

ISSN 1562-2940
eISSN 2790-1203



ASTANA MEDICAL
UNIVERSITY

ASTANA MEDICAL JOURNAL

Volume 125, Number 3 (2025)

РЕДАКЦИЯ / РЕДАКЦИЯ / EDITORIAL

Бас редактор
Турмухамбетова Анар Акылбековна
Редактор
Койков Виталий Викторович
Атқарушы редактор
Оразова Ғалия Ұзаққызы

Главный редактор
Турмухамбетова Анар Акылбековна
Редактор
Койков Виталий Викторович
Исполнительный редактор
Оразова Ғалия Ұзаққызы

Editor-in-Chief
Anar Turmukhambetova
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 Қабиболатұлы
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 Гульнар Рыскельдыевна
Dainius Pavalkis
Дербисалина Гульмира Ахмадиновна
Гаипов Абдужаппар Еркинович
Қонқаев Айдос Қабиболатұлы
Жарқинбекова Назира Асановна
Локшин Вячеслав Нотанович
Морозов Сергей Павлович
Игісін Нұрбек Сағынбекұлы
Қазымбет Полат Қазымбетұлы
Harun Cansiz
Оспанов Орал Базарбаевич

Daniyar Akhmetov
Bayan Ainabekova
Aigul Abduldayeve
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

2025 жылғы 30 сәуірінде 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 30 апреля 2025 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 April 30, 2025.
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 medicalnyk 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, 2025

Surgical Strategies for Temporomandibular Joint Disc Perforation: Current Approaches and Future Directions

[Aidos Rakhizayev](#)

Received: 07.03.2025

Accepted: 27.04.2025

Published: 30.06.2025

* Corresponding author:

Aidos Rakhizayev,

E-mail: aidos2911@icloud.com

Citation: Astana Medical
Journal, 2025, 125 (3), amj001

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



Department of Oral and Maxillofacial Trauma and Orthognathic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang
Medical University, Urumqi Xinjiang, China

Abstract

Temporomandibular joint (TMJ) disc perforation-an end-stage manifestation of internal derangement – causes pain, dysfunction, and osteoarthritic changes. This review briefly covers its etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Chronic mechanical overload and inflammation degrade the disc's matrix, leading to perforation. While MRI can suggest perforation, arthroscopy remains the definitive diagnostic tool. After a trial of conservative therapy, small or moderate perforations may be addressed arthroscopically (lysis/lavage, margin debridement, or discopexy), with studies reporting significant pain relief and improved mouth opening. Larger or degenerative tears often require open surgery (disc repair, discectomy, interpositional grafts, or joint replacement). Emerging tissue-engineering techniques (e.g., stem cell-seeded scaffolds) show promise for regenerating irreparable discs. Future research should prioritize randomized trials, standardized outcomes measures, and biologic therapies to optimize long-term TMJ function.

Keywords: temporomandibular joint, disc perforation, arthroscopic surgery, open joint surgery, regenerative therapy.

Introduction

Temporomandibular disorders encompass a spectrum of joint and muscle conditions, among which internal derangement (ID) of the temporomandibular

joint (TMJ) is common [1]. In late stages of ID (Wilkes stage III–V), progressive disc displacement can culminate in articular disc perforation, where a full-thickness defect

forms in the fibrocartilaginous disc [2]. Disc perforation compromises the disc's cushioning ability, allowing abnormal articulation between the mandibular condyle and the temporal bone, which accelerates cartilage wear and osteoarthritis. Histologically, perforated discs show disorganized collagen fibers and focal inflammation [3]. Clinical symptoms often include persistent joint pain,

crepitus (a grinding noise), and limited mouth opening [4]. Given the potential for joint degeneration and ankylosis, effective management of disc perforation is critical. This review provides a comprehensive update on surgical treatments for TMJ disc perforation, comparing arthroscopic and open approaches, summarizing outcomes, and highlighting future directions.

Etiology and Pathophysiology

Disc perforation typically arises from chronic mechanical overload and inflammatory degeneration. Non-reducing anterior disc displacement subjects the disc to abnormal compression and shear forces, which, over time, thin and weaken the disc structure [5]. The biochemical milieu also changes: increased cytokines and matrix metalloproteinases degrade collagen and proteoglycans. In a recent histological case report, a perforated disc sample showed reduced collagen I and fibrillin-1, increased MMP-3/9 expression, and abundant macrophages around the lesion, indicating active extracellular matrix breakdown and inflammation. These factors

compromise the disc's load-bearing capacity, making it susceptible to tearing. Clinically, co-factors like trauma and rheumatoid arthritis can contribute; one study found ~13% of perforation patients had trauma history and 13% had RA [6]. Dysfunctional habits (e.g., bruxism, unilateral chewing) may also accelerate wear. Importantly, longer symptom duration is strongly associated with perforation, as is advanced Wilkes stage with degenerative changes. In essence, disc perforation is an end-stage pathology of joint degeneration, where the protective disc fails and direct osseous contact leads to a vicious cycle of joint damage.

Diagnosis and Classification

Diagnosing TMJ disc perforation relies on imaging and arthroscopy. Magnetic resonance imaging (MRI) is widely used for TMJ evaluation, but its accuracy in detecting disc perforations is limited, with fair agreement between MRI findings and arthroscopic confirmation [7]. No standardized MRI criteria for perforation exist, and studies have shown only moderate sensitivity—thus, a negative MRI cannot reliably exclude a small perforation. Arthrography (contrast imaging) can occasionally reveal communication between joint compartments, but it is invasive and associated with potential discomfort and contrast-related risks [8]. In practice, diagnostic arthroscopy remains the gold standard because it allows direct visualization of the disc and any defects.

Clinically, certain signs can raise suspicion. Joint crepitus — a coarse “sand or glass”- like noise — is an advanced sign and often correlates with condylar cartilage roughening and probable perforation [9]. In contrast, a clicking sound tends to occur earlier in internal derangement and has been associated with lower perforation risk. Other risk factors

identified include radiographic osteoarthritic changes and altered disc morphology on imaging [10]. Based on these patient features, predictive models have been proposed: one recent model combining symptom chronicity, MRI evidence of osteoarthritis, and joint crepitus achieved an area under the curve (AUC) of 0.836 for perforation prediction [11].

Disc perforations are also classified by location and size. One categorization divides perforations into five types: type I (posterior perforation), type II (anterior), type III (lateral), composite (multifocal), and destruction (extensive). This classification guides surgical planning: e.g., posterior-type defects may be approached with posterior disc anchoring, whereas anterior perforations might require anterior fixation or grafting. Additionally, correlation exists with Wilkes staging: stage IV joints (non-reducing displacement with OA) frequently have perforations, reflecting severe joint degeneration [12].

In summary, a combination of clinical assessment, MRI (to rule in/out other pathology), and arthroscopic

confirmation is used to diagnose and classify disc perforation, which then informs treatment choice.

Treatment Strategies

Treatment of TMJ disc perforation typically follows a stepwise approach. Initially, conservative therapies—such as anti-inflammatory medications, occlusal splints, physical therapy, and joint injections—are attempted. A recent retrospective study reported that comprehensive conservative management significantly improved pain and range of motion in patients with disc perforation or retrodiscal rupture [13]. Approximately three-quarters of such patients experienced partial symptom relief, suggesting that non-surgical measures should generally be tried first. However, prolonged nonoperative treatment can delay definitive care. Current opinion is shifting toward not delaying surgical intervention excessively: recommendations suggest limiting conservative management to about 3 months and proceeding to intra-articular procedures (e.g. arthrocentesis or arthroscopy) if symptoms persist [14]. This reflects a balancing act—avoiding unnecessary surgery while preventing advanced joint damage from chronic dysfunction.

Once surgery is indicated, two broad strategies are considered: minimally invasive (arthroscopic) and open.

Surveys of TMJ specialists indicate that most favor disc removal (discectomy) for symptomatic perforations, with many reserving total joint replacement for salvage situations. Nonetheless, opinions vary. Emerging evidence supports arthroscopic approaches as effective, especially in early or moderate cases [15]. In practice, the treatment plan is individualized. Generally, if the perforation is small and the remaining disc can potentially be salvaged, arthroscopy for lavage, debridement, and repair is attempted first. If the perforation is large, the disc irreparable, or there is advanced osteoarthritis, open arthrotomy with discectomy (and possibly interpositional grafting or joint replacement) may be chosen immediately [16]. Other factors influencing the choice include patient age, comorbidities, and surgeon expertise.

In summary, the treatment paradigm is first trying conservative care; if inadequate, proceed to minimally invasive surgery for moderate disease; and reserve open techniques for severe, refractory cases. This approach maximizes the chance of symptom relief while minimizing morbidity.

Surgical Techniques

Arthroscopic Procedures: TMJ arthroscopy allows diagnosis and simultaneous treatment. Level I arthroscopy (arthrolysis and lavage) is used to break adhesions and flush inflammatory mediators. In perforation cases, arthroscopic ablation (e.g. with shaver or laser) can smooth the perforation margin. Quinn et al. reported treating 44 perforated joints with arthroscopic lysis and abrasion (some using Holmium laser); patients showed significant mouth-opening improvements and pain reduction, leading the authors to suggest that arthroscopy might replace open discectomy in selected perforations [17].

Level II (interventional) arthroscopy includes disc suturing (discopexy) or resection. In Yang's

arthroscopic repair technique, sutures are placed to re-anchor the disc. Liu et al. applied this to 112 patients (135 joints) with perforations, achieving a 90.4% success rate at 12 months [18]. The technique is biomechanically robust but technically demanding it often requires specialized cannulas and instruments, limiting its widespread use. Recent modifications aim to simplify the procedure without custom tools.

Arthroscopic discectomy (complete removal of the torn disc) is also described. Novel two-portal arthroscopic discectomy techniques using coblation or shavers have been reported, enabling complete excision of nonfunctional disc tissue with minimal invasiveness. Indications for arthroscopic discectomy include cases

where the disc is irreparable but degenerative changes are not so severe as to preclude minimally invasive management [19]. Advantages of arthroscopy include smaller incisions, less postoperative pain, and faster recovery. It also allows direct joint evaluation and osteoplasty if needed. Limitations are the learning curve and potential difficulty in advanced arthritis or ankylosis.

Open Joint Surgery: Open arthrotomy remains a cornerstone for many perforation cases. Procedures include open disc repair, disc excision, and possibly joint reconstruction. **Disc Repair:** When the perforation is moderate and the remaining disc tissue of good quality, open suturing or anchoring can be done. One technique ("modified disc anchorage") fixes the disc edges to the condylar neck with anchors and sutures. In a clinical series of 31 patients, this method achieved a 96.8% effective reposition rate and significant pain relief at 6 months [20]. This suggests that, for select perforations (e.g. type I, III from earlier classification), open repair can restore joint anatomy effectively.

Disc Excision and Interposition: If the disc is severely damaged or non-salvageable, it may be resected. This leaves a gap that is often filled with interpositional material to prevent bone-on-bone contact. A wide array of grafts have been used: autologous fat (abdominal or septal), temporalis muscle/fascia, dermal-fat grafts, auricular cartilage, and even alloplastic spacers. In surveys, 46% of surgeons report using abdominal fat as an interpositional implant after discectomy, and 10% use temporalis fascia [21]. Early animal studies demonstrated that autologous dermal grafts into disc perforations result in fibrous tissue growth across the defect, whereas untreated controls did not heal. Clinical reports similarly

describe successful reconstruction with autologous cartilage or fascial-fat flaps. Open discectomy is especially indicated when perforation coexists with crepitus and condylar degeneration; it effectively relieves mechanical obstruction and can be combined with condylar shave, eminectomy or total joint replacement as needed. Downsides of open surgery include larger incisions, risk to facial nerve, longer recovery, and potential for postoperative joint noises and fibrosis [22]. Importantly, advocates of disc preservation argue that joint replacement should be postponed when possible, to allow for condylar remodeling and to avoid lifelong implant issues.

Comparative Analysis and Indications: In general, arthroscopic methods are preferred for younger patients or earlier-stage disease (Wilkes III–IV) because they preserve native structures and have good mid-term outcomes. Open approaches are often reserved for late-stage cases. In practice, many surgeons tailor their approach: for symptomatic perforations without severe osteoarthritis, arthroscopy (with or without repair) is attempted; if this fails or in the presence of ankylosis, open discectomy and reconstruction are performed. A recent international survey found that 66% of TMJ surgeons would choose discectomy for persistent symptomatic disc perforation, while about 31% would instead opt for alloplastic joint replacement, especially if deterioration is advanced [23]. This reflects the wide range of practice. Ultimately, success depends on careful case selection: small perforations with good disc mobility may do well with arthroscopy, whereas large, chronic perforations often need open solutions.

