрома цитолиза и холестаза в исследуемых группах (Рисунок 2).

При сравнении лабораторных показателей синдрома цитолиза и холестаза в группах без полиморфизма С/С и с полиморфизмом С/Т в гене TM6SF2 статистический значимых различий не выявлено (Таблица 1).

Таблица 1 - Сравнение функциональных показателей печени

№	Изучаемые параметры	Группа без полиморфизма С/С	Группа с полиморфизмом С/Т	Значение р
1	АЛТ	Me = 88 (Q1-Q3: 53,0–103,5)	Me = 51 (Q1-Q3: 22,2–84,4)	0,121
2	АСТ	Me = 60 (Q-Q3: 42,1–75,7)	Me = 35 (Q-Q3: 17,3–55,9)	0,093
3	ГГТП	Me = 80 (Q1-Q3: 18,7–119,8)	Me 71 (Q1-Q3: 31,2–96,2)	0,897
4	Общий билирубин	Me = 13 (Q1-Q3: 9,8–15,6)	Me = 15 (Q1-Q3: 9,3–23,8)	0,796
5	Прямой билирубин	Me = 5 (Q1-Q3: 3,4–4,5)	Me = 5 (Q1-Q3: 3,5–7,3)	0,567
6	ЩФ	Me = 80 (Q1-Q3: 62,0–89,7)	Me = 91 (Q1-Q3: 84,0–94,0)	0,662

У пациентов без полиморфизма С/С в гене TM6SF2 АЛТ Me=88 (Q1-Q3:53,0-103,5), с полиморфизмом С/Т Me= 51 (Q1-Q3:22,2-84,4), p=0,121; АСТ у пациентов без полиморфизма С/С в гене TM6SF2 Me=60 (Q-Q3:42,1-75,7) и с полиморфизмом С/Т Me=35 (Q-Q3:17,3-55,9), p=0,093; ГГТП у пациентов с полиморфизмом Me=71 (Q1-Q3:31,2-96,2), без полиморфизма Me=80 (Q1-Q3:18,7-119,8), p=0,897.

Общий билирубин у пациентов без полиморфизма Me=13 (Q1-Q3: 9,8-15,6), с полиморфизмом Me=13 (Q1-Q3: 9,8-15,6), Me=15 (Q1-Q3: 9,3-23,8), p=0,796; Прямой билирубин у пациентов без полиморфизма Me=5 (Q1.Q3: 3,4 - 4,5) с полиморфизмом Me=5 (Q1.Q3: 3,5-7,3),p=0,567; ЩФ у пациентов без полиморфизма Me=80 (Q1Q3:62,0-89,7) Me=91 (Q1-Q3:84-94), p=0,662.

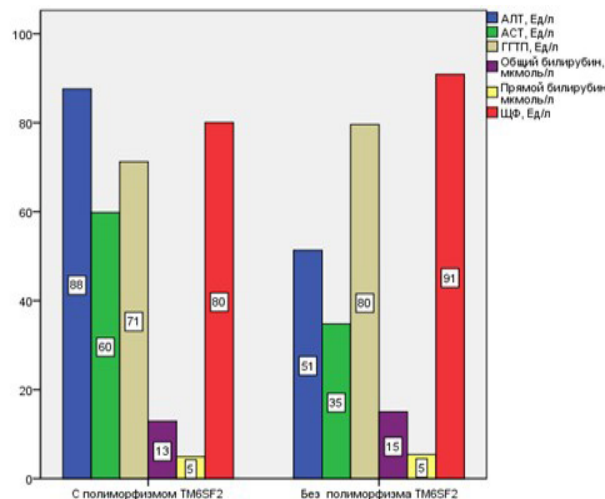


Рисунок 2 - Функциональный пробы печени исследуемых пациентов с наличием и без полиморфизма TM6SF2

На основе лабораторных данных проведен сравнительный анализ показателей липидного обмена и глюкозы в исследуемых группах (Таблица 2).

Таблица 2 - Сравнение углеводно-липидного обмена пациентов

№	Исследуемые параметры	Группа без полиморфизма TM6SF2	Группа с полиморфизмом TM6SF2
1	Общий холестерин	M = 5,27 ± 0,69 (95% ДИ: 4,69–5,85)	M = 5,3 ± 0,79 (95% ДИ: 4,5–6,2)
2	ЛПНП	M = 6,3 ± 0,99 (95% ДИ: 5,5–7,2)	M = 5,02 ± 0,36 (95% ДИ: 5,54–7,2)
3	ЛПВП	M = 6,2 ± 0,89 (95% ДИ: 5,52–7,1)	M = 5,03 ± 0,39 (95% ДИ: 4,5–5,7)
4	Глюкоза	M = 6,3 ± 0,99 (95% ДИ: 5,54–7,20)	M = 5,02 ± 0,36 (95% ДИ: 4,64–5,41)

У пациентов без полиморфизма TM6SF2 Общий холестерин M= 5,27 ± 0,69, 95%ДИ: 4,69-5,85, с полиморфизмом M= 5,3 ± 0,79, 95%ДИ: 4,5-6,2; ЛПНП у пациентов без полиморфизма TM6SF2 M= 6,3 ± 0,99, 95%ДИ: 5,5-7,2; с полиморфизмом M= 5,02 ± 0,36, 95%ДИ: 5,54-7,2; ЛПВП у пациентов без полиморфизма M= 6,2 ± 0,89, 95%ДИ: 5,52-7,1, с полиморфизмом M= 5,03 ± 0,39, 95%ДИ: 4,5-5,7; Коэффициент атерогенности у пациентов без полиморфизма M= 6,3 ± 0,99, 95%ДИ: 5,6-7,3, с полиморфизмом M= 5,07 ± 0,38, 95%ДИ: 4,67-5,49; Глюкоза у пациентов без полиморфизма M= 6,3 ± 0,99, 95%ДИ: 5,54-7,20, с полиморфизмом M= 5,02 ± 0,36, 95%ДИ: 4,64-5,41.

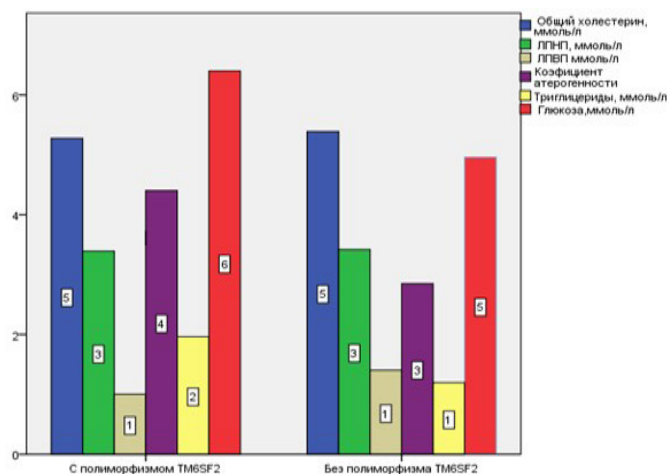


Рисунок 3 - Липидный и углеводный обмен у исследуемых пациентов

При анализе показателей в группах с и без полиморфизма в гене TM6SF2 статистически значимых различий не выявлено.

При анализе данных фибросканирования печени выявлена у пациентов без полиморфизма TM6SF2

частота наличия фиброза 25%, отсутствие фиброза 75%; с полиморфизмом наличие фиброза всего у 33,3 % и отсутствие фиброза 66,7%.

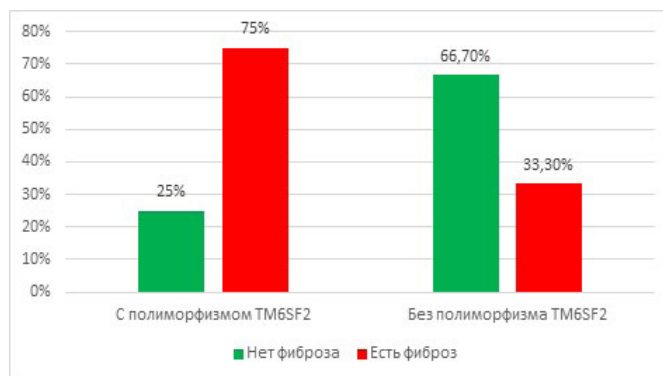


Рисунок 4 - Результаты фибросканирования печени у исследуемых пациентов

Таким образом, фиброз печени встречался у 25% пациентов без полиморфизма TM6SF2, тогда как в группе с полиморфизмом С/Т частота фиброза составила 33,3%.

Нами проведен анализ энтеротипов в группах исследования.

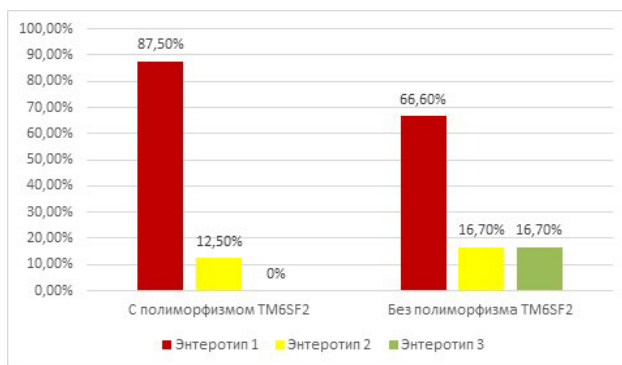


Рисунок 5 - Энтеротипы в группах исследования

При сравнении данных результата микробиома толстого кишечника микробиом толстого кишечника показал преобладание I энтеротипа у пациентов без полиморфизма (87,5%), тогда как у пациентов с

полиморфизмом распределение по энтеротипам было следующим: I энтеротип — 66,6%, II энтеротип — 16,7%, III энтеротип — 16,7%.

## Обсуждение

Исследование, проведенное на двух группах пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), позволило проанализировать влияние полиморфизма гена TM6SF2 на клинические, лабораторные и микробиологические параметры. Основное внимание было уделено сравнению пациентов с генотипами \*\*С/С\*\* и \*\*С/Т\*\*, что дало возможность лучше понять связь между генетическим полиморфизмом и состоянием здоровья пациентов с НАСГ.

*Влияние полиморфизма TM6SF2 на клинико-лабораторные показатели.* Один из ключевых выводов исследования заключается в отсутствии статистически значимых различий в показателях синдрома цитолиза (АЛТ, АСТ), холестаза (ГГТП, общий и прямой билирубин, ЩФ) и липидного обмена между группами с и без полиморфизма TM6SF2. Эти результаты противоречат некоторым предыдущим данным, указывающим на возможное влияние полиморфизма TM6SF2 на показатели печени и липидного обмена у пациентов с НАСГ [2,6].

Тем не менее, наши данные подтверждают, что полиморфизм TM6SF2 не всегда приводит к выраженным изменениям в метаболизме и показателях функции печени у всех пациентов с НАСГ. Это может объясняться индивидуальными особенностями пациентов и вариабельностью факторов, влияющих на прогрессию заболевания. Таким образом, генетический полиморфизм может играть роль лишь в сочетании с другими предрасполагающими факторами, такими как ожирение, диабет и факторы окружающей среды [16].

*Микробиом толстого кишечника.* Еще одним важным аспектом исследования стало изучение микробиома толстого кишечника у пациентов с НАСГ. В группе пациентов с полиморфизмом TM6SF2 было обнаружено разнообразие в распределении энтеротипов, включая наличие III энтеротипа, который не наблюдался в группе без полиморфизма. Этот результат может свидетельствовать о возможной роли генетического полиморфизма в формировании

кишечного микробиома у пациентов с НАСГ. В литературе существуют данные о влиянии микробиома на развитие метаболических заболеваний, включая НАСГ, что подтверждает необходимость дальнейших исследований в этой области [7,17].

*Фиброз печени.* Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в частоте фиброза между группами, тенденция к более высокому уровню фиброза у пациентов с полиморфизмом TM6SF2 требует внимания. В литературе есть сведения о том, что полиморфизм TM6SF2 ассоциируется с повышенным риском фиброза и прогрессирования НАСГ, что согласуется с нашими результатами [4,15]. Это подтверждает гипотезу о том, что полиморфизм TM6SF2 может быть фактором риска для более тяжелого течения заболевания, особенно в контексте фиброза.

*Ограничения исследования.* Несмотря на полученные результаты, наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, небольшой размер выборки ограничивает возможность проведения более детализированного анализа и выявления мелких различий между группами. Во-вторых, отсутствие долгосрочного наблюдения затрудняет оценку прогрессии заболевания и влияния полиморфизма на клинические исходы. Вместе с тем, эти ограничения позволяют авторам планировать перспективы будущих исследований. Будущие исследования должны быть направлены на расширение выборки пациентов и проведение более длительного наблюдения за их состоянием. Это позволит уточнить роль полиморфизма TM6SF2 в прогрессии НАСГ и его связь с микробиомом кишечника. Также важно изучить взаимодействие между генетическими и эпигенетическими факторами, а также влияние окружающей среды на клинические проявления заболевания.

## Выводы

Наше исследование продемонстрировало отсутствие значимых различий в клинико-лабораторных показателях у пациентов с полиморфизмом и без полиморфизма TM6SF2 при

НАСГ. Однако выявленные различия в микробиоме и тенденция к более высокому уровню фиброза у пациентов с полиморфизмом требуют дальнейшего изучения.



Эти данные подчеркивают важность комплексного подхода к изучению НАСГ, учитывающего генетические, микробиологические и клинические факторы.

#### Выводы из проведенного исследования:

1. *Отсутствие значимых различий в клинических и лабораторных показателях между группами.* Между группами пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), имеющих и не имеющих полиморфизм в гене TM6SF2 (генотипы С/С и С/Т), не было выявлено статистически значимых различий по ключевым лабораторным показателям, включая уровень АЛТ, АСТ, ГГТП, общего и прямого билирубина, ЩФ, а также показатели липидного обмена и уровня глюкозы. Это указывает на то, что наличие или отсутствие полиморфизма гена TM6SF2 не оказывает значимого влияния на данные параметры у пациентов с НАСГ.

2. *Микробиом толстого кишечника.* В группе пациентов без полиморфизма TM6SF2 наблюдалось преобладание I энтеротипа (87,5%), тогда как в группе с полиморфизмом в гене наблюдалось распределение

#### Выводы

На основании данного исследования можно сделать вывод о том, что наличие полиморфизма в гене TM6SF2 не оказывает значимого влияния на большинство клинико-лабораторных показателей у пациентов с НАСГ. Однако, некоторые различия в частоте фиброза и составе микробиома толстого кишечника требуют дальнейшего изучения для более точного понимания роли данного полиморфизма в патогенезе НАСГ.

#### Литература

- Lahnsteiner A., Ellmer V., Oberlercher A., Liutkeviciute Z. et al. G-quadruplex forming regions in GCK and TM6SF2 are targets for differential DNA methylation in metabolic disease and hepatocellular carcinoma patients. *bioRxiv*, 2024; 03. [[Crossref](#)]
- Kozlitina J., Smagris E., Stender S., Nordestgaard B.G. et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2014; 46(4): 352-356. [[Crossref](#)]
- Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics.* 2008; 40(12): 1461-1465. [[Crossref](#)]
- Teo K., Abeyskera K.W., Adams L., Aigner E. et al. rs641738C> T near MBOAT7 promotes steatosis, NASH, fibrosis and hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *medRxiv*, 2019. [[Google Scholar](#)]
- Zhang X., Liu S., Dong Q., Xin Y. et al. The genetics of clinical liver diseases: insight into the TM6SF2 E167K variant. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2018; 6(3): 326. [[Google Scholar](#)]
- Basyte-Bacevice V., Skieceviciene J., Valantiene I., Sumskiene J. et al. TM6SF2 and MBOAT7 gene variants in liver fibrosis and cirrhosis. *International journal of molecular sciences*, 2019; 20(6): 1277. [[Google Scholar](#)]
- Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M. et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016; 63(3): 764-775. [[Crossref](#)]
- Tilg H., Cani P.D., Mayer E.A. Gut microbiome and liver diseases. *Gut.* 2016; 65(12): 2035-2044. [[Crossref](#)]
- Manzoor R., Ahmed W., Afify N., Memon M. et al. Trust your gut: the association of gut microbiota and liver disease. *Microorganisms*, 2022; 10(5): 1045. [[Google Scholar](#)]
- Caussy C., Loomba R. Gut microbiome, microbial metabolites and the development of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(12): 719-720. [[Crossref](#)]
- Caussy C., Loomba R. Gut microbiome, microbial metabolites and the development of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(12): 719-720. [[Crossref](#)]
- Yu H.B., Tang S., Zhang J., Mei T.T. et al. Association of TM6SF2 rs58542926 T/C gene polymorphism with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC cancer.* 2019; 19: 1-9. [[Crossref](#)]
- Bisaccia G., Ricci F., Mantini C., Tana C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease phenotypes. *SAGE Open Medicine*, 2020; 8. [[Google Scholar](#)]
- Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014; 30(5): 4309. [[Crossref](#)]
- Le Roy T., Llopis M., Lepage P., Bruneau A. et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut.* 2013; 62(12): 1787-1794. [[Crossref](#)]
- Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014; 30(5): 4309. [[Crossref](#)]
- Le Roy T., Llopis M., Lepage P., Bruneau A. et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut.* 2013; 62(12): 1787-1794. [[Crossref](#)]

между тремя энтеротипами (I — 66,6%, II — 16,7%, III — 16,7%). Эти данные могут свидетельствовать о потенциальной связи между полиморфизмом гена TM6SF2 и составом микробиома кишечника, что требует дальнейшего изучения.

3. *Фиброз печени.* Наличие фиброза было выше у пациентов с полиморфизмом С/Т (33,3%) по сравнению с пациентами без полиморфизма С/С (25%). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, эта тенденция может указывать на то, что наличие полиморфизма гена TM6SF2 потенциально связано с более высоким риском фиброза печени у пациентов с НАСГ.

4. *Отсутствие различий в уровнях липидного обмена.* Липидные показатели, такие как общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП и коэффициент атерогенности, не продемонстрировали значимых различий между группами, что может свидетельствовать о том, что полиморфизм TM6SF2 не оказывает прямого влияния на липидный обмен у пациентов с НАСГ.

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

**Финансирование.** Источников финансирования данной работы нет.

Вклад авторов. Концептуализация: Д.Г.А.; написание черновой версии - У.А.Т.; написание и редактирование - Д.Г.А., У.А.Т., Ш.Н.А.; сбор и анализ данных - А.А.А., Ш.Н.А.

## TM6SF2 генінің полиморфизмі және зертханалық деректердің ерекшеліктері мен тоқ ішек микробиомасының алкогольсіз стеатогепатиті бар науқастарда (Пилоттық жобаның аралық нәтижелері)

Дербісалина Г.Ә.<sup>1</sup>, Умбетжанова А.Т.<sup>2</sup>, Әмірқұлова А.А.<sup>3</sup>, Шаназаров Н.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Дәлелді медицина курсымен жалпы медициналық практика кафедрасының меңгерушісі, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: derbissalina.g@amu.kz

<sup>2</sup> Дәлелді медицина курсымен жалпы медициналық практика кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: umbetzhanova.a@amu.kz

<sup>3</sup> Қазақстан Республикасы Президентінің Іс басқармасы медициналық орталығы ауруханасы дәрігер гастроэнтерологы, Астана, Қазақстан. E-mail: amirkulova.ainura@gmail.com

<sup>4</sup> ҚР Президентінің Іс басқармасы медициналық орталығы ауруханасы директорының орынбасары, Астана, Қазақстан. E-mail: nasrulla@inbox.ru

### Түйіндеме

Қазіргі уақытта алкогольсіз стеатогепатит (NASH), бауыр циррозы (ЛК) және кейбір жағдайларда гепатоцеллюлярлық карцинома (HCC) түріндегі оның озық нұсқаларын қоса алғанда, алкогольсіз майлы бауыр ауруларының (НБҚА) дүние жүзінде таралуы жыл сайын артып келеді. Бірақ бұл аурудың патогенезі мен емі әлі де аз зерттелген. Алкогольді емес стеатогепатит (NASH) - майлы бауырдың қатысуымен гепатоциттердің қабынуымен және зақымдануымен сипатталатын бауыр ауруларының бірі. Соңғы жылдары NASH дамуы мен прогрессіне әсер ететін генетикалық факторларға ерекше назар аударылды. Осындай факторлардың бірі NASH бар емделушілерде липидтер алмасуымен және бауыр қызметімен байланысты TM6SF2 генінің полиморфизмі болып табылады. Зерттеудің маңызды аспектісі TM6SF2 полиморфизмі мен ішек микробиомасы мен зертханалық параметрлердегі өзгерістер арасындағы байланыс болып табылады, бұл аурудың дамуына әсер етуі мүмкін.

Бұл зерттеудің мақсаты NASH анықталған диагнозы бар, TM6SF2 генінде полиморфизмі бар науқастарда, сондай-ақ бұрын сипатталған генде полиморфизмі жоқ науқастарда тоқ ішек микробиомасының сипаттамаларын зерттеу болып табылады. Зерттеудің бұл түрін жүргізудің алғы шарты генетикалық аспектілердің және ішек микрофлорасының құрамының NAFLD прогрессия дәрежесіне және болжамына әсер етуінің заманауи көрінісі болды.

Әдістері. Біз барлығы NASH диагнозы бар 14 науқасты қабылдадық. Пациенттерде гепатит дамуының басқа ықтимал этиологиялық себептері, мысалы, вирустық, аутоиммундық, алкогольдік және т.б. бауырдың зақымдануы алынып тасталды. Steatoz FibroScan touch 502 соңғы үлгісінде жеңіл, орташа және ауыр деп жіктелген. Тоқ ішек микробиомасының ерекшеліктері жартылай өткізгіш секвенірлеу, TM6SF2 геніндегі полиморфизм, сонымен қатар клиникалық параметрлері арқылы бағаланды.

Нәтижелері. Біздің зерттеуіміздің нәтижелері бойынша, өкінішке орай, TM6SF2 геніндегі тоқ ішек микробиомасы мен полиморфизм арасындағы байланыс туралы статистикалық сенімді деректер анықталмады.

Қорытынды. Біз генетикалық зерттеулердің бұл түрі үшін үлкен үлгі өлшемі жоқ екенін түсінеміз. Неғұрлым сенімді деректерді алу үшін пациенттерді осы зерттеуге тартуды жалғастыру жоспарлануда.

Түйін сөздер: бауырдың алкогольсіз майлы ауруы, алкогольсіз стеатогепатит, TM6SF2 гені, тоқ ішек микробиомасы.

### TM6SF2 gene polymorphism and laboratory data and colon microbiome features in patients with non-alcoholic steatohepatitis (Interim results of a pilot project)

Gulmira Derbissalina<sup>1</sup>, Ayagyozy Umbetzhanova<sup>2</sup>, Ainura Amirkulova<sup>3</sup>, Nasrulla Shanazarov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Head of the department of General practice with a course of evidence-based medicine, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: Derbissalina.g@amu.kz

<sup>2</sup> Associate Professor of the department of General practice with a course of evidence-based medicine, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: umbetzhanova.a@amu.kz

<sup>3</sup> Gastroenterologist of the Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of The Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan. E-mail: amirkulova.ainura@gmail.com

<sup>4</sup> Deputy Director for strategic Development, Science and education Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan. E-mail: nasrulla@inbox.ru

### Abstract

Currently, the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) worldwide, including its advanced variants such as non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver cirrhosis (LC) and, in some cases, hepatocellular carcinoma (HCC), is growing annually, but the pathogenesis and treatment of this disease remain poorly understood. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is one of the most progressive liver diseases characterized by inflammation and damage to hepatocytes against the background of fatty infiltration of the liver. In recent years, special attention has been paid to genetic factors affecting the development and progression of NASH. One of these factors is the TM6SF2 gene polymorphism, which has been associated with lipid metabolism and liver function in patients with NASH. An important aspect of the study is also the relationship of TM6SF2 polymorphism with changes in the intestinal microbiome and laboratory parameters, which may affect the development of the disease.

The aim of this study is to study the features of the colon microbiome in patients with an established diagnosis of NASH, with polymorphism in the TM6SF2 gene, as well as in patients without polymorphism in the previously described gene. The prerequisite for this kind of study was a modern view on the influence of genetic aspects and the composition of the intestinal microflora on the degree of progression and prognosis of NAFLD.

Methods: a total of 14 patients with an established diagnosis of NASH were recruited. Other possible etiological causes of hepatitis, such as viral, autoimmune, alcoholic, etc. liver damage, were excluded from the patients. Steatosis was classified as mild, moderate, and severe using the latest FibroScan touch 502. The colon microbiome features were assessed using semiconductor sequencing, polymorphism in the TM6SF2 gene, and clinical parameters were determined.

Results. According to the results of our study, statistically reliable data on the relationship between the colon microbiome and polymorphism in the TM6SF2 gene, unfortunately, were not found.

Conclusions. We understand that for this type of genetic study, we do not have a large sample size. To obtain more reliable data, we plan to continue recruiting patients for this study.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, TM6SF2 gene, colon microbiome.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2024-4-124-27-33>

УДК 611.01; 616-053.6

МРНТИ 76.29.39; 76.29.47

Описание клинического случая

## Синдром Гольденхара у новорожденной девочки: Клиническое наблюдение

[Ходжамова Н.К.](#)<sup>1</sup>, [Рахманкулова З.Ж.](#)<sup>2</sup>, [Божбанбаева Н.С.](#)<sup>3</sup>, [Исмаилова М.А.](#)<sup>4</sup>, [Абдукадирова М.К.](#)<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Доцент кафедры неонатологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан. E-mail: hnkdoc@mail.ru

<sup>2</sup> Профессор кафедры неонатологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан. E-mail: razuhra@yandex.ru

<sup>3</sup> Профессор Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. E-mail: bozhbanbaeva.n@gmail.com

<sup>4</sup> Доцент кафедры неонатологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан. E-mail: tuazam55@mail.ru

<sup>5</sup> Кафедра неонатологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан. E-mail: dr.munira777@mail.ru

### Резюме

Актуальность описания представленного клинического случая обусловлена тем, что данная патология встречается крайне редко, практически отсутствует описание клинических проявлений заболевания в отечественной литературе. Кроме того, в настоящее время имеет место рост риска возникновения данного синдрома и также следует отметить сложность пренатальной диагностики заболевания, так как оно является следствием мутаций в генах. Синдром Гольденхара (или синдром жаберных дуг) — это редкое врожденное заболевание, которое проявляется множественными пороками развития и в основном приводит к поражению лицевых структур. Частота встречаемости синдрома Гольденхара в среднем составляет — 1 случай на 3500-25000 новорождённых. Для формирования врожденных пороков развития в первую очередь организм беременной женщины должен быть генетически предрасположен к воздействию повреждающих факторов внешней среды.

Нами была обследована новорожденная девочка с синдромом Гольденхара. Синдром Гольденхара у ребенка проявлялся поражением лицевого скелета, слухового и зрительного анализаторов, аномалиями развития костной системы и сочетался с врожденным пороком сердца и головного мозга.

Мы считаем, что в данном случае также наблюдается влияние нескольких факторов риска на плод во внутриутробном периоде, такие факторы как возраст отца более 50 лет, анемия в течении беременности, длительный ранний токсикоз, поздняя обращаемость беременной женщины в женскую консультацию, перенесенные ОРЗ и Ковид-19 инфекция в ранние сроки беременности. Грамотная организация ключевых звеньев профилактики во многом позволит снизить рождение детей с врожденными пороками развития.

Ключевые слова: синдром Гольденхара, аномалия, микрогнатия, множественные врожденные пороки развития, колобома, врожденные пороки сердца, клинический случай.

Corresponding author: Khodjamova Nargiza, Associate Professor, Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Neonatology, Tashkent, Uzbekistan  
Postal code: 100140  
Address: Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol St 223  
Phone: +998935252552  
E-mail: hnkdoc@mail.ru

2024; 4 (124): 27-33  
Received: 08-09-2024  
Accepted: 17-10-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Введение

Синдром Гольденхара (МКБ 10: Q87.0), (окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия или синдром жаберных дуг) — редкое генетическое заболевание, которое проявляется множественными пороками развития и в основном приводит к поражению лицевых структур. Первичные описания врожденных аномалий лицевых структур были найдены в странах южной и северной Америки 2000 лет до нашей эры. Эти описания были изображены в древних керамических изделиях. Например, на одном из керамических изделий была изображена мать с ребенком, у которого были схожие аномалии лица. Впервые синдром Гольденхара был описан американским ученым Maurice Goldenhar в 1952 году. Он приволил данные о трех случаях дисплазии глаз и ушей с двумя характерными аномалиями: эпibuльбарным дермоидом и преаурикулярными отростками [1,2,3].

Отличительными признаками данного заболевания от других лицевых дисморфий были выраженная гипоплазия лица (чаще встречалась односторонняя), также наблюдаются аномалии ушных раковин, век и глаз, зубов, позвоночного столба, а также множественные врожденные пороки развития других органов и систем. При данном синдроме отмечаются микрофтальмия, колобома радужки, аплазия или сужение наружного слухового прохода, окулоушной свищ (преаурикулярная фистула). Многие исследователи как Gorlin R. J. и соавторы (1963) в своих исследованиях сообщили о синдроме «окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия», они отметили также изменения со стороны позвоночника: *hemivertebrale*, *occipitalisatio atlantis*, *spina bifida occulta* и другие. В клиническом атласе врожденных аномалий лица до настоящего времени синдром Гольденхара был определен как дисплазия глаз, ушей и позвоночника [3,4]. Нередко данный синдром сочетается с патологией и даже аномалиями таких систем, как нервная, сердечно-сосудистая (пороки сердца), мочевыделительная, пищеварительная, а также у 25% детей выявляется задержка умственного развития [5,6].

Частота встречаемости синдрома Гольденхара в среднем составляет — 1 случай на 3500-25000 новорожденных [7]. В 2 раза чаще он встречается у мальчиков, чем у девочек. Данные других исследователей показали, что частота развития синдрома Гольденхара составляет 1:3000–5000 [8].

Недостаточно изучены этиология и тип наследования данного синдрома, но, исследования последних лет показывают, что нарушения происходят в гене GSC и гене TCOF1. Если затронут последний, то может развиваться дополнительный синдром Тричера — Коллинза, при котором деформация черепно-лицевых структур затрагивает верхнюю челюсть, нёбо, а также вызывает нарушения со стороны слуха и дыхания. Тип наследования может быть аутосомно-рецессивным, в таком случае дефектный ген будет у обоих родителей, или может быть аутосомно-доминантным, а в этом случае поврежденный ген есть только у одного из них [9,10,11]. Ген, определяющий клинические проявления синдрома Гольденхара установлен на длинном плече 14 хромосомы, в локусе 14q32 [12].

При синдроме Гольденхара встречаются также разные хромосомные аномалии. В отдельных случаях синдром Гольденхара вызывается делециями в 5p15 и 14q32 хромосомах, схожие фенотипы наблюдаются у

больных с трисомиями 18-й, 7-й, 9-й хромосом, а также терминальной делецией 22q [6].

Синдром Гольденхара также является мультифакториальным заболеванием, в основе которого лежит кроме генной мутации роль неблагоприятного акушерско-гинекологического анамнеза матери и влияние внешне средовых тератогенных факторов в эмбриональном периоде [5,10].

Зарубежный ученый Burck U. выявил, что существует мнение, о спорадических случаях заболевания, когда причиной рождения ребенка с синдромом Гольденхара могут быть только такие заболевания как сахарный диабет, ожирение, прежние аборт или другие тератогенные факторы, эти убеждения противоречат общепризнанным закономерностям наследственности и изменчивости [8].

Клинические признаки, такие как асимметрия лица, недоразвитие нижней челюсти (микрोगнатия), микрогнатия, аномалия, гипоплазия или аплазия ушных раковин в 100% случаев являются отличительными признаками синдрома Гольденхара [10]. По данным многих исследователей, в 85% случаев лицевые дисморфии наблюдаются с одной стороны (правая сторона поражается чаще, чем левая сторона), а от 10 до 33% случаев встречаются симметрично с двух сторон [3]. Сочетанная кондуктивная и сенсоневральная потеря слуха встречается у 50% детей [4,6].

Диагностику синдрома Гольденхара надо начинать с тщательного сбора анамнеза. Также для диагностики лицевых дисморфий используются множество методик: аудиометрия слуха, рентгенография головы, шеи, грудной клетки, эхокардиография, компьютерная томография, ультразвуковое и генетическое исследования. Дети с синдромом Гольденхара должны наблюдаться всегда [6, 12]. Лечение подбирают индивидуально, в зависимости от локализации и характера поражения [5].

Во многих описанных случаях, при синдроме Гольденхара (окуло - аурикуло - вертебральная дисплазия) аномалии лица в 75-80% случаев встречаются с одной стороны, в данном клиническом случае лицевые дисморфии были симметричны с обеих сторон. В нашем случае не было патологии со стороны позвоночника, но были аномалии костной системы в виде полидактилии с синдактилией. В настоящем клиническом случае множественные пороки развития, в том числе Тетрада Фалло со стороны сердца и агенезия мозолистого тела со стороны ЦНС ухудшили состояние ребенка, что привело к его гибели. Так как синдром Гольденхара редкое генетическое заболевание с выраженным клиническим полиморфизмом генов в разных популяциях, изучение данной патологии не теряет своей актуальности, и каждый клинический случай требует особого внимания со стороны неонатологов, генетиков и других специалистов.

## Описание клинического случая

В отделение патологии новорожденных Городской детской больницы №5 города Ташкента поступила девочка с множественными пороками развития, с гестационным возрастом 37 недель, родившаяся от первой беременности, первых родов, в Городском родильном комплексе №1, в Сергелийском районе города Ташкента.

Из анамнеза было установлено: брак не является родственным, матери 18 лет, отцу 52 года. Беременность протекала на фоне анемии (гемоглобин в крови у матери был 80 г/л) и раннего токсикоза до 4 месяцев. На учет в женскую консультацию мать встала поздно, после 15 недель беременности. На ранних сроках беременности мать болела ОРЗ без повышения температуры тела, получала амбулаторное лечение. В 10-12 недель гестации перенесла COVID-19, легкое течение, лечилась амбулаторно. При ультразвуковом исследовании и при доплерографии было выявлено фетоплацентарное нарушение (ФПН) и нарушение маточно-плацентарного кровотока 16 степени (НМПК), маловодие, околоплодные воды и короткая пуповина (25 см). Отягощенное течение беременности (маловодие, мекониальные околоплодные воды), короткая пуповина являлись показаниями для родоразрешения путем операции кесарево сечения. Новорожденный ребенок родился со сроком гестации 37 недель (поздняя недоношенность), оценка по

шкале Апгар 6/7 баллов, вес при рождении 2700,0 г., рост 47 см, окружность головы 33 см, окружность груди 32 см. После рождения общее состояние ребенка было тяжелое, тяжесть состояния была обусловлена полиорганными нарушениями вследствие множественных врожденных пороков развития. Новорожденный был кислородозависимый и получал увлажненный кислород через носовые канюли. На осмотр реагировал вяло, наблюдалась мышечная дистония, физиологические рефлексы вызывались очень слабо. В связи с тяжестью состояния на 5 день жизни ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных для дальнейшего дообследования и лечения.

Эпидемиологический анамнез: на TORCH инфекции не обследована. Беременная в течение 4-7 месяцев побывала в зарубежных странах.

**Физикальная диагностика.** При внешнем осмотре отмечался лицевой дисморфизм: клювообразный нос, антимонголоидный разрез глаз, недоразвитая нижняя челюсть – микрогнатия, с обеих сторон вместо ушной раковины наблюдался кожный валик, мочки уха не было, был кожный преаурикулярный отросток, отсутствовал слуховой проход – аотия (Рисунок 1). Также у ребенка из пороков развития челюстно-лицевой области было выявлено незаращение твердого неба.



Рисунок 1 - Анотия

У ребенка на обеих конечностях выявлен порок развития костно-мышечной системы – полидактилия с

синдактилией (в обеих конечностях по шесть пальцев, мизинец и шестой палец объединены) (Рисунки 2, 3).



Рисунок 2 - Полидактилия с синдактилией на нижних конечностях

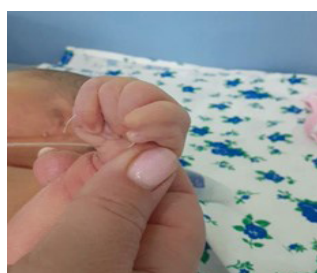


Рисунок 3 - Полидактилия с синдактилией на верхних конечностях

При оценке неврологического статуса отмечено, что ребенок на осмотр отвечал вялостью, наблюдались

гиподинамия, мышечная дистония, физиологические рефлексы вызывались очень вяло.

Глазки открывал, но взгляд не фиксировал.

Кожные покровы бледно-розовые, субиктеричные, отмечался периоральный цианоз и акроцианоз. Из-за незаращения твердого неба, ребенок кормился через зонд сцеженным грудным молоком. Выхаживался в кровати. Дыхание было поверхностное, с втяжением грудины и с участием вспомогательной мускулатуры. Ребенок был кислородозависимый, получал кислород через носовые канюли. Аускультативно в легких выслушивалось ослабленное дыхание, мелкопузырчатые хрипы. При аускультации сердца выслушивался грубый систолический шум. Живот был мягкий, безболезненный. Ребенок свободно мочился.

**Лабораторные исследования.** В общем анализе крови число лейкоцитов при поступлении было 8,9-109/л. Биохимический анализ крови - без патологических изменений.

**Консультирован узкими специалистами:**

Офтальмологом выявлены врожденные аномалии глаз - врожденная колобома (недоразвитие радужки глаза) и частичная врожденная катаракта.

Заключение кардиолога - Комбинированный врожденный порок сердца. Тетрада Фалло, дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), открытый артериальный проток (ОАП).

Заключение невропатолога - перинатальное поражение ЦНС, смешанного генеза. Синдром угнетения ЦНС. Стигмы дисэмбриогенеза - аномалии мозолистого тела.

Заключение сурдолога - врожденная аномалия развития ушных раковин с обеих сторон - анотия, также выявлена атрезия наружного слухового прохода.

**Заключение генетика:** у данного больного дисморфия не была односторонней, но не зависимо от этого, поставлен диагноз: «синдром Гольденхара». Родители не родственники, поэтому заболевание произошло по аутосомно-доминантному типу.

**Клинический диагноз:** Основной: Множественные врожденные пороки развития - ВПС - Тетрада Фалло, ДМПП, ОАП. Синдром Гольденхара. Врожденная колобома, врожденная катаракта. Агенезия мозолистого тела. Полидактилия с синдактилией. Незаращение твердого неба. Конкурирующий: Врожденная внутриутробная пневмония. Церебральная ишемия 2 степени. Синдром угнетения ЦНС. Осложнение: дыхательная недостаточность III степени, сердечно-

сосудистая недостаточность III б степени.

Принимая во внимание диагноз и общее состояние, ребенку в отделении патологии новорожденных было проведено адекватное выхаживание и лечение, но, несмотря на это общее состояние ребенка оставалось тяжелым и на 35 день жизни состояние ребенка резко ухудшилось, произошла остановка сердца и дыхания. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, восстановить сердечную деятельность не удалось.

**Патологоанатомический диагноз:** Основной: Множественные врожденные пороки развития: Q 21.3 - Врожденный порок развития сердца - Тетрада Фалло, в стадии декомпенсации.

Q 33.4. Врожденная гипоплазия правого легкого.

Q 87. Врожденный порок развития ЦНС. Синдром Гольденхара. Агенезия мозолистого тела.

P 35, Q 17. Пороки развития челюстно, лицевой области - Незаращение твердого неба. Анотия. Врожденная колобома.

Q 70. Аномалия развития костно-мышечной системы - Полидактилия с синдактилией.

P 23. Врожденная 2х сторонняя пневмония серозно-геморрагическая, обструктивный эндобронхит.

Осложнение: отек легких, анемия, дистрофия паренхиматозных органов, парез кишечника, токсическая гепатомегалия, гипотрофия.

**Предварительный диагноз:**

Основной: Множественные врожденные пороки развития, ВПС, аномалии развития Сопутствующий: Перинатальное поражение ЦНС. Синдром угнетения ЦНС.

**Динамика и исходы:**

В неонатальном периоде было проведено комплексное обследование:

На ЭхоКГ были выявлены: ВПС - Тетрада Фалло, ДМПП, ОАП.

НаУЗИ внутренних органов: Печень - реактивные изменения, почки - небольшое гидронефроз слева.

На НСГ обнаружены: Аномалия развития мозолистого тела - агенезия, ишемия 2 степени.

RG органов грудной клетки - гипоплазия правого легкого. Смещение сердца в сторону поражения и компенсаторная гиперплазия контралатерального легкого.

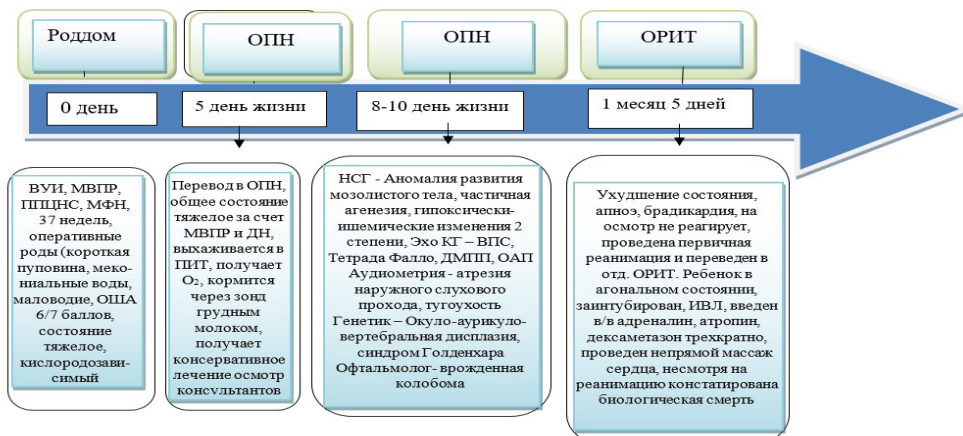


Рисунок 4 - Хронология развития болезни и ключевых событий

## Обсуждение

Актуальность описания представленного клинического случая обусловлена тем, что данная патология встречается крайне редко, практически отсутствует описание клинических проявлений заболевания в отечественной литературе. Кроме того, в настоящее время имеет место рост риска возникновения данного синдрома и также следует отметить сложность пренатальной диагностики заболевания, так как оно является следствием мутаций в генах. Некоторые исследователи предполагают, что порок развития, может быть, из-за взаимодействия многих генов в комбинации с неблагоприятными внешними факторами [1,2,6].

По данным многих авторов, в формировании врожденных пороков развития роль внешне средовых факторов очень велика, и их роль усиливается в результате комбинированного влияния нескольких факторов риска [10,13,14,15].

Очевидно, что для формирования врожденных пороков развития в первую очередь организм беременной женщины должен быть генетически

предрасположен к воздействию повреждающих факторов внешней среды. Несомненно, что каждый плод по-разному реагирует на воздействие факторов риска, а также немаловажное значение имеет доза тератогенного фактора и сроки критического периода развития эмбриона, когда эти факторы обладают наиболее повреждающим эффектом.

Мы считаем, что в данном случае также наблюдается влияние нескольких факторов риска на плод во внутриутробном периоде, такие факторы как возраст отца более 50 лет, анемия в течении беременности, длительный ранний токсикоз, поздняя обращаемость беременной женщины в женскую консультацию, перенесенные ОРЗ и COVID-19 инфекция в ранние сроки беременности. В данном случае мы поставили диагноз на основании клинических и патологоанатомических результатов исследований без молекулярно-генетического подтверждения, что является недостатком этого клинического наблюдения.