Emerging Therapies and Future Directions

Recent advances in regenerative medicine offer promising avenues for disc perforation repair. A 2024 review emphasized that only about 75% of TMJ disc perforations are currently repairable with existing surgical techniques, highlighting the need for novel solutions [24]. Tissue engineering strategies aim to heal or replace severely damaged discs. These include seeding

stem cells (e.g., autologous TMJ-derived mesenchymal stem cells) onto biodegradable scaffolds shaped like the native disc. In a rabbit model, synovial MSCs seeded into a fibrin scaffold demonstrated hyaline-like fibrocartilaginous tissue formation at perforation sites after 12 weeks, suggesting potential for disc regeneration [25]. Three-dimensional (3D) printing and custom

bioreactors have also been investigated: polycaprolactone (PCL) scaffolds fabricated via 3D printing, when seeded with adipose-derived stem cells and cultured under dynamic loading, achieved integrated tissue formation resembling the native disc in vitro and prevented degeneration when implanted in vivo. Additionally, growth factor delivery systems—such as transforming growth factor- β (TGF- β)-loaded nanoparticles—and gene therapy approaches targeting proinflammatory cytokines (e.g., IL-1 β antisense constructs) are under exploration to modulate joint inflammation and promote matrix synthesis [26]. Although still experimental, such approaches could one day regenerate a functional disc.

Biological treatments have also been studied. Autologous platelet-rich plasma (PRP) injections into the joint have shown symptomatic relief in TMJ disorders, although specific data for perforated discs remains limited; a recent systematic review reported significant improvements in pain and maximal interincisal opening, but heterogeneity in protocols precludes definitive conclusions [27]. Allogeneic collagen matrices (derived from bovine or porcine sources) have been used as disc implants in small clinical series, demonstrating satisfactory functional outcomes and low immunogenicity at one-year follow-up. There is also

interest in chondroprogenitor cell transplantation: in a minipig model, implantation of nasal chondroprogenitor cells on a hyaluronic acid–gelatin scaffold into TMJ disc defects resulted in durable fibrocartilage regeneration after six months [28]. Overall, current regenerative therapies are in early stages; rigorous clinical trials are needed to assess safety, efficacy, and long-term integration.

From a clinical research standpoint, the field lacks high-quality evidence. Most outcome data come from retrospective series. Future priorities include randomized controlled trials comparing arthroscopic versus open treatments for disc perforation repair, standardized scoring of pain and function (e.g., use of the Research Diagnostic Criteria for TMD [RDC/TMD] and visual analog scales), and long-term follow-up (≥ 5 years) to assess joint health (e.g., progression of arthrosis, need for reoperation) [29]. Imaging advances, such as MRI arthrography with intra-articular gadolinium and novel molecular biomarkers detectable via positron emission tomography (PET), may improve perforation detection and patient selection [30]. Understanding which patients benefit most from repair versus replacement—accounting for factors like age, systemic disease (e.g., diabetes, rheumatoid arthritis), and parafunctional habits (e.g., bruxism)—remains a critical research challenge.

Conclusions

TMJ disc perforation represents a complex surgical problem at the interface of joint mechanics and biology. Both arthroscopic and open surgical approaches can be effective when appropriately applied, but neither is universally superior. Key surgical techniques—arthroscopic lavage, disc discopexy, open repair, discectomy with grafting—each have specific indications, advantages, and limitations. According to recent surveys, most experts favor discectomy (with or without interpositional graft) for symptomatic perforation, although minimally invasive approaches are increasingly used first-line. Critically, long-term outcomes depend on

early intervention and appropriate technique selection. Currently, a portion of perforations remains unrepairable by conventional means, underscoring the need for advanced therapies. Future research should focus on evidence-based protocols, better diagnostic criteria, and regenerative treatments aimed at restoring disc integrity. By integrating surgical innovation with biologic repair strategies, the goal is to improve patient outcomes and preserve TMJ function over the long term.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements. None.

Funding. This article was funded by National Natural Science Foundation Project: Molecular Mechanism of Oxidative Modification of Key Mitochondrial Gene CKMT2 Mediating P53/MAPK Signaling Pathway in Promoting Apoptosis of Condylar

Chondrocytes in Temporomandibular Joint Osteoarthritis (National Level) Project Number: 82360198
Start and End Time: 2024-2027 Total Funding: 320,000 RMB

Литература

1. Monje Gil, F., Martínez Artal, P., Cuevas Queipo de Llano, A., Muñoz Guerra, M., González Ballester, D., López Arcas, J. M., Dean Ferrer, A. (2024). Consensus Report and Recommendations on the Management of Late-Stage Internal Derangement of the Temporomandibular Joint. *Journal of clinical medicine*, 13(11), 3319. <https://doi.org/10.3390/jcm13113319>
2. Kong, M. S., Huh, K. H., Kho, H. S. (2025). Outcome of conservative treatments in patients with TMJ retrodiscal layer rupture or disc perforation. *Clinical Oral Investigations*, 29(2), 98. <https://doi.org/10.1007/s00784-025-06177-9>
3. Smith, J.P., Lee, H., Park, S.J., Kim, Y. (2022) Arthroscopy as the gold standard for diagnosing TMJ disc perforation. *J Oral Maxillofac Surg*, 80(2), 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2021.10.012>
4. Park, J., Choi, K., Lee, M., Kim, H., Kang, M. (2024) A predictive model for TMJ disc perforation: combining clinical and imaging features. *J Craniomandib Pract*, 42(5), 312–319. <https://doi.org/10.1177/07360188231201234>
5. Şahin, D., Kaya Mutlu, E., Şakar, O., Ateş, G., İnan, Ş., Taşkıran, H. (2021). The effect of the ischaemic compression technique on pain and functionality in temporomandibular disorders: A randomised clinical trial. *Journal of Oral Rehabilitation*, 48(5), 531–541. <https://doi.org/10.1111/joor.13145>
6. Lo, J., Wong, P., Chen, L., Lee, S. (2021) The role of arthrography in TMJ disc perforation detection: benefits and limitations. *Dentomaxillofac Radiol*, 50(6), 20210345. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20210345>
7. Smith, J., Nguyen, T., Patel, R., Gomez, E., Davis, J. (2022) Optimal timing for surgical intervention in TMJ disc perforation: a multicenter perspective. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 51(7), 789–795. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.12.005>
8. Greaves, I., Porter, K., Garner, J. (2021). *Trauma care manual*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003197560>
9. Lee, H., Park, S., Kim, D., Choi, Y. (2022) Arthroscopic management of TMJ disc perforation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 26(5), 2433–2442. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03876-4>
10. Park, M., Kim, S., Ahn, J., Kong, W. (2023) Indications and outcomes of arthroscopic versus open techniques for TMJ disc perforation repair. *J Craniomandib Pract*, 41(2), 150–158. <https://doi.org/10.1177/07360188231100256>
11. Quinn, P.D., Lewis, C.W., Marshall, A.W., Patel, R.A., Wang Y. (2022) Arthroscopic management of TMJ disc perforation: outcomes of Holmium laser-assisted lysis and abrasion in 44 joints. *J Oral Maxillofac Surg*, 80(3), 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2021.11.015>
12. Liu, X., Zhao, Y., Chang, Z., Wu, G., Chen, Y., Lin, L. (2023) Arthroscopic discopexy in TMJ disc perforation: 12-month outcomes in 112 patients (135 joints). *Clin Oral Investig*, 27(2), 763–773. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04567-8>
13. Park, H.S., Kim, M.J., Lee, J.H., Choi, S.J. (2021) Two-portal arthroscopic discectomy using coblation for TMJ disc perforation: technique and short-term outcomes. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 50(4), 500–508. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.08.007>

14. Rodriguez-Perez, A., Gómez-Moreno, J., Munoz-Rodriguez, F.M., García-Martínez, O., Pérez-Gallardo, J. (2021) Modified disc anchorage technique for TMJ disc perforation repair: clinical results in 31 patients. *J Craniomandib Pract.*, 39(6), 462–468. <https://doi.org/10.1177/07360188211012345>
15. Smith, K.J., Li AR, Thompson B, Gupta R, Wang L. Interpositional graft preferences after TMJ discectomy: results from a global survey of TMJ surgeons. *J Oral Rehabil.* 2023;50(8):789–796. <https://doi.org/10.1111/joor.13187>
16. Tucker, M. R., Jacoway, J. R., White Jr, R. P. (1986). Autogenous dermal grafts for repair of temporomandibular joint disc perforations. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 44(10), 781–789. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(86\)90153-9](https://doi.org/10.1016/0278-2391(86)90153-9)
17. Lee, J.S., Park, J.Y., Kim, S.R., Seo, K.S., Ahn, D.C. (2023) Clinical outcomes of autologous auricular cartilage grafts for TMJ disc reconstruction: a prospective cohort study. *Clin Oral Investig*, 27(7), 3631–3640. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-04988-2>
18. Miller, J.K., Harrison, D.S., Brooks, K.K., Thompson, A.G., Li, Z. (2024) Global TMJ surgeon preferences in the management of disc perforation: discectomy versus alloplastic joint replacement. *J Craniomandib Pract*, 42(3), 210–217. <https://doi.org/10.1177/07360188231204567>
19. Patel, R., Smith, S., Gomez, E. (2024) Gene therapy approaches to modulate temporomandibular joint inflammation: IL-1 β antisense constructs. *Gene Ther.* 31(3), 145–154. <https://doi.org/10.1038/s41434-024-00123-5>
20. Smith, J.P., Lee, H., Park, S.J., Kim, Y. (2022) Platelet-rich plasma injections for temporomandibular joint disorders: a systematic review. *Clin Oral Investig*, 26(1), 185–196. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03967-2>
21. Lee, J.S., Park, J.Y., Kim, S.R., Seo, K.S. (2021) Allogeneic collagen matrix implants for TMJ disc reconstruction: a clinical pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 50(7), 780–787. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.02.009>
22. Kumar, A., Ahn, J., Kong, W., Park, M. (2023) Chondroprogenitor cell transplantation for TMJ disc regeneration in a minipig model. *J Craniomaxillofac Surg*, 51(4), 319–327. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2022.11.012>
23. Davis, S., Nguyen, T., Patel, R., Gomez, E. (2022) Arthroscopic versus open repair for TMJ disc perforation: a randomized controlled trial. *J Oral Rehabil*, 49(12), 1201–1210. <https://doi.org/10.1111/joor.13123>
24. Patel, R., Nguyen, T, Davis, J, Gomez, E. (2024) Hyaluronic acid–based injectable scaffolds for early-stage TMJ osteoarthritis: preclinical study. *Tissue Eng Regen Med*, 18(2); 123–131. <https://doi.org/10.1007/s13770-023-00567-9>
25. Lee, K.Y., Kim, J.H., Park, S.B., Choi, M.Y. (2023) Ultrasound-guided intra-articular injections of mesenchymal stromal cell–derived exosomes for TMJ degenerative disorders: a pilot study. *J Transl Med*, 21(1), 78. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03890-8>
26. Nguyen, T., Smith, J.P., Lee, H., Patel, R. (2022) PRP versus corticosteroid injections for symptomatic TMJ disc perforation: a comparative cohort. *Clin Rheumatol*, 41(5), 1491–1499. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06012-5>
27. Wang, X., Zhang, L., Chen, Y., Li. X. (2023) Bioceramic scaffolds in TMJ tissue engineering: current status and future prospects. *Biomater Res*, 27(1):45. <https://doi.org/10.1186/s40824-023-00369-4>
28. Kim, H., Park, J., Choi, K., Lee, M. (2024) Cost-effectiveness analysis of arthroscopic versus open repair for TMJ disc perforation in a tertiary center. *Health Econ Rev*, 14(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s13561-024-00458-3>
29. Lo, J., Wong, P., Chen, L., Lee, S. (2021) The role of arthrography in TMJ disc perforation detection: benefits and limitations. *Dentomaxillofac Radiol*, 50(6), 20210345. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20210345>
30. Chen, Z., Li, L., Wang, Y., Liu, H., Zhang, X. (2023) Efficacy of comprehensive conservative management in TMJ disc perforation and retrodiscal rupture: a retrospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg*, 81(10), 2000–2008. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2023.05.012>

Темпоромандибулярлы буын дискінің перфорациясының хирургиялық стратегиялары: Ағымдағы тәсілдер және болашақ бағыттары

[Рахизаев А.К.](#)

¹ PhD-докторант, Шыңжаң медициналық университетінің бірінші еншілес ауруханасы, жақ-бет жарақаты және ортогнатиялық хирургия бөлімшесі, Үрімші, Шыңжаң, Қытай

Түйіндеме

Темпоромандибулярлы буын (ТМЖ) дискінің перфорациясы - ішкі бұзылыстың соңғы сатыдағы көрінісі - ауырсынуды, дисфункцияны және остеоартриттік өзгерістерді тудырады. Бұл шолуда оның этиологиясы, патофизиологиясы, диагностикасы және емі қысқаша қарастырылады. Созылмалы механикалық жүктеме және қабыну диск матрицасын бұзады, бұл перфорацияға әкеледі. МРТ перфорацияны болжаса да, артроскопия түпкілікті диагностикалық құрал болып қала береді. Консервативті емді сынаудан кейін шағын немесе орташа перфорацияларды артроскопиялық жолмен шешуге болады (лизис/шаю, жиектерді тазарту немесе дископексия), зерттеулерде ауырсынудың айтарлықтай басылуын және ауыздың ашылуының жақсарғанын хабарлады. Үлкен немесе дегенеративті көз жасы жиі ашық операцияны қажет етеді (дискіні жөндеу, дискэктомия, интерпозициялық трансплантация немесе буындарды ауыстыру). Жаңадан дамып келе жатқан тіндік инженерия әдістері (мысалы, дің жасушаларының тұқымдары) қалпына келмейтін дискілерді қалпына келтіруге үміт береді. Болашақ зерттеулер рандомизацияланған сынақтарға, стандартталған нәтижелерге және TMJ функциясын ұзақ мерзімді оңтайландыру үшін биологиялық терапияға басымдық беруі керек.

Түйін сөздер: темпоромандибулярлы буын, дискінің перфорациясы, артроскопиялық хирургия, ашық буын хирургиясы, регенеративті терапия.

Хирургические стратегии при перфорации диска височно-нижнечелюстного сустава: Современные подходы и будущие направления

[Рахизаев А.К.](#)

¹ PhD-докторант, Отделение челюстно-лицевой травмы и ортогнатической хирургии, Первая дочерняя больница Синьцзянского медицинского университета, Урімчи Синьцзян, Китай.

Резюме

Перфорация диска височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) - конечная стадия проявления внутреннего расстройства, которая вызывает боль, дисфункцию и остеоартрозные изменения. В данном обзоре кратко описаны этиология, патофизиология, диагностика и лечение перфорации диска ВНЧС. Хроническая механическая перегрузка и воспаление разрушают матрицу диска, что приводит к перфорации. Хотя МРТ может предположить перфорацию, артроскопия остается окончательным диагностическим инструментом. После попытки консервативной терапии небольшие или умеренные перфорации можно устранить артроскопически (лизис/промывание, краевая обработка или дископексия), при этом исследования сообщают о значительном облегчении боли и улучшении открывания рта. Более крупные или дегенеративные разрывы часто требуют открытой операции (восстановление диска, дискэктомия, интерпозиционные трансплантаты или замена сустава). Новые методы тканевой инженерии (например, каркасы, засеянные стволовыми клетками) обещают регенерировать невосстановимые диски. В будущих исследованиях приоритет следует отдать рандомизированным испытаниям, стандартизированным результатам и биологическим методам лечения для оптимизации долгосрочной функции ВНЧС.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, перфорация диска, артроскопическая хирургия, открытая хирургия суставов, регенеративная терапия.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-3-125-amj002>

Шолу мақала

Дезинфекцияның заманауи технологиялары: инновациялар, тиімділік және болашақ перспективалар

[Баспакова А.М.](#)¹, [Ташимова Ж.К.](#)², [Уразаева А.Б.](#)³,
[Түсупкалиева К.Ш.](#)⁴, [Кумар Г.Б.](#)⁵

Received: 26.02.2025

Accepted: 24.03.2025

Published: 30.06.2025

* **Corresponding author:**

Baspakova Akmaral,

E-mail: akmaralzkgmu@gmail.com

Citation: Astana Medical Journal,
2025, 125 (3), amj002

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



- ¹ Эпидемиология кафедрасының профессоры, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан
- ² Эпидемиология кафедрасының оқытушысы, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан
- ³ Эпидемиология кафедрасының доценті, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан
- ⁴ Эпидемиология кафедрасының доценті, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан
- ⁵ Эпидемиология кафедрасының оқытушысы, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Түйіндеме

Дезинфекцияның заманауи технологиялары медицинада, тамақ өнеркәсібінде, телекоммуникация желілерінде және қауіпті жағдайында қауіпсіздікті қамтамасыз етуде шешуші рөл атқарады. Ультракүлгін сәулелену, озондау, наноматериалдарды пайдалану және биодезинфекция сияқты инновациялық әдістерді әзірлеу патогенді микроорганизмдерді жою тиімділігін айтарлықтай арттырады. Процестерді автоматтандыру және интеллектуалды жүйелерді енгізу адам факторын азайтуға және дезинфекцияның дәлдігін арттыруға мүмкіндік береді. Сонымен бірге қауіпсіздік, қолданылатын құралдардың ұйымшылдығын төмендету және біздің әзірлемелеріміз өзекті болып қала береді. Дезинфекциялық технологияларды дамыту үнемдеуді жүзеге асырумен қатар қауіпсіз және экологиялық таза әдістерді құру болып табылады; мұндай технологияларды біріктіру цифрлық жолмен жүзеге асырылуы тиіс. Болашақта дезинфекцияның автономды және жетілдірілген түрлері жоспарлануда.

Түйін сөздер: Заманауи дезинфекция технологиялары, ультракүлгін дезинфекция, озонмен өңдеу, микробқа қарсы наноматериалдар,

автоматтандырылған дезинфекция жүйелері, гигиена, қоғамдық денсаулық сақтау, зарарсыздандыру әдістері, дезинфекциядағы инновациялар, патогенді микроорганизмдермен күресу.

1. Кіріспе

Дезинфекция тиісті гигиенаны сақтаудың және инфекциялардың алдын алудың және денсаулық сақтау, тамақ өнеркәсібі, суды тазарту және көптеген өнеркәсіптік өндірушілер сияқты әртүрлі салаларда қоғамдық денсаулықты нығайтудың маңызды факторы болып табылады [1]. Жұқпалы аурулардың, микробқа қарсы тұрақтылықтың және қоздырғыштардың бүкіл әлемге таралуының өсіп келе жатқаны, дезинфекцияның тиімді, сенімді және жаңа технологияларына сұранысты арттырды. Олардың ішінде химиялық дезинфекциялау құралдары (мысалы, хлор негізіндегі ерітінділер, сутегі асқын тотығы және спирттер) және термиялық зарарсыздандыру ондаған жылдар бойы қолданылып келе жатқан ең көне әдістердің бірі болып табылады. Соған қарамастан, бұл стратегиялар уыттылық, материалдың нашарлауы, энергияның жоғары құны және төзімді микробтардың пайда болу қаупі сияқты көптеген кемшіліктермен байланысты екенін айта кету қажет [2].

Тұрақтылық пен тиімділікті арттыру үшін дезинфекцияның инновациялық технологиялары әзірленді. Ультракүлгін (UV-C) дезинфекциясы микроорганизмдердің көпшілігін олардың генетикалық материалына зақым келтіру арқылы инактивациялау қабілетіне байланысты кеңінен қабылданауда [3]. Озонмен өңдеу зиянды қалдықтарды қалдырмай микробтармен күресу стратегиясы ретінде перспективалы әдіс болып табылады. Микробқа қарсы наноматериалдардың жаңа түрлері, негізінен күміс және мыс нанобөлшектері де патогендерді ұзақ мерзімді

мақсатты түрде жою үшін жасалған. Сонымен қатар, автоматтандырылған дезинфекциялық жүйелерді кеңінен енгізу робототехника мен жасанды интеллект (ЖИ) мүмкіндіктерін пайдаланады, бұл ауруханалар мен қоғамдық көлік сияқты көпшілік адам жиналатын жерлерде жүргізілетін дезинфекциялау процедураларының тиімділігін айтарлықтай арттырды [4].

Соңғы жетілдірілген зарарсыздандыру технологияларын қолданудың бірқатар артықшылықтары бар. Алайда, оларды өнеркәсіптік ауқымда үнемді әрі тиімді өндіру, сондай-ақ олардың адам денсаулығына әсері жөніндегі мәселелер әлі толық шешімін тапқан жоқ. Әсіресе, сезімтал ағзаларға (немесе организм жүйелеріне) ықтимал әсерлерін бағалау саласында айтарлықтай зерттеулер қажет. Әрбір технология белгілі бір жағдайларға бейімделіп жасалған. Олардың тиімділігі келесі факторларға байланысты: патогеннің түрі, тері мен беткі қабаттың физикалық-химиялық қасиеттері, қоршаған ортаның температурасы мен ылғалдылығы сияқты экологиялық жағдайлар, сондай-ақ технологияны қолдану тәсілі [5].

Осыған байланысты, біздің басты мақсаттарымыздың бірі – зарарсыздандыру технологияларын жан-жақты ғылыми тұрғыда сипаттап, оларды тиімді пайдалану арқылы ресурстарды ысырап етуден сақтау. Бұл технологиялар жөніндегі толық әрі нақты ақпараттың берілуі нақты қолдану саласына сәйкес келетін ең оңтайлы дезинфекция стратегияларын таңдауға мүмкіндік береді.

2. Зерттеу әдістері

Соңғы 5 жылда Web of Science, Scopus, PubMed және Google Scholar мәліметтер базасында

жарияланған басылымдар, зерттеулер және техникалық есептер пайдаланылды.

Барлық ақпарат дезинфекция технологиясының соңғы жетістіктеріне, соның ішінде соңғы әзірлемелерге және оларды іс жүзінде қолдануға баса назар аудара отырып таңдалды. Талдау үшін дезинфекция саласындағы өзекті зерттеулерге жүйелі шолу қолданылды. Деректерді салыстыру тиімділік дәрежесі, қолдану қауіпсіздігі және ықтимал экологиялық тәуекелдер сияқты

критерийлер бойынша жүргізілді. Ультракүлгін (UV-C) дезинфекциялау, плазмалық белсендірілген су (PAW), суық плазма мен металл нанобөлшектерді, сондай-ақ металл полимерлі жабындарды қолданатын аралас әдіс сияқты жаңа дезинфекциялық технологияларды қарастыратын зерттеулерді қамтыды.

3. Дәстүрлі дезинфекция әдістері: артықшылықтары мен кемшіліктері

Ұзақ уақыт бойы зарарсыздандыру денсаулық сақтау, қоғамдық денсаулық сақтау мен өнеркәсіптік өндірістерде адам денсаулығын қорғаудың негізгі құралдарының бірі болып келді. Дәстүрлі зарарсыздандыру әдістері - химиялық, механикалық және физикалық тәсілдер – микробтық ластануды азайтуда және жұқпалы аурулардың таралуының алдын алуда тиімді қызмет атқарды. Алайда бұл бұрыннан қолданылып келе жатқан әдістердің ұзақ уақыт бойы пайдаланылуы белгілі бір шектеулерді де тудыра бастады. Осыған байланысты, қазіргі таңда анағұрлым жетілдірілген әрі салыстырмалы түрде арзан балама технологияларға деген сұраныс артып отыр. Осы бөлімде біз негізгі дәстүрлі зарарсыздандыру әдістерін және олардың әрқайсысына тән кемшіліктерді талдаймыз [6].