## Выводы

Таким образом, синдром Гольденхара - это наследственное заболевание, которое возникает из-за неблагоприятного сочетания генетической предрасположенности и влияния внешне средовых факторов и проводящее к дисплазии черепно-лицевой области, а также других органов и требующее специализированных реанимационных мероприятий. Данный клинический случай еще раз указывает на необходимость целесообразного подхода к планированию семьи, медико-генетическому консультированию, что является наиболее распространенным видом профилактики наследственных заболеваний. Нельзя также не принимать во внимание и медико-социальные факторы, такие, как своевременное взятие на учет беременной женщины, возрастные аспекты родителей

будущего ребенка, состояние здоровья матери и патологическое течение беременности. Грамотная организация ключевых звеньев профилактики во многом позволит снизить рождение детей с врожденными пороками развития.

**Конфликт интересов:** отсутствует конфликт интересов, о котором необходимо сообщить.

**Благодарность.** Выражаем благодарность врачам 5 городской детской больницы г. Ташкента.

**Финансирование:** Нет

**Вклады авторов:** методология – И.М.А., Р.З.Ж.; проверка – И.М.А., Б.Н.С.; формальный анализ литературы – Х.Н.К., А.М.К.; написание (оригинальная черновая подготовка) – Х.Н.К., Р.З.Ж.; написание (обзор и редактирование) - Х.Н.К.

## Литература

1. Мизинцева С.И. Диагностика синдрома Гольденхара в периоде новорожденности // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. - 2012. - С. 53. [[Google Scholar](#)]
2. Mizinceva S.I. Diagnostika sindroma Gol'denxara v periode novorozhdennosti (Diagnosis of Goldenhar syndrome in the newborn period) [in Russian]. Byulleten` Severnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2012; 53. [[Google Scholar](#)]
3. Карякина И.А. Особенности общеклинических проявлений синдрома Гольденхара // Системная интеграция в здравоохранении. - 2010. - №2. - С. 18-31. [[Google Scholar](#)]
4. Karyakina I.A. Osobennosti obshheklinicheskikh proyavlenij sindroma Gol'denxara (Features of general clinical manifestations of Goldenhar syndrome) [in Russian]. Sistemnaya integraciya v zdavoohranenii. 2010; 2: 18-31. [[Google Scholar](#)]
5. Киселева Л.Г., Мокеева Л.П., Тишкова Ю.С., Павловский Н.В. и др. Клинический случай синдрома Гольденхара у новорожденного // Вятский медицинский вестник. - 2015. - №2. - С. 53-55. [[Google Scholar](#)]
6. Kiseleva L.G., Mokeeva L.P., Tishkova Yu.S., Pavlovskij N.V. et al. Klinicheskij sluchaj sindroma Gol'denxara u novorozhdennogo (A clinical case of Goldenhar syndrome in a newborn) [in Russian]. Vyatskij medicinskij vestnik. 2015; 2(46): 53-55. [[Google Scholar](#)]
7. Bielicka B., Necka A., Andrych M. Interdisciplinary treatment of patients with Goldenhar syndrome - clinical reports. Dent Med Probl. 2006; 43(3): 458-462. [[Google Scholar](#)]
8. Балашова Т.И., Черкасов Н.С., Григорьева А.А., Назарочкин Ю.В. Сердечно-сосудистая патология детей с синдромом Гольденхара - Горлина // Оренбургский медицинский вестник. - 2013. - №1(3). - С. 41-42. [[Google Scholar](#)]
9. Balashova T.I., Cherkasov N.S., Grigor`eva A.A., Nazarochkin Yu V. Serdechno-sosudistaya patologiya detej s sindromom Gol'denxara-Gorlina (Cardiovascular pathology of children with Goldenhar - Gorlin syndrome) [in Russian]. Orenburgskij medicinskij vestnik. 2013; 1(3): 41-42. [[Google Scholar](#)]
10. Ковалева А.В. Клинический случай синдрома Гольденхара в психиатрической практике // Acta biomedica scientifica. - 2020. - №5(3). - С. 36-40. [[Google Scholar](#)]
11. Kovaleva A.V. Klinicheskij sluchaj sindroma Gol'denxara v psixiatricheskoj praktike (A clinical case of Goldenhar syndrome in psychiatric practice) [in Russian]. Acta Biomedica Scientifica. 2020; 5(3): 36-40. [[Google Scholar](#)]
12. Хомутченко А.Б., Шилькрут С.Е., Горкина О.К. Синдром Гольденхара: обзор литературы и клинический

случай // FORCIPE. - 2021. - №4(S1). - С. 654-655. [Google Scholar]

Xomutchenko A.B., Shil'krut S.E., Gorkina O.K. SindRoM gol'denXaRa: oBZoR liteRatuRy`i klinicheSkij Sluchaj (Goldenhar syndrome: literature review and clinical case) [in Russian]. FORCIPE. 2021; 4(S1): 654-655. [Google Scholar]

8. Burck U. Genetic aspects of hemifacialis microsomia. Hum Genet 1983; 64: 391-396. [Google Scholar]

9. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник. - Москва : Товарищество науч. изд. КМК : Авт. акад., 2007. - 447 с. [Google Scholar]

Kozlova S.I., Demikova N.S. Nasledstvenny'e sindromy`i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie: atlas-spravochnik (Hereditary syndromes and medical and genetic counseling: atlas handbook) [in Russian]. - Moskva : Tovarishhestvo nauch. izd. KMK : Avt. akad. 2007; 447 s. [Google Scholar]

10. Мещерякова Т.И. Анализ генетических причин развития врожденной расщелины губы и/или нёба // Автореф. дис. ... канд.мед.наук. - Москва. - 2015. - 24 с. [Google Scholar]

Meshcheryakova T.I. Analiz geneticheskix prichin razvitiya vrozhdyonnoj rasshheliny`guby`i/ili nyoba (Analysis of the genetic causes of congenital cleft lip and/or palate) [in Russian]. Avtoref. dis. ... kand.med.nauk. - Moskva. 2015; 24 s. [Google Scholar]

11. Слесаренко Н.А., Еремина М.Г., Белоногова Ю.В., Рощенкин В.В. и др. Клинический случай диагностики синдрома Гольденхара у новорожденного мальчика // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2016. - №12 (3). - С. 511-513. [Google Scholar]

Slesarenko N.A., Eremina M.G., Belonogova Yu.V., Roshhepkin V.V. et al. Klinicheskij sluchaj diagnostiki sindroma Gol'denxara u novorozhdennogo mal'chika (A clinical case of diagnosis of Goldenhar syndrome in a newborn boy) [in Russian]. Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. 2016; 12(3): 511-513. [Google Scholar]

12. Vinay C., Reddy R.S., Uloopi K.S., Madhuri V. et al. Craniofacial features in Goldenhar syndrome // Indian Soc Pedod Prev Dent. 2009; 27(2): 121-124. [Crossref]

13. Ходжамова Н.К., Исмаилова М.А. Особенности течения неонатального периода у новорожденных с врожденными пороками развития верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Academic research in educational sciences. - 2023. - № 1. - С. 206-212. [Google Scholar]

Xodzhamova N.K., Ismailova M.A. Osobennosti techeniya neonatal'nogo perioda u novorozhdenny'x s vrozhdenny'mi porokami razvitiya verxnix otdelov zheludochno-kishechnogo trakta (Features of the course of the neonatal period in newborns with congenital malformations of the upper gastrointestinal tract) [in Russian]. Academic research in educational sciences. 2023; (1): 206-212. [Google Scholar]

14. Junior M.C.M.T., Heaton D.J., Everist B.M., Carlson B.B. A new lumbar vertebral anomaly in Goldenhar syndrome: A case report. Radiology Case Reports. 2022; 17(6): 2175-2180. [Google Scholar]

15. Ito T, Hagino I, Aoki M, Umezu K. et al. Neonatal repair of total anomalous pulmonary venous connection accompanied by unilateral lung agenesis and Goldenhar syndrome: a case report. Journal of Cardiothoracic Surgery. 2021; 16: 1-5. [Google Scholar]

## Жаңа туған қыздағы голденгар синдромы: Клиникалық бақылау

Ходжамова Н.К.<sup>1</sup>, Рахманкулова З.Ж.<sup>2</sup>, Божбанбаева Н.С.<sup>3</sup>, Исмаилова М.А.<sup>4</sup>, Абдукадилова М.К.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Неонатология кафедрасының доценті, Ташкент педиатриялық медицина институты, Ташкент, Өзбекстан. E-mail: hnkdoc@mail.ru

<sup>2</sup> Неонатология кафедрасының профессоры, Ташкент педиатриялық медицина институты, Ташкент, Өзбекстан. E-mail: razuhra@yandex.ru

<sup>3</sup> Профессор С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. E-mail: bozhbanbaeva.n@gmail.com

<sup>4</sup> Неонатология кафедрасының доценті, Ташкент педиатриялық медицина институты, Ташкент, Өзбекстан. E-mail: muazam55@mail.ru

<sup>5</sup> Кафедра неонатология, Ташкент педиатриялық медицина институты, Ташкент, Өзбекстан. E-mail: dr.munira777@mail.ru

### Түйіндеме

Ұсынылған клиникалық жағдайды сипаттаудың өзектілігі бұл патологияның өте сирек кездесетіндігіне байланысты, отандық әдебиетте аурудың клиникалық көріністерінің сипаттамасы іс жүзінде жоқ; Сонымен қатар, қазіргі уақытта бұл синдромның қаупінің жоғарылауы байқалады және аурудың пренатальды диагностикасының күрделілігін де атап өткен жөн, өйткені бұл гендердегі мутацияның салдары. Голденгар синдромы (немесе тармақты доға синдромы) – сирек кездесетін туа біткен ауру, ол көптеген ақаулармен көрінеді және ең алдымен бет құрылымдарына әсер етеді. Голденгар синдромының орташа жиілігі 3500-25000 жаңа туған нәрестеге 1 жағдайды құрайды.

Туа біткен ақаулардың қалыптасуы үшін, ең алдымен, жүкті әйелдің денесі қоршаған ортаның зиянды факторларының әсеріне генетикалық бейім болуы керек. Голденгар синдромымен жаңа туған қызды тексердік. Баладағы Голденгар синдромы бет қаңқасының, есту және көру анализаторларының зақымдануымен, сүйек жүйесінің дамуындағы ауытқулармен көрінді және туа біткен жүрек пен ми ақауларымен біріктірілді.

Бұл жағдайда ұрыққа пренатальды кезеңде де бірнеше қауіп факторларының әсері бар деп есептейміз, мысалы, әкенің жасы 50-ден асқан, жүктілік кезіндегі анемия, ерте токсикоздың ұзаққа созылуы, жүкті әйелді антенаталдық бөлімге кеш жіберу. клиникасы, алдыңғы жіті респираторлық инфекциялар және ерте жүктілік кезіндегі Ковид-19 инфекциясы. Алдын алудың негізгі компоненттерін дұрыс ұйымдастыру туа біткен ақаулары бар балалардың туылуын айтарлықтай азайтады.

Түйін сөздер: Голденгар синдромы, анотия, микрогнатия, көптеген туа біткен ақаулар, колобома, туа біткен жүрек ақаулары, клиникалық жағдай.



## Goldenhar syndrome in a newborn girl: Clinical observation

[Nargiza Khodjamova](#)<sup>1</sup>, [Zukhra Rakhmankulova](#)<sup>2</sup>, [Nishankul Bojbanbaeva](#)<sup>3</sup>, [Muazam Ismailova](#)<sup>4</sup>,  
[Munira Abdukadirova](#)<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Neonatology,  
Tashkent, Uzbekistan. E-mail: hnkdoc@mail.ru

<sup>2</sup> Professor, Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Neonatology,  
Tashkent, Uzbekistan. E-mail: razuhra@yandex.ru

<sup>3</sup> Professor, Kazakh National Medical Institute named after S.D. Asfendiyarov, Department of Neonatology,  
Almaty, Kazakhstan. E-mail: bozhbanbaeva.n@gmail.com

<sup>4</sup> Associate Professor, Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Neonatology, Tashkent,  
Uzbekistan. E-mail: muazam55@mail.ru

<sup>5</sup> Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Neonatology, Tashkent, Uzbekistan.  
E-mail: dr.munira777@mail.ru

### Abstract

*The relevance of the description of the presented clinical case is due to the fact that this pathology is extremely rare; there is practically no description of the clinical manifestations of the disease in the domestic literature. In addition, there is currently an increase in the risk of this syndrome and the complexity of prenatal diagnosis of the disease should also be noted, since it is a consequence of mutations in genes. Goldenhar syndrome (or branchial arch syndrome) is a rare congenital disorder that presents with multiple malformations and primarily affects facial structures. The average incidence of Goldenhar syndrome is 1 case in 3500-25000 newborns. For the formation of congenital malformations, first of all, the body of a pregnant woman must be genetically predisposed to the effects of damaging environmental factors.*

*We examined a newborn girl with Goldenhar syndrome. Goldenhar syndrome in a child was manifested by damage to the facial skeleton, auditory and visual analyzers, anomalies in the development of the skeletal system and was combined with congenital heart and brain defects. We believe that in this case there is also the influence of several risk factors on the fetus in the prenatal period, such factors as the father's age over 50 years, anemia during pregnancy, prolonged early toxicosis, late referral of the pregnant woman to the antenatal clinic, previous acute respiratory infections and Covid-19. 19 infection in early pregnancy. Proper organization of key components of prevention will greatly reduce the birth of children with congenital malformations.*

*Keywords: Goldenhar syndrome, anotia, micrognathia, multiple congenital malformations, coloboma, congenital heart defects, clinical case.*

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2024-4-124-34-43>

UDC 543.645.2; 543.429.2; 547.548.68

IRSTI 31.23.19; 75.31.29

Original article

## Polyoxysteroids of plants of the genus *Silene* L. and their derivatives as potential anti-inflammatory agents

[Borash Tuleuov](#)<sup>1</sup>, [Bakhtiyar Temirgazyev](#)<sup>2</sup>, [Aizhan Kozhanova](#)<sup>3</sup>, [Gaukhar Khabdolda](#)<sup>4</sup>,  
[Maksat Melsov](#)<sup>5</sup>, [Aidana Bazarkhankyzy](#)<sup>6</sup>, [Aizhan Zeinuldina](#)<sup>7</sup>, [Sergazy Adekenov](#)<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Head of the Laboratory of Chemistry of Steroid Compounds, Scientific and Production Center "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan. E-mail: [tulbor@mail.ru](mailto:tulbor@mail.ru)

<sup>2</sup> Researcher of the Laboratory of Chemistry of Steroid Compounds, Scientific and Production Center "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan. E-mail: [b.s.temirgazyev@gmail.com](mailto:b.s.temirgazyev@gmail.com)

<sup>3</sup> Junior researcher at the laboratory of chemistry of steroid compounds, Scientific and Production Center "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan. E-mail: [nursdjoni@mail.ru](mailto:nursdjoni@mail.ru)

<sup>4</sup> Associate Professor of the Department of Biochemistry, Medical University of Karaganda, Karaganda, Kazakhstan. E-mail: [khabdoldag@mail.ru](mailto:khabdoldag@mail.ru)

<sup>5</sup> Engineer of the laboratory of chemistry of steroid compounds, Scientific and Production Center "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan. E-mail: [pundermelsov@gmail.com](mailto:pundermelsov@gmail.com)

<sup>6</sup> Senior lecturer of the general and biological chemistry Department, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: [bazarkhankyzy.a@gmail.com](mailto:bazarkhankyzy.a@gmail.com)

<sup>7</sup> Associated professor of General and biological chemistry department, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: [zeinuldina.a@amu.kz](mailto:zeinuldina.a@amu.kz)

<sup>8</sup> General director, Research and Production Center "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan. E-mail: [arglabin@phyto.kz](mailto:arglabin@phyto.kz)

### Abstract

According to literature and our experimental data, plant polyoxysteroids or phytoecdysteroids are found in more than 126 species of *Silene* L. growing in Kazakhstan (12 endemic species). In the last decade, scientific interest in polyoxysteroids as substances with potentially pharmacologically active properties has led to an increase in the number of studies aimed at their isolation, quantitative determination and chemical modification.

**Objective.** Study the anti-inflammatory activity of new derivatives of polyoxysteroids of the genus *Silene* L. in vivo conditions.

**Methods.** The studies were conducted by the method of supramolecular complexation and mechanochemistry, determination of transmembrane permeability and water solubility.

**Results.** To obtain new water-soluble derivatives with increased bioavailability, solid dispersions and complexes of 20-hydroxyecdysone (20E) with disodium salt of glycyrrhizic acid (Na<sub>2</sub>GA) and 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (2-HP- $\beta$ -CD) were prepared using mechanochemical methods. Several supramolecular encapsulated complexes based on polyoxysteroids were also synthesized, and their water solubility in different ratios and anti-inflammatory activity at doses of 25 mg/kg and 50 mg/kg were studied. The supramolecular  $\beta$ -cyclodextrin complex of 3-epi-2-deoxyecdysone demonstrated significantly greater anti-inflammatory activity at both doses than sodium diclofenac.

**Conclusion.** The results of the study showed that new supramolecular complexes of polyoxysteroids with  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - and 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrins and disodium salt of glycyrrhizic acid and mechanochemically obtained solid dispersions can be recommended for use in the development of an anti-inflammatory herbal medicine origin, due to their high anti-inflammatory effectiveness.

**Keywords:** genus *Silene* L., polyoxysteroids, supramolecular complexes, mechanocomposites, anti-inflammatory activity.

Corresponding author: Bakhtiyar Temirgazyev, PhD student, researcher of the Laboratory of Chemistry of Steroid Compounds, Scientific and Production Center "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan.  
Postal code: M06G7T6  
Address: Kazakhstan, Karaganda, M.Gazaliyev str. 4  
Phone: +77079528483  
E-mail: [b.s.temirgazyev@gmail.com](mailto:b.s.temirgazyev@gmail.com)

2024; 4 (124): 34-43

Received: 21-09-2024

Accepted: 27-10-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Introduction

From the perspective of searching for polyoxysteroid containing plants within the Kazakh flora, species of the genus *Silene* L. (family Caryophyllaceae Juss.) are particularly promising. This genus consists of approximately 700 species worldwide, with 62 species (12 of which are endemic) found in our republic, including 16 species in Central Kazakhstan [1-4]. Currently, literature and our experimental data reveal that polyoxysteroids have been identified in more than 126 *Silene* species, surpassing the number found in any other plant family. The presence of deoxyecdysteroids primarily characterizes species within this genus. It is likely that the 2-deoxysteroids, 2-deoxyecdysone and 2-deoxy-20-hydroxyecdysone, along with 20-hydroxyecdysone (the major polyoxysteroid in plants), should also be considered key products of biosynthesis [5].

Polyoxysteroids, particularly 20-hydroxyecdysone, exhibit a range of biological activities, including anabolic, adaptogenic, lipid-lowering, antisclerotic, antiradical, antioxidant, and immunomodulatory effects. These

## Material and methods

The research materials consist of medicinal plant raw materials, including the following species: *Silene wolgensis* (Hornem) Bess., *S. altaica* Pers., *S. fruticulosa* (Pall) Schischk., *S. cretacea* L. The materials used in this study include their extracts, isolated polyoxysteroids, and new derivatives derived from them.

**Extraction.** Extraction of the aboveground parts (leaves, buds, stems) of 1.0 kg of crushed air-dry resinous raw materials was carried out four times using 10 liters of 96% ethanol. The extraction process involved heating the mixture in a water bath at the boiling point of the solvent for 1 to 1.5 hours. The extract was then cooled, drained, and evaporated using a rotary evaporator at a temperature not exceeding 50 °C. To the resulting thick brown syrupy mass, 0.2 liters of ethanol were added.

Next, the ethanol extract was treated with a mixture of petroleum ether and ethyl acetate in a ratio of 2:1 (0.4:0.2 liters) to remove non-polar components. The remaining water-soluble part was then extracted with isobutanol (0.6 liters), resulting in a thick extract. The isobutanol extracts were combined and distilled dry under vacuum, yielding 86.5 grams of ecdysteroids along with accompanying substances in the form of a thick green syrupy mass. The presence of 20-hydroxyecdysone (20E) and minor polyoxysteroids was confirmed through thin-layer chromatography (TLC) and qualitative analysis.

**Column chromatography.** During repeated column chromatography on Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Brockman activity level I, sorbent weight 1.6 kg) and subsequent column elution with a chloroform-ethanol mixture (60:40), a fraction weighing 1.0 g was isolated based on TLC "Sorbfil." This fraction was characterized as a chromatographically pure substance, identified as 20E, while other fractions contained minor 2-deoxysteroids.

**Synthesis and production of new derivatives and mechanocomposites.** The synthesis and preparation of new derivatives and mechanocomposites involved the formation of supramolecular complexes of 20E and minor polyoxysteroids. These were obtained by reacting equimolar amounts of the compounds with  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, and 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrins. Specifically, a solution of 0.1 mmol of cyclodextrins in 4 ml of distilled water was combined with solutions of 0.1 mmol of polyoxysteroid in 3 ml of absolute ethanol. The mixture was stirred at 50°C for

effects manifest as a mild activating effect on human leukoconcentrate lymphocytes [1].

They also exhibit antiulcer, antirheumatic, diuretic, antimicrobial, neuroprotective, and insulin-regulating (and hypoglycemic) properties [1,2]. Notably, according to the international database [Ecdybase.org](http://Ecdybase.org) [6], more than 335 pharmacological substances based on plant polyoxysteroids have been developed, most of which are biologically active additives, with only two medicines, "Ecdysten" and "Ecdyphyt" having medicine status [3-11]. Unfortunately, modern research on new phytopreparations based on polyoxysteroids is hindered by their low solubility in water, complicating their use as pharmaceutical substances.

*The purpose of this study* is to evaluate the anti-inflammatory activity of new derivatives of polyoxysteroids from the genus *Silene* L. and to summarize the results of our research on their potential as anti-inflammatory agents.

8 hours. Afterwards, the residue was filtered, washed with ethanol, and dried in a vacuum oven at 40°C.

Mechanochemical composites based on 20E, other polyoxysteroids, and excipients, including the disodium salt of glycyrrhizic acid (Na<sub>2</sub>GA) and 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (2-HP- $\beta$ -CD), were produced through joint mechanochemical treatment in a mass ratio of polyoxysteroid to excipient of 1:10 for 8 hours.

**Determination of anti-inflammatory activity.** Anti-inflammatory activity was conducted in the pharmacology laboratory of the Joint-Stock Company "Scientific Production Center "Phytochemistry" (Karaganda, Kazakhstan), which holds a state license for work in the field of science and scientific and technical activities "MK No. 004791 dated August 3, 2016", as well as for pharmaceutical activities related to the manufacture of medicines under industrial production conditions ("№FD6500018 KMPCF" dated February 4, 2010). A technological audit of the pharmaceutical production at JSC "SPC "Phytochemistry" was performed by the engineering company "Glatt Ingenieurtechnik GmbH" (Weimar, Germany), resulting in the issuance of EU certificate No. 1528/2011/004 dated November 29, 2011, confirming compliance with European GMP standards. JSC "SPC "Phytochemistry" is accredited by the Committee for Technical Regulation of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan for compliance with QMS standards in research, pharmaceutical, and educational activities (certificate no. KZ7500207.07.03.00332 dated September 17, 2019).

The anti-inflammatory effects of the samples were evaluated using an acute exudative reaction model. This model involved inducing acute exudative reaction (peritonitis) through intraperitoneal administration of a 1% acetic acid solution at a volume of 1 ml per 100 g of rat body weight. After 3 hours, the animals were euthanized, the abdominal cavity was opened, and exudate was collected and its volume measured. The studies followed the methodology outlined in the references [12, 13]. The test subjects were administered doses of 25 and 50 mg/kg of the studied objects via oral administration in the form of starch mucus, while the comparison medicine, Diclofenac sodium, was similarly administered at doses of 25 and 50 mg/kg.

Control animals received an equivalent volume of starch mucus. Both the studied objects and the comparison medicine were administered once, one hour before the administration of the 1% acetic acid solution.

Statistical processing of the results was conducted using the Statistica 8.0 software package. The results are presented as "average value  $\pm$  standard error of the mean." Intergroup differences were assessed using the nonparametric Mann-Whitney U-test. Differences were considered statistically significant at a p-value of less than 0.05.

#### Determination of transmembrane permeability.

Transmembrane permeability was preliminarily assessed

### Results

It is known that it is practically impossible to experimentally investigate any chemical compound for all known types of bioactivity. Even considering the capabilities of modern high-performance bioscreening—conducted about one or more biological targets of medicines deemed promising during a specific period—the comprehensive study of the biological activity of substances can only be effectively achieved through the development of new technologies for mathematical forecasting and virtual bioscreening (docking). These technologies can then be applied to assess the likely types of activity of chemical compounds, followed by testing and confirmation of the predicted activity through in vitro and in vivo bioscreening.

In this context, the use of the PASS online database enables the comparison of the chemical structure of polyoxysteroids with substances stored in various databases, allowing for the prediction of the presence and intensity of specific biological activities with a certain degree of probability. Therefore, to avoid a blind search for new anti-inflammatory substances among polyoxysteroids isolated from plants of the genus *Silene* L. and to develop a strategy for their targeted production, mathematical modelling of the bioactivity of 20-hydroxyecdysone and the

using the Parallel Artificial Membrane Permeability Assay (PAMPA) on artificial membranes.

**Water solubility study.** Water solubility studies were performed at 22°C in air (humidity 63%, pH of distilled water 6.55). Samples (100 mg) were mixed with 1 liter of distilled water in a 2-liter flask. The heterogeneous mixture was continuously stirred in an ultrasonic bath for 1 hour. The solution was then filtered through a glass filter (class 2, 40-100 microns, diameter 0.5 cm). The resulting pure solution was evaporated using a rotary evaporator, and the dry residue was weighed. This experiment was repeated three times.

basic 2-deoxysteroids was performed (Figure 1).

As a result of analyzing the structural formulas of the studied basic polyoxysteroids using the PASS online database, several activities were identified that are likely present in 20-hydroxyecdysone and its deoxyanalogs. Specifically, 20-hydroxyecdysone (1) may exhibit anti-ischemic, immunostimulating, antipsoriatic, dermatological, anti-inflammatory (71% probability), hepatoprotective, and antiviral activity. 2-deoxy-20-hydroxyecdysone (2) shows anti-ischemic, antipsoriatic, immunostimulating, dermatological, lipid-lowering, anti-inflammatory (62% probability), hepatoprotective, and antiviral activity. Both 2-deoxyecdysone (3) and its epimer, 3-epi-2-deoxyecdysone (4), display anti-ischemic, hepatoprotective, antipsoriatic, dermatological, antitumor, immunostimulating, antiviral, and anti-inflammatory (52% probability) activities.

As illustrated in Figure 1, for all polyoxysteroids, there is a characteristic trend of increasing potential anti-inflammatory activity by the increasing number of hydroxyl groups: 20-hydroxyecdysone – 6, 2-deoxy-20-hydroxyecdysone – 5, and 2-deoxyecdysone – 4.

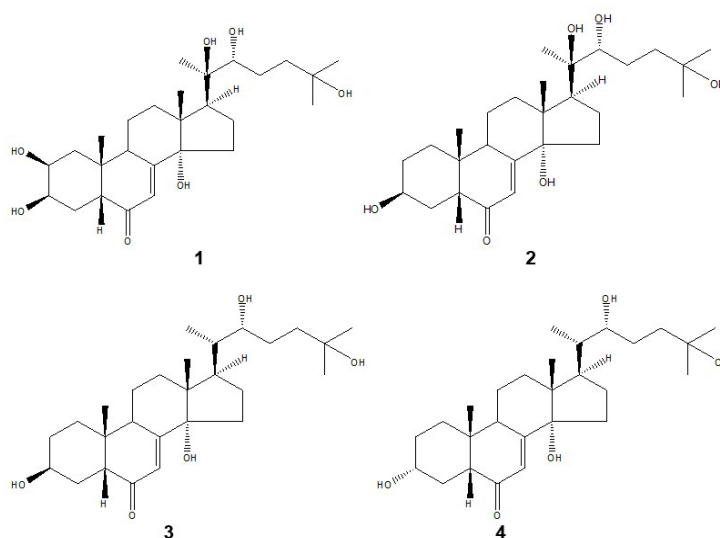


Figure 1 – Structural formulas of 20-hydroxyecdysone and basic 2-deoxysteroids of plants of the genus *Silene* L.

Thus, the results of the bioprognosis of the initial polyoxysteroids significantly guided further research in the search for anti-inflammatory agents and the establishment of structure-activity relationships. To determine the degree of correlation between the results of mathematical modelling and the indicators from experimental studies, a series of experiments were conducted to investigate the anti-

inflammatory properties of ethanol extracts from plants of the genus *Silene* L. (Si-Ex), individual polyoxysteroids (1-4), and their water-soluble derivatives.

The study of anti-inflammatory activity was carried out by all applicable international, national, and institutional guidelines for the care and use of animals, specifically following the Rules of the European Convention for the

Protection of Vertebrates Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and The decision of the Bioethics Committee of NCJSC "Medical University of Karaganda", Session No. 9, Protocol No 9" Date (D/M/Y)

29.03.2022, Assigned number 32). The obtained research data are presented in Tables 1-3.

Table 1 – Anti-inflammatory activity of samples of extracts of plants of the genus *Silene L.*: Si.Cl – Ex, Si.Gn – Ex, Si.Br – Ex

The studied indicator	Control n=5	Comparison medicine Diclofenac sodium n=5	Si.Cl – Ex n=5	Si.Gn – Ex n=5	Si.Br – Ex n=5
Dose, mg/kg	-	50	50	50	50
Weight of animals, gr.	269,2±29,1	282±24,6	270±34,25	264,2±26,8	322,6±19,8
Amount of exudate, ml	4,3±1,48	4,18±1,54	5±1,06	5,0±0,31	6,1±1,2

Note:\* - p<0,05 compared to the control

As a result of the experiment, it was revealed that the samples of extracts Si.Cl – Ex, Si.Gn – Ex, and Si.Br – Ex, obtained from the plants of the *Silene claviformis* Litv., *S. guntensis* B.Feditsch., *S. brahuica* Boiss, at a dose of 50 mg/kg did not exhibit anti-inflammatory activity in the model of acute exudative reaction.

Consequently, we decided to investigate ethanol extracts from other plants of this genus, using a lower dose of 25 mg/kg.

Table 2 – Anti-inflammatory activity of samples of extracts of plants of the genus *Silene L.*: Si.Alt – Ex, Si. Wol – Ex, Si.Fr – Ex and Si.Cr. – Ex

The studied indicator	Control n=5	Comparison medicine Diclofenac sodium n=5	Si.Alt – Ex n=5	Si. Wol – Ex n=5	Si.Fr – Ex n=5	Si.Cr. – Ex n=5
Dose, mg/kg	-	25	25	25	25	25
Weight of animals, gr.	220±15,0	190,2±17,5*	268,2±23,7	264,2±28,1	270,4±52,6	232,4±22,0
Amount of exudate, ml	6,7±1,0	3,9±0,6*	6,5±0,6	5,4±1,0	5,4±0,6*	4,9±1,1

Note:\* - p<0,05 compared to the control

The results indicate the presence of Si. Wol – Ex in the samples, as well as Si.Fr – Ex and Si. Cr – Ex, which exhibits weak anti-inflammatory activity at a dose of 25 mg/kg in a model of acute exudative reaction.

When investigating the anti-inflammatory activity of the individual polyoxysteroids isolated from the aforementioned extracts of various plants of the genus *Silene L.*, column chromatography revealed that these

compounds also demonstrate weak anti-inflammatory activity at the same dose and in the same model of acute exudative reaction.

Table 3 – Anti-inflammatory activity of samples of individual polyoxysteroids (1-3) isolated from extracts of plants of the genus *Silene L.*

The studied indicator	Control n=5	Comparison medicine Diclofenac sodium n=5	(1) from Si.Wol – Ex n=5	(2) from Si.Fr – Ex n=5	(3) from Si.Cr. – Ex. n=5
Dose, mg/kg	-	25	25	25	25
Weight of animals, gr.	220,0±15,0	190,2±17,5*	245,6±41,9	241,8±38,8	231,4±18,6
Amount of exudate, ml	6,7±1,0	3,9±0,6*	5,2±1,0	5,1±0,7*	5,2±1,3

Note:\* - p<0,05 compared to the control

Considering that the solubility and bioavailability of medicines and substances are typically the main interrelated factors in the development and creation of new potentially effective dosage forms, we have conducted further work in this area. 20-hydroxyecdysone (1), the active component of the phytosteroid preparations "Ecdysten" and "Ecdyphyt" unfortunately exhibits extremely low water solubility, leading to slow and incomplete absorption in the gastrointestinal tract (GIT), which significantly reduces the effectiveness of medicines based on it.

In contrast, the supramolecular inclusion complex of 20-hydroxyecdysone with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (20E/2-HP-β-CD) demonstrates improved water solubility and transdermal permeability compared to the original 20E. The oral and transdermal bioavailability of this complex increases by 2.97 and 1.92 times, respectively, compared to free 20E. Glycyrrhizic acid (GA) and its disodium salt (Na2GA) are also effective natural low molecular weight

complexing agents with enhanced biodegradability and bioavailability.

To obtain new water-soluble derivatives with improved bioavailability, we mechanochemically produced solid dispersions and complexes of 20E with Na2GA and 2-HP-β-CD, synthesized a number of supramolecular encapsulated complexes based on polyoxysteroids, and investigated their water solubility and anti-inflammatory activity. Transmembrane permeability measurements conducted using the PAMPA method on artificial membranes indicated the potential of mechanochemically obtained supramolecular delivery systems based on intermolecular complexes of 20E with 2-HP-β-CD or the inclusion of its molecules in micelles formed by GA, predicting an increase in their absorption in the gastrointestinal tract and facilitating the creation of new highly effective drugs.

Experimental results also revealed that the mechanochemically obtained complexes of 20E with

2-HP- $\beta$ -CD and Na2GA displayed water solubility more than 3 and 2.7 times higher, respectively, than that of the original substance 20E. The determination of the water solubility of synthesized supramolecular complexes of

20E (1) with  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) in different ratios, and 2-deoxyecdysone (3) or (2-DE) with  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -CD, showed that all new derivatives exhibit increased water solubility. The obtained data are presented in Table 4.

Table 4 – Solubility results of 20E(1) and 2-DE(3) and their supramolecular encapsulated cyclodextrin complexes

Samples of polyoxysteroids and their complexes	Solubility mg/ml	Increased solubility (compared to 20E and 2-DE)
20E (1)	0,000084	-
20E/ $\beta$ -CD (1:1)	0,00887	~ 105 times
20E/ $\beta$ -CD (1:2)	0,00931	~ 110 times
2-DE (3)	0,068	-
2-DE/ $\alpha$ -CD	7,4	108 times
2-DE/ $\beta$ -CD	8,3	122 times
2-DE/ $\gamma$ -CD	7,9	116 times

Thus, it was found that  $\beta$ -CD complexes 20E (1) in stoichiometric ratios (1:1) and (1:2) exceed the initial substance in water solubility by 105 and 110 times, and  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -CD complexes 2-DE (3) by 108, 122, and 166 times, respectively. At the same time, it should also be emphasized that the highest degree of water solubility is shown by the complex with  $\beta$ -CD, and its stoichiometric increase also affects this process. The study of the anti-inflammatory activity of synthesized new supramolecular derivatives was carried out according to the above method at the same dose

and on the model of acute exudative reaction. At the same time, it should also be emphasized that the highest degree of water solubility is shown by the complex with  $\beta$ -CD, and its stoichiometric increase also affects this process.

The study of the anti-inflammatory activity of synthesized new supramolecular derivatives was carried out according to the above method at the same dose and on the model of acute exudative reaction. The results of the studies are presented in Table 5.

Table 5 – Anti-inflammatory activity of samples of new water-soluble derivatives of 20-hydroxyecdysone (1) (20E/ $\alpha$ -CD, 20E/ $\beta$ -CD, 20E/ $\gamma$ -CD)

The studied indicator	Control n=5	Comparison medicine Diclofenac sodium n=5	20E/ $\alpha$ -CD n=5	20E/ $\beta$ -CD n=5	20E/ $\gamma$ -CD n=5
Dose, mg/kg	-	25	25	25	25
Weight of animals, gr.	288,8±22,9	288,4±35,5	224,2±27,1*	261,4±20,3	260,4±13,9*
Amount of exudate, ml	5,6±1,1	3,9±0,7*	3,7±0,9*	5,3±0,6	4,6±0,9

Note:\* - p<0,05 compared to the control

As shown in Table 5, among the studied supramolecular complexes 20E (1) with  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -cyclodextrins, the sample 20E/ $\alpha$ -CD at a dose of 25 mg/kg exhibits an anti-inflammatory effect comparable to that of the reference medicine Diclofenac sodium. In contrast, the sample 20E/ $\gamma$ -CD demonstrates a weak anti-inflammatory effect in a model of acute exudative reaction in vivo.

The study of the anti-inflammatory activity of

water-soluble complexes encapsulated in  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -cyclodextrins, based on 2-deoxyecdysone (3) or 2-DE, was carried out using similar methods. 2-deoxyecdysone was first isolated from the fern *Blechnum minus* and later isolated by us from *Silene cretacea* and *Silene wolgensis*.

The results of the anti-inflammatory activity study are presented in Table 6.

Table 6 – Anti-inflammatory activity of samples of new water-soluble derivatives of 2-deoxyecdysone (3) (2-DE/ $\alpha$ -CD, 2-DE/ $\beta$ -CD, 2-DE/ $\gamma$ -CD)

The studied indicator	Control n=5	Comparison medicine Diclofenac sodium n=5	2-DE/ $\alpha$ -CD n=5	2-DE/ $\beta$ -CD n=5	2-DE/ $\gamma$ -CD n=5
Dose, mg/kg	-	25	25	25	25
Weight of animals, gr.	293,0±15,4	319,5±25,9	246,3±21,7*	232,0±40,6	225,3±20,8*
Amount of exudate, ml	7,0±0,9	4,4±0,7*	4,7±0,4	4,2±1,2*	4,4±0,6*

Note:\* - p<0,05 compared to the control

The studied samples of  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -CD complexes of 2-DE (3) demonstrated significant anti-inflammatory activity in an experiment modelling acute exudative inflammation (peritonitis) at a dose of 25 mg/kg, comparable to that of diclofenac sodium. In contrast, the starting compound 2-DE (3) at the same dose exhibited weak anti-inflammatory activity in the acute exudative reaction model (Table 3).

The results of the anti-inflammatory activity studies

of water-soluble supramolecular  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -cyclodextrin complexes based on the epimer 2-deoxyecdysone (3) - 3-epi-2-deoxyecdysone (4) and 2-HP- $\beta$ -CD complexes based on 20-hydroxyecdysone (1) and 2-deoxy-20-hydroxyecdysone (2) are shown in Tables 7 and 8.

Table 7 – Anti-inflammatory activity of samples of new water solubility of derivatives of 3-epi-2-deoxyecdysone (4) (3-E-2-DE/ $\alpha$ -CD, 3-E-2-DE/ $\beta$ -CD, 3-E-2-DE/ $\gamma$ -CD)

The studied indicator	Control n=5	Comparison medicine Diclofenac sodium n=5	3-E-2-DE/ $\alpha$ -CD n=5	3-E-2-DE/ $\beta$ -CD n=5	3-E-2-DE/ $\gamma$ -CD n=5
Dose, mg/kg	-	25	25	25	25
Weight of animals, gr.	293,0 $\pm$ 15,4	319,5 $\pm$ 25,9	293,0 $\pm$ 11,0	305,0 $\pm$ 24,2	283,5 $\pm$ 16,5
Amount of exudate, ml	7,0 $\pm$ 0,9	4,4 $\pm$ 0,7*	4,0 $\pm$ 1,2*	2,8 $\pm$ 0,5*	6,5 $\pm$ 1,4

Note:\* - p<0,05 compared to the control

Table 8 – Anti-inflammatory activity of samples of new water-soluble derivatives of 3-epi-2-deoxyecdysone (4), 20-hydroxyecdysone (1) and 2-deoxy-20-hydroxyecdysone (2) (3-E-2-DE/2-HP- $\beta$ -CD, 20E/2-HP- $\beta$ -CD, 20-DE/2-HP- $\beta$ -CD)

The studied indicator	Control n=5	Comparison medicine Diclofenac sodium n=5	3-E-2-DE/2-HP- $\beta$ -CD n=5	20E/2-HP- $\beta$ -CD n=5	20-DE/2-HP- $\beta$ -CD n=5
Dose, mg/kg	-	25	25	25	25
Weight of animals, gr.	293,0 $\pm$ 15,4	319,5 $\pm$ 25,9	252,0 $\pm$ 4,9*	254 $\pm$ 9,7*	306,5 $\pm$ 20,4
Amount of exudate, ml	7,0 $\pm$ 0,9	4,4 $\pm$ 0,7*	6,0 $\pm$ 1,4	3,9 $\pm$ 1,2*	6,0 $\pm$ 1,9

Note:\* - p<0,05 compared to the control

As shown in Tables 7 and 8, the sample 3-E-2-DE/ $\beta$ -CD at a dose of 25 mg/kg exhibits pronounced anti-inflammatory activity in the model of acute exudative reaction. The samples 3-E-2-DE/ $\alpha$ -CD and 20E/2-HP- $\beta$ -CD at a dose of 25 mg/kg, demonstrate anti-inflammatory activity comparable to that of the comparison drug Diclofenac sodium in the same model.

Therefore, it is of interest to conduct an in-depth study of the dose dependence of the sample- $\beta$ -cyclodextrin complex 3-epi-2-deoxyecdysone (3-E-2-DE/ $\beta$ -CD). The results of the study on the anti-inflammatory activity of the examined sample are shown in Table 9.

Table 9 – Effect of 3-epi-2-deoxyecdysone (4) and its supramolecular complex with  $\beta$ -cyclodextrin (3-E-2-DE/ $\beta$ -CD) on the amount of formed exudate in the abdominal cavity

The studied indicator	Control n=5	Comparison medicine Diclofenac sodium n=5	3-epi-2-deoxyecdysone (4) n=5	3-E-2-DE/ $\beta$ -CD n=5
Dose, mg/kg	-	50	50	50
Weight of animals, gr.	246,6 $\pm$ 8,32	224,0 $\pm$ 6	209,3 $\pm$ 33,7	305 $\pm$ 24,2
Amount of exudate, ml	6,53 $\pm$ 0,37	4,4 $\pm$ 0,7*	4,96 $\pm$ 0,28	2,8 $\pm$ 0,5*

Note:\* - p<0,05 compared to the control

Thus, the data in Table 9 indicate that the supramolecular  $\beta$ -cyclodextrin complex of 3-epi-2-deoxyecdysone (4), administered at a dose of 50 mg/kg, exhibits significant anti-inflammatory activity in the acute exudative reaction model. This activity is 1.6 times greater

than that of the comparison drug, Diclofenac sodium. Further research is needed to understand the mechanism by which the 3-epi-2-deoxyecdysone (4) molecule, with its equatorially oriented 3-OH group, affects bioavailability and anti-inflammatory activity (Figure 2).

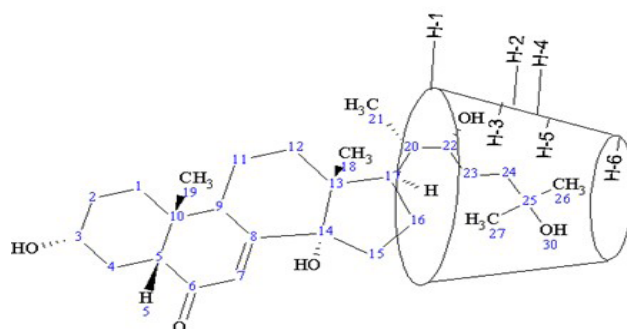


Figure 2 – The structural formula of a supramolecular encapsulated water-soluble complex of 3-epi-2-deoxyecdysone with  $\beta$ -cyclodextrin

## Discussion

A series of experiments were conducted to investigate the anti-inflammatory properties of ethanol extracts from plants belonging to the *Silene L.* genus rich in polyoxysteroids. The examination of polyoxysteroids' biological activity underscores the necessity for contemporary approaches, such as mathematical modeling and virtual bioscreening, in medicine development [14-17]. Utilizing resources like the online PASS database enables

the systematic prediction and assessment of compounds' potential activities based on their chemical structures [18, 19].