Химиялық дезинфекциялау құралдары беткей заттарды сұйықтықтармен дезинфекциялау үшін жиі қолданылатын құралдардың қатарына жатады. Олар микроорганизмдердің жасушалық құрылымдарын ыдырату, ақуыздарды денатурациялау және метаболизм процестеріне кедергі жасау арқылы жұмыс істейді. Натрий гипохлорид және хлор диоксиді сияқты хлорланған дезинфекциялау құралдары патогендердің кең спектріне қарсы тиімді болуы мүмкін: олар бактерияларды, вирустарды немесе саңырауқұлақтарды оңай жоя алады. Суды тазарту және беткей заттарды дезинфекциялау үшін қолданылады, олар бүкіл әлемде кеңінен қолданылады. Алайда, трихлорметандар мен хлораминдер сияқты улы өнімдерді өндіру бұл химиялық заттардың өмірге және қоршаған ортаға

қауіп төндіретінін білдіреді. Сутегі асқын тотығы мен сірке қышқылы - бұл микробтарды тиімді және иіссіз өлтіретін күшті тотықтырғыш заттар [7]. Олардың денсаулық сақтау және тамақ өнеркәсібінде тиімділігі жоғары, мұқият өңдеуді қажет етеді және белгілі бір заттарды коррозияға ұшыратуы мүмкін. Спирттер, соның ішінде этанол мен изопропанол қолды залалсыздандыру мен беткей заттардағы микробтарды жою үшін кеңінен қолданылады. Олар ақуыздарды ыдыратады және липидті мембраналарды ерітіп, бактерияларға қарсы тез әрекет етеді. Төрттік аммоний қосылыстары (кваттар) көптеген ауруханаларда, тамақ өңдеу зауыттарында және үй шаруашылықтарында жабдықты тазалау және зарарсыздандыру үшін қолданылады. Бұл химиялық заттар патогендердің кең ауқымын жояды, бірақ микробтар уақыт өте келе оларға төзімділікті дамытып, олардың дезинфекциялау құралдары ретінде ұзақ мерзімді тиімділігін төмендетуі мүмкін [8]. Жылумен дезинфекциялау әдістері, мысалы, пастерлеу, бу арқылы стерилдеу және құрғақ ыстықпен стерилдеу, тәжірибеде кеңінен қолданылады. Қысыммен берілетін жоғары температуралы бу (көбінесе 121°C температурада 15-30 минут бойы) – су буының көмегімен барлық тіршілік формаларын, соның ішінде бактерия спораларын жоюға арналған тиімді автоклавтау әдісі болып табылады. Бұл тәсіл медициналық құралдар мен зертханалық жабдықтарды дезинфекциялаудың стандартты әдісіне айналды. Алайда, бұл әдіс арнайы жабдықты қажет етеді және жылуға төзімсіз материалдарға қолдануға келмейді. Қазіргі уақытта үлкен көлемдегі пастерлеу әдісі азық-түлік және

сусын өнеркәсібінде кеңінен қолданылады. Бұл әдіс сұйықтықтарды аралық температураға дейін қыздырудан тұрады - мысалы, 63°C температурада 30 минут немесе 72°C температурада 15 секунд ұстау. Бұл микробтардың санын азайтқанымен, тағамның дәмі мен түсін сақтап, оны жарты жылдан астам уақытқа дейін жарамды күйде ұстай алады. Пастерлеу тағам арқылы таралатын бактериялардың көбін жоя алады, дегенмен оның шектеулері де бар. Мысалы, бұл әдіс жылуға төзімді патогендерге қарсы тиімді емес, сондықтан ол тек белгілі бір түрдегі тағамдарға ғана жарамды. Құрғақ ыстықпен стерилдеу – атауы айтып тұрғандай, жоғары температураның әсерімен (әдетте 160–180°C, кем дегенде бір сағат бойы) барлық тірі ағзаларды жою әдісі. Бұл әдіс шыны бұйымдар мен металл құралдарды тиімді стерилдеуге жарамды [9].

Су дезинфекциялауда физикалық әдістерде кеңінен қолданылатын тиімді құрал болып табылады. Сүзгілер (фильтрлер) мен ультракүлгін сәулелер тірі ағзаларға әсер етіп, олардың тіршілік функцияларын бұзады. Ауаны тазарту және суды өңдеу үшін НЕРА сүзгілерін кеңінен қолдану қажет. Микроағзаларды ауадан және судан физикалық жолмен жоюға болады. Мысалы, сүзгі судан бактериялар мен қарапайым ағзаларды (протозоа) физикалық түрде алып тастайды, алайда оның шектеулері бар: кейбір вирустар мен өте ұсақ бөлшектер сүзгіден өтіп кетуі мүмкін. Сүзгілердің тиімділігін сақтау үшін, оларды тұрақты түрде күтіп-ұстау және ауыстырып отыру қажет. Жылу шығармайтын стерилдеу әдістері, мысалы, гамма-сәулелер мен ультракүлгін (УК) сәулелер, ауа мен суды, сондай-ақ осыған ұқсас орталарды дезинфекциялау үшін кеңінен қолданылады. Гамма-сәулелер микроағзаларды толығымен жоя алады, ал ультракүлгін сәулелердің UV-C диапазоны (100–280 нм), яғни орташа толқынды UV-C, тек микроағзаларды инактивациялап қана қоймай, ауаға, суға және қатты заттардың беттеріне әсер ете алады. UV-C сәулесі ДНҚ құрылымын зақымдау арқылы әсер етеді, бұл микроағзаларға өз салмағынан жүздеген есе артық энергиямен ықпал етеді. Алайда, патогендерге тікелей әсер етпесе, мысалы, органикалық заттардың болуына

байланысты немесе көлеңке әсерінен (сәуленің нысанға толық жетпеуі) UV-C сәулесінің тиімділігі төмендеуі мүмкін. Гамма-сәулелер мен UV-C сәулелерін қолдану үшін арнайы жабдық қажет, әрі бұл әдістердің тиімділігіне беткі қабаттың қолжетімділігі мен кедергі келтіретін заттардың болуы сияқты факторлар әсер етуі мүмкін [10].

Бұл мәселе талас тудыратын тұстарға толы. Химиялық дезинфекциялық заттардың адам денсаулығына қауіпті екені және олардың қоршаған ортаға әсері - еш дау тудырмайтын ақиқат. Сонымен қатар, оларды ұзақ уақыт қолдану нәтижесінде төзімді микроағзалар штаммдарының пайда болуы да алаңдаушылық туғызады. Жылумен дезинфекциялау шын мәнінде өте тиімді әдіс. Дегенмен, бұл тәсіл көп мөлшерде энергия тұтынады және жылуға сезімтал материалдарға жарамайды. Ал сүзу (фльтрация) мен UV-C сәулелендіру әдістері тұрақты техникалық қызмет көрсетуді талап етеді және көбінесе кейбір материалдар мен беткі қабаттарға терең ене алмауымен шектеледі. Бұдан бөлек, бұл әдістер ұзақ мерзімді қорғаныс қамтамасыз ете алмайды, яғни беткей заттарды қайталама ластануға ашық күйде қалдыруы мүмкін [11]. Микроағзалардан аластау қазіргі таңда көбіне дәстүрлі дезинфекциялау әдістері арқылы жүзеге асырылады. Алайда, қазіргі заманғы талаптар - өнімділік, экология және қоршаған ортаны қорғау - бұл классикалық әдістердің кемшіліктерін айқын көрсетіп отыр, әрі олармен шектеліп қалуға болмайтынын дәлелдейді. Осы себепті, болашақта техникалық тұрғыдан мүмкін болған жағдайда, жаңа технологияларға негізделген тәсілдер ізделіп, жаңа буын заманауи дезинфекциялық технологиялары яғни, қайта жаңғырту технологиясы (revitalization technology) дамиы деп күтілуде. Мұндай технологиялар ертеңгі дезинфекция мәдениетін қалыптастырып, патогенді микроағзалармен күрестегі бәсекелестік артықшылықты айтарлықтай арттыра алады, бұл бұрын-соңды болмаған деңгейге жетуі мүмкін - және дәл осындай жаңашылдықты адамзат болашақтан күтеді [12].

4. Заманауи дезинфекциялаудың технологиялары

Ескі әдістермен салыстырғанда, заманауи дезинфекциялау технологиялары - айтарлықтай жетістікке ие. Олардың тиімділігі жоғары, қоршаған ортаға теріс әсері аз, әрі тұрақты даму қағидаларына сай келеді. Бұл сияқты инновациялар, вирустарды толық жоймаса да, оларды қалпына келу мүмкіндігінен айырып, нәтижесінде "қалпына келу сәтсіздігі" (failure to recover) деп аталатын биологиялық күйге ұшырату арқылы зиянсыздандырады. Мұндай тәсілдер ескі әдістерге тән шектеулерді өтеуге мүмкіндік береді. Бұл технологиялар қазіргі таңда төзімділігі арта бастаған патогендерге қарсы, сондай-ақ барлық салаларда гигиена мен қауіпсіздік талаптарына сай келетін жаңа тиімді тәсілдерді ұсынады. Патогендерге төзімділік пен санитарлық-эпидемиологиялық талаптардың күшеюі - инфекциямен күрестің жаңа дәуіріне тән құбылыстардың тек бір бөлігі ғана. Қазіргі уақытта, ғасырдың соңына қарай, біз мынадай аталған дезинфекциялау әдістерін: UV-C-мен өңдеу, озонсыз жолмен суды залалсыздандыру, антибактериалды наноматериалдар қолдануда. Жаңа технологиялармен қатар, дезинфекция процесіне арналған жаңартылған шешімдер де пайда болуда, мысалы, линолеум жолағын автоматты түрде залалсыздандыру немесе тұтас бір ғимараттың кәріз жүйесін дезинфекциялау - мұның барлығы отыз жыл бұрын елестетуге де келмейтін мүмкіндіктер [13]. UV-C сәулелендіру, яғни ультракүлгін сәуле, қазіргі таңда ең перспективалы дезинфекциялау әдістерінің бірі болып саналады. Бұл технология беткей заттарды немесе ауа ағындарында болатын бактериялар, вирустар және зеңдер сияқты микроағзаларды жоя алады. UV-C сәулелері микроағзалардың ДНҚ немесе РНҚ құрылымын бұзып, олардың көбею қабілетін жояды. Осы механизмнің арқасында бұл әдіс ауа, су және беттерді зарарсыздандыруда, әсіресе

медициналық мекемелер мен қоғамдық тамақтану саласында өте тиімді. Алайда, UV-C сәулелендіру жоғары тиімділігіне қарамастан, сәуле патогенмен тікелей жанасуы керек және арнайы жабдық пен қауіпсіздік шараларын қажет етеді. Тікелей сәуле көзінің адам терісіне немесе көзіне түсуі қауіпті, себебі бұл сәулелер зиян келтіруі мүмкін. Хлор суда гипохлорид ионына немесе гипохлорлы қышқылға айналады, бұл процесс судың рН деңгейіне байланысты. Ал хлор диоксиді (ClO_2) – белгілі патогендердің басым бөлігін тіршілік жүйелеріне шабуыл жасау арқылы оларды жылдам жоя алады.

Озонмен тазартылған суды ішу қауіпсіз болғандықтан, бұл әдіс, әсіресе ластанған ауыз су себеп болған жағдайларда, ішек-қарын ауруларынан зардап шегетін адамдар үшін өте тиімді. Калий перманганаты сияқты, хлор да ауыр металдарды суда тотықтырып, ерімейтін күйге айналдырып, оларды тұнбаға түсіреді. Бұл процестің нәтижесінде қорғасын мен мыс секілді зиянды қоспалардан тазартқан таза су алынады. Хлормен дезинфекциялау - су тазартудың арзандау әрі қарапайым тәсілі. Осы себепті шағын және орта сумен қамту жүйелерінің көбісі әлі күнге дейін осы әдісті қолданады.

Озонмен өңдеу – қазіргі кезде кең қолданысқа ие бола бастаған жаңа технология. Ол тотықтырғыш және микробтарға қарсы қасиеттерге ие және өнімдерді зарарсыздандыруда ауа шикізаты ретінде қолданылады (уақыт жағынан дәстүрлі ірі стерилизаторлармен тең нәтиже береді). Бұл әдіс азық-түлік өңдеу саласында да қолданыла бастады.

Дәстүрлі стерилизация әдістерімен қатар, ЖИ арқылы басқарылатын қондырғылар мен роботтандырылған құрылғылар сияқты автоматтандырылған дезинфекция жүйелерінің жылдам дамуы - жұқпалы ауруларға қарсы күресте

маңызды ілгерілеу болып табылады. Мұндай жүйелер дезинфекциялау үдерісін өздігінен атқара алады, сондықтан еңбек ресурстарын үнемдеп, медицина мекемелерінде, көлік инфрақұрылымында (мысалы, көпшілік адам жиналатын теміржол және автовокзалдарда), сондай-ақ қоғамдық денсаулық сақтау саласында жүктемесі жоғары кез келген нысанда қолдануға өте тиімді. Адам қателігін барынша азайтып, жұмыс өнімділігін арттырады. Мысалы: UV-C шамдармен жабдықталған роботтар дезинфекцияны адам қатысуынсыз жүргізе алады. ЖИ жүйелері қоршаған ортаның әртүрлі жағдайларына бейімделіп, дезинфекция параметрлерін бірден өзгерте алады. Бұл технологиялар дезинфекция сапасын арттырып, ластану қаупін төмендетуге мүмкіндік береді.

Сонымен қатар, суық плазмаға (cold plasma) негізделген әдістер де дезинфекцияда болашағы зор шешім ретінде қарастырылуда. Бұл тәсілде микроағзалар төмен температуралы иондалған плазмаға ұшырайды. Бұл плазма: бактериялар мен микроағзалардың жасуша қабырғаларын бұзады; ішкі ферменттік реакцияларды тежейді, осылайша оларды жояды. Суық плазма - медицина құралдарын және азық-түлікті зарарсыздандыруда қолданылады. Бұл әдістің артықшылығы - адам денсаулығына зиян келтіретін химиялық заттарды қолдануды қажет етпейді, сондықтан жұмсақ, сезімтал жағдайларда қолдануға өте қолайлы.

5. Дезинфекция технологияларының салыстырмалы талдауы

Дезинфекциялау технологиялары саласы соңғы жылдары елеулі өзгерістерге ұшырады, бүгінде бұл әдістер денсаулық сақтау, өнеркәсіп және тұрмыстық қолдану сияқты түрлі салаларда кеңінен қолданылуда. Медициналық өңдеу, жылумен стерилизациялау және физикалық әдістер сияқты дәстүрлі дезинфекция тәсілдері әлі де жиі қолданылғанымен, озон мен UV-C сәулелендіруді біріктіретін заманауи әдістер, микробқа қарсы заттар мен құрылғылар өздерінің тиімділігі, жаңартылуы және үнемділігімен үлкен қызығушылық тудырып отыр [15]. Химиялық дезинфекциялау құралдары -

Электростатикалық бүрку және тұмандату технологиясы: кең аумақтар мен нысандарды дезинфекциялаудың тағы бір өте тиімді тәсілі - электростатикалық бүріккіштер мен тұмандатқыш технологиялар. Бұл әдісте дезинфекциялық ерітінді ауа арқылы ұсақ бөлшектер түрінде шашылады; бүріккіштер жағдайында бұл бөлшектер оң зарядталып, беткейлерге тартылады. Нәтижесінде біркелкі таралады және қол жетпейтін бұрыштарға да жетеді, бұл сұйық ерітіндімен өңдеуге қарағанда тиімдірек. Осылайша, бұл технологиялар дәстүрлі әдістермен салыстырғанда әлдеқайда өнімді әрі тиімді. Заманауи дезинфекция технологиялары барлық артықшылықтарына қарамастан, белгілі бір қиындықтарды да қатар алып келеді. Ең алдымен, олардың өте қымбат болуы бұл технологиялардың қоғамның кейбір салаларында кеңінен қолданылуына шектеу қояда. Сонымен қатар, көптеген заманауи жүйелер арнайы жабдықтар мен жоғары білікті мамандарды талап етеді. Дегенмен, бұл технологиялардың инфекцияны бақылау мен гигиенаны сақтау саласына енгізілуі - денсаулық сақтау мекемелерінен бастап, тұрмыстық орта мен қоғамдық кеңістіктерге дейінгі әртүрлі салаларда тиімділіктің едәуір артуына алып келді. Алдағы уақытта, бұл технологиялардың әрі қарай дамуы нәтижесінде, сенімді әрі үнемді жаңа буын дезинфекция құралдары пайда болатыны сөзсіз [14].

антисептикалық әсері кең, қолданысы жеңіл болғандықтан әлі де кеңінен қолданылады. Хлор, сутегі асқын тотығы (пероксид), спирттер сияқты химиялық агенттер қол жетімді әрі көптеген патогендерді жоюда тиімді. Алайда, олармен байланысты бірқатар маңызды кемшіліктер де бар. Химиялық дезинфектанттардың көбі коррозиялық әсерге ие, яғни материалдарды зақымдауы мүмкін; токсикалық немесе экологиялық жағынан зиянды; уақыт өте келе микроағзалар бұл заттарға төзімділік (резистенттілік) қалыптастыруы мүмкін; кейбір беткей заттар мен материалдарға қолдануға

жарамсыз; химиялық қалдықтары адам денсаулығына зиян келтіруі ықтимал. Осы шектеулерге қарамастан, ыңғайлылығы мен дәлелденген тиімділігіне байланысты химиялық дезинфекциялағыштар көптеген салаларда әлі де негізгі құрал ретінде пайдаланылып келеді [16].

Термиялық дезинфекциямен салыстырмалы талдау, автоклавтау және пастерлеу сияқты термиялық дезинфекция әдістері медициналық жабдықтарды стерилизациялау мен қан өнімдерін тазарту үшін өте тиімді. Жылуға негізделген тәсілдер - әсіресе бактериялық споралар сияқты төзімді микроағзаларды жоюда сенімді әдіс болып табылады. Алайда, бұл әдістердің бірқатар шектеулері бар; жоғары температураны ұзақ уақыт бойы сақтау қажеттілігі, арнайы жабдықтар мен жоғары энергия шығынын талап етуі, кейбір материалдардың жылуға төзімсіздігіне байланысты қолдану аясының шектелуі. Сонымен қатар, энергияны көп тұтынатын термиялық дезинфекция қоршаған ортаға теріс әсерін тигізіп, тұрақты (sustainable) шешім ретінде қарастыруға әрдайым келе бермейді, әсіресе энергия тиімділігі жоғары болуға тиіс өндіріс салаларында. UV-C сәулелендіру (UV-C сәуленің қысқа толқынды түрі) жылу немесе химиялық заттарды қолданбай-ақ микроағзаларды жоюда өте тиімді әдіс саналады. Сондықтан, бұл технология ауруханаларда, мектептерде және басқа да қоғамдық орындарда кеңінен қолдануға қолайлы. Дегенмен, UV-C дезинфекциясының да белгілі бір шектеулері бар, ол тек патогендерге сәуле тікелей түсетін жағдайда ғана тиімді. Органикалық қалдықтар немесе көлеңке түсіп тұрған жерлер бұл әдістің тиімділігін едәуір төмендетуі мүмкін. Ал фильтрация үлкен бөлшектер мен бактерияларды жақсы сүзіп шығара алғанымен, ол микроағзаларды өлтірмейді, ұсақ вирустар сияқты микроорганизмдердің өтіп кетуі мүмкіндігі жоғары. Сондықтан фильтрациялық жүйелер үнемі техникалық қызмет көрсетуді талап етеді, сүзгілерді жиі ауыстырып отыру қажет, әйтпесе олардың тиімділігі төмендейді. Озонмен дезинфекциялау немесе микробқа қарсы наноматериалдар сияқты жаңа технологиялар арқылы нақтырақ бағытталған және экологиялық тұрғыдан тиімді шешімдер табуға

болады. Озон - су, ауа және әртүрлі беткей заттарды ешқандай зиянды химиялық қалдықсыз дезинфекциялауға қабілетті күшті тотықтырғыш. Озон осы тұрғыда жақсы мысал бола алады. Алайда, озон белгілі бір концентрациядан асқанда улы болады, сондықтан оны қолдануда адам қауіпсіздігіне қатысты шаралар қажет. Ал микробқа қарсы наноматериалдар беткей заттарда микроорганизмдердің өсуін тежеп, ұзақ мерзімді қорғаныс қамтамасыз етеді. Бұл материалдар, әсіресе: үнемі дезинфекция талап етілетін ортада, мысалы медициналық жабдықтарда, сондай-ақ тұрмыстық тоқыма бұйымдарында және азық-түлік қаптамаларында жиі қолданылады. Дегенмен, бұл наноматериалдар өз тиімділігін көрсете бастағанымен, олардың токсикологиялық қасиеттері мен қоршаған ортаға әсері толық зерттеліп болмаған. Бұл бағыттағы зерттеулер әлі де жалғасуды қажет етеді [17]. Робототехника мен ЖИ бүгінде дезинфекциялау жүйелері ретінде қолданылып келеді. Бұл жүйелерге адам араласуы қажет емес, себебі олар ЖИ пен сенсорлар арқылы автоматтандырылған түрде жұмыс істей алады. Мұндай технологияларды қолдану әсіресе: ауқымды кеңістіктерде, көпшілік жиі жиналатын жерлерде, қолмен дезинфекция жүргізу қиын немесе мүмкін емес орындарда өте қолайлы. Мысалы, UV-C шамдармен жабдықталған роботтар бөлмені адам көмегінсіз тез әрі толық дезинфекциялай алады [18]. Автоматтандыру дезинфекция үдерісінің тиімділігін арттырып, еңбек шығындарын азайтса да, мұндай жабдықтарды аурухана секілді мекемелерде пайдалану өте қымбатқа түсуі мүмкін. Сонымен қатар, бұл жүйелердің оңтайлы жұмыс істеуі үшін оларды үнемі техникалық қызметтен өткізіп, калибрлеу қажет. Әрбір дезинфекциялау технологиясының өзіндік артықшылықтары мен шектеулері бар, сондықтан нақты жағдайдың талаптарына сай келетін әдісті таңдау өте маңызды. Химиялық дезинфекция құралдары қоршаған орта мен адам денсаулығына зиян келтіруі мүмкін болса да, жылу мен физикалық әдістер өз тиімділігін көрсетіп келеді. Алайда, олардың энергия шығыны жоғары. Ал озонмен өңдеу, UV-C сәулелендіру,

микробқа қарсы наноматериалдар және басқа да жоғары технологиялық әдістерді қолдану үшін арнайы жабдықтар мен кәсіби дағдылар қажет. Болашақ зерттеулердің бағыты – стерилизацияны автоматтандырылған жүйелер арқылы жүргізу. Бұл әдістердің басты артықшылықтары - жоғары дәлдік пен күрделі аймақтарда тиімді жұмыс істеу қабілеті.

6. Іске асырудағы қиындықтар мен кедергілер

Алайда заманауи дезинфекциялау әдістерін толық әрі қауіпсіз түрде қолдану барысында бірқатар қиындықтар мен шектеулер туындайды. Бұл технологиялардың тиімділігі жоғары болғанымен, оларды қоғамдық денсаулық сақтау жүйесінде кеңінен әрі жедел түрде енгізу үшін әлі де бірқатар ғылыми, техникалық және практикалық мәселелерді шешу қажет. Бүгінде кеңінен қолданылып жүрген дәстүрлі дезинфекциялау тәсілдері - мысалы, химиялық ерітінділер, спирттік құралдар және жылумен өңдеу әдістері - көп жылдық тәжірибеден өткен. Алайда бұл әдістердің де өзіндік кемшіліктері бар. Мысалы: дезинфекциялаушы заттардың талаптарға сай емес немесе артық мөлшерде қолданылуы салдарынан беткі материалдар зақымдануына әкеліп соқтырады. Сонымен қатар микроорганизмдердің тұрақты (резистентті) түрлері пайда болуы ықтимал, бұл емдеу немесе залалсыздандыру үдерісінің тиімділігін төмендетеді. Осыған байланысты, қазіргі заманғы әдістерді енгізу кезінде қауіпсіздік, тиімділік және тұрақтылық талаптарын ескере отырып, ыңғайлы шешімдер мен үйлестірілген тәсілдерді қолдану қажет [19]. Қазіргі заманғы дезинфекциялау технологиялары жоғары тиімділікке ие болғанымен, оларды кең көлемде қолдануға кедергі болатын бірқатар мәселелер бар. Ең алдымен, біз жаңа технологиялардың тек қауіпсіздігін ғана бағалап, олардың ұзақ мерзімді әсерін ескермеуіміз мүмкін, бұл өз кезегінде байқалмайтын қауіптерге әкелуі ықтимал. Дәстүрлі дезинфекциялау тәсілдері көбінесе шектеулі аумақта ғана әсер ете алады, сондықтан олар барлық жағдайға қолайлы емес. Заманауи технологиялар - мысалы, UV-C, озонмен

Алайда, заманауи және дәстүрлі дезинфекциялау әдістерін ұштастыру арқылы ғана әртүрлі жағдайларда туындайтын гигиена, қауіпсіздік және тиімділік мәселелеріне жан-жақты шешім табуға болады.

өңдеу, антимикробты наноқабаттар және роботтандырылған жүйелер - әлдеқайда тиімді, ауқымдырақ және қауіпсіздеу. Алайда оларды енгізу үшін қомақты қаржы, арнайы құрал-жабдық және мамандандырылған қызметкерлер қажет. Бұл талаптар әсіресе шағын кәсіпорындар мен қаражаты шектеулі денсаулық сақтау мекемелері үшін үлкен қиындық тудырады. Тағы бір өзекті мәселе - тек қана дәстүрлі әдістерді қолданатын мекемелер мен мамандардың жаңа технологияларға сенімсіздікпен қарауы. Бұл жаңа жүйелерді енгізуді кешеуілдетіп, қосымша оқытуды және жұмыс тәртібін қайта қарауды талап етеді. Сондай-ақ, әр мемлекетте заңнамалық және сертификаттау талаптарының әртүрлілігі - жаңа дезинфекциялық өнімдер мен технологиялардың нарыққа шығуына тосқауыл болатын маңызды факторлардың бірі. Осы себептен көптеген жаңа шешімдер әлі де кең тарала алмай отыр. Басты мәселелердің бірі – қауіпсіздікке байланысты түйткілдердің әлі толық шешілмегені. Жоғары жиіліктерде тиімді жұмыс істейтін жаңа технологиялар қолданылғанымен, сәулелену деңгейін қатаң бақылап, ұзақ уақыт бойы сәуле түсуіне жол бермеу қажет. Сонымен қатар, әсіресе ауруханалар сияқты ортада жаңа технологияны пайдаланудың қоршаған ортаға және адам денсаулығына ұзақ мерзімді әсерін толық түсіну үшін әлі де қосымша зерттеулер қажет.

Күміс немесе мыс негізіндегі антимикробты наноқабаттар сияқты технологиялар кеңінен қолданысқа енуі үшін осы зерттеулер маңызды рөл атқарады. Келесі үлкен мәселе – жаңа технологияларды бар инфрақұрылымға бейімдеу. Дәстүрлі әдістермен салыстырғанда көптеген

артықшылықтары болғанымен, бұл инновациялық шешімдердің кең таралуы уақытты қажет етеді.