These simulations not only streamline the quest for novel anti-inflammatory agents but also enhance the efficiency of medicine development [20].

The analysis results indicated that 20-hydroxyecdysone and its deoxyanalogs exhibit diverse biological activities, with significant probabilities suggesting their anti-inflammatory effects [11]. Particularly, 20-hydroxyecdysone displayed a 71% probability likelihood of anti-inflammatory activity, while 2-deoxy-20-hydroxyecdysone, 2-deoxyecdysone, and its epimer 3-epi-2-deoxyecdysone also demonstrated considerable activity (62% and 52% probability respectively). This trend implies that structural modifications, particularly the addition of hydroxyl groups, could boost the anti-inflammatory properties of these compounds. This correlation aligns with prior studies [21] indicating that hydroxylation can notably affect the biological activity of steroid compounds [1-3, 22].

The experiments revealed that extracts Si.Cl – Ex, Si.Gn – Ex, and Si.Br – Ex did not display anti-inflammatory activity in acute inflammation models at a 50 mg/kg dose, however, when the dose was lowered to 25 mg/kg, Si. Wol – Ex, Si.Fr – Ex, and SiCr – Ex exhibited mild anti-inflammatory effects. The comparison of anti-inflammatory activity among polyoxysteroid analogues isolated from extracts similarly showed their mild activity under these circumstances, underscoring the necessity to optimize isolation and synthesis techniques to enhance bioavailability and activity. An essential factor limiting pharmaceutical

## Conclusions

Studies have established that new water-soluble supramolecular derivatives of polyoxysteroids, isolated from plants of the genus *Silene* L., exhibit anti-inflammatory effects. Given that the quality of phytopreparations currently hinges on their bioavailability and water solubility, we have synthesized a water-soluble encapsulated form of a polyoxysteroid-based substance that surpasses the comparison drug. This investigated water-soluble, encapsulated supramolecular complex shows promise as a potential candidate for further development into an anti-inflammatory drug of plant origin.

No **conflicts of interest** have been declared. This

## References

1. Тулеуов Б. И. Стероидные соединения растений и лекарственные препараты на их основе. Поиск, химическая модификация и практические аспекты применения / Б.И. Тулеуов. - Караганда: Гласир, 2017. - 208 с.
2. Tuleuov B. I. Steroidnye soedineniya rasteniy i lekarstvennyye preparaty na ih osnove. Poisk, himicheskaya modifikatsiya i prakticheskie aspekty primeneniya (Steroid compounds of plants and medicinal preparations based on them. Search, chemical modification and practical aspects of application) [in Russian]. Karaganda: Glasir, 2009; 208 p.
3. Рамазонов Н.Ш., Бобаев И.Д., Сыров В.Н., Сагдуллаев Ш.Ш., Маматханов А.У. Химия, биология и технология получения фитоэкдистероидов // *Fan va texnologiya*. - 2016. - С. 3-5. [[Google Scholar](#)]
4. Ramazonov N.Sh., Bobayev N.D. Syrov V.N., Sagdullayev Sh.Sh., Mamatkhanov A.U. Khimiya, biologiya i tekhnologiya polucheniya fitoekdisteroidov (Chemistry, biology and technology of obtaining phytoecdysteroids) [in Russian]. *Fan va texnologiya*. 2016; 3-5. [[Google Scholar](#)]
5. Зибарева Л.Н. Фитоэкдистероиды: распространение в мировой флоре, биологическая активность // *Фармацевтический бюллетень*. - 2015. - №3-4. - С. 40-48.
6. Zibareva L.N. Fitoekdisteroidy: rasprostraneniye v mirovoy flore, biologicheskaya aktivnost' (Phytoecdysteroids: distribution in the world flora, biological activity) [in Russian]. *Farmatsevticheskiy byulleten'*, 2015; (3,4): 40-48.
7. Тулеуов Б.И. Технология фитостероидных препаратов: монография / Б.И. Тулеуов. - Караганда: Гласир, 2017. - 112 с.
8. Tuleuov B.I. Tehnologiya fitosteroidnykh preparatov: monografiya (Technology of phytosteroid preparations: monograph) [in Russian]. Karaganda: Glasir, 2017; 112 p.
9. Володина В.В. Фитоэкдистероиды. - Санкт-Петербург: Наука, 2003. - 293 с.
10. Volodina V.V. Fitoekdisteroidy (Phytoecdysteroids) [in Russian]. Sankt-Peterburg: Nauka, 2003; 293 p.
11. Lafont R., Harmatha J., Marion-Poll F., Laurence Dinan, Ian D. Wilson. The Ecdysone handbook. 3<sup>rd</sup> Edition, 2002 continuously updated. Electronic resource. Access mode: <https://ecdybase.org/>
12. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: руководство для врачей. - Москва: Мед.информационное агентство, 2000. - 976 с. [[Google Scholar](#)]
13. Sokolov S.Ya. Fitoterapiya i fitofarmakologiya: rukov. dlya vrachey (Phytotherapy and Phytopharmacology: A Guide for Physicians) [in Russian]. Moskva: Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo, 2000; 970 p. [[Google Scholar](#)]
14. Лагунова О.Н., Ивановский А.А. Лекарственные растения сибирской флоры как источник биологических

effectiveness is solubility and bioavailability. In this context, the development of supramolecular complexes has shown significantly improved solubility characteristics compared to the original compounds. The mechanochemical complexes of 20-hydroxyecdysone with 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin increased water solubility by 2.97 times, representing a promising model for new dosage form development [23, 24].

The exploration of the anti-inflammatory activity of supramolecular complexes has substantiated their potential as effective anti-inflammatory agents [25-27]. Specifically, the 20E/ $\alpha$ -CD complex exhibited promising results comparable to diclofenac sodium, indicating new possibilities for cyclodextrins in anti-inflammatory drug development. Noteworthy activity was also observed in 3-E-2-DE/ $\beta$ -CD and 20E/2-HP- $\beta$ -CD, warranting further investigation into their mechanism of action and dosage dependence.

Consequently, this study's outcomes advance efforts in formulating and optimizing compounds to enhance bioavailability and anti-inflammatory activity. These findings may contribute to the development of more effective drugs based on compounds of interest to pharmaceutical science and medicine.

material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

**Finding.** The work was carried out within the framework of the grant project AP23489639 "New derivatives, mechanocomposites and conjugates of polyoxysteroids: targeted synthesis and biological activity", funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan

**Authors Contributions.** All authors participated equally in writing of this article.



- активных действий // Матер. 3-4-го междунар. науч. сем'н. «Биотехнология, экология, медицина». - Москва: Киров. 2002. - С. 34-36.
- Lagunova O.N., Ivanovskiy A.A. Lekarstvennyye rasteniya sibirskoy flory kak istochnik biologicheskikh aktivnykh deystviy (Medicinal plants of Siberian flora as a source of biologically active actions) [in Russian]. Mater. 3-4-go mezhdunar. nauch. sem'n. Biotekhnologiya, ekologiya, meditsina. Moskva: Kirov. 2002; 34-36.
9. Тимофеев Н.П. Физиологическая активность фитостероидов и перспективы их использования в медицине. Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты: сб. науч. тр. – Москва: 2001; (95): 108-134.
- Timofeyev N.P. Fiziologicheskaya aktivnost' fitoekdisteroïdov i perspektiva ikh ispol'zovaniya v meditsine (Physiological activity of phytoecdysteroids and prospects for their use in medicine) [in Russian]. Netraditsionnyye prirodnyye resursy, innovatsionnyye tekhnologii i produkty: sb. nauch. tr. Moskva: 2001; (95): 108-134.
10. Molumed R.S., Saldana M.D.A., Socantaype F.H. et al. Reduction in the cholesterol content of butter oil using supercritical ethane extraction and adsorption on thumint. J. Supercrit. Fluids. 2000; (16): 225-233. [Crossref]
11. Lozano P, Delgado D., Gomez D. et al. A non-destructive method to determine the safranal content of saffron (*Crocus sativus* L.) by supercritical carbon dioxide extraction combined with high-performance liquid chromatography and gas chromatography. J. Biochem. Biophys. Methods. 2000; (43): 367-378. [Crossref]
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (под общ. ред. Р.У. Хабриева): учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей. Москва: Медицина Шико, 2005. - 826 с. [Google Scholar]
13. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novykh farmakologicheskikh veshhestv (Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances) [in Russian]. (pod obshh. red. R.U. Habrieva): ucheb. posobie dlja sistemy poslevuz. prof. obrazovaniya vrachej. Moskva: Medicina Shiko, 2005: 826 p. [Google Scholar]
13. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (под ред. Мировнова А.Н. и др.). Часть первая. - Москва: Гриф и К, 2012. - 944 с. [Google Scholar]
- Rukovodstvo po provedeniju klinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv (Guidelines for Conducting Clinical Trials of Medicinal Products) [in Russian]. (pod red. Mirovnova A.N. i dr.). Chast' pervaja. Moskva: Grif i K, 2012: 944 p. [Google Scholar]
14. Политова Н.К., Бешли И.В., Пшунетлева Е.А. и др. Лекарственные препараты на основе фитостероидов / Матер. науч.-практ. конф. «Юбилейные февральские чтения». – Сыктывкар. 2012. - С. 537-545. [Google Scholar]
- Politova N.K., Beshley I.V., Pshunetleva Ye.A. i dr. Lekarstvennyye preparaty na osnove fitoekdisteroïdov (Medicines based on phytoecdysteroids) [in Russian]. Mater. nauch.-prakt. konf. "Yubileynyye fevral'skiye chteniya". Syktyvkar. 2012: 537-545. [Google Scholar]
15. Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Давыдов В.В., Дармограй В.Н. Современные представления о фармакодинамике экдистероидов // Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. – 2012. – №4. – С. 164-169. [Google Scholar]
- Shchul'kin A.V., Yakusheva Ye.N., Davydov V.V. i dr. Sovremennyye predstavleniya o farmakodinamike ekdisteroïdov (Modern concepts of pharmacodynamics of ecdysteroids) [in Russian]. Ross. med.-biol. vestnik im. akad. I.P. Pavlova. 2012; 4: 164-169. [Google Scholar]
16. Тимофеев Н. П. Новая разработка для рынка БАД. Экдистерон содержащая субстанция из литьевой части левзеи и серпухи // Рынок БАД. – 2013. – №2-С. – С. 30-31. [Google Scholar]
- Timofeyev N.P. Ekdisteronsoderzhashchaya substantsiya iz list'yevoy chasti levzei saflorovidnoy i serpukhi ventsenosnoy (New development for the dietary supplement market. Ecdysterone-containing substance from the casting part of *Leuzea* and *Serpukha*) [in Russian]. Zhurnal Rynok BAD. 2013; (2):30-31. [Google Scholar]
17. Kutepova T.A., Syrov V.N., Khushbaktova Z.A. et al. Hypoglycemic Activity of the Total Ecdysteroid Extract from *Ajuga turkestanica*. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2001; (35): 608-609. [Crossref]
18. Vazquez M., Silvestre I.S., Provs I.R. Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. 2002; (24) No, 8: 515-523.
19. Poroikov V, Filimonov D. Preductive Toxicology. 2005; 459-478.
20. Temirgazyev B.S., Abulyaissova L.K., Kozhanova A.M. et al. Quantum – Chemical DFT – Approach to The Study of Synthons – 2 – Deoxyecdysone, 2-Deoxyecdysterone and Ecdysterone and their Virtual Bioscreening. Chemical Journal of Kazakhstan. 2020; 4(72): 201-209. [Google Scholar]
21. Temirgazyev B.S., Tuleuov B.I., Romanova M.A. et al. Supramolecular Complexes of 3-Epi-2-deoxyecdysone with Cyclodextrins and Their Anti-Inflammatory Activity. Russ J Gen Chem. 2019; (89): 424–428. [Crossref]
22. Temirgazyev B.S., Kucakova K., Baizhigit Ye.A., Jurasek M. et al. Bioavailability and Structural Study of 20-Hydroxyecdysone complexes with cyclodextrins. Steroids, 2019; (147): 37-41. [Crossref]
23. Wang L, Li S, Cai H, Liu X, Feng T, Zhao X. Preparation and characterization of ecdysterone/hydroxypropyl –  $\beta$  – cyclodextrin inclusion complex with enhanced oral and transdermal bioavailability. J.Microencapsul, 2022; 39(2): 145-155. [Crossref]
24. Meteleva E.S., Polyakov N.E., Tuleuov B.I. et al. Preparation and Physicochemical Properties of Supramolecular Complexes of Ecdysterone. Khimija rastitel'nogo syr'ja, 2023; (4): 209-217. [Crossref]
25. Chong Y, Galbraith M.N., Horn D.H.S. Isolation of deoxyecdysone, deoxyecdysone, and  $\alpha$ -ecdysone from the fern *Blechnum minus*. Chem. Commun. 1970; (18): 1217-1218. [Crossref]
26. Tuleuov B. I., Temirgazyev B.S., Kozhanova A. M., Seydakhmetova R. B., et al. Supramolecular Complex of 20-Hydroxyecdysone-3-acetate with  $\beta$ -Cyclodextrin and Its Biological Activity. Russian Journal of General Chemistry, 2020; (90): 2258-2263. [Crossref]
27. Kozhanova A.M., Temirgazyev B.S., Zhanarbek A., Tuleuov B.I., et al. Synthesis of a hydrophilic derivative of ecdysterone and development of its water-soluble form. Bulletin of the University of Karaganda. Chemistry, 2021; 104(4): 138-148. [Crossref]

## Сылдыршөп (*Silene L.*) туысы өсімдіктерінің полиоксистероидтары және олардың туындылары қабынуға қарсы потенциалды агенттер ретінде

[Төлеуов Б.И.](#)<sup>1</sup>, [Теміргазиев Б.С.](#)<sup>2</sup>, [Кожанова А.М.](#)<sup>3</sup>, [Хабдолда Г.](#)<sup>4</sup>, [Мелсов М.Е.](#)<sup>5</sup>, [Базарханқызы А.](#)<sup>6</sup>,  
[Зейнулдына А.С.](#)<sup>7</sup>, [Әдекенов С.М.](#)<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Стероидты қосылыстар химиясы зертханасының менгерушісі, «Фитохимия» ғылыми өндірістік орталығы, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: tulbor@mail.ru

<sup>2</sup> Стероидты қосылыстар химиясы зертханасының ғылыми қызметкері, «Фитохимия» ғылыми өндірістік орталығы, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: b.s.temirgaziev@gmail.com

<sup>3</sup> Стероидты қосылыстар химиясы зертханасының кіші ғылыми қызметкері, «Фитохимия» ғылыми өндірістік орталығы, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: nursdjon@mail.ru

<sup>4</sup> Биохимия кафедрасының доценті, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: khabdoldag@mail.ru

<sup>5</sup> Стероидты қосылыстар химиясы зертханасының инженері, «Фитохимия» ғылыми өндірістік орталығы, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: pundermelsov@gmail.com

<sup>6</sup> Жалпы және биологиялық химия кафедрасының аға оқытушысы, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: bazarkhankyzy.a@gmail.com

<sup>7</sup> Жалпы және биологиялық химия кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: zeinuldina.a@amu.kz;

<sup>8</sup> Бас директор, «Фитохимия» ғылыми өндірістік орталығы, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: arglabin@phyto.kz

### Түйіндеме

Қазіргі кездегі әдеби және біздің тәжірибелік мәліметтеріміз бойынша өсімдік полиоксистероидтары немесе фитозксистероидтар *Silene L.* туысының 126 – дан астам түрінен табылған. Қазақстанда 62 түрі (12 - эндемик) өседі. Соңғы онжылдықта полиоксистероидтарға потенциалды фармакологиялық белсенді қасиеттері бар заттар ретінде ғылыми қызығушылық, оларды бөліп алу, сандық анықтау және химиялық модифицирлеуге бағытталған зерттеулер санының ұлғаюына әкелді.

Зерттеудің мақсаты: *In vivo* жағдайында *Silene L.* туысының жаңа полиоксистероид туындыларының қабынуға қарсы белсенділігін зерттеу.

Әдістері. Зерттеулер супрамолекулалық кешен түзілу және механохимия, трансмембраналық өткізгіштігі пен суда ерігіштікті анықтау әдістері арқылы жүргізілді.

Нәтижесі. Биожетімділігі жоғары суда еритін жаңа туындыларды алу үшін механохимиялық әдістермен глицирризин қышқылының ( $NA_2GA$ ) және 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстриннің (2-HP- $\beta$ -CD) натрий тұзы бар 20-гидроксиэксидонның (20E) қатты дисперсиялары мен кешендері алынды. Сондай-ақ полиоксистероидтар негізінде бірнеше супрамолекулалық инкапсуляцияланған кешендер синтезделініп, олардың әртүрлі қатынастардағы суда ерігіштігі және 25 мг/кг және 50 мг/кг дозаларда қабынуға қарсы белсенділігі зерттелді. 3-эпи-2-дезоксидонның супрамолекулалық  $\beta$ -циклодекстрин кешені "Диклофенак натрий" препаратымен салыстырғанда екі дозада да айтарлықтай үлкен қабынуға қарсы белсенділікті көрсетті.

Қорытынды. Зерттеу нәтижелері, полиоксистероидтардың  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - және 2-гидроксипропил –  $\beta$  – циклодекстриндермен және глицирризин қышқылының динатрий тұзымен жаңа супрамолекулалық кешендері және механохимиялық алынған қатты дисперсияның жоғары қабынуға қарсы тиімділігіне байланысты одан әрі өсімдік тектес қабынуға қарсы препарат әзірлеуде пайдалануға болатынын көрсетті.

Түйін сөздер: сылдыршөп туысы, *Silene L.*, полиоксистероидтар, супрамолекулалық кешендер, механокомпозиттер, қабынуға қарсы белсенділік.

## Полиоксистероиды растений рода Смолевки *Silene L.* и их производные как потенциальные противовоспалительные агенты

[Төлеуов Б.И.](#)<sup>1</sup>, [Теміргазиев Б.С.](#)<sup>2</sup>, [Кожанова А.М.](#)<sup>3</sup>, [Хабдолда Г.](#)<sup>4</sup>, [Мелсов М.Е.](#)<sup>5</sup>, [Базарханқызы А.](#)<sup>6</sup>,  
[Зейнулдына А.С.](#)<sup>7</sup>, [Әдекенов С.М.](#)<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Заведующий лабораторией химии стероидных соединений, Научно-производственный центр «Фитохимия», Караганда, Казахстан. E-mail: tulbor@mail.ru

<sup>2</sup> Научный сотрудник лаборатории химии стероидных соединений, Научно-производственный центр «Фитохимия», Караганда, Казахстан. E-mail: b.s.temirgaziev@gmail.com

<sup>3</sup> Младший научный сотрудник лаборатории химии стероидных соединений, Научно-производственный центр «Фитохимия», Караганда, Казахстан. E-mail: nursdjon@mail.ru

<sup>4</sup> Доцент кафедры биохимии, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. E-mail: khabdoldag@mail.ru

<sup>5</sup> Инженер лаборатории химии стероидных соединений, Научно-производственный центр «Фитохимия», Караганда, Казахстан. E-mail: pundermelsov@gmail.com

<sup>6</sup> Старший преподаватель кафедры общей и биологической химии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: bazarkhankyzy.a@gmail.com

<sup>7</sup> Доцент кафедры общей и биологической химии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: zeinuldina.a@amu.kz

<sup>8</sup> Генеральный директор, Научно-производственный центр «Фитохимия», Караганда, Казахстан. E-mail: arglabin@phyto.kz

## Резюме

В настоящее время по данным литературы и нашим экспериментальным данным полиоксистероиды растений или фитостероиды обнаружены более чем в 126 видах *Silene L.* В Казахстане произрастает 62 вида (эндемичных видов - 12). В последнее десятилетие научный интерес к полиоксистероидам как к веществам с потенциально фармакологически активными свойствами привел к увеличению числа исследований, направленных на их выделение, количественное определение и химическое модифицирование.

Цель исследования: изучить противовоспалительную активность новых производных полиоксистероидов рода *Silene L.* в условиях *in vivo*.

Методы. Исследования проводили методами супрамолекулярного комплексообразования и механохимии, определения трансмембранной проницаемости и водорастворимости.

Результаты. Для получения новых водорастворимых производных с повышенной биодоступностью механохимическими методами получены твердые дисперсии и комплексы 20-гидроксиэйдизона (20E) с динатриевой солью глицирризиновой кислоты ( $NA_2GA$ ) и 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина (2-HP- $\beta$ -CD). Синтезировано несколько супрамолекулярных инкапсулированных комплексов на основе полиоксистероидов и изучена их растворимость в воде в различных соотношениях и противовоспалительная активность в дозах 25 мг/кг и 50 мг/кг. Супрамолекулярный  $\beta$ -циклодекстриновый комплекс 3-эпи-2-дезоксизэйдизона продемонстрировал значительно большую противовоспалительную активность в обеих дозах, по сравнению с препаратом «Диклофенак натрия».

Выводы. Результаты исследования показали, что новые супрамолекулярные комплексы полиоксистероидов с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстринами и динатриевой солью глицирризиновой кислоты и механохимически полученные твердые дисперсии могут быть рекомендованы к использованию при разработке противовоспалительного лекарственного средства растительного происхождения, в связи с их высокой противовоспалительной эффективностью.

Ключевые слова: род смолевка, *Silene L.*, полиоксистероиды, супрамолекулярные комплексы, механокомпози́ты, противовоспалительная активность.

## Optimization of positive end-expiratory pressure in reverse Trendelenburg position during laparoscopic surgery in adult patients

[Gulfairus Yessenbayeva](#)<sup>1</sup>, [Sanzhar Shalekenov](#)<sup>2</sup>, [Dmitriy Klyuyev](#)<sup>3</sup>, [Vilen Molotov-Luchanskiy](#)<sup>4</sup>,  
[Irina Mukatova](#)<sup>5</sup>, [Dinara Zharlyganova](#)<sup>6</sup>, [Altynai Kassenova](#)<sup>7</sup>, [Andrey Yaroshetskiy](#)<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Chief specialist of the science department, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan.

E-mail: [yessenbayeva.gulfairus@gmail.com](mailto:yessenbayeva.gulfairus@gmail.com)

<sup>2</sup> Chairman of the board, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan.

E-mail: [s.shalekenov@gmail.com](mailto:s.shalekenov@gmail.com)

<sup>3</sup> Director of the Institute of Life Sciences, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. E-mail: [klyuev@qmu.kz](mailto:klyuev@qmu.kz)

<sup>4</sup> Professor of internal medicine Department, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan.

E-mail: [Molotov-luchanskiy@qmu.kz](mailto:Molotov-luchanskiy@qmu.kz)

<sup>5</sup> Professor of Pulmonology Department, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: [kozlovapulm@gmail.com](mailto:kozlovapulm@gmail.com)

<sup>6</sup> Head of Department of Science, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: [dinarazh@mail.ru](mailto:dinarazh@mail.ru)

<sup>7</sup> Anesthesiologist, Multidisciplinary Hospital 1, Karaganda, Kazakhstan. E-mail: [Zhamaukan@mail.ru](mailto:Zhamaukan@mail.ru)

<sup>8</sup> Professor of Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia.

E-mail: [dr.intensivist@gmail.com](mailto:dr.intensivist@gmail.com)

### Abstract

The optimal level of PEEP during laparoscopic surgery without lung injury remains unclear and controversial. We hypothesized that personalized adjustment of positive end-expiratory pressure (PEEP) by best compliance could improve perioperative gas exchange and respiratory biomechanics in adult patients undergoing laparoscopic surgery in the reverse Trendelenburg (RT) position.

**Objective:** The primary objective of the study was to determine the difference in oxygenation between the groups. Secondary objectives were differences in intraoperative dynamics of compliance and driving pressure.

**Methods.** A randomized trial was conducted with patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, divided into two groups. In the PEEP titration group (iPEEP), PEEP was adjusted according to best compliance. PEEP titration was performed in 1 cmH<sub>2</sub>O increments. In control group (PEEP5) we set PEEP of 5 cmH<sub>2</sub>O.

**Results.** Sixty patients were included in the study. PEEP during pneumoperitoneum (PNP) did not differ between the two groups at 5 minutes and 1 hour after PNP ( $t_2$ ,  $5.3 \pm 4.58$  vs  $5.0 \pm 0.0$  cmH<sub>2</sub>O,  $t_3$   $5.93 \pm 5.09$  vs  $5.0 \pm 0.0$  cmH<sub>2</sub>O, respectively, both  $P > 0.05$ ) and corresponded with esophageal pressure monitoring. Oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) levels were comparable throughout surgery. Higher driving pressure (DP) was observed in the iPEEP group at 5 minutes post-PNP, but DP values remained within protective limits. Compliance decreased in both groups 5 minutes post-PNP but was lower in the iPEEP group. These differences in DP and compliance disappeared one hour after PNP and by the end of surgery. The P/F ratio was significantly higher in the iPEEP group compared to the PEEP5 group 1 hour and 24 hours post-surgery ( $p < 0.05$ ), although the iPEEP group had higher preoperative P/F values.

**Conclusions.** During laparoscopic cholecystectomy in RT position PEEP 5 is sufficient, but some patients need personalized adjustment. Intraoperative titrated PEEP improved perioperative oxygenation and did not affect on respiratory mechanics.

**Keywords:** PEEP, compliance, oxygenation, laparoscopy, lung protective ventilation.

Corresponding author: Gulfairus A. Yessenbayeva, Chief specialist of the science department, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan.  
Postal code: Z05K4F3  
Address: Kazakhstan, Astana Kerey-Zhanibek Khandar str. 3  
Phone: +7 778 843-45-63  
E-mail: [yessenbayeva.gulfairus@gmail.com](mailto:yessenbayeva.gulfairus@gmail.com)

2024; 4 (124): 44-52

Received: 09-10-2024

Accepted: 16-11-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Introduction

Annually, approximately 230 million patients worldwide require surgery with general anesthesia and mechanical ventilation (MV) [1]. Laparoscopic procedures are increasingly becoming the primary method of surgical intervention each year. This technique involves making a minimal surgical incision to allow camera access, insufflating the abdomen with carbon dioxide (CO<sup>2</sup>), and placing additional ports under direct visual control through the camera to facilitate the insertion of laparoscopic instruments [2].

Pneumoperitoneum (PNP) and the patient position required for laparoscopic surgery lead to pathophysiological changes that complicate anesthesia [3]. PNP is characterized by increased intra-abdominal pressure (IAP) and cranial displacement of the diaphragm, which can lead to intraoperative atelectasis and decreased end-expiratory lung volume (EELV) [4,5]. Moreover, PNP can reduce respiratory system compliance by 30-50% in healthy patients [6,7]. During elective abdominal surgeries under general anesthesia, atelectasis forms in almost 90% of patients [8] and may become a focus of postoperative pneumonia. One method of preventing the effects of PNP on lung tissue is the use of positive end-expiratory pressure (PEEP) [9]. PEEP is recognized as a component of lung protective ventilation (LPV) along with a low tidal volume (TV) of 6-8 ml/kg [10,11]. On the other hand, excessive PEEP can lead to lung overdistension, causing volutrauma [12] and hemodynamic instability. It is crucial to use appropriate PEEP levels to minimize atelectasis, improve respiratory mechanics, and maintain oxygenation.

A recent systematic review and meta-analysis of intensive care unit (ICU) patients without acute respiratory distress syndrome (ARDS) found no reduction in in-hospital mortality or duration of ventilation in patients with higher PEEP. However, hypoxemia and ARDS occurred less frequently with higher PEEP (assessed by arterial partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>) or the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio) [13]. In a large observational study of general surgery patients without obesity, a PEEP of 5 cm H<sub>2</sub>O was identified as

a protective factor associated with fewer postoperative pulmonary complications (PPC) [14]. Additionally, zero PEEP was associated with worse outcomes, including increased hypoxemia, ventilator-associated pneumonia, and in-hospital mortality [15]. One systematic review and network meta-analysis suggested that individually tailored PEEP combined with a recruitment maneuver (RM) may be the optimal ventilation strategy in combination with low VT in abdominal surgery, but it involved mixed groups of patients undergoing laparoscopic and open surgery [16]. A recent systematic review and meta-analysis found that high and individualized PEEP during laparoscopic surgery in non-obese patients can improve oxygenation and respiratory mechanics without causing clinically significant effects on hemodynamics. While a moderate PEEP may be insufficient to improve airway compliance and oxygenation, low PEEP may result in decreased airway compliance and impaired oxygenation [17]. In obese patients, higher PEEP may be used, as some studies indicate worsening respiratory mechanics in this group [18,19]. Although low VT is recognized as a protective component during surgery, randomized controlled trials (RCTs) comparing PEEP levels during laparoscopic surgery have been small and have shown conflicting results regarding the effects of PEEP on oxygenation, respiratory mechanics, and hemodynamic stability [20-25]. Thus, the optimal level of PEEP during laparoscopic surgery without lung injury remains unclear and controversial.

Due to the ambiguity of available data, many authors are actively developing the idea of personalized intraoperative PEEP titration [26-28], and further studies are needed to determine an effective and safe intraoperative PEEP level during laparoscopic surgery.

**Objective:** The primary objective of the study was to determine the difference in oxygenation between the groups. Secondary objectives were differences in intraoperative dynamics of compliance and driving pressure.

## Materials and methods

**Subjects.** We conducted a prospective, blinded, randomized controlled trial (RCT) at Professor Makazhanov H.J. Multidisciplinary Hospital from April 2021 to June 2022 in Kazakhstan. The study protocol was approved by Local Bioethics Committee of Karaganda Medical University (assigned number 66, protocol №18, dated 12.04.2021). Written informed consent was obtained from all patients before inclusion in the study. This manuscript adheres to the CONSORT guidelines.

Sixty consenting patients with ASA physical status I-II (see Figure 1 for CONSORT study profile) were included in the study. All patients underwent laparoscopic cholecystectomy between April 2021 and June 2022. Exclusion criteria were age <18 and >65 years, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, pregnancy, ASA III-IV patients, life-threatening cardiac rhythm disturbances and/or systolic blood pressure <80 mm Hg despite norepinephrine at a dose >2 µg/kg/min, primary lung diseases (e.g., interstitial lung disease, interstitial lung disease, pulmonary emphysema) or tumor metastases to the lungs, chronic decompensated disease with extrapulmonary organ dysfunction (tumor progression, cirrhosis, congestive heart failure), Glasgow Coma Scale score <14 points, upper airway obstruction. Patients were withdrawn from the study and replaced in case of protocol violation and when conversion to open laparotomy cholecystectomy occurred.

Baseline electrocardiogram (ECG), heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), hemoglobin oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), and end-tidal carbon dioxide (ETCO<sub>2</sub>) were recorded in the operating room using a multi-frame monitor. Baseline arterial blood gases (ABG) were measured. After induction of anesthesia with standard doses of fentanyl, propofol, and rocuronium, general anesthesia was maintained in TIVA mode by continuous infusion of propofol and fentanyl. Intravenous crystalloids and norepinephrine were administered as needed at the discretion of the attending anesthesiologist. After induction and intubation, an arterial catheter was placed in the radial artery for repeated arterial blood gas sampling.

Mechanical ventilation was performed in volume control mode with inspiratory square flow. Tidal volume was 6 mL/kg ideal body weight, FIO<sub>2</sub> was set to maintain SpO<sub>2</sub> >92%, and respiratory rate was adjusted to achieve and maintain end-expiratory carbon dioxide concentration at 30-45 mm Hg. The inspiratory time was 33% of the total respiratory cycle time, and the inspiratory pause was equal to 20% of the inspiratory time. Initially, PEEP was not added. According to the anesthesia maintenance plan, propofol was administered intravenously at a rate of 2-10 mg/kg/h, fentanyl 0.05-0.15 mg/kg/min, and emergency rocuronium.

**Study protocol.** All patients were randomized into one of two groups (main or control) using a computerized randomization sequence (www.sealedenvelope.com); assignment was communicated to the attending physician before the patient entered the operating room. The main group were patients with calculous cholecystitis who underwent ventilation with PEEP adjustment titrated by best static compliance; the control group were patients with calculous cholecystitis who underwent standard ventilation with PEEP of 5 cmH2O throughout surgery.

In the PEEP titration group (iPEEP), PEEP was adjusted according to best compliance. PEEP titration was performed in 1 cmH2O increments. In the control group (PEEP5), a PEEP of 5 cmH2O was set. Esophageal pressure monitoring was used in both groups. Group allocation was concealed in a sealed envelope before induction of anesthesia.

In both groups, FiO2 was chosen by the anesthesia staff to maintain an SpO2 > 92% and a plateau respiratory system pressure (Pplat) < 30 cmH2O according to our institutional protocol. When SpO2 decreased to 92%, FIO2 was increased first, followed by PEEP, after excluding common possible causes such as endotracheal tube misplacement or airway secretions. If SpO2 persistently remained below 92%, a recruitment maneuver was performed with continuous hemodynamic monitoring. In the iPEEP group, PEEP was adjusted to achieve the best static compliance.

Tidal volume was based on ideal body weight (6 ml/kg), the inspiratory/expiratory ratio was set to 1:2, and the breathing frequency was adjusted to maintain an end-tidal carbon dioxide value < 55 mm Hg in both groups. Furthermore, recruitment maneuvers could be performed based on clinical judgment if SpO2 was < 92%. During recovery from anesthesia, patients were transferred to the postanesthesia care unit while spontaneously breathing room air or, when required, oxygen via a Venturi face mask.

Study steps were defined as follows: baseline, before starting surgery (t0); after intubation in the absence of external PEEP (t1); randomization and 5 minutes after PEEP application (t2); after 5 minutes of pneumoperitoneum application (t3); after 5 minutes the reverse Trendelenburg

and changing position (t4); and 24 hours after surgery (t24).

**Measurements.** Demographic characteristics such as sex, age, ASA physical status, body mass index, and ideal body weight were recorded for each subject. Arterial pH, the ratio of arterial partial pressure of oxygen to the fraction of inspired oxygen (PaO2/FIO2), and arterial carbon dioxide partial pressure were assessed at randomization, as well as at one hour and 24 hours after the end of surgery. Hemodynamic status was continuously monitored throughout the study, with mean arterial blood pressure and heart rate recorded from t1 to t4. At each step from t1 to t4, occlusion maneuvers at both end-expiration and end-inspiration were performed to measure static pressures in the airways (Pplat) and in the chest. These values were used to compute static compliance. Volumetric capnography was also recorded, and the driving pressure of the respiratory system was calculated.

**Statistics.** The statistical analysis was carried out using the Statistical Package for the Social Sciences program, version 26 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Intergroup comparisons for variables with a normal distribution were conducted through Student's t-test, while variables lacking normal distribution were assessed using the Mann-Whitney U test. The  $\chi^2$  test was employed for intergroup comparisons of categorical data, and paired samples t-test was used for intragroup comparisons. Results are presented as mean (M)  $\pm$  SD when quantitative data were normally distributed. In non-normal distribution, quantitative data were described based on the median (Me) and upper and lower quartiles (Q25, Q75). A significance level of P < 0.05 was considered statistically significant.

Sample size calculations were performed using the PASS 15.0 program. The sample size determination was based on observations obtained in a study conducted by Sen and Erdogan Doventas (29). In this study, the group with PEEP 10 demonstrated a mean PaO2 of 176.1 (37.9) mmHg after 30 minutes of pneumoperitoneum, while the group with PEEP 5 had a mean PaO2 of 135.2 (36.9) mmHg. To detect a similar difference in PaO2 at 80% power and  $\alpha$  0.05 error, the sample size was 14 persons per group. Considering possible dropout from the study, total 60 adults were included.

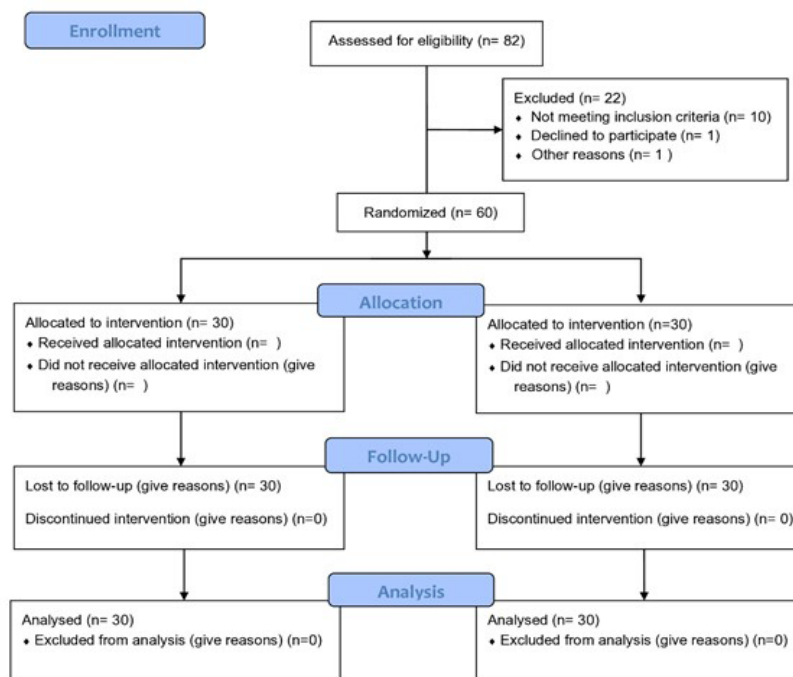


Figure 1 - CONSORT Flow Diagram

## Results

From April 2021 to April 2022, 82 patients were eligible for inclusion in the study, but 22 were not included. Of these, 10 did not meet the inclusion criteria, one refused to participate, and one was excluded for other reasons, resulting in 60 patients being included in the study. No patients dropped out or had incomplete follow-up (Figure 1).

The baseline characteristics of the study groups are summarized in Table 1. Both groups were well-matched in terms of gender, age, body mass index (BMI), weight, height, and smoking status. The iPEEP group consisted of 6 males and 24 females, while the PEEP5 group had 8 males

and 22 females, with no significant difference in gender distribution ( $p = 0.54$ ). The mean age was  $42.46 \pm 12.29$  years in the iPEEP group and  $47.37 \pm 14.02$  years in the PEEP5 group, without a statistically significant difference ( $p = 0.14$ ). Similarly, there were no significant differences in BMI ( $25.91 \pm 3.05 \text{ kg/m}^2$  vs.  $25.26 \pm 3.58 \text{ kg/m}^2$ ,  $p = 0.49$ ), weight ( $71.70 \pm 11.91 \text{ kg}$  vs.  $67.53 \pm 11.39 \text{ kg}$ ,  $p = 0.29$ ), and height ( $166.03 \pm 8.48 \text{ cm}$  vs.  $163.33 \pm 6.90 \text{ cm}$ ,  $p = 0.41$ ) between the groups. Smoking status was also comparable, with 5 smokers in the iPEEP group and 6 in the PEEP5 group ( $p=0.74$ ). These findings confirm that the study groups were comparable, allowing for a fair assessment of the effects of different mechanical ventilation strategies.

Table 1 - Basic characteristics of the study group

Characteristics	iPEEP	PEEP5	p
Sex (M/F)	6/24	8/22	0,54
Age, years	42,46/12,29	47,37/ 14,02	0,14
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25,91/ 3,05	25,26/ 3,58	0,49
Weight, kg	71,70/ 11,91	67,53/ 11,39	0,29
Height, sm	166,03/ 8,48	163,33/ 6,90	0,41
Smoker, yes/no	5/25	6/24	0,74

Data presented as mean  $\pm$  SD. BMI - body mass index. A value of  $P < 0.05$  was considered statistically significant  
F - female, M - male

In terms of oxygenation parameters, SpO<sub>2</sub> levels were similar between the groups throughout the study. The P/F ratio, a key indicator of oxygenation, was consistently higher in the iPEEP group at all time points (Figure 2). At t<sub>0</sub>, the median P/F ratio was 452.85 (Q25-Q75: 406.19-547.61) in the iPEEP group, compared to 391.19 (Q25-Q75: 367.14-470.95) in the PEEP5 group ( $p = 0.028$ ). This trend persisted at t<sub>1</sub>, with medians of 438.57 (Q25-Q75: 393.33-

614.28) vs. 402.85 (Q25-Q75: 353.09-455.83) ( $p = 0.020$ ), and at t<sub>24</sub>, with medians of 480.95 (Q25-Q75: 385.23-619.04) vs. 378.80 (Q25-Q75: 333.80-463.09) ( $p = 0.010$ ). Similarly, the partial pressure of arterial oxygen (PaO<sub>2</sub>) was significantly higher in the iPEEP group one hour and 24 hours after surgery, indicating improved oxygenation under the iPEEP strategy.

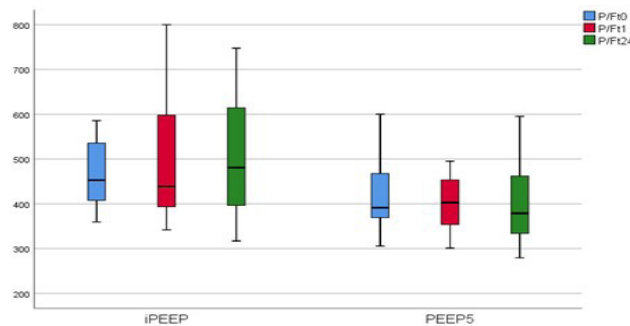


Figure 2 oxygenation parameters

P/F - the ratio of partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO<sub>2</sub>) to the fraction of inspiratory oxygen concentration (FiO<sub>2</sub>) is an indicator of pulmonary shunt fraction  
t<sub>0</sub> - before starting surgery  
t<sub>1</sub> - 1 hours after surgery  
t<sub>24</sub> - 24 hours after surgery

Conversely, the partial pressure of arterial carbon dioxide (PaCO<sub>2</sub>) did not differ significantly between the groups at any time point. At t<sub>0</sub>, the median PaCO<sub>2</sub> was 33.30 (Q25-Q75: 32.20-35.60) in the iPEEP group, compared to 35.95 (Q25-Q75: 32.97-38.95) in the PEEP5 group ( $p = 0.067$ ). Similar non-significant differences were observed at t<sub>1</sub> and t<sub>24</sub> ( $p = 0.164$  and  $p = 0.554$ , respectively).

When examining driving pressure (DP) and static compliance (Cstat), the iPEEP group showed significantly higher DP at early time points (Figure 3 and 4, respectively).

At DP1, the median DP in the iPEEP group was 12.00 (Q25-Q75: 11.000-14.250), compared to 10.00 (Q25-Q75: 9.075-12.000) in the PEEP5 group ( $p = 0.042$ ). At DP2, the difference was even more pronounced, with medians of 11.00 (Q25-Q75: 10.000-12.000) vs. 9.5 (Q25-Q75: 8.00-11.00) ( $p = 0.008$ ). However, no significant differences in DP were observed at later time points (DP3 and DP4), and static compliance (Cstat) did not differ significantly between the groups at any time point.