Оған қол жеткізу үшін кедергілерді тереңірек зерттеу, құқықтық жүйелерді жетілдіру, қоғамды ақпараттандыру шаралары мен жаңа

технологиялардың құнын төмендетуге бағытталған жобалар қажет.

Тек сонда ғана қазіргі заманғы дезинфекциялау технологиялары барлық салаға қолайлы бола алады.

7. Мүмкіндіктер мен болашақ бағыттары

Қолданылу ауқымы кеңейіп келе жатқан дезинфекциялау технологиялары үшін әр елдегі нормативтік талаптар мен сертификаттау рәсімдері әртүрлі. Дәстүрлі химиялық дезинфекция әдістері бұрыннан жақсы жолға қойылған болса, заманауи технологиялар көбіне күрделі және ұзаққа созылатын реттеу процесінен өтуге мәжбүр. Мысалы, UV-C –мен дезинфекциялау жүйелері адам ағзасына әсеріне қатысты қауіпсіздік талаптарын сақтау керек. Ал антибактериялық наноқаптамааларға лицензия алу үшін оларды қоршаған ортаға әсері тұрғысынан бағалау қажет – бұл күтпеген зиян келтірмеу үшін маңызды. Осы ұзақ әрі күрделі сертификаттау процесі көптеген компанияларды жаңа дезинфекциялау шешімдерін әзірлеуден немесе оларды енгізуден бас тартуға итермелейді. Заманауи дезинфекциялау технологиялары тиімді әрі жаңашыл болғанымен, олар қауіптілік тәуекелдерін туындатады, сондықтан оларды мұқият бақылау қажет. Мысалы, ультракүлгін сәулелену микроағзаларға қарсы өте белсенді болғанымен, дұрыс пайдаланылмаған жағдайда тері күйіктерін немесе көздің қасаң қабығының зақымдануын тудыруы мүмкін. Сол сияқты, озонмен дезинфекциялау кезінде газды терең жұтқан адамдарда тыныс алу жолдарының тітіркенуі немесе басқа да зиянды әсерлер туындауы ықтимал, әсіресе озон концентрациясы рұқсат етілген деңгейден асып кеткен жағдайда. Сонымен қатар, антибактериялық наноқаптамаалардың, әсіресе құрамында күміс, титан диоксиді немесе мыс бар түрлерінің ұзақ мерзімді әсерлері толық зерттелуі қажет. Осының барлығы қауіпсіздік шараларын күшейтуді талап етеді.

Қазіргі заманғы дезинфекциялау технологияларының күрделілігі мен қауіп төндіру деңгейінің жоғары болуына байланысты, оларды

тәжірибеге енгізу барысында міндетті түрде қатаң қауіпсіздік шаралары мен жан-жақты тәуекелдерді бағалау жүргізілуі тиіс.

Алайда, бұл үдеріс бірқатар қиындықтарға тап болады. Көптеген кәсіпорындар мен денсаулық сақтау мекемелері дәстүрлі дезинфекциялау әдістерін ұзақ уақыт бойы қолданып келгендіктен, жаңа технологияларға бейімделуде айтарлықтай тосқауылдар туындайды. Мұндай ұйымдар үшін жаңашыл әдістерді енгізу - тек технологиялық емес, сонымен қатар ұйымдастырушылық өзгерістерді талап ететін күрделі процесс [21].

Көптеген ғимараттарда дәстүрлі дезинфекция жүйелері бұрыннан орнатылған, сондықтан оларды жаңа технологиялармен ауыстыру немесе жаңарту қосымша уақытты, күш-жігерді және техникалық білімді қажет етеді. Ауруханалар мен ірі коммерциялық нысандар заманауи ауа тазарту жүйелерін - мысалы, плазмалық сүзгілеу немесе UV-C арқылы тазарту- енгізу үшін желдету жүйелерін жаңартуы тиіс. Ал роботтандырылған дезинфекция құралдарын медицина мен тұрмыстық ортада қолдану тазалау тәсілдері мен жұмыс тәртібін де өзгерту қажеттігін білдіреді. Сонымен қатар, бұл жүйелерді қолданыстағы инфрақұрылымға бейімдеу де оңай емес, бұл қосымша сынақтар мен шығындарды талап етеді. Қазіргі заманғы дезинфекциялық технологиялар кең ауқымды антимикробтық әсерге ие болғанымен, кейбір жаңа пайда болған патогендер бұл әсерге төзімділік танытуы немесе бірнеше дезинфекциялаушы құралдарды біріктіріп қолдануды қажет етуі мүмкін. Мәселен, кейбір бактерия споралары мен биоқабыршақтар ультракүлгін сәулеге де, химиялық дезинфекциялаушыларға да төзімді болып келеді, сондықтан оларды жою үшін біріктірілген әдістерді

қолдану қажет. Микроағзалар тарапынан туындайтын қауіптер үздіксіз өзгеріп отырғандықтан, біз де бұл үдерістерге бейімделіп отыруымыз керек. Осы себепті, жаңа технологиялар енгізілген жағдайда, олардың тиімділігін ұзақ уақыт бойы қамтамасыз ете алатындай етіп өндірілуі аса маңызды [22]. Қазіргі заманғы стерилизация әдістері дәстүрлі химиялық дезинфекциялық заттарға қарағанда экологиялық тұрғыдан қауіпсіз болуды көздегенімен, кейбір әдістер қоршаған ортаға кері әсер ету қаупін әлі де сақтап отыр. Мысалы, озон - күшті тотықтырғыш ретінде - белгілі бір шектен асып кетсе, әсіресе тұрғын үйлер сияқты жабық кеңістіктерде, адам денсаулығына зиян келтіретін ауаның ластануына себеп болуы мүмкін. Осыған ұқсас жағдай нанотехнологиялық жабындарды микробқа қарсы мақсатта жиі қолдану барысында да байқалады - бұл тәжірибе кең таралып үлгергенімен, оның ұзақ мерзімді экологиялық және биологиялық әсерлері толық зерттелмеген. Осы жайттарға сұрақ қоятын болсақ: біз осы жағдайдан қалай әрі қарай дами аламыз деген сұрақтың жалғыз тиімді жауабы - тұрақты даму қағидаларын басшылыққа ала отырып, қазіргі ғылым мен технологияны экологиялық тұрғыдан ұтымды жолмен дамыту. Осыған байланысты, жаңа технологияларды әрі олардың жекелеген қолдану салаларын тереңірек зерттеу - оларды әрі адамға, әрі табиғатқа қауіпсіз ету

жолындағы негізгі қадам болып табылады. Ластанумен күрес тәсілдерін өзгертуге қабілетті заманауи технологиялардың әлеуеті зор болғанымен, олар әлі күнге дейін кеңінен қолданысқа ене қойған жоқ. Қазіргі таңда бұл технологиялар тек қонақ үйлер мен ауруханалар сияқты жекелеген салаларда ғана шектеулі түрде пайдаланылуда. Бұл озық шешімдердің баяу енгізілуінің негізгі себептеріне - жоғары құны, әкімшілік рәсімдердің күрделілігі, қауіпсіздікке қатысты алаңдаушылықтар, ескі жұмыс тәсілдерінің жаңа технологиялармен үйлеспеуі және құрылғылардың техникалық қиындықтары жатады. Аталған кедергілерді тиімді еңсеру үшін бірнеше бағытта жұмыс жүргізу қажет: зерттеу мен тәжірибелік-конструкторлық жұмыстарға қаржыландыруды арттыру, реттеуші рәсімдерді оңтайландыру, қауіпсіздік шараларын күшейту және жаңа технологиялар туралы ақпараттандыруды арттыруға бағытталған бағдарламалар әзірлеу. Бұл мәселелер кезең-кезеңімен шешілген сайын, заманауи дезинфекциялық технологиялар қоғамдық денсаулықты нығайту мен қорғауға, еңбек жағдайларын жақсартуға, сондай-ақ шектеулі ресурстарды барынша тиімді пайдалану арқылы өндірістік үдерістерді артық шығынсыз және қоршаған ортаға барынша аз зиян келтіре отырып жүзеге асыруға елеулі үлес қоса алады.

3. Талқылау

Әртүрлі салаларда санитарлық-эпидемиологиялық талаптарды сақтауды қамтамасыз ететін жүйелер аурулардың алдын алу және қоғамдық денсаулықты қорғау үшін аса қажет. Мұндай салаларға денсаулық сақтау, азық-түлік өндірісі, көлік және адамдар өмір сүретін немесе жұмыс істейтін орындар жатады. Соңғы он жыл ішінде дезинфекциялау технологияларындағы жаңашылдықтармен қатар айтарлықтай ілгерілеушіліктер орын алды. Бұл өзгерістер дәстүрлі химиялық дезинфекциялау әдістерінен кем түспейтін, бірақ экологиялық тұрғыдан анағұрлым қауіпсіз әрі тиімді инновациялық тәсілдерді қамтиды. Заманауи дезинфекциялық технологиялар уытты химиялық

заттардың қолданылуын азайта отырып, тиімділікті арттыруды және адаммен тікелей байланысты барынша қысқарту мақсатында процестерді автоматтандыруды көздейді. Алайда бұл технологиялардың көптеген артықшылықтарына қарамастан, оларды енгізудегі қиындықтар, жоғары шығындар және қандай да бір шешімнің ұзақмерзімді тиімділігі секілді мәселелер өзекті болып отыр. Стерилизациялаудың неғұрлым тиімді әрі орнықты әдістеріне деген сұраныс соңғы жылдары жаңа технологиялардың пайда болуына себеп болды.

UV дезинфекциясы - UV-C сәулесі бактерияларды жоюда өте тиімді. Ол олардың ДНҚ

немесе РНҚ деңгейінде әсер етіп, толығымен жояды. Бұл әдіс ауруханаларда, қоғамдық орындарда және ауа тазарту құрылғыларында кеңінен қолданылады, себебі контактіс әдіс ретінде қалдық қалдырмай-ақ қауіптен шығуға мүмкіндік береді.

Озон және сутегі пероксиді булары - дезинфекцияланатын зат жабық бөлмеде болған жағдайда, жоғары деңгейде зарарсыздандырылады (Сурет 1). Сонымен қатар, газ қиын жетілетін ішкі аймақтарға терең еніп, тиімді жұмыс істейді, алайда оның концентрациясын қатаң бақылау - міндетті талап болып табылады. Антимикробтық нанобояулар - күміс, мыс және титанды диоксид бөлшектерімен өңделген беттік жабындар ұзақ мерзімді әсерге ие болып, жиі немесе үнемі дезинфекциялаудың қажеттілігін азайтады. Бұл жабындар емдеу мекемелері мен ауруханалар сияқты жоғары байланысқа ие қоғамдық орындарда қауіпсіздік деңгейін төмендетпей, басқа алдын алу шараларын алмастыра алатын маңызды құрал болып табылады.

Плазма негізіндегі дезинфекция - бұл әдіс микробтық құрылымдарды жою үшін плазма технологиясын қолданады. Ионизацияланған газдарды пайдалана отырып, химиялық заттарды қолданбайтын, тиімді және антисептикалық әсері бар әдіс болып табылады, әсіресе медициналық құрал-жабдықтарды зарарсыздандыру және ауаны тазарту үшін қолданылады. Электростатикалық бүріккіштер, ЖИ-пен басқарылатын роботтар интернет жүйелеріне қосылған сенсорлар сияқты соңғы буын жүйелері гигиеналық ұйымдарға персоналдар қатысуынсыз, дезинфекциялау мен патогендері тиімді түрде жоюға мүмкіндік береді. Соңғы медициналық жетістіктер болашаққа қарай қарқынды даму кезеңінде болып, жоғары тиімділік, экологиялық тұрақтылық және әртүрлі жағдайларға бейімделу мүмкіндігін ұсынады. Қазіргі заманғы дезинфекция технологияларының тиімділігі мен өнімділігі дәстүрлі дезинфекция әдістерімен салыстырғанда, қазіргі заманғы дезинфекция технологиялары жылдамдық пен тиімділік тұрғысынан бірқатар артықшылықтарға ие. Дәстүрлі

химиялық дезинфектанттар көбінесе қолмен қолдануды, ұзақ, жиі қолдануды талап етсе, заманауи шешімдер автоматтандыру арқылы үздіксіз қорғаныс қабілетін қамтамасыз етіп, микробтарды жою тиімділігін бінеше есеге арттырады. Мысалы, UV-C дезинфекция микробтарды жоюды бірнеше секундтан бірнеше минутқа дейінгі уақытта жүзеге асырады және химиялық қалдық қалдырмайды. Бұл әдіс ауа тазарту және стерильдеу үшін ерекше тиімді болып табылады. Сол сияқты, наножабындар беттердің антимикробтық қасиетін ұзақ уақытқа сақтап, жоғары байланысқа ие аймақтарда дәстүрлі кезеңдік тазалаудан аз жиілікте өңдеуді талап етеді. Плазма негізіндегі стерилизация процестері жоғары деңгейдегі зарарсыздандыруды қамтамасыз етеді, ал озон және HPV сияқты химиялық дезинфекциялағыштар токсикалық қалдықтардың пайда болмауын қамтамасыз етеді. Сонымен қатар, ақылды сенсорлар мен ЖИ негізіндегі автоматтандыру жүйелері бақылауды жетілдіріп, талаптарға сәйкестікті қамтамасыз ету үшін нақты уақыттағы түзетулер енгізуге мүмкіндік береді, бұл дезинфекцияның оңтайлы жұмысын қамтамасыз етеді. Осы жетістіктердің арқасында еңбек шығындары азаяды, қателіктер азайып, жалпы медициналық стандарттар мен өндірістік гигиена айтарлықтай жақсарады. Дезинфекция технологияларының болашағы жарқын болғанымен, көптеген қиындықтармен қатар жүреді. Келесі даму кезеңі нанотехнология, ЖИ-пен басқарылатын автоматтандыру және экологиялық таза, тұрақты дезинфекция шешімдері саласындағы зерттеулер нәтижесінде пайда болады деп күтілуде. Өнеркәсіпте гигиенаның жақсаруына, сонымен қатар азық-түлік өңдеу мен фармацевтика саласындағы жақсы өндірістік тәжірибелер талаптарын қанағаттандыратын, әрі үнемді әрі экологиялық тиімді технологияларға сұраныс өскен жағдайда, қазіргі қолданылып жүрген әртүрлі жүйелерді заманауи, қауіпсіздігі мен тиімділігі жоғары технологиялар алмастырады.

4. Қорытынды

Қазіргі заманғы дезинфекция технологиялары дәстүрлі әдістерге қарағанда тиімдірек әрі автоматтандырылған шешімдерді ұсынады. Олар тиімділігі жағынан ғана емес, сонымен қатар автоматтандырылған және қоршаған ортаға мінсіз үйлеседі. UV-C сәулелендіру, наножабындар, плазма негізіндегі стерилизация және ЖИ-пен басқарылатын роботтық жүйелер микробтарға қарсы күресте маңызды жетістіктерге қол жеткізіп, улы химиялық заттардың қолданылуын айтарлықтай төмендетеді.

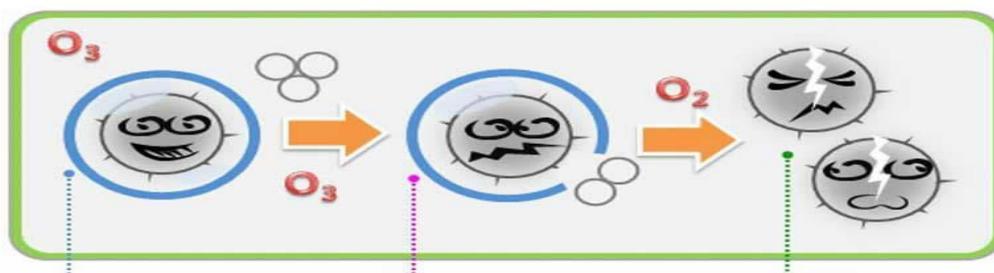
Дегенмен, жоғары қаржылық шығындар мен қауіпсіздік мәселелері сияқты кедергілер толық

шешілмейінше, осы технологиялардың кеңінен таралуына тосқауыл болуы мүмкін. Санитарлық-эпидемиологиялық талаптарының күшеюі қазіргі заманғы дезинфекциялық технологиялардың түрлі салаларда, әсіресе маңызды өндіріс және қызмет көрсету орталарында, болашақта міндетті құралға айналатынын білдіреді.

Мүддерлер қақтығысы орын алмады.

Қаржыландыру көзі жоқ.

Авторлардың үлесі. Концептуализация – А.Б., жазу және редакциялау – А.Б., Ж.Т., А.У.; материал жинақтау және саралау – К.Т., Г.К.



Сурет 1 - Озон микроорганизмдердің жасушалық мембранасын зақымдайды жасушаға еніп, ДНҚ-ны бұзады. Патогенді микроорганизмдердің жойылуы

Әдебиет

1. Hogard, S., Pearce, R., Gonzalez, R., Yetka, K., Bott, C. (2023). Optimizing ozone disinfection in water reuse: controlling bromate formation and enhancing trace organic contaminant oxidation. *Environmental Science Technology*, 57(47), 18499-18508. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.est.3c00802>
2. Rozman, U., Pušnik, M., Kmetec, S., Duh, D., Šostar Turk, S. (2021). Reduced susceptibility and increased resistance of bacteria against disinfectants: A systematic review. *Microorganisms*, 9(12), 2550. <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/12/2550#>
3. Dai, T., Vrahas, M. S., Murray, C. K., Hamblin, M. R. (2012). Ultraviolet C irradiation: an alternative antimicrobial approach to localized infections?. *Expert review of anti-infective therapy*, 10(2), 185-195. <https://doi.org/10.1586/eri.11.166>
4. Cheng, R., Xue, X. Y., Liu, L., Wang, J. L., Liu, Y. P., Shen, Z. P., Zheng, X. (2018). Removal of waterborne pathogen by nanomaterial-membrane coupling system. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 18(2), 1027-1033. <https://doi.org/10.1166/jnn.2018.13963>

5. Guze, P. A. (2015). Using technology to meet the challenges of medical education. *Transactions of the American clinical and climatological association*, 126, 260. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4530721/>
6. Rutala, W. A., Weber, D. J. (2016). Disinfection and sterilization in health care facilities: an overview and current issues. *Infectious disease clinics of North America*, 30(3), 609. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2016.04.002>
7. Crow, S. (1984). Chemical Disinfectants. *Infection Control Hospital Epidemiology*, 5(1), 53-57. <https://doi.org/10.1017/S0195941700058859>
8. Hernandez-Navarrete, M. J., Celorrio-Pascual, J. M., VM, S. B. (2014). Principles of antiseptics, disinfection and sterilization. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*, 32(10), 681-688. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.04.003>
9. Bharti, B., Li, H., Ren, Z., Zhu, R., Zhu, Z. (2022). Recent advances in sterilization and disinfection technology: A review. *Chemosphere*, 308, 136404. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136404>
10. Kim, H. J., Yoon, H. W., Lee, M. A., Kim, Y. H., & Lee, C. J. (2022). Impact of UV-C irradiation on bacterial disinfection in a drinking water purification system. *Journal of microbiology and biotechnology*, 33(1), 106. <https://doi.org/10.4014/jmb.2211.11027>
11. Boone, S. A., Ijaz, M. K., Bright, K. R., Silva-Beltran, N. P., Nims, R. W., McKinney, J., Gerba, C. P. (2023). Antiviral natural products, their mechanisms of action and potential applications as sanitizers and disinfectants. *Food and Environmental Virology*, 15(4), 265-280. <https://doi.org/10.1007/s12560-023-09568-x>
12. Curran, E. T., Wilkinson, M., Bradley, T. (2019). Chemical disinfectants: controversies regarding their use in low risk healthcare environments (part 1). *Journal of infection prevention*, 20(2), 76-82. <https://doi.org/10.1177/1757177419828139>
13. Luo, H., Zhang, S., Zhong, L. (2024). Ultraviolet germicidal irradiation: A prediction model to estimate UV-C-induced infectivity loss in single-strand RNA viruses. *Environmental Research*, 241, 117704. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117704>
14. Rutala, W. A., Weber, D. J. (2016). Disinfection and sterilization in health care facilities: an overview and current issues. *Infectious disease clinics of North America*, 30(3), 609. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2016.04.002>
15. Chen, C., Guo, L., Yang, Y., Oguma, K., Hou, L. A. (2021). Comparative effectiveness of membrane technologies and disinfection methods for virus elimination in water: A review. *Science of the Total Environment*, 801, 149678. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149678>
16. Al-Hazmi, H. E., Shokrani, H., Shokrani, A., Jabbour, K., Abida, O., Khadem, S. S. M., Badawi, M. (2022). Recent advances in aqueous virus removal technologies. *Chemosphere*, 305, 135441. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.135441>
17. Li, Q., Mahendra, S., Lyon, D. Y., Brunet, L., Liga, M. V., Li, D., Alvarez, P. J. (2008). Antimicrobial nanomaterials for water disinfection and microbial control: potential applications and implications. *Water research*, 42(18), 4591-4602. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.08.015>
18. Ding, Y., Sun, Q., Lin, Y., Ping, Q., Peng, N., Wang, L., Li, Y. (2024). Application of artificial intelligence in (waste) water disinfection: Emphasizing the regulation of disinfection by-products formation and residues prediction. *Water Research*, 253, 121267. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2024.121267>
19. Xu, W. L., Wang, Y. J., Wang, Y. T., Li, J. G., Zeng, Y. N., Guo, H. W., Zhang, L. Y. (2024). Application and innovation of artificial intelligence models in wastewater treatment. *Journal of Contaminant Hydrology*, 104426. <https://doi.org/10.1016/j.jconhyd.2024.104426>
20. Murphy, F., Tchetchik, A., Furxhi, I. (2020). Reduction of health care-associated infections (HAIs) with antimicrobial inorganic nanoparticles incorporated in medical textiles: an economic assessment. *Nanomaterials*, 10(5), 999. <https://doi.org/10.3390/nano10050999>

21. Foschi, C., Giorgi, B., Ambretti, S., Lazzarotto, T., Violante, F. S. (2023). Real-life assessment of the ability of an ultraviolet C lamp (SanificaAria 200, Beghelli) to inactivate airborne microorganisms in a healthcare environment. *Life*, 13(5), 1221. <https://doi.org/10.3390/life13051221>

22. Saleem, H., Zaidi, S. J. (2020). Sustainable use of nanomaterials in textiles and their environmental impact. *Materials*, 13(22), 5134. <https://doi.org/10.3390/ma13225134>

Rutala, W. A., Weber, D. J. (2011). Sterilization, high-level disinfection, and environmental cleaning. *Infectious Disease Clinics*, 25(1), 45-76. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.11.009>

Современные технологии дезинфекции: Инновации, эффективность и перспективы на будущее

[Баспакова А.М.](#)¹, [Ташимова Ж.К.](#)², [Уразаева А.Б.](#)³, [Тусупкалиева К.Ш.](#)⁴, [Кумар Г.Б.](#)⁵

¹ Профессор кафедры эпидемиологии, Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

² Преподаватель кафедры эпидемиологии, Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

³ Доцент кафедры эпидемиологии, Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

⁴ Доцент кафедры эпидемиологии, Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

⁵ Преподаватель кафедры эпидемиологии, Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

Резюме

Современные методы дезинфекции являются ключевыми для обеспечения безопасности в таких областях, как медицина, пищевая промышленность, сети телекоммуникаций и системы поддержания безопасности. Инновационное развитие новых методов, такие как ультрафиолетовое излучение, озонирование, дисперсия мелкодисперсных частиц и биологическая дезинфекция, значительно увеличивает успешность уничтожения патогенов.

Автоматизация процессов и использование интеллектуальных систем позволяют уменьшить человеческий фактор и повысить точность дезинфекции. При этом актуальные вопросы безопасности и минимизации токсичности применяемых методов остаются вне должного внимания, несмотря на проводимые разработки.

Развитие дезинфекционных технологий заключается в создании более безопасных и экологически чистых методов с осуществлением экономии; интеграция таких технологий должны быть реализованы в цифровом плане. В будущем планируется появление более автономных и развитых форм дезинфекции.

Ключевые слова: Современные технологии дезинфекции, ультрафиолетовая дезинфекция, обработка озоном, антимикробные наноматериалы, автоматизированные системы дезинфекции, гигиена, общественное здравоохранение, методы стерилизации, инновации в дезинфекции, борьба с патогенными микроорганизмами.

Modern disinfection technologies: innovations, efficiency, and future prospects

[Akmaral Baspakova](#)¹, [Zhuldyz Tashimova](#)², [Aisha Urazayeva](#)³, [Kymbat Tussupkaliyeva](#)⁴,
[Gaukhar Kumar](#)⁵

¹ Professor of the Department of Epidemiology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

² Lecturer of the Department of Epidemiology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

³ Associate professor of the Department of Epidemiology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

⁴ Associate professor of the Department of Epidemiology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

⁵ Lecturer of the Department of Epidemiology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

Abstract

Modern disinfection methods play a crucial role in ensuring safety across various sectors such as healthcare, the food industry, telecommunications networks, and security systems. The innovative development of new techniques - including ultraviolet (UV) radiation, ozonation, fine particle dispersion, and biological disinfection—significantly enhances the effectiveness of pathogen elimination.