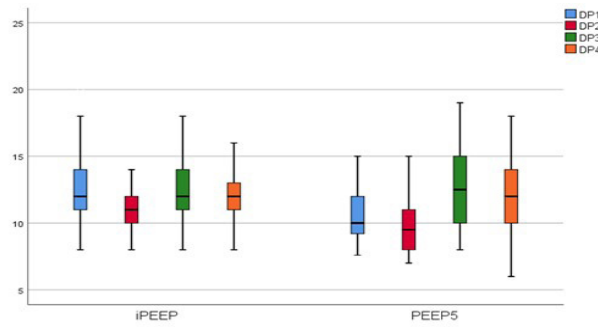


Figure 3 DP parameters

DP – driving pressure

- 1 - after intubation in the absence of external PEEP (t1)
- 2 - randomization and 5 minutes after PEEP application (t2)
- 3 - after 5 minutes of pneumoperitoneum application (t3)
- 4 - after 5 minutes the reverse Trendelenburg and changing position (t4)

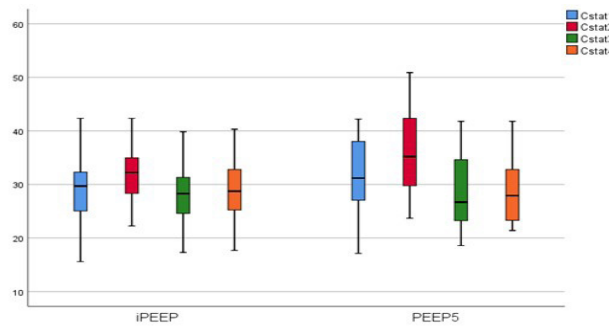


Figure 4 Cstat parameters

Cstat – static compliance

- 1 - after intubation in the absence of external PEEP (t1)
- 2 - randomization and 5 minutes after PEEP application (t2)
- 3 - after 5 minutes of pneumoperitoneum application (t3)
- 4 - after 5 minutes the reverse Trendelenburg and changing position (t4)

Finally, gas exchanges parameters during ventilation, including VCO2 (volumetric capnography), PetCO2 (partial pressure of end-tidal carbon dioxide), and EELV (end expiratory lung volume), did not show statistically significant differences between the iPEEP and PEEP5 groups (table 2). For example, VCO2 and PetCO2

medians were comparable between the groups at all time points, with p-values exceeding 0.64 and 0.08, respectively. Similarly, EELV measurements showed no significant differences, with p-values greater than 0.09 at all measured intervals.

Table 2 - Gas exchanges parameters during ventilation

	iPEEP	PEEP5	p
N	30	30	
VCO2_1	95,50, (82,50-114,00)	96,00, (78,00-109,50)	0,90
VCO2_2	93,00, (78,00-103,50)	99,00, (76,50-108,00)	0,69
VCO2_3	96,00, (82,50-102,50)	93,00, (78,00-126,00)	0,64
VCO2_4	102,00, (84,00-109,50)	99,00, (90,00-120,00)	0,91
PetCO2_1	28,82, (25,919-31,507)	32,18, (27,757-35,771)	0,49
PetCO2_2	37,00, (32,75-38,25)	36,00, (34,00-40,25)	0,08
PetCO2_3	36,00, (33,75-38,00)	36,00, (34,00-39,00)	0,73
PetCO2_4	38,00, (35,75-41,25)	40,00, (37,00-43,00)	0,08
EELV_1	-	-	
EELV_2	167,71, 81,78-250,35	210,94, 162,94-265,13	0,09
EELV_3	169,56, 57,70-289,84	147,77, 117,04-205,09	0,83
EELV_4	146,40, 45,85-296,83	152,28, 122,06-192,73	0,50

Data presented as median and 25th, 75th percentiles. A value of P < 0.05 was considered statistically significant

VCO2 – volumetric capnometry, PetCO2- arterial partial pressure of carbon dioxide

- 1 - after intubation in the absence of external PEEP (t1)
- 2 - randomization and 5 minutes after PEEP application (t2)
- 3 - after 5 minutes of pneumoperitoneum application (t3)
- 4 - after 5 minutes the reverse Trendelenburg and changing position (t4)



In conclusion, the iPEEP strategy resulted in significantly better oxygenation (higher P/F ratio and PaO<sub>2</sub>) compared to the PEEP5 strategy, without significantly affecting carbon dioxide elimination, driving pressure at later time points, static compliance, or overall ventilation

## Discussion

Our study demonstrated that the PEEP titration strategy resulted in significantly better oxygenation compared to the fixed PEEP of 5 cmH<sub>2</sub>O. This was evident from the consistently higher P/F ratios and PaO<sub>2</sub> levels in the iPEEP group at all measured time points, indicating that the iPEEP strategy is more effective in maintaining oxygenation during mechanical ventilation.

These findings align with previous research, which also highlighted the potential benefits of individualized PEEP settings. For instance, the study by Meininger et al. (30) found that higher PEEP levels during robot-assisted laparoscopic surgery improved oxygenation, particularly during prolonged procedures. Although the beneficial effects of PEEP on oxygenation were more pronounced with longer pneumoperitoneum durations, our study indicates that even in shorter surgeries, a tailored PEEP approach can yield significant oxygenation benefits.

Interestingly, despite the improvement in oxygenation, there was no significant difference in PaCO<sub>2</sub> levels between the two groups in our study. This suggests that while PEEP titration can enhance oxygenation, it does not adversely affect carbon dioxide elimination, maintaining respiratory function stability. However, in a previous

## Conclusion

In the context of laparoscopic cholecystectomy performed in the reverse Trendelenburg (RT) position, a fixed PEEP of 5 cmH<sub>2</sub>O generally suffices. However, some patients may benefit from personalized PEEP adjustments. Our study demonstrated that titrating PEEP based on individualized measurements significantly enhances perioperative oxygenation without adversely affecting respiratory mechanics. Thus, PEEP titration is a feasible and potentially superior alternative to fixed PEEP settings. Future research should investigate the long-term effects of this strategy, especially in broader patient populations and various surgical settings.

**Competing interests.** No

**Acknowledgements.** We thank all the patients, their

## References

1. Weiser T.G., Regenbogen S.E., Thompson K.D., Haynes A.B. et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*, 2008; 372(9633): 139-144. [[Crossref](#)]
2. Novell R., Baker D., Goddard N. *Kirk's General Surgical Operations*. Churchill Livingstone, London: 2013; 23: 57-65. [[Google Scholar](#)]
3. Miller R.D., Eriksson L.I., Fleisher, L.A. *Miller's anesthesia*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone. Elsevier, 2010; 3084. [[Google Scholar](#)]
4. Andersson L.E., Bååth M., Thörne A., Aspelin P. et al. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on development of atelectasis during anesthesia, examined by spiral computed tomography. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2005; 102(2): 293-299. [[Crossref](#)]
5. Loring S.H., Behazin N., Novero A., Novack V. et al. Respiratory mechanical effects of surgical pneumoperitoneum in humans. *Journal of Applied Physiology*, 2014; 117(9): 1074-1079. [[Crossref](#)]
6. Fahy B.G., Barnas G.M., Nagle S.E., Flowers J.L. et al. Changes in lung and chest wall properties with abdominal insufflation of carbon dioxide are immediately reversible. *Anesth Analg*, 1996; 82(3): 501-505. [[Google Scholar](#)]
7. Dumont L., Mattys M., Mardirosoff C., Vervloesem N. et al. Changes in pulmonary mechanics during laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997; 41(3): 408-413. [[Crossref](#)]
8. Lundquist H., Hedenstierna G., Strandberg A., Tokics L. et al. CT-assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. *Acta Radiol*, 1995; 36(4-6): 626-32. [[Crossref](#)]
9. Barbosa F.T., Castro A.A., de Sousa-Rodrigues C.F. Positive end-expiratory pressure (PEEP) during anaesthesia for prevention of mortality and postoperative pulmonary complications. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; (6): 1465-1858. [[Crossref](#)]

parameters. These findings suggest that iPEEP may offer advantages in maintaining superior oxygenation during mechanical ventilation without compromising other aspects of respiratory mechanics.

study, during pneumoperitoneum, PaCO<sub>2</sub> was found to be significantly increased from baseline in both groups (31). This could be a consequence of intra-abdominal carbon dioxide insufflation combined with Trendelenburg position. However, it did not cause significant disturbances in acid-base status.

In terms of respiratory mechanics, our findings revealed that driving pressure (DP) was significantly higher in the iPEEP group at early time points, but this difference diminished over time. This aligns with the hypothesis that PEEP titration may initially increase DP as lung recruitment improves, but as the lungs adapt, DP stabilizes without significantly affecting static compliance (Cstat). This result is in line with other research suggesting that individualized PEEP settings can optimize lung mechanics without increasing the risk of ventilator-induced lung injury (32,33).

Moreover, ventilation and respiratory volume parameters such as VCO<sub>2</sub>, PetCO<sub>2</sub>, and EELV did not show statistically significant differences between the groups, indicating that the PEEP titration strategy did not compromise other aspects of respiratory mechanics. This further supports the safety and efficacy of the iPEEP strategy in clinical practice.

families, and the university for supporting this study.

**Funding.** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Author contributions:** Y.A.I.: study design, data collection, analysis and interpretation, script writing and revision; Y.G.A.: study design, data collection, analysis, script writing, and revision; M.I.Y.: study design, data interpretation, manuscript revision; K.D.A.: data analysis and interpretation; K.A.K.: data analysis and interpretation; M.V.B.: data collection; Z.D.S.: data collection; S.I.K.: data collection. All authors revised the drafted manuscript, and all read and approved its final version.

10. Webb H.H., Tierney D.F. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1974; 110(5): 556-565 [[Google Scholar](#)]
11. Slutsky A.S. Basic science in ventilator-induced lung injury: implications for the bedside. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(3): 599-600. [[Google Scholar](#)]
12. Slutsky A.S., Ranieri V.M. Ventilator-Induced Lung Injury. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013; 369(22): 2126-2136. Available from: [[Google Scholar](#)]
13. Hemmes S.N., de Abreu M.G., Pelosi P, Schultz M.J. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2014; 384(9955): 1670-1671. [[Crossref](#)]
14. Ladha K., Melo M.F.V., McLean D.J., Wanderer J.P. et al. Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications: hospital based registry study. *BMJ.* 2015; 351: 3646. [[Crossref](#)]
15. Manzano F, Fernández-Mondéjar E, Colmenero M, Poyatos M.E. et al. Positive-end expiratory pressure reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients. *Crit Care Med.* 2008; 36(8): 2225-2231. [[Crossref](#)]
16. Li X, Ni Z.L., Wang J., Liu X.C. et al. Effects of individualized positive end-expiratory pressure combined with recruitment maneuver on intraoperative ventilation during abdominal surgery: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Anesthesia.* 2022; 36(2): 1-13. [[Google Scholar](#)]
17. Yessenbayeva G.A., Yuxhnevich Y.A., Khamitova Z.K., Kim S.I. et al. Impact of a positive end-expiratory pressure strategy on oxygenation, respiratory compliance, and hemodynamics during laparoscopic surgery in non-obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC anesthesiology.* 2023; 23(1): 371. [[Google Scholar](#)]
18. Oti C., Mahendran M., Sabir N. Anaesthesia for laparoscopic surgery. *Br J Hosp Med (Lond).* 2016; 77(1): 24-28. [[Crossref](#)] <https://doi.org/10.12968/hmed.2016.77.1.24>
19. Murray A.C., Lourenco T, De Verteuil R, Hernández R. A. et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation, 2006; 10(45): 1-141. [[Google Scholar](#)]
20. Chin J.H., Kim W.J., Lee J., Han Y.A. et al. Effect of Positive End-Expiratory Pressure on the Sonographic Optic Nerve Sheath Diameter as a Surrogate for Intracranial Pressure during Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2017; 12(1): 0170369. [[Crossref](#)]
21. Wang Y, Wang H, Wang H, Zhao X. et al. Exploring the intraoperative lung protective ventilation of different positive end-expiratory pressure levels during abdominal laparoscopic surgery with Trendelenburg position. *Ann Transl Med.* 2019; 7(8): 171. [[Google Scholar](#)]
22. Kwak H.J., Park S.K., Lee K.C., Lee D.C. et al. High positive end-expiratory pressure preserves cerebral oxygen saturation during laparoscopic cholecystectomy under propofol anesthesia. *Surg Endosc.* 2013; 27(2): 415-420. [[Crossref](#)]
23. Russo A, Di Stasio E, Scagliusi A, Bevilacqua F. et al. Positive end-expiratory pressure during laparoscopy: cardiac and respiratory effects. *J Clin Anesth.* 2013; 25(4): 314-320. [[Crossref](#)]
24. Baki E.D., Kokulu S., Bal A., Ela Y. et al. Evaluation of low tidal volume with positive end-expiratory pressure application effects on arterial blood gases during laparoscopic surgery. *J Chin Med Assoc.* 2014; 77(7): 374-378. [[Crossref](#)]
25. Elshazly M., Khair T, Bassem M., Mansour M. The use of intraoperative bedside lung ultrasound in optimizing positive end expiratory pressure in obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgeries. *Surg Obes Relat Dis.* 2021; 7(2): 372-378. [[Crossref](#)]
26. Carramiñana A., Ferrando C., Unzueta M.C., Navarro R. et al. Rationale and Study Design for an Individualized Perioperative Open Lung Ventilatory Strategy in Patients on One-Lung Ventilation (iPROVE-OLV). *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019; 33(9): 2492-2502. [[Crossref](#)]
27. Kacmarek R.M., Villar J. Lung-protective Ventilation in the Operating Room: Individualized Positive End-expiratory Pressure Is Needed! *Anesthesiology.* 2018; 129(6): 1057-1059. [[Crossref](#)]
28. Pereira S.M., Tucci M.R., Morais C.C., Simões C.M. et al. Individual Positive End-expiratory Pressure Settings Optimize Intraoperative Mechanical Ventilation and Reduce Postoperative Atelectasis. *Anesthesiology.* 2018; 129(6): 1070-1081. [[Crossref](#)]
29. Sen O., Erdogan Doventas Y. Effects of different levels of end-expiratory pressure on hemodynamic, respiratory mechanics and systemic stress response during laparoscopic cholecystectomy. *Braz J Anesthesiol.* 2017; 67(1): 28-34. [[Crossref](#)]
30. Meininger D., Byhahn C., Mierdl S., Westphal K. et al. Positive end-expiratory pressure improves arterial oxygenation during prolonged pneumoperitoneum. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005; 49(6): 778-783. [[Crossref](#)]
31. Piriypatsom A., Phetkampang S. Effects of intra-operative positive end-expiratory pressure setting guided by oesophageal pressure measurement on oxygenation and respiratory mechanics during laparoscopic gynaecological surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2020; 37(11): 1032-1039. [[Crossref](#)]
32. Cammarota G., Lauro G., Sguazzotti I., Mariano I. et al. Esophageal Pressure Versus Gas Exchange to Set PEEP During Intraoperative Ventilation. *Respir Care.* 2020; 65(5): 625-635. [[Crossref](#)]
33. He X, Jiang J, Liu Y, Xu H. et al. Electrical Impedance Tomography-guided PEEP Titration in Patients Undergoing Laparoscopic Abdominal Surgery. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(14): e3306. [[Crossref](#)]

**Ересек науқастарда лапароскопиялық хирургия кезінде кері Тренделенбург жағдайында оң экспираторлық қысымды оңтайландыру**

Есенбаева Г.А.<sup>1</sup>, Шалекенов С.Б.<sup>2</sup>, Ключев Д.А.<sup>3</sup>, Молотов-Лучанский В.Б.<sup>4</sup>, Мукатова И.Ю.<sup>5</sup>,  
Жарлыганова Д.С.<sup>6</sup>, Касенова А.К.<sup>7</sup>, Ярошецкий А.И.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Ғылым бөлімінің бас маманы, Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Астана, Қазақстан.

E-mail: yessenbayeva.gulfairus@gmail.com

<sup>2</sup> Басқарма төрағасы, Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Астана, Қазақстан. E-mail: s.shalekenov@gmail.com

<sup>3</sup> Өмір туралы ғылымдар институтының директоры, Қарағанды медициналық университеті, Қарағанды, Қазақстан.

E-mail: klyuev@qmu.kz

<sup>4</sup> Ішкі аурулар кафедрасының профессоры, Қарағанды медициналық университеті, Қарағанды, Қазақстан.

E-mail: Molotov-luchanskiy@qmu.kz

<sup>5</sup> Пульмонология кафедрасының профессоры, Астана Медициналық Университеті, Астана, Қазақстан.

E-mail: kozlovapulm@gmail.com

<sup>6</sup> Ғылым бөлімінің бастығы, Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Астана, Қазақстан. E-mail: dinarazh@mail.ru

<sup>7</sup> Анестезиолог, №1 Көпсалалы аурухана, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: Zhataukan@mail.ru

<sup>8</sup> Пульмонология кафедрасының профессоры, И.М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университеті (Сеченов университеті), Мәскеу, Ресей. E-mail: dr.intensivist@gmail.com

## Түйіндеме

Өкпеге зақым келтірмейтін лапароскопиялық операциялар кезінде дем шығарудың соңында оң қысымның (ДСШҚ) оңтайлы деңгейі әлі де белгісіз және даулы болып қалып отыр. Біз оңтайлы комплаенс арқылы ДСШҚ жеке түзету ересек пациенттерде лапароскопиялық хирургия кезінде, кері Тренделенбург (КТ) позициясында, периперациялық газ алмасуды және тыныс алу биомеханикасын жақсарту алады деп болжадық.

**Зерттеудің мақсаты:** Зерттеудің негізгі мақсаты - топтар арасындағы оттегімен қанығу айырмашылығын анықтау. Екіншілік мақсаттар - комплаенс пен қозғаушы қысымының операциялық динамикасындағы айырмашылықтарда анықтау.

**Әдістері.** Лапароскопиялық холецистэктомиядан өткен пациенттер арасында рандомизацияланған сынақ өткізілді, олар екі топқа бөлінді. ДСШҚ реттеу тобында (iPEEP) ДСШҚ оңтайлы сәйкестікке сәйкес реттелді. ДСШҚ реттеу 1 смН<sub>2</sub>O қадамымен жүргізілді. Бақылау тобында ДСШҚ 5 смН<sub>2</sub>O (PEEP5) деңгейінде орнатылды.

**Нәтижесі.** Зерттеуге 60 пациент қатысты. Пневмоперитонеум (ПНП) кезінде ДСШҚ 5 минуттан және ПНП-ден 1 сағат өткен соң екі топта да айырмашылық болмады (t2, 5,3±4,58 қарсы 5,0±0,0 смН<sub>2</sub>O, t3 5,93±5,09 қарсы 5,0±0,0 смН<sub>2</sub>O, тиісінше, екеуі де P>0,05) және өңеш қысымын бақылауға сәйкес келді. Операция барысында оттегімен қанығу деңгейі (SpO<sub>2</sub>) ұқсас болды. ПНП-ден кейін 5 минут өткен соң iPEEP тобында қозғаушы қысым (ҚҚ) жоғары болды, бірақ ҚҚ мәндері қорғаныс шектерінде қалды. Сәйкестік екі топта да ПНП-ден кейін 5 минуттан соң төмендеді, бірақ iPEEP тобында төмен болды. Бұл ҚҚ және сәйкестік айырмашылықтары ПНП-ден 1 сағат өткен соң және операция соңына дейін жоғалып кетті. P/F арақатынасы iPEEP тобында PEEP5 тобымен салыстырғанда операциядан кейін 1 сағат және 24 сағаттан кейін едәуір жоғары болды (p<0,05), бірақ iPEEP тобында операция алдындағы P/F мәндері жоғары болды.

**Қорытынды.** Лапароскопиялық холецистэктомия кезінде КТ позициясында ПДКВ 5 жеткілікті, бірақ кейбір пациенттерге жеке түзету әжест. Ішкі операциялық реттелген ДСШҚ периперациялық оттегімен қанығуды жақсартты және тыныс алу механикасына әсер етпеді.

Түйін сөздер: дем шығарудың соңында оң қысым, комплаенс, оттегімен қанығу, лапароскопия, өкпені қорғайтын желдету.

## Оптимизация положительного давления в конце выдоха в обратном положении Тренделенбурга во время лапароскопической операции у взрослых пациентов

Есенбаева Г.А.<sup>1</sup>, Шалекенов С.Б.<sup>2</sup>, Ключев Д.А.<sup>3</sup>, Молотов-Лучанский В.Б.<sup>4</sup>, Мукатова И.Ю.<sup>5</sup>,  
Жарлыганова Д.С.<sup>6</sup>, Касенова А.К.<sup>7</sup>, Ярошецкий А.И.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Главный специалист отдела науки, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

E-mail: yessenbayeva.gulfairus@gmail.com

<sup>2</sup> Председатель правления, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

E-mail: s.shalekenov@gmail.com

<sup>3</sup> Директор Института наук о жизни, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан.

E-mail: klyuev@qmu.kz

<sup>4</sup> Профессор кафедры внутренних болезней, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан.

E-mail: Molotov-luchanskiy@qmu.kz

<sup>5</sup> Профессор кафедры пульмонологии, Медицинский университет Астаны, Астана, Казахстан.

E-mail: kozlovapulm@gmail.com

<sup>6</sup> Начальник отдела науки, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

E-mail: dinarazh@mail.ru

<sup>7</sup> Анестезиолог, Многопрофильная больница №1, Караганда, Казахстан. E-mail: Zhataukan@mail.ru

<sup>8</sup> Профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. E-mail: dr.intensivist@gmail.com

## Резюме

Оптимальный уровень ПДКВ (положительного давления в конце выдоха) во время лапароскопических операций без повреждения легких остается неясным и вызывает споры. Мы предположили, что индивидуальная настройка ПДКВ на основе наилучшей податливости (compliance) может улучшить периперационный газообмен и биомеханику дыхания у взрослых пациентов, перенесших лапароскопическую операцию в положении обратного Тренделенбурга (ОТ).

**Цель исследования:** Основной целью исследования было определить разницу в оксигенации между группами. Второстепенные цели включали различия в интраоперационной динамике податливости и давления вождения (ДВ).

**Методы.** Проведено рандомизированное исследование среди пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомия,

разделенных на две группы. В группе титрации ПДКВ (iPEEP) ПДКВ настраивалось в соответствии с наилучшей податливостью. Титрация ПДКВ проводилась с шагом 1 см H<sub>2</sub>O. В контрольной группе ПДКВ было установлено на уровне 5 см H<sub>2</sub>O.

Результаты. В исследование было включено 60 пациентов. ПДКВ во время пневмоперитонеума (ПНП) не различалось между двумя группами через 5 минут и 1 час после ПНП ( $t_2$ ,  $5,3 \pm 4,58$  против  $5,0 \pm 0,0$  см H<sub>2</sub>O,  $t_3$   $5,93 \pm 5,09$  против  $5,0 \pm 0,0$  см H<sub>2</sub>O, соответственно, оба  $P > 0,05$ ) и соответствовало данным мониторинга давления в пищеводе. Уровни сатурации кислорода (SpO<sub>2</sub>) были сопоставимы на протяжении всей операции. В группе iPEEP наблюдалось более высокое давление на вдохе через 5 минут после ПНП, но значения ДВ оставались в пределах защитных границ. Податливость снизилась в обеих группах через 5 минут после ПНП, но была ниже в группе iPEEP. Эти различия в ДВ и податливости исчезли через час после ПНП и к концу операции. Соотношение P/F было значительно выше в группе iPEEP по сравнению с группой REEP5 через 1 час и 24 часа после операции ( $p < 0,05$ ), хотя в группе iPEEP были выше предоперационные значения P/F.

Выводы. Во время лапароскопической холецистэктомии в положении ОТ ПДКВ 5 см H<sub>2</sub>O является достаточным, но некоторым пациентам требуется индивидуальная настройка. Интраоперационное титрование ПДКВ улучшило периоперационную оксигенацию и не повлияло на механику дыхания.

Ключевые слова: ПДКВ, податливость, оксигенация, лапароскопия, протективная вентиляция легких.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2024-4-124-53-59>

УДК 616-006.04-071

МРНТИ 76.01; 76.29.49

Оригинальная статья

## Распространенность и лечение злокачественных новообразований среди пациентов II клинической группы

[Тажиева А.Е.](#)

Руководитель отдела по управлению научными проектами и программами, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. E-mail: a.tazhieva@kaznmu.kz

### Резюме

Злокачественные новообразования остаются одной из ведущих причин смертности в мире, в том числе в Казахстане. Пациенты II клинической группы, нуждающиеся в специализированном лечении, составляют значительную часть онкологических больных. II клиническая группа включает пациентов, которым необходимо активное противоопухолевое лечение, включая хирургическое вмешательство, химиотерапию, радиотерапию и другие методы. Эффективность лечения и выживаемость в этой группе напрямую зависят от своевременной диагностики, адекватного лечения и наличия противопоказаний. Изучение распространенности злокачественных новообразований и анализ лечения среди данной категории пациентов являются важными аспектами для разработки стратегий улучшения онкологической помощи.

Цель исследования: оценить распространенность злокачественных новообразований и проанализировать результаты лечения среди пациентов II клинической группы в Республике Казахстан за период с 2018 по 2022 годы.

Методы. В исследовании использовались данные, собранные в рамках отчетов о лечении пациентов II клинической группы за период с 2018 по 2022 годы. Были проведены статистические анализы, включая дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий  $\chi^2$ , для сравнения показателей распространенности и эффективности лечения.

Результаты. Анализ показал, что за период 2018-2022 годов показатели распространенности среди пациентов II клинической группы оставались относительно стабильными. Дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий  $\chi^2$  не выявили значимых различий по годам, что указывает на отсутствие существенных изменений в лечении и выживаемости пациентов. Основными причинами незначительного прогресса были недостаточная оснащенность высокотехнологичным оборудованием и неравномерное распределение ресурсов. Отмечена необходимость улучшения диагностики и усиления контроля за выполнением стандартов лечения.

Выводы. Результаты исследования подчеркивают важность продолжения усилий по совершенствованию онкологической помощи в Казахстане. Устойчивость показателей распространенности и лечения требует пересмотра существующих стратегий и более целенаправленного распределения ресурсов для улучшения исходов лечения и выживаемости пациентов II клинической группы.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, II клиническая группа, распространенность, лечение, Казахстан, онкологическая помощь.

Corresponding author: Aigul Tazhiyeva, Head - project Management Department of Science, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan.

Postal code: 050000

Address: Kazakhstan, Almaty, Tole bi 94

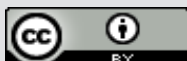
Phone: +7 (727) 338 7090

E-mail: a.tazhieva@kaznmu.kz

2024; 4 (124): 53-59

Received: 12-11-2024

Accepted: 08-12-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Введение

Злокачественные новообразования представляют собой одну из наиболее значимых медицинских и социальных проблем в современном обществе. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний, что требует от системы здравоохранения эффективных мер по профилактике, диагностике и лечению этих патологий [1]. В частности, особое внимание уделяется пациентам II клинической группы, которые включают лиц с предраковыми состояниями и заболеваниями, подлежащими длительному наблюдению и лечению [2,3].

II клиническая группа пациентов представляет собой особую категорию, поскольку у этих лиц выявляются заболевания, которые имеют высокий риск

## Материалы и методы

Материалами исследования послужили данные по отчету о больных и заболеваниях злокачественными новообразованиями в Республике Казахстан за период с 2018 по 2022 годы. В исследование включены пациенты, относящиеся к II клинической группе, что включает лиц с предраковыми состояниями, подлежащими длительному наблюдению и лечению, а также тех, у кого были выявлены злокачественные новообразования на ранних стадиях.

Дизайн исследования - исследование носит ретроспективный характер и основано на анализе данных из национальных регистров и отчетов по онкологическим заболеваниям, предоставленных Министерством здравоохранения Республики Казахстан. Основной целью исследования является определение распространенности и эффективности лечения злокачественных новообразований среди пациентов II клинической группы.

В исследование включены пациенты, соответствующие следующим критериям:

Критерии включения: Пациенты с предраковыми

## Результаты

В таблице 1 представлены показатели распространенности и заболеваемости злокачественными новообразованиями за период с 2018 по 2022 годы, включая прогнозные данные на 2023-2027 годы. Анализ включает как описательный, так и сравнительный аспекты для выявления ключевых тенденций и изменений.

В 2019 году наблюдался резкий рост случаев распространенности до 11 535, что в 3,7 раза выше, чем в 2018 году. После этого значения снизились до 3 454 в 2020 году, но затем снова начали расти, достигнув 12 962 в 2021 году. На 100 тысяч населения тенденция аналогична, с резким скачком в 2019 году и последующим снижением в 2020 году. Наибольшее количество новых случаев зарегистрировано в 2022 году - 37 678 случаев, что на 13,0% выше по сравнению с 2018 годом. В динамике на 100 тысяч населения наблюдается постепенный рост, с минимальным показателем в 2020 году (164,3) и максимальным в 2022 году (191,9).

В 2020 году показатель резко снизился на 70,0% в абсолютных числах и на 70,5% на 100 тысяч населения по сравнению с 2019 годом. Это может свидетельствовать о временных трудностях в диагностике или снижении внимания конкологическим

перехода в злокачественные формы. Своевременная диагностика и адекватное лечение данной группы больных являются ключевыми аспектами профилактики злокачественных новообразований, что подчеркивает важность изучения распространенности и эффективности лечения злокачественных новообразований среди этой группы пациентов [5,6].

Развитие методов лечения злокачественных новообразований, таких как таргетная терапия и иммунотерапия, открывает новые возможности для повышения эффективности лечения пациентов II клинической группы [7,8]. Однако для достижения оптимальных результатов важно учитывать индивидуальные особенности пациентов и своевременно проводить коррекцию лечебных схем [9].

состояниями, находящиеся под наблюдением в течение исследуемого периода. Пациенты с подтвержденными диагнозами злокачественных новообразований, выявленными на ранних стадиях. Возраст участников от 18 лет и старше. Наличие полной клинической и демографической информации в базе данных.

Критерии исключения: Пациенты с неполными данными или отсутствием ключевой информации о диагнозе или лечении. Пациенты с онкологическими заболеваниями, выявленными на поздних стадиях (III и IV клиническая группа). Пациенты, у которых отсутствовали данные о динамическом наблюдении или лечении.

Для обработки и анализа данных использовались методы описательной статистики, такие как частотный анализ, средние значения и стандартные отклонения. Прогноз заболеваемости на 2027 годы рассчитан в программе Excel версии 2021 года в разделе Прогнозный лист. Для сравнения групп использовались методы дисперсионного анализа (ANOVA) и критерий  $\chi^2$ .

заболеваниям в период пандемии COVID-19. Снижение на 10,1% в абсолютных числах и на 11,2% на 100 тысяч населения. В 2021 году наблюдается восстановление показателей, с ростом на - 12962 в абсолютных числах и на 68,2 случаев на 100 тысяч населения по сравнению с 2020 годом. Показатели почти вернулись на уровень 2019 года, увеличившись на 12,7% в абсолютных числах и на 11,2% на 100 тысяч населения.

Ожидается устойчивый рост показателей распространенности. К 2027 году прогнозируется увеличение на 13,0% по сравнению с 2023 годом в абсолютных числах и на 9,9% на 100 тысяч населения.

В 2023 году ожидается, что абсолютное число случаев распространенности составит 13 509 (ДИ: 12 522; 14 496), что соответствует 70,2 случаям на 100 тысяч населения (ДИ: 66,0; 74,5). К 2027 году прогнозируется увеличение до 15 266 случаев (ДИ: 14 246; 16 285), что эквивалентно 77,2 случаям на 100 тысяч населения (ДИ: 72,9; 81,6). Это указывает на продолжение роста распространенности, хотя диапазон возможных значений позволяет учитывать разные сценарии развития ситуации. В 2023 году прогнозируется 37 724 новых случаев (ДИ: 33 376; 42 072), что соответствует 191,8 случаям на 100 тысяч населения (ДИ: 170,7; 212,9).

К 2027 году ожидается увеличение числа новых случаев до 42 017 (ДИ: 37 145; 46 888), что соответствует 201,5 случаям на 100 тысяч населения (ДИ: 179,7; 223,2). Рост заболеваемости отражает увеличение нагрузки на системы здравоохранения, и доверительные интервалы дают возможность учесть возможные вариации в количестве случаев.

Ожидается рост заболеваемости, с максимальным значением в 42 017 случаев к 2027 году (201,5 на 100 тысяч населения), что на 11,4% выше уровня 2022 года. Значительное колебание показателей в 2019 и 2020 годах требует детального изучения, чтобы понять, что вызвало столь резкие изменения. Рост показателей в прогнозируемый период указывает на необходимость подготовки к увеличению нагрузки на системы здравоохранения, особенно в области диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Результаты сравнительного анализа по годам (2018-2022) с использованием ANOVA и критерия  $\chi^2$  для всех рассмотренных показателей: пациентов,

которые имели противопоказания, отказались от лечения, не завершили лечение или не лечились в разные годы, значение F-value = 0.0 указывает на отсутствие вариации между группами по годам для каждого из показателей. P-value = 1.0 показывает, что различия между годами статистически незначимы. Это означает, что средние значения показателей, таких как количество пациентов, которые имели противопоказания, отказались от лечения, не завершили лечение или не лечились, не изменялись существенно за анализируемый период.

Результаты критерия  $\chi^2$ -value - 20.0 и P-value - 0.220 показывают, что различия в распределении пациентов по годам для каждого показателя не являются статистически значимыми. Значение P-value выше 0.05, что говорит о том, что гипотеза о равенстве распределений не отвергается. Это означает, что частота различных событий (таких как наличие противопоказаний или отказ от лечения) была примерно одинаковой для всех годов.

Таблица 1 - Распространенность и заболеваемость злокачественными новообразованиями за 2018-2022 годы

Годы	Распространенность		Заболеваемость	
	Всего (абс.ч.)	на 100 тыс. населения	Всего (абс.ч.)	на 100 тыс. населения
2018	3135	17,2	33421	182,9
2019	11535	62,3	34265	185,1
2020	3454	18,4	30807	164,3
2021	12962	68,2	34711	182,7
2022	3931	20,0	37678	191,9
Динамика прироста (%)	25,4	16,7	12,7	4,9
Прогноз				
2023	13509 ДИ (12522; 14496)	70,2 ДИ (66,0; 74,5)	37724 ДИ (33376; 42072)	191,8 ДИ (170,7; 212,9)
2024	5578 ДИ (4583; 6573)	26,9 ДИ (22,6; 31,2)	38797 ДИ (34314; 43280)	194,2 ДИ (173,0; 215,5)
2025	14387 ДИ (13384; 15390)	73,7 ДИ (69,4; 78,0)	39870 ДИ (35255; 44485)	196,6 ДИ (175,2; 218,1)
2026	6456 ДИ (5445; 7467)	30,4 ДИ (26,1; 34,7)	40943 ДИ (36199; 45688)	199,0 ДИ (177,4; 220,7)
2027	15266 ДИ (14246; 16285)	77,2 ДИ (72,9; 81,6)	42017 ДИ (37145; 46888)	201,5 ДИ (179,7; 223,2)
*ДИ - Доверительный интервал				

Как показал анализ таблицы 2, число пациентов, подлежащих лечению, постепенно увеличивалось с 26,877 в 2018 году до 33,177 в 2022 году. Это может свидетельствовать либо о росте числа выявляемых случаев ЗНО, либо о повышении качества учета и наблюдения пациентов. Среднее значение подлежащих лечению также демонстрирует тенденцию к увеличению, что коррелирует с общим ростом числа пациентов. В 2022 году среднее значение достигло  $23,0 \pm 0,11$ , что является самым высоким показателем за анализируемый период.

Кроме того, число пациентов с противопоказаниями к лечению колебалось, но в целом увеличивалось с 945 в 2018 году до 1057 в 2022 году. Увеличение может отражать как рост числа пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, так и улучшение диагностики таких состояний. Незначительное увеличение среднего значения противопоказаний также поддерживает эту тенденцию. В 2022 году наблюдалось дальнейшее

увеличение до  $22,3 \pm 0,60$ .

Между тем, число отказов от лечения уменьшилось с 389 в 2018 году до 209 в 2022 году, что может указывать на улучшение информирования пациентов о необходимости лечения или на повышение доверия к медицинским учреждениям. Снижение среднего значения отказов от лечения также подтверждает эту тенденцию, что является положительным результатом. В 2022 году показатель стабилизировался на уровне  $15,2 \pm 0,97$ .

Число случаев, когда лечение не было завершено, увеличилось с 8422 в 2018 году до 12,239 в 2022 году. Это может указывать на наличие определенных барьеров для завершения лечения, таких как побочные эффекты, социальные или экономические факторы. Значительное увеличение среднего значения завершенности лечения может свидетельствовать о необходимости пересмотра протоколов лечения или улучшения условий для его завершения. В 2022 году

среднее значение достигло  $24,7 \pm 0,19$ .

Число пациентов, которые не лечились, варьировалось, показав наибольшее снижение в 2022 году (до 1340 пациентов). Это может быть связано с усилением мер по привлечению пациентов к лечению или улучшением доступа к медицинским услугам. Снижение среднего значения числа пациентов, которые не лечились, может свидетельствовать о положительной динамике в предоставлении медицинской помощи. В 2022 году наблюдалось дальнейшее снижение до  $15,2 \pm 0,38$ .

За период 2018-2022 годов наблюдается увеличение числа пациентов, подлежащих лечению, а также некоторое улучшение показателей отказа от лечения. Однако, рост числа пациентов с незавершенным лечением и противопоказаниями требует более детального изучения, чтобы выявить

и устранить причины, препятствующие полному прохождению лечения. Важно продолжать мониторинг этих показателей для оптимизации медицинской помощи пациентам II клинической группы. Средние значения показывают, что с 2018 по 2022 год наблюдаются определенные колебания в показателях по разным категориям. Важно отметить, что показатели подлежащих лечению пациентов и тех, у кого лечение незавершено, постепенно увеличиваются. В то же время наблюдается снижение числа отказов от лечения и тех, кто вообще не лечился, что может свидетельствовать о некотором улучшении медицинской помощи и информированности пациентов. Однако рост числа пациентов с противопоказаниями и незавершенным лечением указывает на необходимость дальнейших улучшений в организации и предоставлении медицинской помощи.

Таблица 2 - Сведения о лечении больных злокачественными новообразованиями, подлежащих специальному лечению (II клин. группа)

Годы	Подлежало лечению из числа впервые взятых на учет в отчетном году	$\bar{X} \pm \sigma$	Имели противопоказания	$\bar{X} \pm \sigma$	Отказались от лечения	$\bar{X} \pm \sigma$	Лечение не завершено	$\bar{X} \pm \sigma$	Не лечился	$\bar{X} \pm \sigma$
2018	26877	$18,6 \pm 0,10$	945	$19,9 \pm 0,58$	389	$28,2 \pm 1,21$	8422	$17,0 \pm 0,17$	1791	$20,3 \pm 0,43$
2019	28142	$19,5 \pm 0,10$	961	$20,3 \pm 0,58$	376	$27,3 \pm 1,20$	8934	$18,0 \pm 0,17$	2033	$23,0 \pm 0,45$
2020	25693	$17,8 \pm 0,10$	864	$18,2 \pm 0,56$	190	$13,8 \pm 0,93$	8769	$17,7 \pm 0,17$	2027	$22,9 \pm 0,45$
2021	30321	$21,0 \pm 0,11$	914	$19,3 \pm 0,57$	213	$15,5 \pm 0,97$	11153	$22,5 \pm 0,19$	1651	$18,7 \pm 0,41$
2022	33177	$23,0 \pm 0,11$	1057	$22,3 \pm 0,60$	209	$15,2 \pm 0,97$	12239	$24,7 \pm 0,19$	1340	$15,2 \pm 0,38$
ANOVA F-value	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-
ANOVA P-value	1.0	-	1.0	-	1.0	-	1.0	-	1.0	-
$\chi^2$ -value	20.0	-	20.0	-	20.0	-	20.0	-	20.0	-
$\chi^2$ P-value	0.220	-	0.220	-	0.220	-	0.220	-	0.220	-

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о стабильности показателей распространенности и заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Казахстан за период с 2018 по 2022 годы. Эти данные соответствуют предыдущим исследованиям, которые также отмечали относительно стабильное состояние онкологической службы страны в последние годы. Однако важно рассмотреть результаты исследования в контексте более широких тенденций и усилий по улучшению онкологической помощи в Казахстане.

Одним из ключевых аспектов обсуждения является стабильность показателей, что подтверждается исследованиями Нургазиева К.Ш. (2014) и Байпеисова Д.М. (2015), которые указывали на необходимость усиления онкологической помощи через внедрение концептуальных подходов и стратегических преобразований. В их работах подчеркивалось, что несмотря на усилия, направленные на развитие онкологической службы, включая улучшение диагностики и лечения,

существуют структурные проблемы, которые могут объяснять отсутствие значительных изменений в показателях [10,11].

Сравнение с данными других исследований, таких как работа Ашировой А.Б. (2013) и Мамаева М.Е. (2013), показывает, что одним из ключевых факторов, влияющих на качество онкологической помощи, является обеспеченность современным высокотехнологичным оборудованием. Как отмечают авторы, внедрение и использование передовых технологий остается ограниченным, что может быть причиной недостаточной динамики улучшений в показателях лечения и выживаемости пациентов [12,13].

Работа Нургазиева К.Ш. (2015) и Кайдаровой Д.Р. (2019) и показывает, что реализация Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2018-2022 годы дала определенные результаты, однако они оказались недостаточными для значительного улучшения общей статистики заболеваемости и смертности [14,15]. Исследование Жуланова Б.Ш.



(2015) также подчеркивает, что внедрение стандартов оказания онкологической помощи населению принесло положительные изменения, но их эффект мог быть ограничен неравномерным распределением ресурсов и недостаточным охватом [16].

Исследование Ерёмбаевой А.А. (2021), в котором использовалась модель авторегрессии и проинтегрированной скользящей средней для оценки динамики онкологической заболеваемости и смертности, подтверждает необходимость более детального анализа факторов, влияющих на изменения в онкологической статистике [17]. Применение более сложных статистических методов в их работе указывает на возможное наличие латентных переменных, которые не учитывались в нашем исследовании.

В проведенном исследовании освещены ключевые направления, такие как улучшение диагностики и лечения на амбулаторном этапе, что способствует своевременному выявлению и началу лечения онкологических заболеваний. Данный подход позволяет снизить нагрузку на стационарное звено и повысить доступность медицинской помощи для пациентов [18].

Результаты исследования показывают, что своевременные скрининговые мероприятия значительно влияют на показатели заболеваемости и смертности, позволяя не только выявлять заболевания на ранних стадиях, но и улучшать прогнозы для пациентов. Это подчеркивает необходимость постоянного мониторинга и адаптации программ скрининга в соответствии с изменяющимися эпидемиологическими данными [19].

В методических рекомендациях для медицинских работников ПМСП акцент сделан на внедрение принципов онконастороженности и ранней диагностики злокачественных новообразований среди населения Казахстана, конкретные стратегии и методологии для повышения уровня

## Выводы

В целом, результаты нашего исследования подтверждают выводы других авторов о том, что в Казахстане необходимо продолжать усилия по совершенствованию онкологической службы, в частности, уделяя внимание равномерному распределению ресурсов, улучшению доступности передовых технологий и повышению качества мониторинга и оценки проводимых мероприятий. Это позволит более эффективно справляться с вызовами в области онкологической помощи и достигать значительных улучшений в показателях заболеваемости и выживаемости.

**Конфликт интересов.** Не заявлен. Данный

## Литература

1. Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018; 68(6): 394-424. [[Crossref](#)]
2. Loud J.T., Murphy J. Cancer Screening and Early Detection in the 21st Century. In *Seminars in oncology nursing*, 2017; 33(2): 121-128. [[Crossref](#)]
3. Rumgay H., Arnold M., Ferlay J., Lesi O. et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *Journal of hepatology*, 2022; 77(6): 1598-1606. [[Crossref](#)]
4. Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L. et al. Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin*, 2020; 70(4), 313. [[Google Scholar](#)]
5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA a cancer journal for clinicians*, 2018; 68(1): 7-30. [[Crossref](#)]
6. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011; 144(5): 646-674. [[Crossref](#)]
7. Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A.B., Rowland J.H. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2019; 69(5): 363-385. [[Crossref](#)]

онконастороженности среди медицинских работников способствует улучшению показателей диагностики на ранних стадиях заболевания. Это особенно важно для снижения уровня смертности и улучшения качества жизни пациентов [20].

В целом, данные исследования подчеркивают значимость интеграции различных подходов и стратегий в онкологической помощи, начиная от амбулаторного лечения и скрининга до внедрения принципов онконастороженности. Все эти меры направлены на улучшение качества медицинской помощи и снижение смертности от онкологических заболеваний, что остается ключевой задачей здравоохранения в регионе.

Одним из сильных аспектов нашего исследования является использование различных статистических методов для анализа данных, таких как ANOVA и критерий  $\chi^2$ , что позволяет выявлять возможные зависимости и изменения в показателях за анализируемый период. Это обеспечивает комплексный подход к оценке данных.

Однако существуют и определенные ограничения. Во-первых, исследование охватывает только данные за ограниченный период (2018-2022 годы), что может не отражать долгосрочные тенденции и изменения. Во-вторых, ограниченное использование современных методов анализа выживаемости, таких как регрессионный анализ Кокса, может снижать точность оценки влияния различных факторов на результаты лечения.

Дополнительно, наше исследование фокусируется преимущественно на количественных показателях и не учитывает качественные аспекты оказания онкологической помощи, такие как удовлетворенность пациентов, доступность лечения и психологическая поддержка, что также важно для полного понимания эффективности системы здравоохранения.

материал ранее не был представлен на рассмотрение в другие издания.

**Финансирование.** При проведении данной работы финансирование сторонних организаций и медицинских представительств не осуществлялось.

**Вклад авторов.** Концептуализация – Т.А.; методология – Т.А.; проверка – Т.А.; формальный анализ – Т.А.; написание (оригинальная черновая подготовка) – Т.А.; написание (обзор и редактирование) – Т.А.

Авторы согласовали между собой окончательную версию рукописи и подписали форму передачи авторских прав.

8. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA oncology*, 2019; 5(12): 1749-1768. [[Crossref](#)]

9. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA a cancer journal for clinicians*, 2021; 71(3): 209-249. [[Crossref](#)]

10. Нургазиев К.Ш., Байпеисов Д.М. Состояние онкологической службы Республики. Концептуальные подходы развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2016-2020 гг. // *Онкология и радиология Казахстана*. - 2014. - № 3-4 (33-34). - С. 3-5. [[Google Scholar](#)]

Nurgaziev K.Sh., Baipeisov D.M. Sostoianie onkologicheskoi sluzhby Respubliki. Kontseptual'nye podkhody razvitiia onkologicheskoi pomoshchi v Respublike Kazakhstan na 2016-2020 gg. (The state of the oncology service of the Republic. Conceptual approaches to the development of oncological care in the Republic of Kazakhstan for 2016-2020) [in Russian]. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstan*, 2014; 3-4 (33-34): 3-5. [[Google Scholar](#)]

11. Байпеисов Д.М. Управление стратегическими преобразованиями в онкологической службе Республики Казахстан // *Онкология и радиология Казахстана*. - 2015. - №2. - С. 3-6. [[Google Scholar](#)]

Baipeisov D.M. Upravlenie strategicheskimi preobrazovaniyami v onkologicheskoi sluzhbe Respubliki Kazakhstan (Management of strategic transformations in the oncology service of the Republic of Kazakhstan) [in Russian]. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstan*, 2015; 2: 3-6. [[Google Scholar](#)]

12. Об утверждении стандарта организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан: от 12 ноября 2021 года №ҚР ДСМ-112. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100025167>

Ob utverzhenii standarta organizatsii okazaniya onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Respubliki Kazakhstan. Prikaz Ministra zdavoookhraneniya Respubliki Kazakhstan (On approval of the standard for the organization of oncological care to the population of the Republic of Kazakhstan. Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan) [in Russian]: ot 12 noyabrya 2021 goda №ҚР ДСМ-112. Rezhim dostupa: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100025167>

13. Мамаев М.Е. Качество онкологической помощи в контексте обеспеченности современным высокотехнологическим оборудованием // *Онкология и радиология Казахстана*. - 2013. - С. 25. [[Google Scholar](#)]

Matayev M.E. Kachestvo onkologicheskoi pomoshchi v kontekste obespechennosti sovremennym vysokotekhnologicheskim oborudovaniem (Quality of oncological care in the context of provision with modern high-tech equipment) [in Russian]. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstan*, 2013; 25. [[Google Scholar](#)]

14. Нургазиев К.Ш., Байпеисов Д.М., Ауезова Э.Т., Адилбай Д.Г. Результаты внедрения системы мониторинга и оценки онкологической службы в Республике Казахстан // *Онкология и радиология Казахстана*. - 2015. - № 3. - С. 4-7. [[Google Scholar](#)]

Nurgaziev K.Sh., Baipeisov D.M., Auezova E.T., Adilbai D.G. Rezultaty vnedreniya sistemy monitoringa i otsenki onkologicheskoi sluzhby v Respublike Kazakhstan (Results of the implementation of the monitoring and evaluation system of the oncology service in the Republic of Kazakhstan) [in Russian]. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstan*, 2015; 3: 4-7. [[Google Scholar](#)]

15. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Душимова З.Д. Итоги реализации Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2018-2022 годы в Республике Казахстан за 2019 год // *Онкология и радиология Казахстана*. - 2020. - №4. - С. 4-11. [[Google Scholar](#)]

Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Dushimova Z.D. Itogi realizatsii Kompleksnogo plana po bor'be s onkologicheskimi zabolovaniyami na 2018-2022 gody v Respublike Kazakhstan za 2019 god (Results of the implementation of the Comprehensive Plan to Combat Oncological Diseases for 2018-2022 in the Republic of Kazakhstan for 2019) [in Russian]. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstan*, 2020; (4): 4-11. [[Google Scholar](#)]

16. Жуланов Б.Ш. К вопросу эффективности внедрения стандарта организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан // *Journal of Health Development*. - 2015. - №1 (14). - С. 35-38. [[Google Scholar](#)]

Zhulanov B.Sh. K voprosu effektivnosti vnedreniya standartar organizatsii okazaniia onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Respubliki Kazakhstan (On the issue of the effectiveness of implementing the standard for organizing oncological care for the population of the Republic of Kazakhstan) [in Russian]. *Journal of Health Development*, 2015; 1(14): 35-38. [[Google Scholar](#)]

17. Ерембаева А.А., Байызбекова Д.А., Исмаилова А.Д. Оценка многолетней динамики онкологической заболеваемости и смертности в Республике Казахстан с помощью модели авторегрессии и проинтегрированной скользящей средней // *Здравоохранение Кыргызстана*. - 2021. - № 2. - С. 106-112. [[Google Scholar](#)]

Erembaeva A.A., Baiyzbekova D.A., Ismailova A.D. Otsenka mnogoletnei dinamiki onkologicheskoi zabolovаемости i smertnosti v Respublike Kazakhstan s pomoshch'iu modeli autoregressii i prointegrirovannoi skol'ziashchei srednei (Evaluation of the long-term dynamics of cancer morbidity and mortality in the Republic of Kazakhstan using the autoregressive integrated moving average model) [in Russian]. *Zdravoookhranenie Kyrgyzstana*, 2021; 2: 106-112. [[Google Scholar](#)]

18. Шегирбаева К.Б., Каргабаев Е.Ж. Совершенствование специализированной помощи онкологическим больным в амбулаторных условиях // *Научно-практический журнал «Здравоохранение Кыргызстана»*. - 2016. - № 2. - С. 53. [[Google Scholar](#)]

Shegirbaeva K.B., Kargabaev E.Zh. Sovershenstvovanie spetsializirovannoi pomoshchi onkologicheskim bol'nym v ambulatornykh usloviyakh (Improvement of specialized care for oncology patients in outpatient settings) [in Russian]. *Nauchno-prakticheskii zhurnal "Zdravoookhranenie Kyrgyzstana"*, 2016; 2: 53. [[Google Scholar](#)]

19. Ящук И.В. Анализ онкологической заболеваемости и смертности по городскому центру ПМСП за 2008-2013 годы. Скрининги злокачественных образований // *Journal of Health Development*. - 2014. - №4 (13). - С. 66-70. [[Google Scholar](#)]

Yashchuk I.V. Analiz onkologicheskoi zabolovаемости i smertnosti po gorodskomu tsentru PMSP za 2008-2013 gody. Skriningi zlokachestvennykh obrazovaniy (Analysis of cancer morbidity and mortality in the urban PHC center for 2008-2013. Screening of malignant neoplasms) [in Russian]. *Journal of Health Development*, 2014; 4(13): 66-70. [[Google Scholar](#)]

20. Байпеисов Д.М., Жылкайдарова А.Ж., Сейтказина Г.Д., Балтабеков Н.Т. Принципы онконастороженности и

ранней диагностики злокачественных новообразований у населения Казахстана. Методические рекомендации для медицинских работников ПМСП. - Алматы: Казахский НИИ онкологии и радиологии, 2012. [Google Scholar]

Baibeisov D.M., Zhilkaidarova A.Zh., Seitkazina G.D., Baltabekov N.T. Printsipy onkonastorozhennosti i rannei diagnostiki zlokachestvennykh novoobrazovaniy u naseleniya Kazakhstana. Metodicheskie rekomendatsii dlia meditsinskikh rabotnikov PMSP (Principles of oncological vigilance and early diagnosis of malignant neoplasms among the population of Kazakhstan. Methodological recommendations for primary healthcare workers) [in Russian]. Almaty: Kazakhskij NII onkologii i radiologii, 2012. [Google Scholar]

## II клиникалық топтағы науқастар арасында қатерлі ісіктердің таралуы және емі

[Тажиева А.Е.](#)

Ғылыми жобалар мен бағдарламаларды басқару бөлім басшысы, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина университеті, Алматы, Қазақстан. E-mail: a.tazhieva@kaznu.kz

### Түйіндеме

Қатерлі ісіктер әлемде, оның ішінде Қазақстанда өлім-жітімнің жетекші себептерінің бірі болып қала береді. Мамандандырылған емдеуді қажет ететін II клиникалық топтағы науқастар онкологиялық науқастардың едәуір бөлігін құрайды. II клиникалық топқа хирургия, химиотерапия, радиотерапия және басқа әдістерді қоса, ісікке қарсы белсенді емдеуді қажет ететін науқастар кіреді. Бұл топтағы емдеудің тиімділігі мен өмір сүру деңгейі уақтылы диагностикаға, тиісті емдеуге және қарсы көрсетілімдердің болуына тікелей байланысты. Қатерлі ісіктердің таралуын зерттеу және пациенттердің осы санаты арасында емдеуді талдау онкологиялық көмекті жақсарту стратегияларын әзірлеудің маңызды аспектілері болып табылады.

Зерттеудің мақсаты: 2018 жылдан 2022 жылға дейінгі кезеңде Қазақстан Республикасында II клиникалық топтағы пациенттер арасында қатерлі ісіктердің таралуын бағалау және емдеу нәтижелерін талдау.

Әдістері. Зерттеу 2018 және 2022 жылдар аралығындағы II клиникалық топтағы пациенттерді емдеу есептері аясында жиналған деректерді пайдаланды. Емдеудің таралуы мен тиімділігінің көрсеткіштерін салыстыру үшін дисперсиялық талдау (ANOVA) және  $\chi^2$  критерийін қоса алғанда, статистикалық талдаулар жүргізілді.

Нәтижелер. Талдау көрсеткендей, 2018-2022 жылдар аралығында II клиникалық топтағы пациенттер арасында таралу көрсеткіштері салыстырмалы түрде тұрақты болып қалды. Дисперсиялық талдау (ANOVA) және  $\chi^2$  критерийі жылдар бойынша айтарлықтай айырмашылықтарды анықтаған жоқ, бұл емделуде және пациенттердің өмір сүруінде айтарлықтай өзгерістердің жоқтығын көрсетеді. Кішігірім прогрестің негізгі себептері жоғары технологиялық жабдықтармен жеткіліксіз жабдықталу және ресурстарды біркелкі бөлу болды. Диагностиканы жақсарту және емдеу стандарттарының орындалуын бақылауды күшейту қажеттілігі атап өтілді.

Қорытынды. Зерттеу нәтижелері Қазақстанда онкологиялық көмекті жетілдіру бойынша күш-жігерді жалғастырудың маңыздылығын көрсетеді. Таралу мен емдеу көрсеткіштерінің тұрақтылығы клиникалық топтағы II пациенттердің емделу нәтижелері мен өмір сүруін жақсарту үшін қолданыстағы стратегияларды қайта қарауды және ресурстарды мақсатты түрде бөлуді талап етеді.

Түйін сөздер: қатерлі ісіктер, II клиникалық топ, таралуы, емдеу, Қазақстан, онкологиялық көмек.

## Prevalence and Treatment of Malignant Neoplasms Among Patients in the Second Clinical Group

[Aigul Tazhieva](#)

Head - project Management Department of Science, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan.  
E-mail: a.tazhieva@kaznu.kz

### Abstract

Malignant neoplasms remain one of the leading causes of mortality worldwide, including in Kazakhstan. Patients in the second clinical group, who require specialized treatment, make up a significant portion of cancer patients. The second clinical group includes patients who need active anti-tumor treatment, such as surgery, chemotherapy, radiotherapy, and other methods. The effectiveness of treatment and survival in this group depends on timely diagnosis, adequate treatment, and contraindications. Studying the prevalence of malignant neoplasms and analyzing the treatment outcomes among this category of patients is crucial for developing strategies to improve oncological care.

The aim of the study was to assess the prevalence of malignant neoplasms and analyze treatment outcomes among patients in the second clinical group in the Republic of Kazakhstan from 2018 to 2022.

Methods. The study utilized data collected from reports on the treatment of patients in the second clinical group from 2018 to 2022. Statistical analyses, including analysis of variance (ANOVA) and the chi-square test, were conducted to compare the prevalence and effectiveness of treatment across different years.

Results. The analysis revealed that the prevalence rates among patients in the second clinical group remained relatively stable during the period from 2018 to 2022. Analysis of variance (ANOVA) and the chi-square test did not show significant differences across the years, indicating a lack of substantial changes in treatment and patient survival. The main reasons for the modest progress were insufficient access to high-tech equipment and uneven resource distribution. The study highlighted the need for improved diagnostics and enhanced monitoring of treatment standards.

Conclusions. The study's findings emphasize the importance of continuing efforts to improve oncological care in Kazakhstan. The stability of prevalence and treatment outcomes indicates a need to revise existing strategies and focus on more targeted resource allocation to enhance the treatment outcomes and survival of patients in the second clinical group.

Keywords: malignant neoplasms, second clinical group, prevalence, treatment, Kazakhstan, oncological care.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2024-4-124-60-67>

УДК 616-001.5; 616.711  
МРНТИ 76.29.39; 76.29.41

Оригинальная статья

## Оценка эффективности применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток на основе гранул никелида титана при пластике тела сломанного позвонка

Байдарбеков М.У.<sup>1</sup>, Ипмагамбетов Д.Н.<sup>2</sup>, Абдикаликов М.С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Заведующий отделением Травматология №1, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан. E-mail: B.m.u.80@mail.ru

<sup>2</sup> Врач травматолог-ортопед, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан. E-mail: jangir89@googlegmail.com

<sup>3</sup> Нейрохирург врач-ординатор отделения Травматология №1, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан. E-mail: Makokz12@mail.ru

### Резюме

Тяжелые компрессионные оскольчатые и взрывные переломы тел позвонков требуют хирургического лечения с восстановлением опороспособности вентральной колонны. На сегодня применяются в лечении данного вида переломов также применяются мезенхимальные стволовые клетки.

Цель исследования: анализ результатов транспедикулярной пластики тела позвонка с гранулами никелида титана в смеси с МСК.

Методы. В исследование включено 102 пациентов с нестабильными, неосложненными переломами грудного и поясничного отделов позвоночника, оперированные из дорзального доступа в отделении Травматологии №1, Национального научного центра травматологии и ортопедии имени академика Батпенова Н.Д. в период с 2022 по 2023 г.

Результаты. В ходе проведенного исследования было выявлено, что метод транспедикулярной фиксации с пластикой тела позвонка гранулами NiTi в смеси с МСК позволяет устранить кифотическую деформацию позвоночника, восстановить высоту тела позвонка в среднем на  $94,2 \pm 11,2$  % и приводит к незначительной потере коррекции, а применение МСК способствует ускорению регенерации костной ткани и терапевтически безопасен при использовании в травматологии и ортопедии.

Выводы. Применение МСК способствует ускорению регенерации костной ткани согласно критериям оценки консолидации костной ткани по Bridwell и терапевтически эффективен и безопасен при использовании в травматологии и ортопедии.

Ключевые слова: перелом тела позвонка, мезенхимальные стволовые клетки, пластика тела позвонка, никелид титан.

Corresponding author: Murat Baidarbekov, Head of the department of Traumatology №1, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician Batpenov N.D., Astana, Kazakhstan.  
Postal code: Z00P7X6  
Address: Kazakhstan, Astana, Abylay Khan Avenue 15A  
Phone: +7 747 555 02 17  
E-mail: B.m.u.80@mail.ru

2024; 4 (124): 60-67  
Received: 28-10-2024  
Accepted: 18-11-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Введение

Тяжелые компрессионные оскольчатые и взрывные переломы тел позвонков требуют хирургического лечения с восстановлением опороспособности вентральной колонны. Выполнение переднего спондилодеза, а при показаниях, в сочетании с задней фиксацией поврежденного позвоночного двигательного сегмента за одну операцию приводит к хорошим результатам, но является травматичной, продолжительной, технически сложной и влечет за собой возможность сохранения боли в области хирургических доступов [1,2]. Оперативные методы из одного доступа позволяют значительно снизить травматичность хирургического вмешательства, что дает возможность выполнить стабилизацию передних и задних структур за одну операцию, но продолжительность операции значительна [3]. Применение транспедикулярной фиксации с транспедикулярной пластикой тела

сломанного позвонка гранулами никелида титана в смеси с мезенхимально-стромальными клетками (МСК) обеспечивают надежную стабилизацию поврежденного позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), восстановить высоту сломанного позвонка [4,5] и ускорить репаративную регенерацию костной ткани [6]. Стволовые клетки, полученные из жировой ткани, как показывают исследования, засеянные на гранулы никелида титана, могут способствовать дифференцировке остеобласто-подобных клеток, что приводит к образованию структур схожей с губчатой костью [7], тем самым в свою очередь позволяет достигнуть регенерации костной ткани.

**Цель исследования:** анализ результатов транспедикулярной пластики тела позвонка с гранулами никелида титана в смеси с мезенхимальными стволовыми клетками.

## Материалы и методы

После госпитализации в стационар все пациенты заполняли информированные согласия об участии в исследовании с одобрения Этической комиссии Национального научного центра травматологии и ортопедии имени академика Батпеннова Н.Д. (№1, от 04.02.2021г.) Астана, Республика Казахстан, и Хельсинской декларации 1964 года и последующих поправок к ней.

Материалом для настоящей работы явились 102 пациентов с нестабильными неосложненными переломами грудного и поясничного отделов позвоночника оперированные из дорзального доступа в отделении «травматологии №1», ННЦТО им. акад. Батпеннова Н.Д. в период с 2022 по 2023 гг., возрасте от 18 до 62 лет, средний возраст составил  $41,36 \pm 10,15$  лет, мужчин было 59, лиц женского пола — 43. Травма получена при дорожно-транспортном происшествии (ДТП) 31 больных, в быту — 34, на производстве — 12, спортивная травма — 13 пострадавших и падение тяжести у 12 пациентов. У всех больных переломов были нестабильными, неосложненными. У 32 больных травмы была изолированная и у 70 больных сочетанная.

В исследовании включены пациенты с неосложненными, нестабильными переломами типа А и В, грудного и поясничного отделов позвоночника, оперированные из дорзального доступа.

В зависимости от вида костно-пластического материала больные основной группы были разделены на две группы исследования:

- группа I (n=50; 49%) - пациенты с переломами грудного и поясничного отделов позвоночника, оперированные методом транспедикулярной пластики тела сломанного позвонка гранулами никелида титана (NiTi);

- группа II (n=52; 51%) - пациенты с переломами грудного и поясничного отделов позвоночника, оперированные методом транспедикулярной пластики тела позвонка гранулами никелида титана и МСК;

Метод стандартной спондилографии поврежденных сегментов позвоночника в прямой и боковой проекциях проведен нами у всех наблюдавшихся пациентов при поступлении, после операции и периоде от 4-6 и 9,12 и более месяцев. Степень наклона краниальной и каудальной поверхностей тела позвонка определяли по индексу клиновидного позвонка (ИК) [8].

Объем вводимых пластических материалов для поврежденного позвонка рассчитывался по формуле (Рисунок 1), позволяющей определить необходимую величину для полной коррекции деформации тела [9].

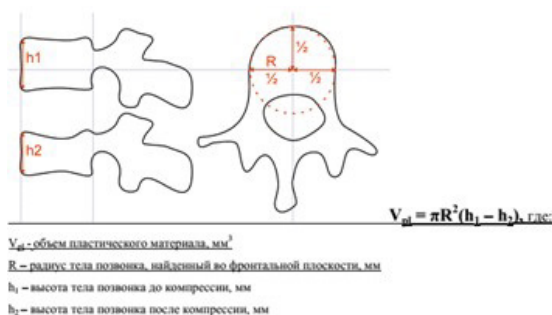


Рисунок 1 - Формула расчета объема необходимого пластического материала для полной коррекции деформации тела позвонка

Метод компьютерной томографии (КТ) поврежденных сегментов применялся при поступлении пациента и в процессе лечения. Это исследование позволяло установить тип перелома по классификации (по Magerl et al., 1994) [10]. Клиническая оценка

качества жизни пациентов проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) и Опросника Освестри [11, 12], а оценка регенерации костной ткани в послеоперационный период проводилась согласно классификации (по Bridwell et al., 1995) [13].

**Методика заготовки биокомпозитного материала.** Забор подкожного жира из передней брюшной стенки проводили под местной анестезией специально заготовленными иглами. Затем забранный

жировой слой подкожного жира отправлялся в «Национальный Центр Биотехнологий» для обработки в специальном контейнере, где из биоптата выделялись аутологичные МСК [14] (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Забор подкожного жира из передней брюшной стенки за день до операции под местной анестезией специально заготовленными иглами

После обработки материал доставляется в операционную. Во время операции были использованы гранулы NiTi, который затем использовали с выделенным МСК. Это обеспечивало возможность использования имплантата в качестве инкубатора и носителя для клеток остеогенной дифференцировки.

**Техника выполнения пластики тела позвонка с использованием биокомпозитного импланта на основе гранул NiTi и МСК.** Операции выполнялись пациентам под эндотрахеальным наркозом с использованием O-arm и с навигационной станцией Stealth Station. В положении больного на животе, предварительно придав разгибание пациенту на операционном столе, с помощью O-arm производили разметку операционного поля. Осуществляли

традиционный срединный доступ к позвоночнику со скелетированием остистых отростков, задних поверхностей суставных пар и основания поперечных отростков. Расположение и протяженность доступа зависели от уровня повреждения и количества поврежденных позвоночных сегментов. В соответствии с анатомическими ориентирами в корнях дужек позвонков, смежных со сломанным, формировали канала и устанавливали транспедикулярные винты. На одной из сторон закрепляли стержень в винтах и придавали экстензию и дистракцию. На противоположной стороне в педикуле сломанного позвонка формировали канал. Для введения костно-замещающего материала разработано устройство (Рисунок 3) [15].



Рисунок 3 - Пластика тела позвонка с использованием устройства для введения костно-замещающего материала и процессе имплантации гидрогеля

По сформированному каналу устанавливали разработанное устройство для введения костно-замещающего материала таким образом, что концевой отдел воронки подводили между фрагментами тела. Затем через воронку устройства при помощи толкателя нагнетали NiTi в объеме  $6,00 \pm 1,09$  грамм.

Далее устройство удаляли, а по штихт каналу вводили транспедикулярно винт, осуществляли закрепление стержня в головках винтов, предварительно придавали дополнительно экстензию и дистракцию (Рисунок 4).

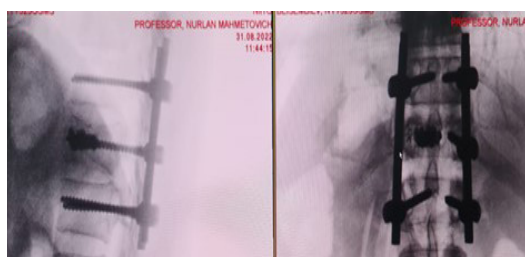


Рисунок 4 - Фото рентгенограмма пациента после транспедикулярной фиксации и пластики тела позвонка с гранулами NiTi и МСК: А- прямая; В- боковая проекции

Аналогично описанному методу в контрольной группе проводили пластику тела сломанного позвонка с NiTi. В послеоперационном периоде больным

независимо от группы в течение 3 суток назначали не наркотические анальгетики, антибиотики в течение 7-10 суток, компрессию венозных коллекторов

нижних конечностей эластичными бинтами или компрессионным трикотажем, физиотерапию, лечебную физкультуру и дыхательную гимнастику.

Активизировали пациентов на 3 сутки после операции со съёмным ортопедическим корсетом.

## Результаты

При сравнении общих характеристик исследуемых групп нами было выявлено, что больные всех исследуемых групп были статистически

сопоставимы по возрасту, полу, типу травмы, типу перелома и по поврежденному отделу позвоночного столба ( $p > 0,05$ ) (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение общих характеристик I и II групп ( $p \geq 0,05$ )

Основные характеристики		I группа	II группа
Возраст	М	47,9 ± 13,8 г.	44,8 ± 12,1 г.
	Ж	52,7 ± 14,5 г.	53,4 ± 13,7 г.
Пол	М	60%	57,4%
	Ж	40%	42,6%
Тип травмы	ДТП	30%	31,9%
	В быту	32%	29,8%
	На производстве	12%	12,8%
	Спортивная	12%	14,9%
	Падение тяжести	14%	10,6%
Тип перелома по классификации АО	А	70%	70%
	В	30%	30%
Поврежденный отдел позвоночника	Грудной отдел позвоночника	58%	57,4%
	Поясничный отдел позвоночника	42%	42,6%

В дальнейшем ходе исследования сравнения по критериям показателей кифотической деформации, ИК, потери коррекции, ВАШ и индекса Освестри проводились по среднему общему показателю двух исследуемых групп. При сравнении сроков до операции нами было определено, что сроки во всех исследуемых группах не превышали 10 койко-дней, то есть оперативное лечение у больных проводилось в ранние сроки после полученной травмы.

При сравнении послеоперационных значений кифотической деформации групп (Таблица 2) нами было выявлено, что данные показатели групп I и II были статистически равны ( $p > 0,05$ ). При сравнении данных ближайшего и отдаленного периодов нами были получены аналогичные результаты.

Таблица 2 - Сравнение показателей кифотической деформации позвоночника между I и II группами в периодах до, после операции, в ближайшем и отдаленном периодах (в градусах)

Группа	До операции	Период наблюдения		
		После операции	Ближайший	Отдаленный
I (n = 50)	10,9 ± 1,46	1,4 ± 1,31	2,7 ± 1,52	3,5 ± 2,42
II (n = 52)	11,5 ± 1,54	1,5 ± 1,87	3,0 ± 1,18	3,6 ± 2,37
p	p = 0,163	p = 0,101	p = 0,124	p = 0,236

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показателей кифотической деформации периодов наблюдений указывает эффективность методов оперативного лечения I и II групп в отношении

коррекции кифотической деформации после оперативного лечения.

Сравнение средних показателей индекса клиновидности обеих групп представлено в Таблице 3.

Таблица 3 - Сравнение показателей ИК двух исследуемых групп в периодах до, после операции, в ближайшем и отдаленном периодах (в процентах)

Группа	До операции	Период		
		После операции	Ближайший	Отдаленный
I (n = 50)	156,5 ± 44,61	107,1 ± 8,32	108,1 ± 9,63	115,7 ± 12,75
II (n = 52)	149,6 ± 29,34	105,3 ± 4,76	106,2 ± 6,75	110,3 ± 7,16
p	p = 0,218	p = 0,132	p = 0,177	p = 0,203

При сравнении послеоперационных значений ИК групп (таблица 3) нами было выявлено, что значения ИК групп I и II сравнялись ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показателей ИК указывает на то, что метод оперативного лечения I и II групп статистически

значимо лучше восстанавливает высоту тела позвонка в послеоперационном периоде, а в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения значения ИК были равнозначны.

Сравнение показателей потери коррекции в

периодах наблюдения представлено в таблице 4. При сравнении значений потери коррекции групп (таблица 4) нами было выявлено, что данные показатели группы I и II были равнозначными ( $p > 0,05$ ) как в ближайшем, так и в отдаленном периоде наблюдения.

Таблица 4 - Сравнение показателей потери коррекции групп I и II в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения (в градусах)

Группа	Период наблюдения	
	ближайший	отдаленный
I (n = 50)	1,3 ± 0,98	2,4 ± 1,11
II (n = 52)	1,4 ± 1,21	2,3 ± 1,28
p	p = 0,421	p = 0,368

То есть оперативное лечение методами пластики тела позвонка приводило к статистически значимо более низким потерям коррекции в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения в обеих группах, что связано с использованием NiTi в обеих группах.

При сравнении общих показателей по ВАШ (Таблица 5) нами было получено, что значения группы

II в ближайшем периоде были статистически значимо ниже показателей группы I. В отдаленном периоде наблюдения данные по ВАШ основной группы были статистически значимо ниже показателей группы I. При сравнении показателей по индексу Освестри (Таблица 5) нами было получено, что значения группы II в ближайшем периоде были статистически значимо ниже показателей группы I.

Таблица 5 - Сравнение показателей функциональной адаптации I группы до операции, в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения с группой II

Периоды наблюдения, группы		I	II	p
ВАШ, баллы	До операции	7,9 ± 1,50	8,0 ± 1,48	p = 0,6
	ближайший период	4,0 ± 1,45	2,7 ± 1,49	p = 0,0018
	отдаленный период	3,9 ± 1,48	1,9 ± 1,58	p = 0,0014
Индекс Освестри	До операции	35,2 ± 4,68	32,9 ± 5,89	p = 0,26
	ближайший период	23,9 ± 5,42	21,9 ± 6,20	p = 0,045
	отдаленный период	24,2 ± 4,68	19,9 ± 3,89	p = 0,0011

В отдаленном периоде наблюдения данные по индексу Освестри основной группы (II) были статистически значимо ниже показателей всех групп сопоставления.

При сравнении общих показателей по ВАШ и индексу Освестри нами было получено, что значения группы II в ближайшем периоде были статистически значимо ниже показателей группы I. В отдаленном периоде наблюдения данные по ВАШ и индексу Освестри основной группы были статистически значимо ниже показателей I всех групп.

Для анализа консолидации костной ткани, через 12 месяцев нами была проведена стандартная спондилография (таблица 6), с целью оценки формирования костного блока согласно классификации по Bridwell.

По результатам нашего наблюдения признаки консолидации во II группе оказались выше, что подтверждается статистически значимыми различиями и указывает на более высокую эффективность хирургического лечения с применением МСК.

Таблица 6 - Сравнение показателей регенерации костной ткани по Bridwell

Оценка	I группа	II группа	p
I	68% (n=34)	75% (n=39)	p=0.0015
II	16% (n=8)	17,3% (n=9)	p=0.0697
III	10% (n=5)	7,7% (n=4)	p=0.5509
IV	6% (n=3)	-	-

## Обсуждение

Согласно заключению многих авторов, МСК являются одним из наиболее перспективных типом клеток для клеточной терапии, с целью улучшения результатов лечения [16]. Преимуществом стволовых клеток, полученных из жировой ткани заключается в том, что их можно собирать у пациента с легкостью и малоинвазивным способом [17]. Кроме того, данные клетки являются мультипотентными и могут дифференцироваться в различные типы клеток,

например, остеоциты, адипоциты, нейрциты, эндотелиальные клетки сосудов, кардиомиоциты, β-клетки поджелудочной железы и гепатоциты и характеризуются иммуносупрессивными свойствами и низкой иммуногенностью, что позволяет без каких либо осложнений добиться регенерации костной ткани в более краткий срок.

Сравнительный анализ показателей кифотической деформации, периодов наблюдений



указывает эффективность методов оперативного лечения I и II групп в отношении коррекции кифотической деформации после оперативного лечения. Данные свидетельствуют о том, что метод короткосегментарной фиксации с пластикой тела позвонка с и без МСК в послеоперационном периоде корригировал кифотическую деформацию на весь период консолидации тел позвонка [18,19,20]. При анализе показателей ИК указывает на то, что метод оперативного лечения I и II групп статистически значимо лучше восстанавливает высоту тела позвонка в послеоперационном периоде, а в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения значения ИК были равнозначны. Полученные данные свидетельствуют о том, что метод короткосегментарной фиксации с пластикой тела позвонка с и без МСК в послеоперационном периоде обеспечивал надежную стабилизацию поврежденных сегментов позвоночника на весь период консолидации тел позвонка, позволял восстановить в большей степени высоту тела [21,22]. В ходе исследования установлена прямая корреляционная связь между ИК и кифотической деформации в восстановлении опороспособности ПДС [23]. То есть оперативное лечение методами пластики тела позвонка приводило к статистически значимо более низким потерям коррекции в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения в обеих группах, что связано с использованием NiTi в обеих группах. Полученные данные связаны с тем, что метод ТПФ с пластикой тела позвонка NiTi с и без МСК

повышает прочность тела сломанного позвонка и его устойчивости к компрессионным нагрузкам путем введения в него гранулированных имплантатов или костных трансплантатов. Причем с увеличением прочности имплантатов возрастает устойчивость к сжатию и сохранению восстановленных формы и вертикального размера сломанного тела [24]. Послеоперационные раны у всех пациентов исследуемых групп зажили первичным натяжением, раневых осложнений не было. По лабораторным данным анализ крови (С-реактивный белок, лейкоциты и скорость оседания эритроцитов), в послеоперационном и в периодах наблюдения повышения допустимых значений не было, что подтверждает терапевтическую безопасность и клиническую эффективность МСК при пластике тела сломанного позвонка в смеси с NiTi [14].

Резюмируя все вышеперечисленное, можно отметить, что несмотря на активное развитие медицины, клиническая потребность в эффективной регенерации костей по-прежнему остается на высоком уровне. Использование МСК и бесклеточных регенеративных подходов продемонстрировало хорошие результаты в восстановлении дефектов костной ткани и является перспективным направлением [25]. Для продуктивного применения МСК в восстановлении костных дефектов необходимо дальнейшее гистологическое изучение механизмов действия регенерации костной ткани.

## Вывод

Метод транспедикулярной фиксации с пластикой тела позвонка гранулами NiTi в смеси с МСК и без нее позволяет устранить кифотическую деформацию позвоночника, восстановить высоту тела позвонка в среднем на 94,2±11,2% и приводит к незначительной потере коррекции, а применение МСК способствует ускорению регенерации костной ткани согласно критериям оценки консолидации костной

ткани по Bridwell и терапевтически безопасен при использовании в травматологии и ортопедии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют, что конфликтов интересов нет.

**Финансирование.** Данная статья написана в рамках Научно-технической программ BR11065157и BR21881815.

## Литература

1. Li D., Huang Y., Yang H., Sun T. et al. Short-segment pedicle instrumentation with transpedicular bone grafting for nonunion of osteoporotic vertebral fractures involving the posterior edge. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatology*, 2013; 23 (1): 21-26. [[Crossref](#)]
2. Huang Y.S., Ge C.Y., Feng H., Zhang H. P. et al. Bone cement-augmented short-segment pedicle screw fixation for Kümmell disease with spinal canal stenosis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2018; 24: 928. [[Crossref](#)]
3. Spiegl U.J., Osterhoff G., Bula P., Hartmann F. et al. Biomechanics and clinical outcome after posterior stabilization of mid-thoracic vertebral body fractures: a systematic literature review. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2021; 47: 1389-1398. [[Crossref](#)]
4. Luo Z.W., Liao W.J., Sun B.L., Wu J.B. et al. Short-segment fixation and transpedicular bone grafting for the treatment of thoracolumbar spine fracture. *Frontiers in surgery*, 2023; 9: 1039100. [[Crossref](#)]
5. Байдарбеков М.У. Минимально-инвазивные методы хирургического лечения переломов грудного и поясничного отделов позвоночника дорзальными доступами: Автореф. дис. ... канд.наук. - Новосибирск. - 2018. - 158 с. [[Google Scholar](#)]
6. Baidarbekov M.U. Minimal'no-invazivnye metody khirurgicheskogo lecheniya perelomov grudnogo i poyasnichnogo otdelov pozvonochnika dorzal'nymi dostupami (Minimally invasive methods of surgical treatment of fractures of the thoracic and lumbar spine with dorsal approaches) [in Russian] Avtoref. dis.... kand.nauk. - Novosibirsk. - 2018. -158 s. [[Google Scholar](#)]
7. D'Souza M., Macdonald N.A., Gendreau J.L. Graft Materials and Biologics for Spinal Interbody Fusion. *Biomedicines*, 2019; 7(4): 75. [[Google Scholar](#)]
7. Fernandez-Firen M., Alvarado E., Torres A. Eleven-year follow-up of two groups of patients comparing autonomous porous tantalum cage with autologous bone graft and plates in anterior cervical spondylodesis. *World Neurosurgery*, 2019. 122: 156-167. [[Crossref](#)]
8. Korovessis P.G., Baikousis A., Stamatakis M. Use of the Texas Scottish Rite Hospital Instrumentation in the treatment of thoracolumbar injuries. *Spine*, 1997; 22(8): 882-888. [[Google Scholar](#)]
9. Аветисян А.Р. Пластика тел грудных и поясничных позвонков пористыми биокерамическими гранулами (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Новосибирск, 2014. - 163 с. [[Google Scholar](#)]

Avetisyan A.R. *Plastika tel grudnykh i poyasnichnykh pozvonkov poristymi biokeramicheskimi granulyami (eksperimental'noe issledovanie) (Plastic surgery of the thoracic and lumbar vertebrae with porous bioceramic granules (experimental study))* [in Russian]. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. - Novosibirsk, 2014. - 163 s. [Google Scholar]

10. Magerl F, Aebi M, Gertzbein S.D., Harms J. et al. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *European Spine Journal*, 1994; 3: 184-201. [Crossref]

11. Fairbank J.C., Pynsent P.B. The Oswestry Disability Index. *Spine*. 2000; 25: 2940-2952. [Google Scholar]

12. Macnab I. Negative disc exploration: an analysis of the cause of nerve root involvement in sixty-eight patients. *J. Bone Joint Surg*, 1971; 53: 891-903. [Google Scholar]

13. Bridwell K.H., Lenke L.G., McEneaney K.W., Baldus C. et al. Anterior fresh frozen structural allografts in the thoracic and lumbar spine. Do they work if combined with posterior fusion and instrumentation in adult patients with kyphosis or anterior column defects? *Spine*, 1995; 20(12): 1410-1418. [Google Scholar]

14. Issabekova A., Kudaibergen G., Sakenova A., Dairov A. et al. The Therapeutic Potential of Pericytes in Bone Tissue Regeneration. *Biomedicine*, 2023; 12(1): 21. [Crossref]

15. База Евразийских патентов: EA 030844B1 20181031. Устройство для введения костно-замещающего материала. [Google Scholar]

Baza Evraziyskix patentov: EA 030844B1 20181031. Ustrojstvo dlya vvedeniya kostno-zameshayushhego materiala (The database of Eurasian patents: EA 030844B1 20181031. A device for the introduction of bone replacement material) [in Russian]. [Google Scholar]

16. Ciuffi S., Zonefrati R., Brandi M.L. Adipose stem cells for bone tissue repair. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 2017; 14(2): 217. [Crossref]

17. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J. et al. Hedrick M.H. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue engineering*, 2001; 7(2): 211-28. [Crossref]

18. Ozdemir B., Kanat A., Erturk C., Batcik O.E. et al. Restoration of Anterior Vertebral Height by Short-Segment Pedicle Screw Fixation with Screwing of Fractured Vertebra for the Treatment of Unstable Thoracolumbar Fractures. *World Neurosurgery*, 2017; 99: 409-417. [Crossref]

19. Kocis J., Kelbl M., Kocis T., Navrat T. Percutaneous versus open pedicle screw fixation for treatment of type A thoracolumbar fractures *Eur J Trauma Emerg Surgery*, 2020; 46(1): 147-152. [Crossref]

20. Choovongkomol K., Piyapromdee U., Thepjung S., Tanaviriyachai T. et al. Comparative Outcomes of Percutaneous and Conventional Open Pedicle Screw Fixation for Single-level Thoracolumbar Spine Injury: Randomised Controlled Trial. *Malaysian Orthopaedic Journal*, 2024; 18(1): 106. [Crossref]

21. Kapoen C., Liu Y., Bloemers F.W., Deunk J. Pedicle screw fixation of thoracolumbar fractures: conventional short segment versus short segment with intermediate screws at the fracture level-a systematic review and meta-analysis. *European Spine Journal*, 2020; 29(10): 2491-2504. [Crossref]

22. Tang Y., Li H., Ruan X., Yang H. et al. Percutaneous kyphoplasty with or without posterior pedicle screw fixation for the management of severe osteoporotic vertebral compression fractures with nonunion. *J Orthop Surg Research*, 2024; 19(1): 240. [Crossref]

23. Krylov V.V., Lutsik A.A., Parfenov V.E., Dulaev A.K. et al. A protocol recommended for treating acute complicated and uncomplicated spinal injuries in adult patients (Association of Neurosurgeons of Russia). Part 1. *Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni NN Burdenko*, 2014; 78(6): 60-67. [Crossref]

24. Гребень А.И., Еремин П.С., Костромина Е.Ю., Марков П.А. и др. Использование мезенхимальных стволовых клеток и экзосом в лечении костных дефектов // *Гений ортопедии*. - 2024. - Т. 30. - № 1. - С. 124-133. [Google Scholar]

Greben` A.I., Eremin P.S., Kostromina E.Yu., Markov P.A. i dr. Ispol'zovanie mezenximal'ny'x stvolovy'x kletok i e'ksosom v lechenii kostny'x defektov (The use of mesenchymal stem cells and exosomes in the treatment of bone defects) [in Russian]. *Geniy ortopedii*, 2024; 30 (1): 124-133. [Google Scholar]

## Сынған омыртқа денесінің пластикасына титан никелидінің түйіршіктеріне негізделген аутологиялық мезенхималық дің жасушаларын қолдану тиімділігін бағалау

Байдарбеков М.Ө. <sup>1</sup>, Ипмағамбетов Ж.Н. <sup>2</sup>, Әбдіқаликов М.С. <sup>3</sup>

<sup>1</sup> №1 Травматология бөлімшесінің меңгерушісі, Академик Н.Ж. Батпенев атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: V.m.u.80@mail.ru

<sup>2</sup> Травматолог-ортопед дәрігер, Академик Н.Ж. Батпенев атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: jangir89@googlemail.com

<sup>3</sup> №1 травматология бөлімшесінің дәрігер-ординаторы нейрохирург, Академик Н.Ж. Батпенев атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: Makokz12@mail.ru

### Түйіндеме

Омыртқа денелерінің қысылған ұсақталған және жарылған сынықтары вентральды коллоналардың тірек қабілетін қалпына келтіре отырып, хирургиялық емдеуді қажет етеді. Бүгінде сынықтың осы түрін емдеуде мезенхималық дің жасушалары да қолданылады.

Зерттеудің мақсаты: мезенхималық дің жасушаларымен (МДЖ) араласқан титан никелидінің түйіршіктері бар омыртқа денесінің транспедикулярлық пластикасының нәтижелерін талдау.

Әдістері. Зерттеуге 2022-2023 жылдар аралығында академик Н.Д. Батпенев атындағы ҰҒТО "№ 1 травматология" бөлімшесінде дорсальды қол жетімділіктен операция жасалған, кеуде және бел омыртқасының тұрақсыз, асқынбаған сынықтары бар 102 пациентт енгізілді.

Нәтижесі. Зерттеу барысында МДЖ-мен араласқан NiTi түйіршіктерімен омыртқа денесінің пластикасымен транспедикулярлық бекіту әдісі омыртқаның кифотикалық деформациясын жоюға, омыртқа денесінің биіктігін орта есеппен  $94,2 \pm 11,2\%$  қалпына келтіруге мүмкіндік беретіні және түзетудің шамалы жоғалуына әкелетіні анықталды, ал МСК қолдану сүйек регенерациясын жеделдетуге ықпал етеді және травматологияда қолданған кезде емдік қауіпсіз.

Қорытынды. МДЖ қолдану Bridwell сәйкес сүйек тінінің консолидациясын бағалау критерийлеріне сәйкес сүйек тінінің регенерациясын жеделдетуге ықпал етеді және травматология мен ортопедияда қолданғанда терапевтік тиімді және қауіпсіз.

Түйін сөздер: омыртқаның сынуы, мезенхималық дің жасушалары, омыртқа денесінің пластикасы, никелид титан.

## Evaluation of the effectiveness of autologous mesenchymal stem cells based on titanium nickelide granules in plasty of a broken vertebral body

[Murat Baidarbekov](#)<sup>1</sup>, [Zhangir Ipmagambetov](#)<sup>2</sup>, [Margulan Abdigalikov](#)<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Head of the department of Traumatology No1, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician Batpenov N.D., Astana, Kazakhstan. Email: B.m.u.80@mail.ru

<sup>2</sup> Neurosurgeon, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician Batpenov N.D., Astana, Kazakhstan. Email: jangir89@googlemail.com

<sup>3</sup> Neurosurgeon, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician Batpenov N.D., Astana, Kazakhstan. Email: Makokz12@mail.ru

### Abstract

Severe compression comminuted and burst fractures of the vertebral bodies require surgical treatment with restoration of the supporting ability of the ventral column. Today, mesenchymal stem cells are also used in the treatment of this type of fractures.

Objective of the study: analysis of the results of transpedicular vertebral body plastic surgery with titanium nickelide granules mixed with MSCs.

Methods. The study included 102 patients with unstable, uncomplicated fractures of the thoracic and lumbar spine, operated on from the dorsal approach in the Traumatology Department No. 1, National Scientific Center for Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov in the period from 2022 to 2023.

Results. The study revealed that the method of transpedicular fixation with vertebral body plastic surgery using NiTi granules mixed with MSCs allows eliminating kyphotic spinal deformity, restoring the height of the vertebral body by an average of  $94.2 \pm 11.2\%$  and leads to a slight loss of correction, while the use of MSCs accelerates bone tissue regeneration and is therapeutically safe when used in traumatology and orthopedics.

Conclusions. The use of MSCs accelerates bone tissue regeneration according to the Bridwell bone consolidation criteria and is therapeutically effective and safe when used in traumatology and orthopedics.

Keywords: vertebral fracture, mesenchymal stem cells, vertebral body plasty, titanium nickelide.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2024-4-124-68-73>

UDC 614.2; 616-006

IRSTI 76.13; 76.29.49; 76.75.31

Brief communication

## Monitoring of organizational processes aimed at improving the quality of cancer care

[Bekzat Turmakhanbetov](#)<sup>1</sup>, [Zakira Kerimbayeva](#)<sup>2</sup>, [Reeti Debnath](#)<sup>3</sup>,  
[Gulnara Tokmurziyeva](#)<sup>4</sup>

<sup>1</sup> PhD-doctoral student of the Kazakhstan Medical University, Higher School of Public Health, Almaty, Kazakhstan.  
E-mail: bmaratuly@gmail.com

<sup>2</sup> Professor of the Department of Public Health and Management, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan.  
E-mail: zakira.k@mail.ru

<sup>3</sup> National Coordinator of Public Health Programs, Maulana Abul Kalam Azad University of Technology, Kolkata, West Bengal, India. E-mail: reeti.debnath@nshm.com

<sup>4</sup> Deputy Director General for Science, Masgut Aikimbayev National Research Center for Especially Dangerous Infections, Almaty, Kazakhstan. E-mail: tokmurziyeva@yandex.ru

### Abstract

*Objective.* Analysis of monitoring quality and volume of cancer care, focusing on three key aspects: quality of health services, organizational measures, and patient perceptions of quality.

*Methods.* The studies are descriptive and questionnaires were conducted for those who underwent inpatient treatment. We studied reporting forms on defective cases and control data on volume and quality from 36 medical organizations.

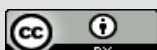
*Results.* In the provision of medical care, defects were found in 7631 cases (2.6%), the most common violation is "unreasonable deviation of treatment and diagnostic measures and the provision of services from standards and rules in the field of health care/clinical protocols" - 53%. In second place is "incorrect registration of accounting and reporting documentation and data entry into the information system" - 8%, and in third - "unreasonable overestimation of the volume of treatment" - 12.6%. The psychosocial aspect of treatment is practically absent, since the proportion of consultations with a psychologist and a sociologist among the treated cases does not exceed 1%. The results of the survey showed that patients highly appreciate the behavior and professionalism of medical personnel, as well as the quality of treatment provided. The least positive aspects are: information on side effects, rehabilitation services, continuity between sectors and professional qualifications in primary care.

*Conclusion.* Monitoring is a necessary but insufficient condition to ensure high quality patient care. Achieving this goal requires management attention, professional engagement and the allocation of resources to the implementation of modern technologies, including artificial intelligence, machine learning and other innovative approaches.

*Keywords:* oncology, organization of care, public health, quality of care, monitoring.

Corresponding author: Bekzat Turmakhanbetov, PhD-doctoral student of the Kazakhstan Medical University, Higher School of Public Health, Almaty, Kazakhstan.  
Postal code: 050060  
Address: Kazakhstan, Almaty, St. Utepova 19 A  
Phone: +7 (727) 377-33-30  
E-mail: bmaratuly@gmail.com

2024; 4 (124): 68-73  
Received: 21-11-2024  
Accepted: 19-12-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Introduction

Cancer is the leading cause of mortality both worldwide and in the Republic of Kazakhstan [1]. According to the World Health Organization (WHO), in 2022 oncological diseases led to 9.7 million deaths around the world, of which 13.8 thousand are in Kazakhstan [2, 3].

About 35 thousand new cases of cancer are registered in the republic annually, which is equivalent to the fact that every fifth resident of the country faces this diagnosis during his life. The increase in cases is partly due to an increase in life expectancy, which is accompanied by an increase in the number of people surviving the disease. This, in turn, leads to significant human, social and economic costs for treatment, care, rehabilitation and palliative care [4, 5].

To improve the quality of oncological medical care, it is necessary to monitor it, which shows many scientific works.

In the article by Bilimoria K.Y. et al. [6], 26 indicators were selected to monitor the quality of cancer care, aimed at assessing the structure (n = 1), process (n = 24) and results (n = 1). Compliance rates ranged from 11.8% to 96.5% at the patient level and from 3.7% to 83.0% at the hospital level. In more than half of the hospitals, individual performance remained at or below 50%. At the same time, diagnostic indicators were performed with a higher level of compliance compared to treatment indicators. These data suggest that the rate of compliance with quality standards for cancer care in the United States is about 50%.

## Material and methods

To assess the effectiveness of organizational measures to monitor the quality of cancer care, information systems of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan were used, including the «Quality Management System for Medical Care», «Electronic Register of Cancer Patients», «Unified Payment System» and medical information systems that track the patient's path from the moment of suspicion of cancer.

The work covers the period from 2021 to 2023. To assess the quality of medical care, reporting forms on defective cases and control data on volume and quality from 36 medical organizations, including two research institutes, were used.

In addition, 47 outpatient medical records from the patient information system registered during the specified period were randomly selected to monitor the waiting time for the start of treatment of cancer patients. Thus, during the research work, medical records of inpatients and outpatients (forms No. 001/y and No. 052/y) were analyzed, which made it possible to assess the volume and quality of medical care provided.

The study included patients who received care within the guaranteed volume of free medical care, and the data were grouped by type of oncological diseases (for example, cancer of the genitourinary system, breast, lungs,

## Results

The analysis showed that qualified personnel are needed to provide quality medical care. In 2022, the number of oncologists increased by 2.9% (from 482 to 496), while the number of radiologists decreased by 4% (from 101 to 97 people). Nevertheless, the shortage of specialists remains and amounts to 106 doctors, and excluding part-time workers - up to 179 people. The overall level of provision of oncologists and radiologists in the country remains stable

The study by D'Amico T.A. et al. Presents 22 indicators of the quality of cancer care. The analysis showed that for some of these indicators there is not enough data for their complete assessment [7].

The Ziukov O.L. study includes an analysis of the activities of the oncoproctology department of the city hospital before and after the implementation of the quality management program for medical care. The use of variational statistics methods confirmed the positive impact of the program on the use of bed capacity and on the improvement of key indicators, such as the incidence of postoperative complications [8].

The current situation emphasizes the need for constant monitoring of the quality of the health care system in the field of oncology, especially considering that the causes of higher mortality from some types of cancer in Kazakhstan compared to other countries are not fully understood. This article is intended to deepen the understanding of the organizational aspects of monitoring the quality of cancer care and contribute to the development of effective measures to improve it.

The aim of this study is to analyze the monitoring of the quality and volume of cancer care, focusing on three key aspects: the quality of medical services, organizational measures and the perception of quality by patients.

cervix, stomach and esophagus, colorectal cancer, cancer of the lymphatic and hematopoietic systems), classified by ICD-10.

To assess the perception of the quality of medical services, a survey of patients who underwent inpatient treatment was carried out. The questionnaire was developed by the Kazakhstan Medical University «KSPH» and approved by the local ethical commission (protocol number 04-09-26 dated February 4, 2022). Informed consent was obtained from all survey participants.

The study method is descriptive; at the same time, personal data of patients were not stored in databases, which ensures confidentiality.

The study analyzed data to determine various aspects of quality of care, including expert opinion and patient perceptions. Medical quality is a set of characteristics of medical services determined by compliance with the standards of clinical practice and effectiveness in achieving therapeutic goals. Organizational quality - the degree of effectiveness of the processes of planning and coordination of medical activities, ensuring the timeliness and optimal organization of medical care. Patient perceived quality - a patient's assessment of the quality of care based on their individual experiences and expectations.

and amounts to 0.25 and 0.05 specialists per 10 thousand population, respectively.

According to the data obtained for the period from 2021 to 2023, defects in the provision of medical care were found in 7631 cases (2.6%), of which 76% are potential defects identified by information systems. The number of treated cases during the study period was 289,794.

In the course of monitoring the quality of medical care, the most common violation is «unreasonable deviation of medical and diagnostic measures and services from standards and rules in the field of health care/clinical protocols» - 53%. In second place is «incorrect registration

of accounting and reporting documentation and data entry into the information system» - 8%, and in third – «unreasonable overestimation of the volume of treatment» - 12.6%.

Table 1 - Characteristics of the applied defects based on the results of monitoring the quality and volume of oncological care

Nº	Name of the defect	Quantity	%
1	Unjustified deviation of medical and diagnostic measures, provision of services from standards, rules in the field of healthcare/clinical protocols	4018	52,7
2	Incorrect registration of accounting and reporting documentation, data entry into the information system	2130	27,9
3	Unjustified overestimation of the volume of medical care/services provided	960	12,6
4	Unjustified hospitalization	310	4,1
5	Unsubstantiated rehospitalization (per calendar month for the same disease)	44	0,6
6	Unconfirmed medical case (services)	1	0,01
7	Substantiated complaints about the quality of medical services	6	0,1
8	Death preventable at hospital/health centre level	11	0,1
9	Clinical and morphological diagnosis discrepancies	2	0,01
10	Services of high-tech medical services and according to the list of medical services not included in the contract	149	2
	In total	7631	100%

At the same time, during the provision of oncological care, there are cases of unjustified hospitalization, unjustified re-hospitalization within one month, preventable death, discrepancies between clinical and morphological diagnoses, the provision of oncological care in the absence of contracts for this type of medical services, substantiated complaints about the quality of services provided and unconfirmed cases of medical care (services), which may indicate falsification of medical documentation.

The existing standards for monitoring the quality of medical care provided are mainly focused on the medical and technical aspect of treatment in hospitals, while the psychosocial aspect is practically absent. For example, the proportion of consultations with a psychologist and sociologist among treated cases does not exceed 1%. In addition, information systems used for quality control are often overflowing with ineffective format and logical checks: of the identified potential defects registered in the information system, only 3.4% are confirmed by experts.

Figure 1 - The business process of providing cancer care to patients with suspected cancer



Monitoring the quality and volume of medical services is of a medical and economic nature, that is, the identification of defects is considered as an economic measure of influence on a medical organization, which in turn can worsen its economic stability and lead to accounts payable.

As part of the research work, cases of incorrect coding of patients are also observed: often somatic diseases are encoded as malignant neoplasms, which means that the patient is registered for oncology, although during hospitalization he has a predominant clinical picture of infectious diseases due to a decrease in immunity. When monitoring treatment, there is no specialized treatment for cancer.

In addition, it is necessary to emphasize the lack of a systematic assessment of the quality of rehabilitation and rehabilitation treatment carried out at regional levels.

The Electronic Register of Cancer Patients (ERCP) is used to regularly track the implementation of standard programs for cancer patients and is the main source of data for monitoring organizational quality. However, there are other data sources, including clinical protocols and treatments, that may be of limited use in assessing this quality category.

Studies indicating the growth of tumors, relapses and, therefore, patient survival, became the basis for the

creation of a comprehensive plan to combat cancer in the Republic of Kazakhstan for 2023-2027. This plan promotes the establishment of standard cancer management programs, including waiting time monitoring.

According to the standards of oncological care, the waiting time for the start of treatment of cancer patients should be from 7 to 15 days from the moment of initial treatment (Figure 1). However, as part of the research work, 47 outpatient charts were analyzed, in which the average diagnosis time was 22 days, indicating low organization on the part of primary health care.

Within the framework of this analysis, it can be concluded that there are no automated waiting time monitoring defect registers at the primary health care level. Thus, at the moment, the data in ERCP do not always meet the quality requirements, and the estimate of waiting time is an exception. Nevertheless, ERCP is able to cope with the task of monitoring with a significant improvement in the quality of data recording, such as the date of initial access, etc.

In addition, a survey of patients was conducted to determine the quality of medical services in terms of their perception.

The questionnaire was organized to assess the perception of patients undergoing treatment in hospitals. This study provides a snapshot of data based

on post-discharge questionnaires. The results of the study showed that patients highly appreciate the behavior and professionalism of medical personnel, as well as the quality of treatment provided. The least positive aspects

## Discussion

In addition to the Comprehensive Plan for the Fight against Cancer in the Republic of Kazakhstan for 2023-2027, continuous monitoring of all efforts in this area is required to achieve compliance of oncological medical care with the highest international standards. However, the conditions for full monitoring have not yet been fully created. Despite significant improvements in some areas, such as the emphasis on the quality of cancer care at the inpatient level and improved registration in ERCP, monitoring of cancer treatment processes remains fragmented both by stage and by quality categories. The hospital phase of treatment, as mentioned earlier, is part of the process, where monitoring is carried out most systematically, while medical care in primary health organizations does not cover all stages. This hypothesis is consistent with the conclusions made by D.A. Andreev [9] when analyzing data on monitoring the quality of cancer care in Russia.

Monitoring of medical care outside hospitals remains insufficient, while the smallest amount of monitoring is carried out in primary medical practice, that is, in polyclinics. This leads to a lack of data on quality in the initial stages - from the appearance of the first symptoms to diagnosis and the post-hospital period. Given the fact that morbidity and survival continue to grow, this lack of monitoring is becoming an increasingly serious problem for improving quality.

The main challenges for effective monitoring are to provide timely, relevant, reliable and reliable data on the entire treatment process, as well as to establish links between three categories (polyclinic-hospital-rehabilitation) to form a holistic picture of the quality of cancer treatment. It is necessary to collect data that allows you to create a general view of all three quality parameters within the

## Conclusion

Thus, data and monitoring represent necessary but insufficient conditions to ensure high quality treatment of patients. Achieving this goal requires management attention, professional engagement and the allocation of resources to the implementation of modern technologies, including artificial intelligence, machine learning and other innovative approaches. In addition, it is important to note that at the moment there are no specific prescriptions at the local level to eliminate the identified shortcomings in the quality of cancer care.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interest.

## References

1. Турмаханбетов Б.М., Керимбаева З.А., Самарова У.С., Токмурзиева Г.Ж. Распространённость злокачественных опухолей верхних дыхательных путей и причины возникновения //Наука и здравоохранение. - 2022. - 6(24). - С. 78-85. [\[Crossref\]](#)
2. Turmakhanbetov B.M., Kerimbaeva Z.A., Samarova U.S., Tokmurzieva G.Zh. Rasprostranennost' zlokachestvennykh opukholey verkhnikh dykhatel'nykh putey i prichiny vozniknoveniya (The prevalence of malignant tumors of the upper respiratory tract and the causes of their occurrence) [in Russian]. Nauka i Zdravookhranenie, 2022; 6(24): 78-85. [\[Crossref\]](#)
3. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. News WHO. 2024. [\[Google Scholar\]](#)
4. Indicators of the oncology service of the Republic of Kazakhstan, 2021 (statistical and analytical materials). «Kazakh institute of oncology and radiology» JSC. Almaty: 2022. [\[Crossref\]](#)
5. Turmakhanbetov B.M., Tokmurzieva G.Zh., Kerimbayeva Z.A., Akhmediyeva K.E. Analysis of morbidity and mortality

are: information on side effects, rehabilitation services, continuity between sectors and professional qualifications in primary care.

entire process or the entire oncological sphere. The need to ensure interaction between medical organizations in the provision of oncological rehabilitation care is confirmed in the scientific work of Fisher M.I. [10].

According to UN, Kazakhstan ranks 24th in the world ranking for the development of electronic systems, including electronic government. Despite the huge volume of registered cancer data, it is still difficult to answer relatively simple questions about quality. For example, it is impossible to accurately determine the waiting time from the moment of referral from a doctor to the start of treatment in the hospital. It is also unacceptable that expensive and lengthy research is required to obtain this information.

At key stages of the treatment process, it is necessary to continuously collect high-quality and significant data, including the patient's point of view. This implies the need for more careful data recording in the primary sector, while in the hospital sector the number of additional registrations may be limited. Current registration practices should be reviewed to ensure emphasis on the main aspects of the process and avoid duplication of work. This will require prioritizing documentation tasks, better integrating different systems, and improving data quality. Consider strengthening reporting with data scientists to capture and ensure information quality.

This hypothesis is consistent with the conclusions of the scientific works of Indonesian researchers Purwono Purwono and co-authors [11], which emphasize that the quality control cycle should be completed not only by recording and storing data in information systems, but also by processing them and then presenting them in a clinically relevant form for use in medical organizations.

**Acknowledgments.** The authors express their gratitude to the patients who participated in the survey.

**Funding.** This study did not receive any specific grants from funding organizations in the public, commercial or non-profit sectors.

**Author contribution.** Conceptualization, research, preparation of the original project, visualization – B.T.; Methodology, data processing, author supervision, project administration – Z.K.; writing-review and editing – R.D.; investigation, writing-review and editing – G.T.

from malignant new growths. *Biomedicine*, 2018. 38(3); 413-422 [[Google Scholar](#)]

6. Bilimoria K.Y., Raval M.V., Bentrem D.J., Wayne J.D. et al. National assessment of melanoma care using formally developed quality indicators. *J Clin Oncology*, 2009; 27(32): 5445-5451. [[Crossref](#)]

7. D'Amico T.A., Bandini L.A., Balch A., Benson A.B. et al. Quality Measurement in Cancer Care: A Review and Endorsement of High-Impact Measures and Concepts. *J Natl Compr Canc Network*, 2020; 18(3): 250-259. [[Google Scholar](#)]

8. Ziukov O.L. [Efficiency of introduction of the program for quality management of medical care of oncological patients]. *Lik Sprava*, 2008; (1-2): 119-123. [[Google Scholar](#)]

9. Андреев Д.А., Завьялов А.А. Особенности проведения контроля качества и безопасности медицинской деятельности в онкологии // *Здравоохранение РФ*. - 2021. - Т. 65. - №5. - С. 492-497. [[Google Scholar](#)]

Andreev D.A., Zav'yalov A.A. Osobennosti provedeniya kontrolya kachestva i bezopasnosti medicinskoj deyatel'nosti v onkologii (Features of quality control and safety of medical activities in oncology) [in Russian]. *Zdravooxranenie RF*, 2021; 6(5): 492-497. [[Google Scholar](#)]

10. Fisher M.I., Morris G.S. Rehabilitation Practices Not Maximized. *Rehabilitation Oncology*, 2024; 42(2): 59-60. [[Crossref](#)]

11. Purwono P., Islahati A.K., Sari Y., Farook D. et al. Challenges and Opportunities: Integration of Data Science in Cancer Research Through A Literature Review Approach, 2023; 1: 128-141. [[Google Scholar](#)]

## Онкологиялық көмектің сапасын жақсартуға бағытталған ұйымдастыру процестерінің мониторингі

[Турмаханбетов Б.М.](#)<sup>1</sup>, [Керімбаева З.А.](#)<sup>2</sup>, [Reeti Debnath](#)<sup>3</sup>, [Токмурзиева Г.Ж.](#)<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Қазақстан медицина университетінің PhD-докторанты, Қоғамдық денсаулық сақтаудың жоғары мектебі, Алматы, Қазақстан. E-mail: bmaratuly@gmail.com

<sup>2</sup> Қоғамдық денсаулық сақтау және менеджмент кафедрасының профессоры, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: zakira.k@mail.ru

<sup>3</sup> Қоғамдық денсаулық сақтау бағдарламаларының ұлттық үйлестірушісі, Маулана Абул Калам Азад технологиялық университеті, Калькутта, Батыс Бенгалия, Үндістан. E-mail: reeti.debnath@nshmc.com

<sup>4</sup> Директордың ғылым жөніндегі орынбасары, Масғұт Айқымбаев атындағы аса қауіпті инфекциялар Ұлттық зерттеу орталығы, Алматы, Қазақстан. E-mail: tokmurziyeva@yandex.ru

### Түйіндеме

Қазақстанда қатерлі ісік ауруының өсуі және қатерлі ісіктің кейбір түрлерінен болатын жоғары өлім-жітім себептерін анықтау және жою үшін онкологиялық көмектің сапасына мониторингі күшейтуді талап етеді.

Зерттеудің мақсаты. Үш негізгі аспектіге (медициналық қызметтердің сапасы, ұйымдастырушылық шаралар және пациенттердің сапаны қабылдауы) назар аударатын, онкологиялық көмектің сапасы мен көлемін бақылау нәтижелерін талдау.

Әдісі. Зерттеулер сипаттамалық болып табылады және стационарлық емдеуден өткендер үшін сауалнамалар жүргізілді. Біз 36 медициналық ұйымның ақаулы істер бойынша есеп беру нысандарын және көлемі мен сапасы бойынша бақылау деректерін зерттедік.

Нәтижелер. Медициналық көмек көрсету кезінде ақаулар 7631 жағдайда анықталды (2,6%), ең көп таралған бұзушылық «емдеу-диагностикалық іс - шаралардың және денсаулық сақтау саласындағы стандарттар мен ережелерден/клиникалық хаттамалардан қызметтер көрсетудің негізсіз ауытқуы» болып табылады-53%. Екінші орында – «бухгалтерлік және есептік құжаттаманы дұрыс ресімдемеу және деректерді ақпараттық жүйеге енгізу» - 8%, ал үшінші орында – «емдеу көлемін негізсіз арттыру» - 12,6%. Емдеудің психоәлеуметтік аспектісі іс жүзінде жоқ, өйткені емделген жағдайлар арасында психологпен және әлеуметтанушымен кеңесу үлесі 1% - дан аспайды. Сауалнама нәтижелері пациенттердің медициналық қызметкерлердің мінез-құлқы мен кәсібилігін, сондай-ақ ұсынылатын емнің сапасын жоғары бағалайтынын көрсетті. Ең аз оң аспектілер: жанама әсерлер туралы ақпарат, оңалту қызметтері, секторлар арасындағы сабақтастық және алғашқы медициналық-санитарлық көмек көрсетудегі кәсіби біліктілік.

Қорытынды. Мониторинг пациенттерге қызмет көрсетудің жоғары сапасын қамтамасыз ету үшін қажетті, бірақ жеткіліксіз шарт болып табылады. Бұл мақсатқа жету басшылықтың назарын, кәсіби қатысуды және жасанды интеллект, машиналық оқыту және басқа да инновациялық тәсілдерді қоса алғанда, заманауи технологияларды енгізу үшін ресурстарды бөлуді талап етеді.

Түйінді сөздер: онкология, медициналық көмекті ұйымдастыру, қоғамдық денсаулық сақтау, медициналық көмектің сапасы, мониторинг.

## Мониторинг организационных процессов, направленных на улучшение качества онкологической помощи

[Турмаханбетов Б.М.](#)<sup>1</sup>, [Керімбаева З.А.](#)<sup>2</sup>, [Reeti Debnath](#)<sup>3</sup>, [Токмурзиева Г.Ж.](#)<sup>4</sup>

<sup>1</sup> PhD-докторант Казахского медицинского университета, Высшая школа общественного здравоохранения, Алматы, Казахстан. E-mail: bmaratuly@gmail.com

<sup>2</sup> Профессор кафедры общественного здравоохранения и менеджмента, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: zakira.k@mail.ru

<sup>3</sup> Национальный координатор программ общественного здравоохранения, Технологический университет Маулааны Абул Калам Азад, Калькутта, Западная Бенгалия, Индия. E-mail: reeti.debnath@nshmc.com

<sup>4</sup> Заместитель генерального директора по науке, Национальный исследовательский центр особо опасных инфекций имени Масгута Айкимбаева, Алматы, Казахстан. E-mail: tokmurziyeva@yandex.ru



## Резюме

*Рост заболеваемости ЗНО и высокая смертность от некоторых видов рака в Казахстане требуют усиления мониторинга качества онкологической помощи для выявления и устранения причин.*

*Цель исследования: проанализировать результаты мониторинга качества и объема онкологической помощи, сосредоточив внимание на трех ключевых аспектах: качестве медицинских услуг, организационных мерах и восприятии качества пациентами.*

*Методы. Исследования носят описательный характер, и для тех, кто проходил стационарное лечение, были проведены анкетирования. Мы изучили формы отчетности по бракованным случаям и контрольные данные по объему и качеству от 36 медицинских организаций.*

*Результаты. При оказании медицинской помощи дефекты были выявлены в 7631 случае (2,6%), наиболее распространенным нарушением является «необоснованное отклонение лечебно-диагностических мероприятий и предоставления услуг от стандартов и правил в области здравоохранения/клинических протоколов» - 53%. На втором месте находится «неправильное оформление бухгалтерской и отчетной документации и ввод данных в информационную систему» - 8%, а на третьем – «необоснованное завышение объема лечения» - 12,6%. Психосоциальный аспект лечения практически отсутствует, поскольку доля консультаций с психологом и социологом среди пролеченных случаев не превышает 1%. Результаты опроса показали, что пациенты высоко оценивают поведение и профессионализм медицинского персонала, а также качество предоставляемого лечения. Наименее позитивными аспектами являются: информация о побочных эффектах, реабилитационные услуги, преемственность между секторами и профессиональная квалификация в первичной медико-санитарной помощи.*

*Выводы. Мониторинг является необходимым, но недостаточным условием для обеспечения высокого качества обслуживания пациентов. Достижение этой цели требует внимания руководства, профессионального участия и выделения ресурсов на внедрение современных технологий, включая искусственный интеллект, машинное обучение и другие инновационные подходы.*

*Ключевые слова: онкология, организация медицинской помощи, общественное здравоохранение, качество медицинской помощи, мониторинг.*

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2024-4-124-74-79>

UDC 616.8; 616.89; 615.832.9; 615.851

IRSTI 76.29.51; 76.29.52

A Brief communication

## The Effectiveness of a Multidisciplinary Approach in the Rehabilitation of Children with Autism Spectrum Disorder: Approaches, outcomes, and prospects for application

[Bagdat Imasheva](#)<sup>1</sup>, [Zholtay Daribayev](#)<sup>2</sup>, [Marat Imashev](#)<sup>3</sup>,  
[Zulfiya Akhmetzhanova](#)<sup>4</sup>, [Elnara Kapassova](#)<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Head of the Organizational and methodological department, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan.  
E-mail: [imasheva.b@amu.kz](mailto:imasheva.b@amu.kz)

<sup>2</sup> Associate Professor of the Neurology Department, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: [zholtay@gmail.com](mailto:zholtay@gmail.com)

<sup>3</sup> Lecturer at the Department of General Surgery, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: [7015165173@mail.ru](mailto:7015165173@mail.ru)

<sup>4</sup> Head of the psychoneurological Department 6 "Kamkor", National Center for Children's Rehabilitation, Astana, Kazakhstan.  
E-mail: [Zhanseitova\\_z68@mail.ru](mailto:Zhanseitova_z68@mail.ru)

<sup>5</sup> Resident Doctor specializing in Genetics, Medical Center hospital of the President's Affairs administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan. E-mail: [megamind2609@gmail.com](mailto:megamind2609@gmail.com)

### Abstract

This article examines current approaches to multidisciplinary rehabilitation for children with autism spectrum disorder, highlighting the potential for these approaches to improve the quality of life for children with autism spectrum disorder and their families.

**Objective:** The objective of this study is to evaluate the effectiveness of a multidisciplinary approach in the rehabilitation of children with autism spectrum disorder, analyze the obtained results, and determine prospects for further application of this approach in practice. Additionally, it aims to develop recommendations for optimizing rehabilitation programs.

**Methods.** The multidisciplinary approach included psychological support, speech therapy sessions, social adaptation, and physical rehabilitation. The study was conducted at the National Center for Children's Rehabilitation, with children admitted according to the scheduled intake. Participants were children aged 1 to 18 years diagnosed with autism spectrum disorder (ASD). A total of 481 individuals were studied over 2022 and 2023.

**Results.** In 2022, 196 children were admitted with a diagnosis of childhood autism, including 151 males and 45 females. Additionally, 49 children were diagnosed with atypical autism, of whom 39 were male and 10 were female. In 2023, 206 children were admitted, including 152 males and 54 females. Of these, 30 children were diagnosed with atypical autism, with 13 males and 17 females. A multidisciplinary, integrative approach to rehabilitation, initiated in well-equipped and staffed centers, helps to improve the accurate diagnosis and treatment of children with autism spectrum disorders and leads to enhanced long-term outcomes.

**Conclusions.** It is necessary to develop recommendations for specialists in the field of rehabilitation and psychology. It is also necessary to implement a multidisciplinary approach in educational and medical institutions.

**Keywords:** autism, autism spectrum disorder, rehabilitation, multidisciplinary approach, multidisciplinary team.

Corresponding author: Bagdat Imasheva, Head of the Organizational and methodological department, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan.

Postal code: Z10K8Y7

Address: Kazakhstan, Astana, St. Beibitshilik 49a

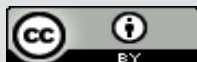
Phone: +7 (7172) 53-94-53

E-mail: [imasheva.b@amu.kz](mailto:imasheva.b@amu.kz)

2024; 4 (124): 74-79

Received: 28-10-2024

Accepted: 02-12-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Introduction

Autism Spectrum Disorders (ASD) represent a significant public health issue, affecting not only children but also their families and society as a whole. These disorders are characterized by a wide range of symptoms, including social and communicative difficulties, restricted interests, and repetitive behaviors. In recent decades, researchers and practitioners have been actively exploring effective rehabilitation methods for children with ASD, and the multidisciplinary approach is receiving increasing attention.

Multidisciplinary teams in the rehabilitation of ASD bring together professionals from various fields, such as psychologists, special educators, kinesiotherapists, play therapists, music therapists, biofeedback specialists, and speech therapists, thereby enhancing the effectiveness of rehabilitation programs. Research indicates that a comprehensive approach, integrating medical, psychological, and educational aspects, leads to significant improvements in the quality of life for children with ASD.

## Materials and methods

**Study Design:** The study was conducted at the National Center for Children's Rehabilitation (NCCR), with children admitted according to the scheduled intake.

**Study Participants:** Children aged 1 to 18 years diagnosed with ASD.

The multidisciplinary approach included:

- psychological support;
- speech therapy sessions;
- social adaptation;
- physical rehabilitation.

**Data Collection:** Informed consent is obtained from patients and their parents for subsequent assessment.

**Assessment Methods:**

- Standardized tests for developmental assessment (e.g., ADOS, CARS).

The ADOS-2 (Autism Diagnostic Observation Schedule) is considered the most reliable and internationally recognized "gold standard" in test-based diagnosis of ASD. The ADOS involves observing the child's behavior during a series of structured activities, tasks, and conversations. It is divided into five modules, each corresponding to a specific age group. The modules vary in complexity, the simplicity of the tasks, the presence or absence of verbal (speech) tasks, and the play situations created by the clinician using a special set of toys. In these play situations, the child is expected to engage in various social interactions. The child's social behaviors (such as facial expressions, vocalizations, words, requests, etc.) are carefully recorded, and their characteristics are quantitatively assessed. The ADOS-2 is a practical, mathematically precise, and internationally accepted diagnostic tool. However, the test results alone cannot be the sole basis for diagnosing ASD. The most reliable diagnostic outcomes are achieved when

## Results

A total of 481 individuals were studied in 2022 and 2023.

In 2022, 196 children with a diagnosis of childhood autism were admitted to the NCCR, including 151 males and 45 females. 49 children were diagnosed with atypical autism, including 39 males and 10 females.

In 2023, 206 individuals were admitted to the NCCR,

including 152 males and 54 females. 30 individuals were diagnosed with atypical autism, including 13 males and 17 females.

Interest in multidisciplinary rehabilitation methods for ASD continues to grow. Data from various studies highlight the importance of these approaches and their potential for developing individualized rehabilitation programs that consider the unique characteristics of each child.

The phenomenon of autism has provided an opportunity to shift perspectives on the issue and challenge the notions of what constitutes pathology and what is considered normal, depending on who addresses the problem. Furthermore, the understanding of the issue itself is influenced by the classification of mental and behavioral disorders adopted in each individual country [1].

**Objective of the study:** To evaluate the effectiveness of the multidisciplinary approach in the rehabilitation of children with ASD, analyze the obtained results, and determine the prospects for further application of this approach in practical activities, as well as develop recommendations for optimizing rehabilitation programs.

the ADOS test is conducted by an experienced pediatric clinician, who evaluates both the test results and the clinical picture as a whole.

The child is in a relaxed atmosphere of play and free interaction, with no specific tasks to "complete" - they simply behave as they naturally would. However, despite the freedom given to the child, all possible behavior patterns are accounted for in the test and assigned corresponding evaluation scores. The specialist adheres strictly to the prescribed guidelines, where not a single word or gesture is considered random.

- Parent questionnaires (e.g., SRS, ABC).

- Qualitative interviews with parents and specialists.

The diversity of clinical forms and manifestations of ASD necessitates a multidisciplinary approach to patients at all stages of rehabilitation. In the rehabilitation process for ASD, various specialists are involved: neurologists, physicians in physical medicine and rehabilitation (PM&R), kinesiotherapists, occupational therapists, speech therapists, psychologists, special education teachers, play therapists, music therapists, dietitians, nurses, social workers, family members, and the patient themselves. For effective interaction among specialists from different fields and related specialties, a common "language" of communication is essential, as well as a unified system for coding impaired functions and life activity limitations. In this regard, the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) serves as the tool that helps specialists describe all of the patient's needs within the categories of the ICF.

The distribution by age is presented in Table 1. The increase in the number of children with ASD is attributed to improvements in diagnostic tools and increased awareness among parents and healthcare professionals.

Table 1 – Distribution of Children by Age

Year	Diagnosis	Age							Total number
		1-3 y.o.	3-5 y.o.	5-7 y.o.	7-9 y.o.	9-12 y.o.	12-15 y.o.	15-18 y.o.	
2022	Childhood Autism	5	51	75	26	23	11	5	196
	Atypical Autism	-	3	17	17	8	3	1	49
2023	Childhood Autism	3	44	77	38	30	10	4	206
	Atypical Autism	-	1	8	12	7	2	0	30

Childhood autism is characterized by a lack of emotional contact with others, stereotypical behavior, speech impairments, limited repetitive actions, fears, sleep and eating disturbances, outbursts of anger, aggression, and self-harm.

Atypical autism is characterized by qualitative

## Discussion

ASD is a heterogeneous, behaviorally defined neurodevelopmental disorder. Over the past two decades, the prevalence of autism spectrum disorders has gradually increased. However, there are no clear diagnostic markers or targeted medications for autism. As a result, neurobehavioral anomalies, neurobiological changes in ASD, and the development of new pharmacological therapies for ASD require interdisciplinary collaboration [2]. In the Republic of Kazakhstan, since 2014, new standards for providing medical rehabilitation services to the population have been implemented. The developed standard establishes requirements for the provision of medical rehabilitation to patients in healthcare organizations, specifically in neurology. This standard enables an objective assessment of patients' health status, the prognosis of impaired functions, and the evaluation of the effectiveness of rehabilitation activities based on international criteria. The ICF provides a framework for describing health indicators and health-related measures in any health condition and is a useful tool for implementing internationally accepted human rights documents [3].

Teamwork is considered a crucial element in patient care within rehabilitation centers. At the NCDR, for over 10 years, rehabilitation activities have been carried out by a multidisciplinary team, starting with the family. The multidisciplinary team (MDT), using the ICF, formulates a rehabilitation diagnosis to describe all components of health and health-related indicators that limit the patient's ability to function. The rehabilitation diagnosis allows for the formulation of goals, tasks, and an individual medical rehabilitation program, as well as pedagogical correction and social adaptation for children with ASD. It also helps assess the program's effectiveness and the contribution of each MDT specialist in addressing the set objectives. The rehabilitation diagnosis is a description of the functional impairments caused by the disease/injury that have led to disturbances in daily activities (basic daily activities, instrumental daily activities, extended daily activities, interaction in the current natural and social environment for performing daily functions, communication, and fulfilling domestic, professional, and social roles) and environmental factors that may facilitate or hinder the execution of these functions by the patient, as assessed using the ICF. The rehabilitation diagnosis formulates only the current problems of the patient that determine their functioning at the time of evaluation.

In the individual medical rehabilitation program, a responsible specialist from the MDT is assigned to each patient and each ICF domain (identified patient problem). The rehabilitation technology and/or interventions aimed

at resolving the identified problem are specified. The ICF is a descriptive tool and is not a scale. International scales and tests are used for assessment according to the ICF. It is unacceptable to use the ICF assessment as a substitute for scales. All MDT members must be proficient in the proper application of the ICF [5].

The rehabilitation diagnosis is formulated during the initial examination by the MDT at any stage of rehabilitation, upon admission of the patient for inpatient medical rehabilitation, during its course, at least once a week, and upon completion of the rehabilitation program at each stage. The rehabilitation diagnosis is made by the MDT specialists and described in ICF categories using codes.

It should be noted that several components of this multi-parameter structure are interrelated, illustrating that these concepts are directly connected to each other. In this regard, the ICF can be seen as a "dynamic system," meaning that interventions or changes in one element of the system are likely to affect other aspects of the lives of children with ASD. It is also important to emphasize that the language of the ICF is neutral, not negative ("body structure and function" rather than "disorder"; "activity" rather than "disability"; "participation" rather than "barrier, obstacle").

It is known that a variety of questionnaires, scales, and observation methods are used for early diagnosis of autism in scientific research. Characteristics of autism, such as underdevelopment of speech and social interaction skills, motor impairments, lack of balance in sensory integration, preference for routine behaviors, and limited interests, pose significant barriers to the inclusion of a child with autism, regardless of intellectual development or academic abilities. In order for children with ASD to overcome these difficulties and be educated in a regular classroom, the use of specific methods and strategies, proven effective in research literature, is necessary. According to a study [4], approximately 2.3% of 8-year-old children and around 2.2% of adults in the United States are affected by ASD. First-line therapy consists of behavioral interventions, while comorbid psychiatric conditions such as anxiety or aggression can be addressed through specific behavioral therapy or medication.

The prevalence of ASD is not influenced by racial, ethnic, or socio-economic differences. The condition is five times more common in boys (1 in 54) than in girls (1 in 252). The average prevalence of ASD in Asia, Europe, and North America is around 1%. In South Korea, where schoolchildren were studied, this figure reached 2.6% (3.7% in boys and 1.5% in girls) [6].

Detailed clinical and functional characteristics of patients with ASD show how analyzing the situation can help individuals, including parents and specialists, identify areas that can and should be addressed in each specific case. This approach allows for the creation of a profile of the patient's strengths, identifying which abilities can be restored (rehabilitation) and/or newly acquired (habilitation), alongside the issues in body structure and functions that are most concerning to the patients. In this way, family members and caregivers of children with ASD begin to appreciate their children's abilities and encourage growing independence, despite the significant psychological and social limitations and barriers. These challenges require families and specialists to explore alternative methods to stimulate their development and improve the quality of life for children with ASD.

As a result of this multidisciplinary approach to the rehabilitation of children with ASD using various methods, the members of the interdisciplinary team achieve positive outcomes:

- children become less sensitive to certain stimuli and respond more confidently to new situations;

- the level of social adaptation increases (children more easily interact with others, participate in play and social activities, better regulate their behavior and emotions, and adapt to new situations, which is essential for developing communication skills, including listening, expressing their thoughts, and understanding others);

- learning improves (children become more attentive, focused, and are better able to assimilate new information).

- children experience lower levels of stress (this approach helps children with ASD regulate their emotional state and reduce anxiety levels).

- children are taught to perceive sounds and rhythm in speech and music, which aids in the development of articulatory hearing (the ability to recognize and

distinguish speech sounds, correct pronunciation, and comprehension).

- the articulatory apparatus develops (speech and articulation motor skills improve; children learn to control the muscles of the face, tongue, and lips, which helps them pronounce sounds and words correctly, and purposeful use of these movements contributes to fluency and clarity in speech).

- visual perception improves, which is essential for developing reading and writing skills.

- tactile and proprioceptive sensitivity is developed, which contributes to the development of communication skills and interaction with the surrounding world, enabling children to better perceive and interpret tactile and kinesthetic signals.

The study of this issue indicates that autism is not curable, and it is necessary to create conditions for children with special needs and their socialization.

Outcomes are assessed using accepted standards and scales (such as the ICF, Disability, and Health, the Functional Independence Measure, the Manual Ability Classification System, the Barthel Index of Activities of Daily Living, and others). An improvement is observed from physical, psychological, and social perspectives in most children. Follow-up is crucial, and children's conditions are monitored through regular telephone conversations between their parents and doctors. Physicians in the children's home regions, as well as during follow-up visits at the rehabilitation center, also provide support to the families.

We believe that a multidisciplinary, integrative approach to rehabilitation, initiated in well-equipped and adequately staffed centers, can improve the diagnosis and treatment of children with autism spectrum disorders, leading to better long-term outcomes.

## Conclusions

It is necessary to develop recommendations for specialists in the field of rehabilitation and psychology. It is also necessary to implement a multidisciplinary approach in educational and medical institutions.

**Conflict of interest.** We declare no conflict of interest.

**Financing.** Not provided.

## References

1. Lord C., Elsabbagh M., Baird G., Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018; 392(10146): 508-520. [[Crossref](#)]
2. Wang L., Wang B., Wu C., Wang J., Sun M. Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3): 1819. [[Crossref](#)]
3. Булекбаева Ш.А., Лепесова М.М., Ризванова А.Р. Использование международных критериев в нейрореабилитации в соответствии со стандартом организации оказания медицинской реабилитации населению Республики Казахстан / Методические рекомендации. – Астана, 2014. – 42 с.  
Bulekbaeva Sh.A., Lepesova M.M., Rizvanova A.R. *Ispol'zovanie mezhdunarodnykh kriteriev v neyroreabilitatsii soglasno standartu organizatsii okazyvaniya meditsinskoy reabilitatsii naseleniyu RK (The use of international criteria in neurorehabilitation in accordance with the standard of the organization of medical rehabilitation of the Republic of Kazakhstan) [In Russian] / metodicheskie rekomendatsii – Astana, 2014: 42 p.*
4. Шошмин А.В., Пономаренко Г.Н. МКФ и реабилитация (под редакцией академика А.Н. Разумова). – Санкт-Петербург, 2018. – 238 с. [[Google Scholar](#)]  
Shoshmin A.V., Ponomarenko G.N. *MKF i reabilitatsii (MKF and rehabilitation) [In Russian]. (pod redaktsiei akademika A.N. Razumova).* – Sankt-Peterburg, 2018: 238 p. [[Google Scholar](#)]
5. Hirota T., King B.H. Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA*. 2023; 329(2): 157-168. [[Crossref](#)]
6. Садуакасова К. З., Енсебаева Л. З. Аутизм. История развития. Ситуация в Казахстане (обзор литературы) // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2018. – №1. – С. 176-179. [[Google Scholar](#)]

Saduakasova K.Z., Ensebaeva L.Z. Autizm. Istoriya razvitiya. Situatsiya v Kazakhstane (obzor literatury) (Autism. History of development. The situation in Kazakhstan (overview literature)) [In Russian]. Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta, 2018; 1: 176-179. [Google Scholar]

## Аутизм спектрі бұзылған балаларды оңалтудағы көпсалалы тәсілдің тиімділігі: Тәсілдер, нәтижелер және қолдану перспективалары

Имашева Б.С.<sup>1</sup>, Дарибаев Ж.Р.<sup>2</sup>, Имашев М.С.<sup>3</sup>, Ахметжанова З.Ж.<sup>4</sup>, Капасова Э.Р.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Ұйымдастыру-әдістемелік бөлімінің меңгерушісі, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан.  
E-mail: imasheva.b@amu.kz

<sup>2</sup> Неврология кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан.  
E-mail: zholtay@gmail.com

<sup>3</sup> Жалпы хирургия кафедрасының оқытушысы, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан.  
E-mail: 7015165173@mail.ru

<sup>4</sup> "Қамқор" №6 психоневрологиялық бөлімшенің меңгерушісі, Ұлттық балалар оңалту орталығы, Астана, Қазақстан.  
E-mail: Zhanseitova\_z68@mail.ru

<sup>5</sup> Генетика мамандығы бойынша резидент-дәрігер, ҚР Президентінің іс басқармасы медициналық орталығының ауруханасы, Астана, Қазақстан. E-mail: megamind2609@gmail.com

### Түйіндеме

Бұл мақалада аутизм спектрі бұзылған балаларды көпсалалы оңалтудың заманауи тәсілдері, аутизм спектрі бұзылған балалар мен олардың отбасыларының өмір сүру сапасын жақсарту үшін осындай тәсілдерді қолдану мүмкіндігі қарастырылған.

Зерттеудің мақсаты: аутизм спектрі бұзылған балаларды оңалтудағы көпсалалы тәсілдің тиімділігін бағалау, алынған нәтижелерді талдау және осы тәсілді практикалық қызметте әрі қарай қолдану перспективаларын анықтау және оңалту бағдарламаларын оңтайландыру үшін ұсынымдар әзірлеу.

Әдістері. Көпсалалы тәсіл мыналарды қамтиды: психологиялық қолдау; логопедиялық сабақтар; әлеуметтік бейімделу; физикалық оңалту. Зерттеу Ұлттық балаларды оңалту орталығында жүргізілді, балалар келу кестесіне сәйкес қабылданды. Зерттеуде АСБ диагнозы қойылған 1 жасан 18 жасқа дейінгі балалар туралы деректер қолданылды. 2022 - 2023 жылдары барлығы 481 адам зерттелді.

Нәтижелері. 2022 жылы балалар аутизмді диагнозы қойылған 196 бала түсті, оның ішінде 151 ұл бала және 45 қыз бала. Атипті аутизм диагнозы қойылғандардың жалпы саны 49 бала, оның 39-ы ұл бала, ал 10-ы қыз бала болды. Жалпы 2023 жылы 206 адам қабылданды, оның ішінде 152 ұл бала, 54 қыз бала. Атипті аутизм диагнозымен - 30 адам, оның ішінде ұл бала -13, қыз бала - 17. Жақсы жабдықталған және қызметкерлермен қамтамасыз етілген орталықтарда басталған көпбейінді, интегративті оңалту тәсілі аутизм спектрі бұзылған балаларға дұрыс диагноз қою мен емдеуді жақсартуға көмектеседі және жақсартылған ұзақ мерзімді нәтижелерді қамтамасыз етеді.

Қорытынды. Оңалту және психология саласындағы мамандарға арнап ұсынымдар әзірлеу, сондай-ақ, білім беру және медициналық мекемелерге мультидисциплинарлық тәсілді енгізу қажет.

Түйін сөздер: аутизм, аутизм спектрінің бұзылуы, оңалту, көпсалалы тәсіл, көпсалалы топ.

## Эффективность мультидисциплинарного подхода в реабилитации детей с расстройством аутистического спектра: Подходы, результаты и перспективы применения

Имашева Б.С.<sup>1</sup>, Дарибаев Ж.Р.<sup>2</sup>, Имашев М.С.<sup>3</sup>, Ахметжанова З.Ж.<sup>4</sup>, Капасова Э.Р.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Руководитель организационно-методического отдела, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан.  
E-mail: imasheva.b@amu.kz

<sup>2</sup> Доцент кафедры неврологии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: zholtay@gmail.com

<sup>3</sup> Преподаватель кафедры общей хирургии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: 7015165173@mail.ru

<sup>4</sup> Заведующая психоневрологического отделения №6 "Қамқор", Национальный центр детской реабилитации, Астана, Казахстан. E-mail: Zhanseitova\_z68@mail.ru

<sup>5</sup> Врач-резидент по генетике, Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Астана, Казахстан. E-mail: megamind2609@gmail.com

### Резюме

В данной статье рассмотрены современные подходы к мультидисциплинарной реабилитации детей с расстройством аутистического спектра, возможность перспектив применения таких подходов для улучшения качества жизни детей с расстройством аутистического спектра и их семей.

Цель исследования: оценка эффективности мультидисциплинарного подхода в реабилитации детей с расстройством аутистического спектра, анализ полученных результатов и определение перспектив дальнейшего применения данного подхода в практической деятельности и разработке рекомендаций для оптимизации реабилитационных программ.

Методы. Мультидисциплинарный подход включал: психологическую поддержку; логопедические занятия; социальную адаптацию; физическую реабилитацию. Исследование проводилось в Национальном центре детской реабилитации, дети поступали согласно графика заезда. Дети в возрасте от 1 года до 18 лет с расстройством аутистического спектра. Всего за 2022, 2023 годы было исследовано – 481 человек.

*Результаты. В 2022 году поступило 196 детей с диагнозом детский аутизм из них 151 детей мужского пола, и 45 детей женского пола. С диагнозом "Атипичный аутизм" - 49 человек, из них 39 - мужского пола, 10 – женского пола. В 2023 году поступило 206 человек, из них 152 - мужского пола, 54 –женского. С диагнозом "Атипичный аутизм" - 30 человек, из них мужского пола 13 человек, женского 17. Многопрофильный, интегративный подход к реабилитации, начатый в хорошо оборудованных и укомплектованных персоналом центрах, помогает улучшить надлежащую диагностику и лечение детей с расстройствами аутистического спектра и обеспечивает улучшенные долгосрочные результаты.*

*Выводы. Необходимо разработать рекомендаций для специалистов в области реабилитации и психологии. Также необходимо внедрить мультидисциплинарный подход в образовательные и медицинские учреждения.*

*Ключевые слова: аутизм, расстройство аутистического спектра, реабилитация, мультидисциплинарный подход, мультидисциплинарная группа.*

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2024-4-124-80-86>

ӘЖ 616.379-008.64

ҒТАХР 76.03.55

Шолу мақала

## Метаболикалық синдром кезінде генетикалық предикторлар және ферритиннің деңгейі арасындағы байланыс

Қалдархан Д.К.<sup>1</sup>, Нускабаева Г.О.<sup>2</sup>, Садыкова К.Ж.<sup>3</sup>, Бабаева А.С.<sup>4</sup>, Шойбек А.М.<sup>5</sup>, Ошибаева А.Е.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Медицина факультетінің PhD-докторанты, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ түрік университеті, Түркістан, Қазақстан. E-mail: dr.dkaldarkhan@gmail.com

<sup>2</sup> Медицина факультетінің деканы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ түрік университеті, Түркістан, Қазақстан. E-mail: nuskabaeva.gulnaz@ayu.edu.kz

<sup>3</sup> Арнайы клиникалық пәндер кафедрасының меңгерушісі, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ түрік университеті, Түркістан, Қазақстан. E-mail: karlygash.sadykova@ayu.edu.kz

<sup>4</sup> Арнайы клиникалық пәндер кафедрасының доцентінің міндетін ақарушы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ түрік университеті, Түркістан, Қазақстан. E-mail: altinay.babayeva@ayu.edu.kz

<sup>5</sup> Қоғамдық денсаулық сақтау және ғылыми зерттеулер кафедрасының магистр-оқытушысы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан. E-mail: azamat.shoibek@ayu.edu.kz

<sup>6</sup> Ғылым және стратегиялық даму вице-ректоры, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан. E-mail: info@ayu.edu.kz

### Түйіндеме

Метаболикалық синдром – іш айналымының үлкен өлшемімен, инсулинге төзімділікпен, гипертониямен және гиперлипидемиямен сипатталатын патологиялық жағдай ретінде анықталады. Әлем бойынша жұқпалы ауруларды сәтті бағындыру жүзеге асқанымен, бұл жаңа жұқпалы емес ауру қазіргі әлем тұрғындарының денсаулығына үлкен қауіп төндірді.

Гиперферритинемияның метаболикалық синдром компоненттерімен байланысы және гендік предикторлары бойынша соңғы 5 жылдық зерттеулердің көрсеткіштері оң мәнді нәтиже көрсетті және жиі кездесетін генетикалық детерминанттары арасында нақты байланысқа баға берілгені анықталды. Гиперферритинемияның метаболикалық синдром патогенезінде инсулин резистенттіліктің дамуында, бауыр стеатозы/фиброзы және жүрек қан тамыр жүйесі ауруларының пайда болуының патогенезінде қосылатын негізгі каскадтардың бірі ретінде сипатталған. Гиперферритинемияның дамуында негізгі бес геннің рөлі: HFE (гемохроматоз), HJV (гемоджувеллин), HAMP (гепцидинді антимикробты пептид), TFR2 (трансферринді рецептор 2) и FP (ферропортин) нақты зерттеулермен дәлелденген.

Гиперферритинемия және метаболикалық синдром компоненттері арасындағы байланысын және гендік предикторларын анықтау қазіргі таңда өзекті дәрігерлердің әр науқасқа жекеденген ем жүргізуіне өз үлесін қосады.

Түйін сөздер: метаболикалық синдром, гиперферритинемия, гендік предиктор, инсулин резистенттілік, ген полиморфизмі.

Corresponding author: Dana Kaldarkhan, PhD-doctoral student of the Medical Faculty of the International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yasawi, Turkestan, Kazakhstan.

Postal code: X41A4E4

Address: Kazakhstan, Turkestan, Bekzat Sattarkhanov Street, 29

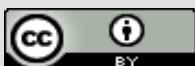
Phone: +77716460932

E-mail: dr.dkaldarkhan@gmail.com

2024; 4 (124): 80-86

Received: 27-09-2024

Accepted: 18-11-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



## Кіріспе

Метаболикалық синдром (МС) – инсулинге төзімділік, атерогенді дислипидемия (жоғарғы тығыздықты липопротеидтердің төмендеуі, тығыздығы төмен липопротеидтердің жоғарылауы, 3 глицеридтердің жоғарылауы), орталық семіздік және гипертония симптомдарын қамтитын аса күрделі синдром [1]. Бұл көп факторлы инфекциялық емес ауру аурушандылығы және өлім-жітім көрсеткіштері бойынша әлемнің қоғамдық денсаулық сақтау жүйесі үшін айтарлықтай ауыртпалық салуда [2].

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметі бойынша, дислипидемияның өлім-жітімге, аурушандылыққа және терапия шығындарына әсері және липидті профильдегі ауытқулар коронарлық артерия ауруының жаһандық ауыртпалығының 50%-дан астамымен айтарлықтай байланысты. Екінші жағынан, екінші типті қант диабеті таралуы және оның асқинулары, соның ішінде нефропатия, нейропатия, ретинопатия, гипертония, дислипидемия, зат алмасумен байланысты стеатогепатит, жүрек-қан тамырлары аурулары және жүйелі қабыну бүкіл әлемде өршиді [3]. МС, орташа дәрежедегі семіздік, қант диабеті, гипертония және дислипидемия сияқты бірнеше факторларды қамтитын жағдай, сонымен қатар жүрек-қан тамырлары ауруларының немесе инсульттің даму қаупі және өлім қаупін арттырады [4].

МС диагностикалық критерийлері бүкіл әлемде толық стандартталмағанымен, әртүрлі халықаралық ұйымдар МС бағалау және диагностикалау үшін келесі бес көрсеткішті пайдаланады: орташа деңгейдегі семіздік (бел шеңбері және дене салмағының индексі және бел/жамбас қатынасы арқылы ұсынылған), аш қарынға тапсырылған глюкоза деңгейі, үшглицерид деңгейі, жоғары тығыздықты липопротеид деңгейі және қан қысымы МС-ның негізгі компоненттерін құрайды [5].

Қазақстан халқының тұрғындары арасында да МС-ның таралуы артуда. Қазақстан Республикасының Ұлттық өкілдік зерттеулерінің нәтижелері бойынша МС компоненттерінің ересектер арасында таралуы 53,1% құрады. 2012 жылы Қазақ тамақтану академиясының зерттеу нәтижелері бойынша артық дене салмағының орташа таралуы әйелдерде 30,6% және ерлерде 36,8% құрады; семіздіктің орташа таралуы әйелдерде 27,6%, ерлерде 15,9% құрады. Бұл Қазақстан халқының жартысынан астамы артық МС компоненттерінен - дене салмағынан және семіздіктен зардап шегетінін білдіреді. 2019 жылғы мәліметтерге сүйенсек, Түркістан облысында МС таралуы 28,5% құрады. Ер адамдарға қарағанда әйел адамдар арасында таралуы екі есе жоғары екені анықталды ( $p < 0,0001$ ) [6].

Қарағанды облысы тұрғындарында МС таралуы келесідей: ер адамдар - 30-39 жас аралығында - 3,2% жағдайды, 40-49 жас аралығында - 12,2%, 50-ден 59 жасқа дейін - 14,6%, 60-69 жасқа дейін - 22,6%; әйелдер: 30-дан 39 жасқа дейін - 5% аз, 40-тан 49 жасқа дейін - 17%, 50-ден 59-ға дейін - 30,8%, 60-69 жас аралығында - 36,7% кездесу жиілігі нәтижесін көрсетті. Жалпы Қарағанды облысы тұрғындарында МС таралуы 22% нәтижені көрсетті [7].

Алматы қаласы тұрғындарында 35-70 жас аралығындағы тұрғындарында орташа есеппен МС-ның таралуы 32,8% - 40,3% құрады [8]. Осы аталған статистикалық көрсеткіштер МС аса қауіптілігіне және ағымдағы уақыт пандемиясына айналғанына нақты дәлел.

МС адам ағзасындағы ақуыздың, майдың, көмірсулардың алмасуының метаболикалық бұзылуының патологиялық жағдайы [9]. Бұл күрделі метаболикалық бұзылулар тобынан тұратын синдром, негізгі патологиялық генезі инсулинге төзімділікке және созылмалы төмен дәрежелі қабынуға алып келеді. Соңғы зерттеулер бойынша осы жағдайға алып келетін негізгі қауіп факторлары эндогенді - гендердің полиморфизмы және экзогенді - төмен физикалық белсенділік болып табылады [5]. Аталған этиологиялық факторлар висцеральды семіздікке алып келеді. Висцеральды семіздік өз кезегінде МС-ның патогенезінде негізгі орын алатын инсулинге төзімділік және жүйелі қабыну каскадтарын іске қосады [10].

Инсулинге төзімділік инсулиннің қалыпты физиологиялық мөлшерінде глюкозаның тіндермен дұрыс сіңірілмеуі, гиперинсулинемияны шақырады. Бұл МС-мен және жүрек-қан тамырлары ауруларымен (ЖҚА) байланысты 2 типті қант диабетінің негізгі факторы [11]. инсулинге төзімділік инсулин рецепторларының ақаулары және глюкозаның сіңуін және инсулин сигналын бұзатын бос май қышқылдарының жоғарылауы сияқты факторлардан туындауы мүмкін. Бұл атеросклероздың дамуына ықпал ететін атерогендік дислипидемияға әкеледі [12]. Май қышқылдары, сонымен қатар, тіндерге глюкозаның сіңуін нашарлатады, инсулиннің артық өндірілуіне ықпал етеді, гиперинсулинемия нәтижесінде инсулин секрециясын тежеледі. Сонымен қатар, инсулинге төзімділік тотығу стрессімен және қабынумен байланысты [1].

Жүйелі қабыну каскадының қосылуы келесідей жүзеге асады. Майлы тін қабынуға жүйелі қабынуды шақыратын факторларды бөліп, МС-ды дамыта алады. Себебі, майлы тін ол инсулинге төзімділік, гипертония және жүрек-қан тамырлары ауруларымен байланысты ІІ-6 және TNF- $\alpha$  сияқты қабыну факторларын секрециялайды. Бұл цитокиндер инсулин сигналын бұзады және айналымдағы бос май қышқылдарын күшейте алады [6].

Инсулинге төзімділік тіндердің инсулин әсеріне сезімталдығының төмендеуімен сипатталады, бұл инсулин секрециясының компенсаторлық жоғарылауына әкеледі [13]. Бірнеше зерттеулер көрсеткендей, темір мен ферритин деңгейінің орташа жоғарылауы МС-ның таралуының жоғарылауымен байланысты және инсулинге төзімділіктің белгісі болып табылады [14]. Темірдің эндогендік қорларының жоғарылауы глюкозаға төзбеушіліктің, 2 типті қант диабетінің және инсулинге төзімділік синдромының дамуымен байланысты. Темірдің шамадан тыс жүктелуі ұйқы безінің бета-жасушаларының тотыға зақымдалуына әкеледі және ферритиннің жоғары қалыпты концентрациясымен ұсынылған темір қорының тіпті орташа жоғарылауы қант диабетімен байланысты екендігі туралы дәлелдер артып келеді [15].

**Зерттеудің мақсаты:** МС кезінде генетикалық предикторлар және ферритин деңгейі арасындағы байланысына әдеби шолу жасау.

## Әдебиет көздерін іздеу стратегиясы

Әдебиеттерді шолу барысында PubMed, Medline, Google Scholar, Embase, Web of Science ғылыми дерекқорларынан 2019 жылдан 2024 жылға дейін жарияланған мақалалар талданды. Іздеу үшін "Метаболикалық синдром", "Гендік полиморфизм", "Ферритин", "Гендік предиктор" түйін сөздері қолданылды.

Әдеби шолу үшін келесі критерийлерге сәйкес

## МС клиникалық параметрлері және ферритин деңгейі арасындағы байланыс

Сарысулық ферритин (СФ) және МС арасындағы байланыстың механизмі көп факторлы болуы мүмкін. МС - бұл гипертония, қандағы глюкозаның жоғарылауы, орталық семіздік және дислипидемия сияқты қауіп факторларының күрделі жинақталуы [16]. СФ және МС арасындағы байланыс СФ-нің МС қауіп факторларына әсерімен байланысты. СФ адамдардағы темірдің сақталу деңгейін бағалау үшін биомаркер ретінде кеңінен қолданылады. Көптеген зерттеулер СФ жүрек-қан тамырлары аурулары [17], 2 типті қант диабеті [18] және созылмалы бүйрек аурулары [19] сияқты әртүрлі метаболикалық аурулардың пайда болуы мен дамуына қатысатынын көрсетті.

Сонымен қатар, ферритин реактивті оттегі түрлерін өндіруге белсенді қатыса алады [20]. Бұл MetS компоненттеріне әсер етеді. СФ жоғарылауы жоғары цитотоксикалық гидроксил топтарына айналатын бос радикалдардың шамадан тыс генерациясына әкеледі, бұл тіндердің зақымдалуына, липидтердің асқын тотығуына және сайып келгенде, липидтердің қалыптан тыс метаболизміне әкеледі, бұл семіздік пен гипертриглицеридемияға әкеледі [21]. Ферритиннің қандағы глюкоза деңгейіне әсер ету механизмі инсулинге төзімділікті түсіндіруі мүмкін. Оттегінің шамадан тыс реактивті түрлері инсулиннің бұлшықет пен бауырға жеткізілу деңгейіне әсер ететін фенилаланин қалдықтарын гидроксилдеу арқылы инсулин рецепторларының сезімталдығын төмендетуі мүмкін [22]. Сонымен қатар, ферритиннің жоғарылауы бактериялардың активтенуіне және астерлерден  $\beta$ -жасушаларды зақымдауы мүмкін липополисахаридтер мен липотейхой қышқылы сияқты қабыну заттарының өндірілуіне әкелуі мүмкін. Инсулинге төзімділік гипертониямен де байланысты [23].

## МС кезінде ферритиннің генетикалық предикторлары

Ферритиннің шамадан тыс организмде жиналуы тұқым қуалайтын, жүре пайда болған немесе аралас факторлардан туындайтын патологиялық жағдай [28].

Темірдің жиналуының клиникалық көріністері аритмия, ЖҚЖ аурулары, гиперпигментация, гипотиреоз, диабет, гепатомегалия және т.б. нозологиялардың симптомдарымен байланысты [29]. Гиперферритинемияның бес негізгі генде генетикалық детерминанттары анықталған - HFE (гемохроматоз), HJV (гемоджувелин), HAMP (гепцидинді антимикробты пептид), TfR2 (трансферринді рецептор 2) и FP (ферропортин) - гиперферритинемияға жауап береді [30]. Аталған мутациялар аутосомды - рецессивті беріледі. Әр мутацияның өзіне тән клиникалық белгілері бар және мутацияны ерте сатыда анықтау көптеген асқынуларды алдын алуда маңызды роль атқарады. Генетикалық детерминанттарды анықтау темірдің жиналуының ауырлығын, мүшелердің зақымдануын, емдеуге реакцияны

келетін мақалалар қарастырылды:

1. Толық мәтінді мақалалар;
2. МС және ферритин арасындағы байланысын зерттеген мақалалар;
3. МС кезінде ферритиннің генетикалық детерминанттарын анықтап баға берген зерттеулер.

СФ-нің жоғарылауы және МС арасындағы байланыс көп ғылыми топтармен зерттелген. J.T Salonen және басқалардың зерттеуінде СФ деңгейінің жоғарылауы липидтердің дисрегуляциясына әкелетінін және ер адамдарда миокард инфарктысының (МИ) екі есе жиі кездесетінін анықтаған [24]. J. Li және басқалардың (2017) соңғы зерттеуінде СФ деңгейінің жоғарылауы және дислипидемияның дамуының арасындағы байланыс ер және әйел адамдарда жас, ДСИ, өмір сүру салты факторларымен байланысты емес екенін көрсетті [25].

Соңғы зерттеулердің нәтижелеріне сүйене отырып жаслаған жүйелі шолуларда СФ және МС арасындағы мөлшер-жауап арақатынасында сызықты байланыс анықталған. Анықталған байланыс жыныс бойынша ажыратылды. Себебі, әйелдерде постменапауза кезеңінде СФ деңгейінің төмендеуі байқалған. Мөлшер - жауап арақатынасы СФ деңгейінің әр 50 мкг/л жоғарылауы МС даму қауіпін ерлерде 14%-ға, әйелдерде 14%-ға жоғарылататынын анықталды. Себебі, СФ МС компоненттеріне тікелей әсер етеді [26].

СФ деңгейінің қалыптыдан 1,5 есе жоғарылауы бауырда фиброздың 1,66 есе өршуіне алып келген [18]. Жақында пәнаралық сарапшылар тобы "Метаболикалық гиперферритинемия" (МГФ) анықтамасын енгізу арқылы гиперферритинемия мен МС-мен сипатталатын жағдайға нақты инвазивті емес диагностикалық критерийлер ұсынды және МГФ ауырлық дәрежесінің бағасын алдын ала белгіледі. МГФ МС компоненттерімен көптеген зерттеулерде анықталған нақты байланысының негізгі себебі беймәлім [27].

және симптомдардың пайда болу жасын болжауға көмектеседі [30].

A. Castiella және тағы басқалардың зерттеуінде HFE генінің H63D полиморфизмі ферритиннің сарысулық деңгейіне тікелей әсері анықталған [31]. Гиперферритинемиясы және H63D полиморфизмі бар науқастар жалпы популяциямен салыстырғанда саны екі есе жиі кездескенін көрсеткен. Зерттеулер нәтижелері бойынша HFE генінің H63D полиморфизмі метаболикалық гиперферритинемияның предикторы ретінде қарастыруға болатынын анықталды. Метаболикалық гиперферритинемиясы бар науқастардың 89%-да МС этиологиялық факторлары семіздік және артық салмақ кездескен. МС және гиперферритинемиясы бар науқастардың 56 пайызы H63D/H63D генотипімен индуцирленгені анықталды [32].

Метаболикалық гиперферритинемияның жоғары дәрежелі деңгейіне және бауырдағы

фиброзданудың аса қатерлі өзгерістеріне церулоплазмин (ЦП) генінің мутациясының әсері анықталған [33]. Бірақ соңғы зерттеулер де ЦП генінің жаңа полиморфизмі C.2689delC және белгілі C.606dupA аллельдері ацерулоплазминемияға алып келетіні анықталды. Ацерулоплазминемияның негізгі симптомдары анемия, гиперферритинемия және диабет, неврологиялық бұзылыстарды қамтиды [34].

Соңғы EASL (European Association for the Study of the Liver) диагностика және емдеу нұсқауларында гиперферритинемиясы бар науқастардың барлығы және келесі полиморфизм p.C282Y (гомозиготалы емес) анықталған жағдайда MPT түсіруге жолдама берілетіні нақтыланған. HFE генінің вариациясынан туындаған HH1 (бірінші типті гемохроматоз) Еуропа елдерінде ең жиі гиперферритинемияға алып келетін гендік мутация. Гиперферритинемияның клиникалық көріністері және тіннің зақымдалу денгейі темірдің организмде жиналу жылдамдығымен және мөлшерімен тығыз байланысты, сонымен организмнің тотығулық процесстерге қарсы тұру қабілетімен де тығыз байланысты [35]. Ювенильді гемохроматоз кезінде диабет және кардиомиопатияның жиі таралуы ұйқыбезінің β-клеткаларының ерте жаста темірдің уыттылығына аса сезімталдығын көрсетеді. Темірдің баяу жылдамдықта жиналуы және кеш әсерлі фенотиптер бауырдың фиброз немесе [15], [36] циррозға және ГЦК алып келуі мүмкін, яғни классикалық асқынуларға әкеліп соқтырады [11], [15]. Бірінші типті гемохроматоз соңғы он жылдықта біршама өзгеріске ұшырады. Таралуы төмендеуімен және асқыну жағдайларының азаюымен сипатталады. Осы нәтижелер диагностиканың және гемохроматоз емінің дұрыс жүргізілуімен тікелей байланысты [37].

L. Valenti және т.б зерттеуінде PNPLA3 (patatin like phospholipase domain containing 3) гені I148M аллелінің мутациясы бауырда стеатоз, фиброз, цирроз дамуындағы негізгі факторы ретінде көрсетілген және полиморфизмнің ДСИ, гиперферритинемиямен бірлесе әсер ететіні анықталған. Генетикалық предиктор ретінде скрининг жасау арқылы бауырлық асқынуларды алдын алуда маңыздылығы жоғары генетикалық маркер ретінде қарастыруға болады

## Қорытынды

МС компоненттері және гиперферритинемия арасында байланыс көптеген зерттеулермен дәлелденген. Гиперферритинемияға әсер ететін генетикалық предикторларды анықтау қазіргі таңда өзекті жекеленген емдеу стратегиясын жүргізуге үлесін қосады. Нақты генетикалық полиморфизмдерді анықтау арқылы медицина мамандары емдеу жоспарларын тәуекел тобындағы адамдар үшін ерте анықтау мен жекелендірілген емдеу стратегияларын жақсарту үшін бейімдей алады. Бұл сайып келгенде тұрғындар арасында хабардарлықты арттыруға және ауыр асқынулардың алдын алуға жол береді. Гиперферритинемияны кешенді зерттеуі жағдайдың генетикалық және клиникалық аспектілерін қамтып қана қоймайды, сонымен қатар оның диагностикасы мен емделуіне байланысты көп қырлы мәселелерді шешудің жол картасын ұсынады.

## Әдебиет

1. Sachinidis A., Dumas M., Imprialos K., Stavropoulos K. et al. Dysmetabolic iron overload in metabolic syndrome. *Current pharmaceutical design*, 2020; 26(10): 1019-1024. [[Crossref](#)]
2. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*, 2018; 20(2): 1-8.

[36]. F. Sticckel және т.б зерттеуінде PCSK7 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 7) генінің rs236918 полиморфизмі гиперферритинемиясы бар науқастарда бауыр циррозының дамуымен нақты байланыс көрсетілген [37].

J. Kim және тағы басқалардың зерттеуінде гиперферритинемия мен генетикалық факторлардың арасындағы байланыстың әсерінен екінші типті қант диабетінің даму қатерін анықтаған [38]. Зерттеушілер арасындағы байланысты анықтау мақсатында 3405 науқасқа толық геномды анализ жасалды. Нәтижесінде 18 бірнуклеотидті полиморфизмнің (SNP) ішінен келесі 4 полиморфизм гиперферритинемияның және қант диабетінің дамуымен тікелей байланыс көрсеткен: LINC00312 (long intergenic non-protein coding) гені rs355140, PDGFA (platelet-derived growth factors) гені rs4075576, PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type D) гені rs1332202 және LINC00900 (long intergenic non-protein coding) rs713157. Көрсетілген нәтижелер ферритиннің жоғарылауы және жоғарыдағы әдіс бойынша генотиптеу қант диабетінің даму қаупін болжауға көмектеседі және қант диабетінің патогенезінде генетикалық және экологиялық факторлардың маңыздылығы жоғары екеніне жоғарыда көрсетілген нәтижелер нақты дәлел. Гиперферритинемияның деңгейіне генетикалық предикторлармен қатар этникалық шығу тегінің де айырмашылығы маңызды фактор болуы мүмкін [39]. Мысалы, Азия халқы соның ішінде Шығыс Азия елдерінің халқында Еуропа, Афроамерикалық және Оңтүстік Азия халқына қарағанда жоғары деңгейлі гиперферритинемия байқалған.

Аталған айырмашылық ер және әйелдер арасында бірдей арақатынаста. Сонымен қатар этникалық жұптық айырмашылықтар да байқалды. Мысалы, Азия халқының ферритин көрсеткіштері Еуропа және афроамерикалықтармен салыстырғанда жоғары болса, Еуропа ерлерінде ферритин афроамерикалықтарға қарағанда жоғары деңгей көрсетті. Жоғарыдағы тұжырымдар темір және ферритиннің денгейін анықтауда генетикалық фактор әсер ететін этникалық таралудағы айырмашылықты маңызды фактор ретінде қарастыруға болады.

**Қаржыландыру.** Бұл зерттеу Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитетімен қаржыландырылды (Грант №br24992814).

**Мүдделер қақтығысы.** Авторлар мүдделер қақтығысы жоқ екенін мәлімдемейді.

**Зерттеудің ашықтығы.** Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

**Авторлардың қосқан үлесі.** Концептуализация - Қ.Д.Қ. және Ш.А.М., әдістеме - С.К.Ж.; тексеру - Н.Г.О.; ресми талдау-Б.А.С.; жазу (түпнұсқа жоба) - С. К.Ж.; жазу (шолу және редакциялау) - О.А.Е.

Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасымен келісіп, авторлық құқықты беру формасына қол қойды.

[Crossref]

3. Богданова О.Г., Мылъникова И.В. Метаболический синдром: ситуация в мире, клинико-диагностические критерии и факторы риска //Гигиена и санитария. - 2020. - Т. 99. - №10. - С. 1165-1169. [Google Scholar]

Bogdanova O.G., Myl'nikova I.V. *Metabolicheskij sindrom: situaciya v mire, kliniko-diagnosticheskie kriterii i faktory riska (Metabolic syndrome: global situation, clinical and diagnostic criteria and risk factors) [in Russian].* Gigena i sanitariya, 2020; 99(10): 1165-1169. [Google Scholar]

4. Al Akl N.S., Khalifa O., Errafii K., Arredouani A. Association of dyslipidemia, diabetes and metabolic syndrome with serum ferritin levels: a middle eastern population-based cross-sectional study. *Scientific Reports*, 2021; 11(1): 24080. [Crossref]

5. Nguyen H.D., Ardeshir A., Fonseca V.A., Kim W.K. Cluster of differentiation molecules in the metabolic syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 2024; 119819. [Crossref]

6. Альмуханова А.Б., Раисова А.Е., Зайнутдинова Н.Р., Зинбай Ф.А. Распространенность метаболического синдрома у детей и подростков //Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2021. - №1. - с. 78-80. [Google Scholar]

Al'muxanova A.B., Raisova A.E., Zajnutdinova N.R., Zinbaj F.A. *Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma u detej i podrostkov (Prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents) [in Russian].* Vestnik Kazaxskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta, 2021; 1: 78-80. [Google Scholar]

7. Tursynbekova A.E., Karibaev K.R., Tokmurzieva G.Zh., Kulzhanov M.K. Prevalence of metabolic syndrome and its main components in the civil servants of Almaty. *Journal Medicine*, 2018; 192(6): 9-15. [Crossref]

8. Kahn C.R., Wang G., Lee K.Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 2019; 129(10): 3990-4000. [Crossref]

9. Varra F.N., Varras M., Varra V.K., Theodosios-Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation mediating treatment options. *Molecular Medicine Reports*, 2024; 29(6): 95. [Crossref]

10. De Gobbi M., Roetto A., Piperno A., Mariani R. et al. Natural history of juvenile haemochromatosis. *British journal of haematology*, 2002; 117(4): 973-979. [Crossref]

11. Hsu C.N., Hou C.Y., Hsu W.H., Tain Y.L. Early-life origins of metabolic syndrome: mechanisms and preventive aspects. *International journal of molecular sciences*, 2021; 22(21): 11872. [Google Scholar]

12. Litwin M., Kulaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatric Nephrology*, 2021; 36(4): 825-837. [Crossref]

13. Gesteiro E., Megía A., Guadalupe-Grau A., Fernandez-Veledo S. et al. Early identification of metabolic syndrome risk: A review of reviews and proposal for defining pre-metabolic syndrome status. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2021; 31(9): 2557-2574. [Crossref]

14. Piperno A., Pelucchi S., Mariani R. Inherited iron overload disorders. *Translational gastroenterology and hepatology*, 2020; 5. [Crossref]

15. Shi Y., Zou Y., Shen Z., Xiong Y. et al. Trace elements, PPARs, and metabolic syndrome. *International journal of molecular sciences*, 2020; 21(7): 2612. [Crossref]

16. Klip I.T., Voors A.A., Swinkels D.W., Bakker S.J. et al. Serum ferritin and risk for new-onset heart failure and cardiovascular events in the community. *European Journal of Heart Failure*, 2017; 19(3): 348-356. [Crossref]

17. Chen L., Li Y., Zhang F., Zhang S. et al. Elevated serum ferritin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in a Chinese population: A prospective cohort study. *Diabetes research and clinical practice*, 2018; 139: 155-162. [Crossref]

18. Balla J., Balla G., Zarjou A. Ferritin in kidney and vascular related diseases: novel roles for an old player. *Pharmaceuticals*, 2019; 12(2): 96. [Crossref]

19. Hayakawa M., Hattori K., Sugiyama S., Ozawa T. Age-associated oxygen damage and mutations in mitochondrial DNA in human hearts. *Biochemical and biophysical research communications*, 1992; 189(2): 979-985. [Crossref]

20. Barciszewski J., Barciszewska M.Z., Siboska G., Rattan S.I. et al. Some unusual nucleic acid bases are products of hydroxyl radical oxidation of DNA and RNA. *Molecular Biology Reports*, 1999; 26: 231-238. [Crossref]

21. Hudish L.I., Reusch J.E., Sussel L.  $\beta$  Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 2019; 129(10): 4001-4008. [Crossref]

22. Zhang W.C.B., Yang X.I.N.G., Bing S.H.A.O. Serum ferritin and the risk of metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis of cross-sectional studies. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2021; 34(8): 623-631. [Crossref]

23. Salonen J.T., Nyssönen K., Korpela H., Tuomilehto J. et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation*, 1992; 86(3): 803-811. [Crossref]

24. Li J., Bao W., Zhang T., Zhou Y. et al. Independent relationship between serum ferritin levels and dyslipidemia in Chinese adults: a population study. *PLoS One*, 2017; 12(12): e0190310. [Crossref]

25. Klip I.T., Voors A.A., Swinkels D.W., Bakker S.J. et al. Serum ferritin and risk for new-onset heart failure and cardiovascular events in the community. *European Journal of Heart Failure*, 2017; 19(3): 348-356. [Crossref]

26. Valenti L., Corradini E., Adams L.A., Aigner E. et al. Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinaemia. *Nature Reviews Endocrinology*, 2023; 19(5): 299-310. [Crossref]

27. Corradini E., Buzzetti E., Pietrangelo A. Genetic iron overload disorders. *Molecular aspects of medicine*, 2020; 75: 100896. [Crossref]

28. Kalluru P.K.R., Mamilla M., Valisekka S.S., Mandyam S. et al. Aminotransferases in relation to the severity of dengue: a systematic review. *Cureus*, 2023; 15(5). [Crossref]

29. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on haemochromatosis. *Journal of hepatology*, 2022; 77(2): 479-502. [Crossref]

30. Alexander J., Kowdley K.V. Hereditary hemochromatosis: genetics, pathogenesis, and clinical management. *Annals of hepatology*, 2005; 4(4): 240-247. [Google Scholar]

31. Castiella A, Zapata E, Zubiaurre L, Alustiza J.M. et al. Impact of H63D mutations, magnetic resonance and metabolic syndrome among outpatient referrals for elevated serum ferritin in the Basque Country. *Annals of Hepatology*, 2015; 14(3): 333-339. [[Google Scholar](#)]
32. Xiao Y, Zhu C, Jiang F, Gao Q. et al. Novel ceruloplasmin gene mutation causing aceruloplasminemia with diabetes in a Chinese woman: a case report. *Annals of Palliative Medicine*, 2022; 11(7): 2516522-2512522. [[Crossref](#)]
33. Xu W.Q, Ni W, Wang R.M., Dong Y. et al. A novel ceruloplasmin mutation identified in a Chinese patient and clinical spectrum of aceruloplasminemia patients. *Metabolic Brain Disease*, 2021; 36(8): 2273-2281. [[Crossref](#)]
34. Zhang X, Zuo R, Xiao S, Wang L. Association between iron metabolism and non-alcoholic fatty liver disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2017–2018) and a controlled animal study. *Nutrition & Metabolism*, 2022; 19(1): 81. [[Crossref](#)]
35. Horniblow R.D., Pathak P, Balacco D.L., Acharjee A. et al. Iron-mediated epigenetic activation of NRF2 targets. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2022; 101: 108929. [[Crossref](#)]
36. Valenti L, Maggioni P, Piperno A, Rametta R. et al. Patatin-like phospholipase domain containing-3 gene I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in hereditary hemochromatosis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2012; 18(22): 2813. [[Crossref](#)]
37. Stickel F, Buch S, Zoller H, Hultcrantz R. et al. Evaluation of genome-wide loci of iron metabolism in hereditary hemochromatosis identifies PCSK7 as a host risk factor of liver cirrhosis. *Human molecular genetics*, 2014; 23(14): 3883-3890. [[Crossref](#)]
38. Kim J, Woo H.W, Shin M.H., Kim Y.M. et al. Genome-wide gene and serum ferritin interaction in the development of type 2 diabetes in adults aged 40 years or older. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2022; 32(1): 231-240. [[Crossref](#)]
39. Moksnes M.R., Graham S.E., Wu K.H., Hansen A.F. et al. Genome-wide meta-analysis of iron status biomarkers and the effect of iron on all-cause mortality in HUNT. *Communications Biology*, 2022; 5(1): 591. [[Crossref](#)]

### Взаимосвязь между генетическими предикторами и уровнем ферритина при метаболическом синдроме (Обзор литературы)

[Қалдархан Д.К.](#)<sup>1</sup>, [Нускабаева Г.О.](#)<sup>2</sup>, [Садькова К.Ж.](#)<sup>3</sup>, [Бабаева А.С.](#)<sup>4</sup>, [Шойбек А.М.](#)<sup>5</sup>, [Ошибаева А.Е.](#)<sup>6</sup>

<sup>1</sup> PhD-докторант медицинского факультета, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан. E-mail: dr.dkaldarkhan@gmail.com

<sup>2</sup> Декан медицинского факультета, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан. E-mail: nuskabaeva.gulnaz@ayu.edu.kz

<sup>3</sup> Заведующая кафедрой Специальных клинических дисциплин, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан. E-mail: karlygash.sadykova@ayu.edu.kz

<sup>4</sup> И.о. доцента кафедры Специальных клинических дисциплин, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан. E-mail: altynai.babaeva@ayu.edu.kz

<sup>5</sup> Магистр-преподаватель кафедры общественного здравоохранения и научных исследований, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан. E-mail: azamat.shoibek@ayu.edu.kz

<sup>6</sup> Вице-ректор по науке и стратегическому развитию, Международный казахско-турецкий университет

имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан. E-mail: info@ayu.edu.kz

#### Резюме

Метаболический синдром определяется как патологическое состояние, характеризующееся абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, гипертонией и гиперлипидемией. Хотя успешное завоевание инфекционных заболеваний во всем мире было осуществлено, это новое неинфекционное заболевание представляет серьезную угрозу для здоровья современного мира.

Гиперферритинемия в патогенезе метаболического синдрома запускает каскад механизмов участвующих в развитии инсулинорезистентности, стеатоза/фиброза печени и т.д. В ходе специальных исследований была доказана роль пяти ключевых генов в развитии гиперферритинемии: HFE (гемохроматоз), HJV (гемоявелин), HAMP (антимикробный пептид гепсидина), TFR2 (рецептор трансферрина 2) и FP (ферропортин).

Определение взаимосвязи и генных предикторов между гиперферритинемией и компонентами метаболического синдрома способствует тому, что в настоящее время врачи начали проводить персонализированное лечение для каждого пациента.

Ключевые слова: метаболический синдром, гиперферритинемия, генный предиктор, инсулинорезистентность, полиморфизм генов.

### The relationship between genetic predictors and ferritin levels in metabolic syndrome (Literature review)

[Dana Kaldarkhan](#)<sup>1</sup>, [Gulnaz Nuskabaeva](#)<sup>2</sup>, [Karlygash Sadykova](#)<sup>3</sup>, [Altynai Babaeva](#)<sup>4</sup>, [Azamat Shoibek](#)<sup>5</sup>, [Ainash Oshibayeva](#)<sup>6</sup>

<sup>1</sup> PhD-student at the Faculty of Medicine, Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan. E-mail: dr.dkaldarkhan@gmail.com

<sup>2</sup> Dean of the Faculty of Medicine, Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan.

E-mail: nuskabaeva.gulnaz@ayu.edu.kz

<sup>3</sup> Head of the Department of Special Clinical Disciplines, Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan. E-mail: karlygash.sadykova@ayu.edu.kz

<sup>4</sup> Acting Associate Professor of the Department of Special Clinical Disciplines,

Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan. E-mail: altinay.babayeva@ayu.edu.kz

<sup>5</sup> Master-Lecturer of the Department of Public Health and Scientific Research, Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan. E-mail: azamat.shoibek@ayu.edu.kz

<sup>6</sup> Vice Rector for Science and Strategic Development, Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan. E-mail: info@ayu.edu.kz

## Abstract

Metabolic syndrome is defined as a pathological condition characterized by abdominal obesity, insulin resistance, hypertension and hyperlipidemia. Although the successful conquest of infectious diseases worldwide has been accomplished, this new non-communicable disease poses a serious threat to the health of the modern world.

Hyperferritinemia in the pathogenesis of metabolic syndrome triggers a cascade of mechanisms involved in the development of insulin resistance, liver steatosis/fibrosis, etc. In the course of special studies, the role of five key genes in the development of hyperferritinemia has been proven: HFE (hemochromatosis), HJV (hemojuvelin), HAMP (antimicrobial peptide hepcidin), TFR2 (transferrin receptor 2) and FP (ferroportin).

The determination of the relationship and gene predictors between hyperferritinemia and the components of metabolic syndrome contributes to the fact that doctors have now begun to provide personalized treatment for each patient.

**Key words:** metabolic syndrome, hyperferritinemia, gene predictor, insulin resistance, gene polymorphism.

## Валентин Гаврилович Корпачевтің мұрасы: Ғылым мен білімдегі жолы

Тажибаева Д.С.<sup>1</sup>, Кابدдуалиева Н.Б.<sup>2</sup>, Айтбаева Ж.Б.<sup>3</sup>, Бегларова Г.Е.<sup>4</sup>, Литвинова М.К.<sup>5</sup>,  
Ерментаева Л.Н.<sup>6</sup>, Ниязбекова К.К.<sup>7</sup>, Тулеуов Т.Н.<sup>8</sup>, Аринова С.М.<sup>9</sup>, Тохаева М.Б.<sup>10</sup>

<sup>1</sup> В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасының меңгерушісі, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: tazhibaeva.ds@mail.ru

<sup>2</sup> В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасының профессоры, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: knb.2008@mail.ru

<sup>3</sup> В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасының профессоры, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: jainab@mail.ru

<sup>4</sup> В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасының профессоры, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: beglarova.g@mail.ru

<sup>5</sup> В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: baybakovamk@mail.ru

<sup>6</sup> В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: lazzat.ermентаeva@gmail.com

<sup>7</sup> В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасының аға оқытушысы, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: karla544@mail.ru

<sup>8</sup> В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасының аға оқытушысы, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: ttn.work@mail.ru

<sup>9</sup> В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасының аға оқытушысы, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: arinova.pf@mail.ru

<sup>10</sup> В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасының оқытушысы, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: mairabazarbekovna@mail.ru

### Түйіндеме

Астана медицина университеті 2024-2025 жж., екі маңызды мерейтойлық оқиғаны атап өтеді: Қазақстан Республикасы, медицина ғылымдарының докторы, профессор, ғылымға еңбек сіңірген қайраткер, танымал патофизиолог, Қазақстан Республикасы Жаратылыстану ғылымдары академиясының академигі, Валентин Гаврилович Корпачевтің (09.04.1935–07.05.1998 жж.) туғанына 90 жыл және Целиноград мемлекеттік медицина институтында – ЦММИ (қазіргі Астана медицина университеті), патологиялық физиология кафедрасының құрылғанына 60 жыл.

Бұл басылым Қазақстан Республикасындағы ғылымның дамуына орасан зор үлес қосқан тамаша тұлға, ұлы ғалым Валентин Гаврилович Корпачевтің есімін шежіреде сақтап қалуға арналған және ұстазға деген шексіз алғыстың, керемет естеліктің нышаны.

### Ғалымның сара жолы

Валентин Гаврилович Корпачев 1978 жылдан 1997 жылға дейін Целиноград мемлекеттік медицина институтының ректоры болып жұмыс істеді және сол уақытта осы жоғары оқу орнының патологиялық физиология кафедрасының меңгерушісі болды. Бұл қызметті 1998 жылға дейін, яғни 20 жыл бойы атқарды.

Валентин Гаврилович Омбы қаласының тумасы болатын. Мектепті бітіргеннен кейін Омбы медицина институтының (ОГМИ) емдеу факультетіне оқуға түсіп, оны 1959 жылы ойдағыдай бітіріп, профессор Иосиф Борисович Мажбич басқаратын патофизиология кафедрасының аспирантурасына түседі.

В.Г. Корпачев аспирантурада оқып жүрген кезінде өзінің бар ынтасын, ерік-жігерін ғылыми зерттеуге арнап «Новокаиннің ми қыртысына әсері», (1962) тақырыбына арналған кандидаттық диссертациясын мерзімінен бұрын қорғады. Валентин Гаврилович аспирантураны бітіргеннен кейін Омбы мемлекеттік медицина институтының патофизиология кафедрасында ассистент (1962 - 1966 жж.), кіші ғылыми қызметкер (1966 - 1968 жж.), кейін доцент (1968 - 1971 жж.) қызметтерін атқарды.

Реанимацияның негізін салушы академик Владимир Александрович Неговскиймен болған маңызды кездесу В.Г. Корпачевтің ғылыми-

зерттеулерінің жаңа бағытын айқындауға үлесін тигізді. Оның ғылымдағы ұзақ өмірі экстремалды және терминалды жағдайлар мәселелерін зерттеумен байланысты болды. 1970 жылы «Жедел қан жоғалтудан дамыған клиникалық өлімнен кейінгі қалпына келтіру кезеңіндегі ми қыртысының гемодинамикасы, оттегі және электролит-су балансы» тақырыбында докторлық диссертациясын сәтті қорғап, Валентин Гаврилович 36 жасында Омбы мемлекеттік медицина институтының патофизиология кафедрасының меңгерушісі (1971-1978 жж.) қызметіне сайланды.

Омбыда қызмет атқарып жүрген кезінде Валентин Гаврилович 7 медицина ғылымының кандидатын дайындады, студенттер ғылыми қоғамның ғылыми жетекшісі, институттағы партия комитетінің мүшесі және көп тиражды газеттің редакторы болды.

1978 жылы КСРО Денсаулық сақтау министрінің бұйрығымен Целиноград мемлекеттік медицина институтының ректоры болып профессор В.Г. Корпачев тағайындалды.

Валентин Гаврилович Республиканың ұлттық ғылыми-педагогикалық және медициналық кадрларын даярлауға, сондай-ақ институттың материалдық-техникалық базасын нығайтуға орасан зор үлес қосты. Ректор ретінде университеттің

қызметкерлері арасында аса құрметке, еліміздің медицина қауымында сөзсіз беделге ие болды. Оның жеке қасиеттері мен ұйымдастырушылық қабілеті университеттің студенттерге білім беру және әртүрлі салалардағы мамандарды даярлаудағы мүмкіндіктерін кеңейтуге мүмкіндік берді. Оның тікелей және белсенді қатысуымен Целиноград мемлекеттік медицина институтында педиатриялық, медициналық-биологиялық факультеттер мен фельдшерлік-медициналық қызметкерлерді даярлайтын факультеттер ашылды, пәндерді алғаш рет мемлекеттік тілде оқыту қолға алынды, практикалық денсаулық сақтаумен байланыс айтарлықтай нығайтылды.

В.Г. Корпачевтің бастамасымен оқу-зертханалық ғимарат салынды, орталықты ғылыми-зерттеу лабораториясы (ОҒЗЛ) ұйымдастырылды. Бұл өз кезегінде университеттің ғылыми инфрақұрылымын айтарлықтай жақсартуға және ғылыми-зерттеу жұмыстарымен айналысатын қызметкерлерді жаңа зерттеу әдістерімен және заманауи диагностикалық жабдықтармен қамтамасыз етуге мүмкіндік берді, бұл медицинаның тек ҚР дамуы үшін ғана емес, бүкіл әлемге маңызды инновациялық нәтижелерді алуға мүмкіндік берді. Ол жұмыс істеген жылдары студенттерге, аспиранттарға, ординаторларға және жас оқытушыларға арналған шағын отбасылық жатақхана салынды, бұл оның жас қызметкерлердің әлеуметтік жағдайына, адами капиталды сақтауға деген терең ықыласы мен қамқорлығын дәлелдеді.

Ол университетті басқарған жылдары студенттерді оқыту сапасы жаңа деңгейге көтерілді. 80-жылдары КСРО Денсаулық сақтау министрлігі жүргізген тексерулердің қорытындысы бойынша Целиноград мемлекеттік медицина институтының емдеу және педиатрия факультеттері, КСРО-ның 80-нен астам медициналық жоғары оқу орындары мен университеттердің факультеттерінің арасында құрметті 12-ші мен тиісінше 5-орынды иеленді. Астана қаласының Жеңіс даңғылы бойында орналасқан студенттік жатақханалар республика бойынша үздік деп танылды.

Профессор В.Г. Корпачев кафедраларда оқу үдерісін жақсартуға көп күш жұмсады. Қазақстанда алғаш рет медициналық жоғары оқу орындарының арасында ЦММИ компьютерлік тестілеу арқылы студенттердің білімін бағалау әдісін қолдана бастады. Ғылыми зерттеулердің қарқындылығы және дайындалған ғылым докторлары мен кандидаттарының саны бойынша ол басқаратын кафедра институтта жетекші орын алады.

Валентин Гавриловичтің мықты эрудициялық қабілеті мен ғылымға деген құштарлығы реаниматологияның эксперименталды және клиникалық мәселелерін зерттеуге шынайы қызығушылық білдірген медицинаның әртүрлі саласындағы мамандық иелерін біріктіре алды. В.Г. Корпачев пен оның көптеген шәкірттерінің клиникалық өлімнен кейінгі жоғары жүйке қызметінің бұзылыстарының патогенезін зерттеуге және реанимациядан кейінгі энцефалопатияның алдын алу және емдеу әдістерін өңдеуге арналған іргелі зерттеулері, ғылыми жұмыстары Қазақстанда, алыс-жақын шетелдерде кеңінен танымал болды.

Омбы (Ресей) және Целиноград (Астана, ҚР) қалаларында ғылыми мектептердің құрылуы оның есімімен байланысты. Оның ізбасарлары Валентин Гаврилович бастаған істі жалғастырып, реанимациядан

кейінгі аурудың функциялық-құрылымдық, биохимиялық және иммунологиялық негіздерін зерттей отырып, тәлімгерінің ғылыми идеяларын жемісті дамытуда. Оның шәкірттерінің арасында 7 ғылым докторы, оның ішінде 2 қазақстандық ғалым және 50 ғылым кандидаты бар. В.Г. Корпачевтің 100-ден астам ғылыми еңбектері жарық көрді.

1991 жылы В.Г. Корпачевтың бастамасымен Целиноград мемлекеттік медицина институтында патологиялық физиология, травматология және ортопедия, фармакология мамандықтары бойынша кандидаттық диссертацияларды қорғау кеңесі ашылды.

Профессор В.Г. Корпачев КСРО Ректорлар кеңесі президиумының, КСРО Медицина ғылымдары академиясының «Экстремалды және терминалды жағдайлар» жөніндегі Бүкілодақтық проблемалық комиссиясының, «Патологиялық Физиология және эксперименттік терапия», «Қазақстан денсаулық сақтау» журналдарының редакциялық кеңесінің мүшесі болды. «Еңбек Қызыл Ту» орденімен (1981), «Тың және тыңайған жерлерді игергені үшін» (1984), «Еңбек ардагері» медальдарымен, Жоғарғы Кеңес Президиумының Құрмет грамотасымен (1988) марапатталған. ҚазССР, «Денсаулық сақтау ісінің үздігі» төс белгісі (1976), «Қазақ КСР-нің еңбек сіңірген ғылым қайраткері», «Қазақ КСР халық ағарту ісінің үздігі» атақтарын иеленді.

Корпачев В.Г. қала мен республиканың қоғамдық тіршілігіне белсене араласты, бірнеше рет облыстық партия комитетінің мүшесі, халық депутаттары облыстық Кеңесінің депутаты болып сайланды, КОКП XXVIII съезінің делегаты, облыстық мәслихаттың депутат болды.

Шәкірттері, Валентин Гаврилович Корпачевпен жұмыс істеген кезеңдерді керемет, ғылыми зерттеулердің шарықтаған, ең бақытты және ең жемісті жылдар еді деп атап өтеді. Ол туралы Целиноград мемлекеттік медицина институтының алғашқы аспиранты, қазір медицина ғылымдарының докторы, профессор Нұргүл Хамзина былай дейді: «Ұстазымыз тамаша дана, мейірімді адам еді. Энциклопедиялық білімді ол поэзияны жақсы көретін, тарихты жақсы білетін, шахматқа әуес болған. Ол өмірде Конфуцийдің философиялық көзқарастарын ұстанып, төрт нәрседен бойын аулақ ұстады: бос ойға бой алдырмады, пайымдауларында категориялық емес, қыңырлық танытпады және жеке өз басын ғана ойламады. Көптеген адамдар үшін Валентин Гаврилович Корпачев идеалды ғылыми жетекші және тұлға!».

Профессор В.Г. Корпачевтың Қазақстан Республикасындағы Целиноград мемлекеттік медицина институтына және патологиялық физиологияның дамуына қосқан үлесін ескере отырып, 2005 жылы университеттің Ғылыми кеңесінің шешімімен кафедраға оның есімі берілді.

Қазіргі таңда Астана медицина университеті В.Г. Корпачев атындағы патофизиология кафедрасының ұжымы еңбекқорлығы, табандылығы және іскерлігі арқылы кафедраның мәртебесін арттыруға тырысуда. Кафедрадағы оқытушылардың барлығы дерлік өз ісіне аса сүйіспеншілікпен қарайтын, риясыз қызмет атқаратын және ұстазына адал, әрі лайықты ізбасарлар. Олар өздерінің Alma mater-інің және еліміздің нағыз патриоттары.



<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2024-4-124-87-92>  
 УДК 61(091); 61(092)  
 МРНТИ 76.01.09

Письмо редактору

## Наследие Валентина Гавриловича Корпачева: Путь в науке и образовании

[Тажибаева Д.С.](#)<sup>1</sup>, [Кабдуалиева Н.Б.](#)<sup>2</sup>, [Айтбаева Ж.Б.](#)<sup>3</sup>, [Бегларова Г.Е.](#)<sup>4</sup>, [Литвинова М.К.](#)<sup>5</sup>,  
[Ерментаева Л.Н.](#)<sup>6</sup>, [Ниязбекова К.К.](#)<sup>7</sup>, [Тулеуов Т.Н.](#)<sup>8</sup>, [Аринова С.М.](#)<sup>9</sup>, [Тохаева М.Б.](#)<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Заведующая кафедрой патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: tazhibaeva.ds@mail.ru

<sup>2</sup> Профессор кафедры патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: knb.2008@mail.ru

<sup>3</sup> Профессор кафедры патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: jainab@mail.ru

<sup>4</sup> Профессор кафедры патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: beglarova.g@mail.ru

<sup>5</sup> Доцент кафедры патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: baybakovamk@mail.ru

<sup>6</sup> Доцент кафедры патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: lazzat.ermентаeva@gmail.com

<sup>7</sup> Старший преподаватель кафедры патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: karla544@mail.ru

<sup>8</sup> Старший преподаватель кафедры патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: ttn.work@mail.ru

<sup>9</sup> Старший преподаватель кафедры патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: arinova.pf@mail.ru

<sup>10</sup> Преподаватель кафедры патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: mairabazarbekovna@mail.ru

### Резюме

Медицинский университет Астана в юбилейный 2024-2025 годы будет отмечать два важных события: 90-летие со дня рождения Валентина Гавриловича Корпачева (09.04.1935–07.05.1998 гг.) - известного ученого – патофизиолога, заслуженного деятеля науки Республики Казахстан, доктора медицинских наук, профессора, академика АЕН РК и 60 лет со дня основания кафедры патологической физиологии при Целиноградском государственном медицинском институте – ЦГМИ (ныне Медицинский университет Астана).

Эта публикация является знаком благодарности, доброй памяти и служит сохранению в летописи имени Валентина Гавриловича Корпачева - замечательного человека, большого ученого, внесшего огромный вклад в развитие медицинского образования и науки Казахстана.

### Благородный путь ученого

Валентин Гаврилович Корпачев работал ректором ЦГМИ с 1978 по 1997 гг. и одновременно заведовал кафедрой патологической физиологии этого же вуза, занимая эту должность вплоть до 1998 года, то есть в течение 20 лет.

Валентин Гаврилович являлся уроженцем города Омск. После окончания школы он поступил на лечебный факультет Омского медицинского института (ОГМИ), который успешно окончил в 1959 году и был зачислен в аспирантуру при кафедре патофизиологии, руководимой профессором Иосифом Борисовичем Мажбиным.

С самого начала своей работы аспирант В.Г. Корпачев проявил характер, волевые качества и яркие способности исследователя, что позволило ему досрочно защитить кандидатскую диссертацию на тему: «Влияние новокаина на кору головного мозга» (1962 г.).

После окончания аспирантуры Валентин Гаврилович работал ассистентом (1962-1966 гг.), младшим научным сотрудником (1966 - 1968 гг.), а затем доцентом (1968 - 1971 гг.) кафедры патофизиологии ОГМИ.

Знаменательная встреча с основоположником реаниматологии академиком Владимиром Александровичем Неговским определила новый этап научно-исследовательской деятельности Корпачева В.Г. Его большая жизнь в науке была связана с изучением проблем экстремальных и терминальных состояний. Успешно защитив в 1970 году докторскую диссертацию на тему: «Гемодинамика, кислородный и электролитно-водный баланс коры головного мозга в восстановительном периоде после перенесенной клинической смерти, вызванной острой кровопотерей», Валентин Гаврилович, в 36 лет, был избран заведующим кафедрой патофизиологии Омского государственного медицинского института (1971-1978 гг.).

В Омский период работы Валентин Гаврилович подготовил 7 кандидатов медицинских наук, был научным руководителем студенческого научного общества, членом парткома института и редактором многотиражной газеты.

В 1978 году профессор В.Г. Корпачев приказом министра здравоохранения СССР назначается ректором Целиноградского государственного медицинского института.

Валентин Гаврилович внес огромный большой вклад в подготовку национальных научно-педагогических и врачебных кадров республики, а также в укрепление материально-технической базы института. Как ректор он пользовался неизменным уважением среди коллег и сотрудников ВУЗа, имел непререкаемый авторитет в медицинском сообществе страны, его личностные качества и организаторские способности позволили расширить возможности ВУЗа по обучению студентов и подготовке специалистов различных направлений. С его непосредственным и деятельным участием в ЦГМИ были открыты педиатрический, медико-биологический факультеты и факультет по подготовке средних медицинских работников, впервые началось преподавание дисциплин на государственном языке, значительно укрепились связи с практическим здравоохранением. По инициативе В.Г.Корпачева были построены учебно-лабораторный корпус, организована центральная научно-исследовательская лаборатория (ЦНИЛ). В свою очередь, это позволило значительно улучшить научную инфраструктуру ВУЗа и обеспечить сотрудников, занимающихся исследовательской работой новыми методами исследования и современной диагностической аппаратурой, позволявших получить инновационные результаты, которые были важны для развития медицины не только в РК, но и во всем мировом пространстве. В годы его работы было построено малосемейное общежитие для студентов, аспирантов, ординаторов и молодых преподавателей, что свидетельствовало о его глубокой заинтересованности и заботе о социальном благополучии молодых сотрудников, сохранении человеческого капитала, который будет достойно представлять свой ВУЗ как в науке, так и в практическом здравоохранении.

В период его руководства ВУЗом обучение и подготовка студентов поднялись на качественно новый уровень. При подведении итогов проверок по линии МЗ СССР в 80-х годах лечебный и педиатрический факультеты ЦГМИ, из более чем 80 медицинских вузов и факультетов университетов бывшего СССР, заняли почетные 12-е и 5-е места соответственно, а студенческие общежития, расположенные по проспекту Победы в городе Астана, признавались лучшими в стране.

Профессор В.Г. Корпачев прикладывал много усилий для усовершенствования учебного процесса на кафедрах института. Впервые в Казахстане в ЦГМИ среди медицинских вузов стал использоваться метод компьютерного тестирования и оценки знаний студентов. По интенсивности научных исследований, количеству подготовленных докторов и кандидатов наук, возглавляемая им кафедра становится лидирующей в институте.

Обладая широчайшей эрудицией и увлеченностью, Валентин Гаврилович сумел объединить вокруг себя людей различных медицинских специальностей, искренне заинтересованных в разработке экспериментальных и клинических проблем реаниматологии. Фундаментальные исследования В.Г.Корпачева и его многочисленных учеников, посвященные изучению патогенеза нарушений высшей нервной деятельности после перенесенной клинической смерти и разработке методов профилактики и лечения постреанимационной энцефалопатии, стали приоритетными. Они получили широкое признание в Казахстане, в ближнем и дальнем зарубежье.

С его именем связано создание научных школ в городах Омск (Россия) и Целинограде (Астана) (РК). Его последователи продолжают начатое Валентином Гавриловичем дело и плодотворно развивают научные идеи своего наставника, изучая функционально-структурные, биохимические и иммунологические основы постреанимационной болезни. Среди его учеников 7 докторов наук, в том числе 2 – казахстанских ученых и 50 кандидатов наук. Корпачевым В.Г. опубликовано более 100 научных работ.

В 1991 г. по инициативе В.Г. Корпачева при ЦГМИ был открыт совет по защите кандидатских диссертаций по специальностям патологическая физиология, травматология и ортопедия, фармакология.

Профессор В.Г. Корпачев был членом президиума Совета ректоров СССР, Всесоюзной проблемной комиссии АМН СССР по «Экстремальным и терминальным состояниям», членом редакционных советов журналов «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», «Здравоохранение Казахстана». Награжден Орденом Трудового Красного Знамени (1981), медалями «За освоение целинных и залежных земель» (1984), «Ветеран труда», Почетной Грамотой Президиума Верховного Совета (1988) КазССР, нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения» (1976), званиями «Заслуженный деятель науки Казахской ССР», «Заслуженный работник народного образования Казахской ССР».

Корпачев В.Г. принимал активное участие в общественной жизни города, республики, неоднократно избирался членом областного комитета партии, депутатом областного Совета народных депутатов, был делегатом XXVIII съезда КПСС, депутатом областного Маслихата и др.

Многие ученики Валентина Гавриловича Корпачева совместные годы работы с ним считают самыми лучшими, счастливыми и плодотворными. Нургуль Хамзина, его первая аспирантка в ЦГМИ, а ныне доктор медицинских наук, профессор говорит о нем: «Наш Учитель был прекрасным человеком, мудрым и добрым. Обладая энциклопедическими знаниями, любил поэзию, хорошо знал историю, увлекался шахматами. В жизни он придерживался философских взглядов Конфуция и воздерживался от четырех вещей: не вдавался в пустые размышления, не был категоричен в своих суждениях, не проявлял упрямства и не думал о себе лично. Для многих людей Корпачев Валентин Гаврилович является идеалом научного руководителя и человека!».

Учитывая вклад профессора В.Г. Корпачева в развитие ЦГМИ и патологической физиологии в РК, в 2005 г. решением Ученого совета вуза кафедре было присвоено его имя.

В своей настоящей деятельности коллектив единомышленников старается добросовестным трудом преумножить достижения кафедры патофизиологии имени В.Г.Корпачева Медицинского университета Астана. Практически все преподаватели являются выпускниками Медицинского университета Астана и по святой обязанности служат делу честно, с любовью и самоотверженно. Это верные и достойные последователи своего Учителя. Они настоящие патриоты своей Alma mater и нашей страны.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2024-4-124-87-92>  
UDC 61(091); 61(092)  
IRSTI 76.01.09

Letter to the Editor

## Valentin Gavrilovich Korpachev's legacy: A path in science and education

[Damira Tazhibayeva](#)<sup>1</sup>, [Nataliya Kabdualiyeva](#)<sup>2</sup>, [Zhaina Aitbayeva](#)<sup>3</sup>, [Gulshakhar Beglarova](#)<sup>4</sup>,  
[Marina Litvinova](#)<sup>5</sup>, [Lazzat Yermentayeva](#)<sup>6</sup>, [Karlygash Niyazbekova](#)<sup>7</sup>, [Temirlan Tuleuov](#)<sup>8</sup>,  
[Saparkul Arinova](#)<sup>9</sup>, [Maira Tokhaeva](#)<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Head of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Professor, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: tazhibayeva.ds@mail.ru

<sup>2</sup> Professor of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: knb.2008@mail.ru

<sup>3</sup> Professor of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: jainab@mail.ru

<sup>4</sup> Professor of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: beglarova.g@mail.ru

<sup>5</sup> Associate Professor of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: baybakovamk@mail.ru

<sup>6</sup> Associate Professor of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: lazzat.ermentaeva@gmail.com

<sup>7</sup> Senior Lecturer of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: karla544@mail.ru

<sup>8</sup> Senior Lecturer of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: ttn.work@mail.ru

<sup>9</sup> Senior Lecturer of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: arinova.pf@mail.ru

<sup>10</sup> Lecturer of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: mairabazarbekovna@mail.ru

### Abstract

Astana Medical University in anniversary year 2024 - 2025 will celebrate two important events: 90th anniversary of Valentin Gavrilovich Korpachev (09.04.1935-07.05.1998) – a famous scientist-pathophysiologicalist, doctor of medical sciences, professor, academician of ANS of the Republic of Kazakhstan and 60th anniversary of the founding of the Department of pathological physiology at the Tselinograd State Medical Institute – TsSMI (current name - Astana Medical University).

This publication is a sign of gratitude, good memory and serves to preserve in the annals of the name of Valentin Gavrilovich Korpachev – a remarkable man, a great scientist who made a huge contribution to the development of medical education and science of Kazakhstan.

### The noble path of a scientist

Valentin Gavrilovich Korpachev worked as rector of the Tselinograd State Medical Institute from 1978 to 1997 and simultaneously headed the Department of pathological physiology of the same university, holding this position until 1998, i.e. for 20 years. Valentin Gavrilovich was a native of Omsk. After graduating from school, he entered the medical faculty of the Omsk State Medical Institute (OSMI), which he successfully completed in 1959 and was enrolled as a postgraduate student at the Department of pathophysiology, headed by professor Iosif Borisovich Mazhbich.

From the very beginning of his work, postgraduate student V.G.Korpachev showed character, strong-willed qualities and bright abilities of a researcher, which allowed him to early defend his PhD thesis on the topic: «The effect of novocaine on the cerebral cortex» (1962).

After postgraduate studies Valentin Gavrilovich worked as an assistant (1962 - 1966), research assistant (1966 - 1968), and then associate professor (1968 - 1971) of the Department of pathophysiology of OSMI.

The significant meeting with the founder of reanimatology, academician Vladimir Alexandrovich Negovsky, defined a new stage of Korpachev V.G.'s research activity. His long life in science was connected with the study of problems of extreme and terminal states. Having successfully defended his doctoral thesis in 1970 on the subject: «Haemodynamics, oxygen and electrolyte-water

balance of the cerebral cortex in the recovery period after clinical death caused by acute blood loss», Valentin Gavrilovich, at the age of 36, was elected Head of the Department of Pathophysiology of the Omsk State Medical Institute (1971-1978).

During the Omsk period of work Valentin Gavrilovich prepared 7 candidates of medical sciences, was a scientific leader of the student scientific society, a member of the party committee of the Institute and editor of a multi-circulation newspaper. In 1978, Professor V.G.Korpachev was appointed rector of the Tselinograd State Medical Institute by order of the USSR Minister of Health.

Valentin Gavrilovich made a great contribution to the training of national scientific, pedagogical and medical personnel of the Republic, as well as to the strengthening of the material and technical base of the Institute. As rector, he was consistently respected among colleagues and staff of the university, had undeniable authority in the medical community of the country, his personal qualities and organizational skills allowed expanding the capacity of the institute to educate students and train specialists in various fields.

With his direct and active participation in the Tselinograd State Medical Institute, the paediatric, medical and biological faculties and the faculty for the training of nursing staff were opened, the teaching of disciplines in

the state language began for the first time, and links with practical healthcare were significantly strengthened. On the initiative of V.G.Korpachev, a teaching and laboratory building was built and a central scientific research laboratory (CSRL) was organised. In turn, this allowed to significantly improve the scientific infrastructure of the university and provide the staff engaged in research work with new research methods and modern diagnostic equipment that allowed to obtain innovative results that were important for the development of medicine not only in the Republic of Kazakhstan, but also in the whole world. During his years of work, a low-family dormitory for students, postgraduates, residents and young teachers was built, which testified to his deep interest and concern for the social well-being of young employees, preservation of human capital, which will worthily represent his university both in science and in practical healthcare.

During his leadership of the university, the education and training of students rose to a qualitatively new level. When summing up the results of inspections by the Ministry of Health of the USSR in the 80s, the medical and paediatric faculties of TsSMI, out of more than 80 medical universities and faculties of universities of the former USSR, took the honourable 12th and 5th places respectively, and the student hostels located on Victory Avenue in Astana were recognized as the best in the country.

Professor V.G.Korpachev made a lot of efforts to improve the educational process at the departments of the institute. For the first time in Kazakhstan, the method of computerised testing and evaluation of students' knowledge was used in the TsSMI among medical universities. By the intensity of scientific research, the number of prepared doctors and candidates of sciences, the department headed by him becomes the leading one in the institute.

Having the widest erudition and passion, Valentin Gavrilovich managed to unite around him people of different medical specialties, sincerely interested in the development of experimental and clinical problems of reanimatology. Fundamental studies of V.G.Korpachev and his numerous apprentices, devoted to the study of pathogenesis of disorders of higher nervous activity after clinical death and development of methods, prevention and treatment of post-resuscitation encephalopathy, became a priority. They have been widely recognised in Kazakhstan, near and far abroad.

His name is associated with the establishment of scientific schools in Omsk (Russia) and Tselinograd (Astana) (RK). His followers continue the work started by Valentin Gavrilovich and productively develop scientific ideas of their mentor, studying functional-structural, biochemical and immunological bases of post-resuscitation disease. Among his apprentices there are 7 doctors of sciences, including 2 - Kazakhstani scientists and 50 candidates of sciences. Korpachev V.G. has published more than 100 scientific papers.

In 1991, on the initiative of V.G. Korpachev, a council for the defense of candidate dissertations in the specialties of pathological physiology, traumatology and orthopedics, and pharmacology was opened at TsSMI.

Professor V.G. Korpachev was a member of the Presidium of the USSR Council of rectors, the All-Union Problem commission of the USSR Academy of Medical Sciences on «Extreme and terminal conditions», a member of the editorial boards of the journals «Pathological physiology and experimental therapy», «Health Care of Kazakhstan». He was awarded the Order of the Red Banner of Labour (1981), medals «For the development of virgin and fallow lands» (1984), «Veteran of Labour», Certificate of Honour of the Presidium of the Supreme Soviet (1988) of the Kazakh SSR, badge «Excellent public health worker» (1976), titles «Honoured Worker of Science of the Kazakh SSR», «Honoured Worker of National Education of the Kazakh SSR».

Korpachev V.G. took an active part in the public life of the city, the republic, was repeatedly elected a member of the regional party committee, a deputy of the regional Council of People's Deputies, was a delegate of the XXVIII Congress of the CPSU, a deputy of the regional Maslikhat and others.

Many apprentices of Valentin Gavrilovich Korpachev consider the joint years of work with him the best, happiest and most productive. Nurgul Khamzina, his first postgraduate apprentice at the Tselinograd State Medical Institute, and now a doctor of medical sciences, professor, says about him: «Our Teacher was a wonderful man, wise and kind. Possessing encyclopaedic knowledge, he loved poetry, knew history well, and was fond of chess. In life he adhered to the philosophical views of Confucius and refrained from four things: he did not go into empty reflections, was not categorical in his judgements, did not show stubbornness and did not think about himself personally. For many people, Valentin Gavrilovich Korpachev is an ideal of a scientific leader and a man!».

Taking into account the contribution of professor V.G.Korpachev to the development of TsSMI and pathological physiology in RK, in 2005 by the decision of the Academic Council of the university the department was named after him.

In their present activity, the team of like-minded people tries to multiply the achievements of the Department of pathophysiology named after V.G.Korpachev of Astana Medical University by their conscientious labour. Almost all teachers are graduates of Astana Medical University and by sacred duty serve the cause honestly, lovingly and selflessly. They are faithful and honourable followers of their Master. They are true patriots of their Alma mater and our country.

## МАЗМҰНЫ

<i>Оспанов О.Б., Елембаев Б.С., Койков Дуйсенов Г.Н., Жаров Н.К., Сұлтанов Қ.У.</i> <b>"FundorRing" модификациясында бір анастомозды асқазанды айналып өту кезінде фундопликациялық манжетканың қанмен қамтамасыз етілуін бағалау үшін флуоресцентті ангиографияны қолдану</b> .....	4
<i>Бекбосынова М.С., Мырзахметова Г.Ж., Калиаскарова К.С., Сейткасым Ш.К.</i> <b>Бауырдың метаболикалық майлық ауруы және дислиппротеинемия. Әдебиеттерге шолу</b> .....	13
<i>Дербісалина Г.А., Үмбетжанова А.Т., Әмірқұлова А.А., Шаназаров Н.А.</i> <b>ТМ6SF2 генінің полиморфизмі және зертханалық деректердің ерекшеліктері мен тоқ ішек микробиомасының алкогольсіз стеатогепатиті бар науқастарда (пилоттық жобаның аралық нәтижелері)</b> .....	20
<i>Ходжамова Н.К., Рахманқұлова З.Ж., Божбанбаева Н.С., Исмаилова М.А., Абдуқадирова М.К.</i> <b>Жаңа туған қыздағы голденгар синдромы: клиникалық бақылау</b> .....	27
<i>Төлеуов Б.И., Темірғазиев Б.С., Қожанова А.М., Хабдолла Г., Мелсов М.Е., Базарханқызы А., Зейнульдина А.С., Әдекенов С.М.</i> <b>Сылдыршөп (Silene L.) туысы өсімдіктерінің полиоксистероидтары және олардың туындылары қабынуға қарсы потенциалды агенттер ретінде</b> .....	34
<i>Есенбаева Г.А., Шалекенов С.Б., Ключев Д.А., Молотов-Лучанский В.Б., Мукатова И.Ю., Жарлыганова Д.С., Касенова А.К., Ярошецкий А.И.</i> <b>Ересек пациенттерде лапароскопиялық хирургия кезінде кері Тренделенбург жағдайында оң экспираторлық қысымды оңтайландыру</b> .....	44
<i>Тажиева А.Е.</i> <b>II клиникалық топтағы науқастар арасында қатерлі ісіктердің таралуы және емі</b> .....	53
<i>Байдарбеков М.Ө., Ипмағамбетов Ж.Н., Әбдіқаликов М.С.</i> <b>Сынған омыртқа денесінің пластикасына титан никелидің түйіршіктеріне негізделген аутологиялық мезенхималық дің жасушаларын қолдану тиімділігін бағалау</b> .....	60
<i>Тұрмаханбетов Б.М., Керімбаева З.А., Reeti Debnath, Токмурзиева Г.Ж.</i> <b>Онкологиялық көмектің сапасын жақсартуға бағытталған ұйымдастыру процестерінің мониторингі</b> ...	68
<i>Имашева Б.С., Дарибаев Ж.Р., Имашев М.С., Ахметжанова З.Ж., Капасова Э.Р.</i> <b>Аутизм спектрі бұзылған балаларды оңалтудағы көпсалалы тәсілдің тиімділігі: Тәсілдер, нәтижелер және қолдану перспективалары</b> .....	74
<i>Қалдархан Д.Қ., Нускабаева Г.О., Садықова К.Ж., Бабаева А.С., Шойбек А.М., Ошибаева А.Е.</i> <b>Метаболикалық синдром кезінде генетикалық предикторлар және ферритиннің деңгейі арасындағы байланыс</b> .....	80
<i>Тажиева Д.С., Кабдуалиева Н.Б., Айтбаева Ж.Б., Бегларова Г.Е., Литвинова М.К., Ерментаева Л.Н., Ниязбекова К.К., Тулеуов Т.Н., Аринова С.М., Тохаева М.Б.</i> <b>Валентин Гаврилович Корпачевтің мұрасы: Ғылым мен білімдегі жолы</b> .....	87

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Оспанов О.Б., Елембаев Б.С., Койков Дуйсенов Г.Н., Жаров Н.К., Сұлтанов Қ.У.</i> <b>Использование флуоресцентной ангиографии для оценки кровоснабжения фундопликационной манжетки при одноанастомозном желудочном шунтировании в модификации «FundoRing»</b> .....	4
<i>Бекбосынова М.С., Мырзахметова Г.Ж., Калиаскарова К.С., Сейткасым Ш.К.</i> <b>Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени и дислипотеинемия. Обзор литературы</b> .....	13
<i>Дербисалина Г.А., Умбетжанова А.Т., Амиркулова А.А., Шаназаров Н.А.</i> <b>Полиморфизм гена TM6SF2 и особенности лабораторных данных и микробиома толстого кишечника у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (промежуточные результаты пилотного проекта)</b> .....	20
<i>Ходжамова Н.К., Рахманкулова З.Ж., Божбанбаева Н.С., Исмаилова М.А., Абдукадилова М.К.</i> <b>Синдром Гольденхара у новорожденной девочки: клиническое наблюдение</b> .....	27
<i>Толлеуов Б.И., Темиргазиев Б.С., Кожанова А.М., Хабдолла Г., Мелсов М.Е., Базарханқызы А., Зейнульдина А.С., Адекенов С.М.</i> <b>Полиоксистероиды растений рода Смолевки <i>Silene L.</i> и их производные как потенциальные противовоспалительные агенты</b> .....	34
<i>Есенбаева Г.А., Шалекенов С.Б., Ключев Д.А., Молотов-Лучанский В.Б., Мукатова И.Ю., Жарлыганова Д.С., Касенова А.К., Ярошецкий А.И.</i> <b>Оптимизация положительного давления в конце выдоха в обратном положении Тренделенбурга во время лапароскопической операции у взрослых пациентов</b> .....	44
<i>Тажиева А.Е.</i> <b>Распространенность и лечение злокачественных новообразований среди пациентов II клинической группы</b> .....	53
<i>Байдарбеков М.У., Ипмагамбетов Д.Н., Абдикаликов М.С.</i> <b>Оценка эффективности применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток на основе гранул никелида титана при пластике тела сломанного позвонка</b> .....	60
<i>Турмаханбетов Б.М., Керимбаева З.А., Reeti Debnath, Токмурзиева Г.Ж.</i> <b>Мониторинг организационных процессов, направленных на улучшение качества онкологической помощи</b> .....	68
<i>Имашева Б.С., Дарибаев Ж.Р., Имашев М.С., Ахметжанова З.Ж., Капасова Э.Р.</i> <b>Эффективность мультидисциплинарного подхода в реабилитации детей с расстройством аутистического спектра: Подходы, результаты и перспективы применения</b> .....	74
<i>Қалдархан Д.Қ., Нускабаева Г.О., Садыкова К.Ж., Бабаева А.С., Шойбек А.М., Ошибаева А.Е.</i> <b>Взаимосвязь между генетическими предикторами и уровнем ферритина при метаболическом синдроме</b> .....	80
<i>Тажиббаева Д.С., Кабдуалиева Н.Б., Айтбаева Ж.Б., Бегларова Г.Е., Литвинова М.К., Ерментаева Л.Н., Ниязбекова К.К., Тулеуов Т.Н., Аринова С.М., Тохеева М.Б.</i> <b>Наследие Валентина Гавриловича Корпачева: Путь в науке и образовании</b> .....	87

## CONTENT

<i>Oral Ospanov, Bakhtiyar Yelembayev, Vitaliy Koikov, Galymjan Duysenov, Nurlan Zharov, Kassymkhan Sultanov</i> <b>Using fluorescein angiography to assess the blood supply of the fundoplication wrap in one-anastomosis gastric bypass in the “Fundoring” modification .....</b>	<b>4</b>
<i>Makhabbat Bekbossynova, Gulzhan Myrzaakhmetova, Kulpash Kaliaskarova, Sholpan Seitkasym</i> <b>Metabolic-associated fatty liver disease and dyslipoproteinemia. Literature review .....</b>	<b>13</b>
<i>Gulmira Derbissalina, Ayagyozy Umbetzhanova, Ainura Amirkulova, Nasrulla Shanazarov</i> <b>TM6SF2 gene polymorphism and laboratory data and colon microbiome features in patients with non-alcoholic steatohepatitis (interim results of a pilot project) .....</b>	<b>20</b>
<i>Nargiza Khodjamova, Zukhra Rakhmankulova, Nishankul Bojbanbaeva, Muazam Ismailova, Munira Abdukadirova</i> <b>Goldenhar syndrome in a newborn girl: Clinical observation .....</b>	<b>27</b>
<i>Borash Tuleuov, Bakhtiyar Temirgazyev, Aizhan Kozhanova, Gaukhar Khabdolda, Maksat Melsov, Aidana Bazarkhankyzy, Aizhan Zeinuldina, Sergazy Adekenov</i> <b>Polyoxysteroids of plants of the genus <i>Silene</i> L. and their derivatives as potential anti-inflammatory agents .....</b>	<b>34</b>
<i>Gulfairus Yessenbayeva, Sanzhar Shalekenov, Dmitriy Klyuyev, Vilen Molotov-Luchanskiy, Irina Mukatova, Dinara Zharlyganova, Altynai Kassenova, Andrey Yaroshetskiy</i> <b>Optimization of positive end-expiratory pressure in reverse Trendelenburg position during laparoscopic surgery in adult patients .....</b>	<b>44</b>
<i>Aigul Tazhiyeva</i> <b>Prevalence and Treatment of Malignant Neoplasms Among Patients in the Second Clinical Group .....</b>	<b>53</b>
<i>Murat Baidarbekov, Zhangir Ipmagambetov, Margulan Abdigalikov</i> <b>Evaluation of the effectiveness of autologous mesenchymal stem cells based on titanium nickelide granules in plasty of a broken vertebral body .....</b>	<b>60</b>
<i>Bekzat Turmakanbetov, Zakira Kerimbayeva, Reeti Debnath, Gulnara Tokmurziyeva</i> <b>Monitoring of organizational processes aimed at improving the quality of cancer care .....</b>	<b>68</b>
<i>Bagdat Imasheva, Zholtay Daribayev, Marat Imashev, Zulfiya Akhmetzhanova, Elnara Kapassova</i> <b>The Effectiveness of a Multidisciplinary Approach in the Rehabilitation of Children with Autism Spectrum Disorder: Approaches, outcomes, and prospects for application.....</b>	<b>74</b>
<i>Dana Kaldarkhan, Gulnaz Nuskabaeva, Karlygash Sadykova, Altynai Babaeva, Azamat Shoibek, Ainash Oshibayeva</i> <b>The relationship between genetic predictors and ferritin levels in metabolic syndrome .....</b>	<b>80</b>
<i>Damira Tazhibayeva, Nataliya Kabdualiyeva, Zhaina Aitbayeva, Gulshakhar Beglarova, Marina Litvinova, Lazzat Yermenbayeva, Karlygash Niyazbekova, Temirlan Tuleuov, Saparkul Arinova, Maira Tokhaeva</i> <b>Valentin Gavrilovich Korpachev's legacy: a path in science and education.....</b>	<b>87</b>