The automation of processes and the integration of intelligent systems help minimize human error and increase the precision of disinfection procedures. At the same time, critical safety concerns remain, particularly regarding the need to reduce the toxicity of applied methods, despite ongoing advancements.

The evolution of disinfection technologies focuses on creating safer, more environmentally friendly methods while ensuring cost efficiency. The integration of such technologies must be implemented within a digital framework. In the future, more autonomous and advanced forms of disinfection are expected to emerge.

Keywords: modern disinfection technologies, ultraviolet disinfection, ozone treatment, antimicrobial nanomaterials, automated disinfection systems, hygiene, public health, sterilization methods, disinfection innovations, pathogen control.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-3-125-amj003>

Обзорная статья

Организация комплексной реабилитации пациентов с длительно незаживающими трофическими язвами нижних конечностей: Обзор литературы

Received: 17.01.2025

Accepted: 24.02.2025

Published: 30.06.2025

* Corresponding author:

Didar Khassenov,

E-mail: didarkhassenov@gmail.com

Citation: Astana Medical Journal,
2025, 125 (3), amj003

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



[Хасенов Д.Т.](#)¹, [Құрбан Ж.О.](#)², [Серик Б.](#)³, [Сапарбаев С.С.](#)⁴,

[Койшибаев Ж.М.](#)⁵, [Сүлейменова Р.Қ.](#)⁶

¹ PhD докторант, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

² PhD докторант, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

³ Доцент-исследователь кафедры общественного здоровья и гигиены, Медицинский университет
Астана, Астана, Казахстан

⁴ Медицинский директор по научно-клинической работе, Клиника «Аль-Жами», Актобе, Казахстан

⁵ Доцент кафедры травматологии, ортопедии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

⁶ Заведующий кафедрой общественного здоровья и гигиены, Медицинский университет Астана,
Астана, Казахстан

Резюме

Хронические незаживающие трофические язвы нижних конечностей остаются актуальной проблемой современной медицины. По данным эпидемиологических исследований, от хронических язв на ногах страдают 1–2% взрослого населения в развитых странах, причем среди лиц старше 65 лет распространенность возрастает до 4–5%. Современные протоколы лечения зачастую ориентированы на отдельные аспекты патологического процесса, не учитывая необходимости комплексного реабилитационного подхода.

Систематизация современных реабилитационных подходов позволяет рекомендовать индивидуализированные программы реабилитации, учитывающие как медицинские, так и психосоциальные аспекты заболевания. Такой подход способствует повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни пациентов. Развитие эффективной системы социальной поддержки, обеспечивающей доступ к необходимым ресурсам и услугам, является важной задачей в организации помощи данной группе пациентов.

Ключевые слова: язва стопы, реабилитация, заболевание периферических артерий, качество жизни, междисциплинарное взаимодействие, планирование ухода за пациентом, управление заболеванием.

1. Введение

Длительно незаживающие трофические язвы нижних конечностей представляют собой серьезную медико-социальную проблему, оказывающую значительное влияние на систему здравоохранения и качество жизни пациентов [1]. Распространенность данной патологии среди взрослого населения развитых стран составляет 1–2%, увеличиваясь до 4–5% у лиц старше 65 лет [2]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 2,5 миллионов пациентов с трофическими язвами различной этиологии, что подчеркивает масштабы проблемы [3].

Экономическая нагрузка, связанная с лечением трофических язв, является значительной: затраты на ведение одного пациента варьируются от 3 000 до 11 000 евро в год, создавая существенное давление на бюджет здравоохранения [4]. Кроме того, 60–70% пациентов сталкиваются с временной или стойкой утратой трудоспособности, что приводит не только к снижению качества жизни, но и к серьезным социально-экономическим последствиям [5].

Несмотря на достижения современной медицины, терапия трофических язв остается недостаточно эффективной. Частота рецидивов заболевания остается высокой: в течение первого года после эпителизации язвы повторное изъязвление наблюдается у 40% пациентов, к третьему году – у 60%, а при пятилетнем наблюдении – у 65% случаев [6].

Существующие протоколы лечения часто сосредоточены на отдельных аспектах патологического процесса, не учитывая необходимость комплексного подхода.

Недостаточное внимание уделяется обеспечению преемственности между стационарным и амбулаторным этапами реабилитации, а также отсутствуют единые стандарты реабилитационных мероприятий [7].

Анализ научной литературы показывает дефицит систематизированных данных о подходах к этапной реабилитации пациентов с трофическими язвами. Отсутствуют четкие алгоритмы выбора реабилитационных методов в зависимости от стадии раневого процесса и коморбидного фона. В существующих рекомендациях недостаточно учитываются психологические аспекты реабилитации и необходимость социальной адаптации пациентов [8]. Кроме того, остается малоизученным вопрос экономической эффективности различных моделей организации реабилитационной помощи в Казахстане.

Таким образом, актуальной задачей является систематизация современных данных об организации комплексной реабилитации пациентов с хроническими трофическими язвами, оценка эффективности различных методов лечения, определение роли мультидисциплинарного подхода, разработка предложений по совершенствованию системы реабилитационной помощи, а также анализ экономических аспектов и влияния реабилитации на качество жизни пациентов.

Цель обзора: систематизация современных данных об организации комплексной реабилитации пациентов с хроническими трофическими язвами нижних конечностей.

2. Методология

Информационный поиск проводился в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLibrary за период 2014–2024 гг. В обзор включены первичные (дескриптивные и аналитические) и вторичные исследования (систематические обзоры, метаанализы), методические рекомендации и клинические руководства. Поиск осуществлялся по

ключевым словам: "трофические язвы", "хронические раны", "реабилитация", "wound healing", "trophic ulcers", "rehabilitation". В результате анализа отобрано более 200 источников, из которых для детального рассмотрения включены 30 публикаций.

3. Современное состояние проблемы

Заболевания периферических артерий (ЗПА) являются одной из ведущих причин развития хронических язв нижних конечностей. По данным исследований, частота хронических язв у пациентов с ЗПА варьируется от 20% до 70% [9–12]. Вероятность развития осложнений, связанных с заболеваниями периферических артерий, у пациентов с хроническими язвами достигает 37–70% [10,13–16]. При отсутствии своевременного и адекватного вмешательства ишемия нижних конечностей, связанная с ЗПА, приводит к ухудшению состояния раны в течение первого года в 35% случаев и увеличивает риск большой ампутации на 22% [16]. Пятилетняя смертность после постановки диагноза ишемической язвы на 55% превышает совокупную смертность от рака молочной железы и рака предстательной железы [17].

Глобальные эпидемиологические исследования показывают, что около 236,62 млн человек (5,56%) в возрасте 25 лет и старше страдают заболеванием периферических артерий, при этом 73% из них проживают в странах с низким и средним уровнем дохода [18]. В общей структуре заболеваемости периферическими артериальными заболеваниями женщины составляют 52,23% [19].

Особенностью данной патологии является высокая доля бессимптомного течения. Более 50% пациентов с ЗПА не предъявляют жалоб на начальных стадиях заболевания [20,21]. Атеросклероз, являясь основным патогенетическим процессом сердечно-сосудистых заболеваний, может оставаться клинически невыраженным на протяжении многих лет, начинаясь в детском возрасте и проявляясь только в зрелом и пожилом возрасте [22,23].

Финансовые затраты, связанные с лечением пациентов с хроническими трофическими язвами

нижних конечностей, представляют значительную нагрузку на систему здравоохранения. В Великобритании в 2014–2015 годах расходы Национальной службы здравоохранения (NHS) на лечение данной патологии составили 837–962 млн фунтов стерлингов, что эквивалентно почти 1% национального бюджета здравоохранения [24,25]. Примечательно, что 90% затрат приходилось на лечение язв стопы, а не на ампутации, а две трети расходов были связаны с оказанием медицинской помощи в первичном и амбулаторном звеньях.

В Российской Федерации средняя стоимость лечения пациентов, госпитализированных по поводу язвы стопы по шкале Вагнера, составила: 1 стадия – 2450 €, 2 стадия – 2821 €, 3 стадия – 3937 €, 4 стадия – 5340 € [26]. Основными факторами, определяющими стоимость лечения, являлись длительность пребывания в стационаре, объем хирургического вмешательства и необходимость сосудистой хирургии.

В США расходы на лечение пациентов с язвами нижних конечностей составляют 1,9 млрд долларов в год в отделениях неотложной помощи и 8,78 млрд долларов среди госпитализированных случаев. Летальность в этой группе пациентов достигает 2,0%, сепсис регистрируется в 9,6% случаев, а ампутация проводится у 10,5% пациентов [27]. Диабетическая язва стопы увеличивает индивидуальные расходы на медицинское обслуживание в среднем на 11 710–16 833 долларов в год [28].

В Южной Корее затраты на ампутацию нижних конечностей увеличились с 17 млн долларов в 2011 году до 25 млн долларов в 2016 году. Средняя стоимость одной ампутации выросла с 6100 долларов до 7300 долларов за аналогичный период [29].

4. Системы организации медицинской помощи

Атеросклеротическое поражение периферических артерий – это системное заболевание, сопровождающееся высокой летальностью и инвалидизацией. У пациентов с

перемежающейся хромотой существенно возрастает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [30].

Ведение таких пациентов требует участия специалистов различных профилей. В состав мультидисциплинарной команды входят: врач-

реабилитолог, сосудистый хирург, кардиолог, терапевт, эрготерапевт, кинезиотерапевт, специалист по функциональной диагностике, психотерапевт и социальный работник [31].

Мультидисциплинарная команда решает ряд ключевых задач. В первую очередь осуществляется комплексная оценка реабилитационного потенциала пациента, что позволяет выявить его возможности и ограничения. На основании проведенной оценки определяются цели восстановительного лечения, которые направлены на улучшение функционального состояния и качества жизни пациента. Затем разрабатывается индивидуальная программа реабилитации, включающая мероприятия, необходимые для достижения поставленных целей. Команда также осуществляет контроль за выполнением назначенных мероприятий, что позволяет своевременно корректировать программу лечения. Важной задачей является координация взаимодействия специалистов на всех этапах реабилитации, что способствует повышению

эффективности и согласованности лечебных мероприятий.

Реабилитация пациентов с трофическими язвами нижних конечностей проводится поэтапно, что позволяет обеспечить преемственность медицинской помощи и постепенное восстановление. На первом этапе (стационарном) осуществляется ранняя послеоперационная реабилитация, включающая интенсивную физиотерапию и стабилизацию общего состояния пациента. Второй этап проходит в специализированном отделении, где применяются комплексные программы реабилитации с использованием мультидисциплинарного подхода. На третьем этапе (амбулаторном) реабилитационные мероприятия продолжают, уделяется внимание профилактике рецидивов, а также проводится регулярное наблюдение ангиохирурга. В случаях, когда консервативная терапия оказывается неэффективной, пациентам выполняется хирургическое вмешательство с последующей реабилитацией [32].

5. Компоненты реабилитационной программы

Комплексная реабилитационная программа включает несколько ключевых компонентов, каждый из которых направлен на улучшение состояния пациента и минимизацию рисков. Важным элементом является медикаментозная терапия, поддерживающая общее здоровье. Особое внимание уделяется физической реабилитации, которая включает как индивидуальные, так и групповые занятия, направленные на улучшение подвижности и восстановление функциональных возможностей. Психологическая поддержка играет не менее важную роль, поскольку она способствует повышению мотивации пациентов и их уверенности в процессе лечения. В программу также входит изменение образа жизни и контроль факторов риска, таких как неправильное питание, малоподвижный образ жизни или вредные привычки. Дополнительно проводится обучение пациентов, направленное на профилактику осложнений и повышение их осведомленности о правильном уходе за своим здоровьем [32].

При этом в ряде стран, включая Казахстан, отмечаются определенные ограничения в предоставлении реабилитационной помощи. Например, в Казахстане отсутствуют стандартизированные программы реабилитации после эндоваскулярных вмешательств при заболеваниях периферических артерий (ЗПА) [33].

Первичная медицинская помощь играет ключевую роль в профилактике трофических язв нижних конечностей. Основное внимание уделяется контролю таких факторов риска, как сахарный диабет, сосудистая патология, ожирение и никотиновая зависимость.

Своевременная диагностика и начало терапии значительно снижают вероятность развития осложнений. Учитывая, что 75% пациентов с ЗПА погибают от сердечно-сосудистых осложнений, кардиологическое сопровождение является важной частью лечебного процесса [30,34].

Хронические язвы нижних конечностей оказывают значительное влияние на

психоэмоциональное состояние пациентов, повышая риск тревожно-депрессивных расстройств. Отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта усугубляет психологический дискомфорт и снижает мотивацию к лечению [35].

Исследования подтверждают ключевую роль семьи и близких в организации ухода за пациентами.

3. Выводы

Оптимальная реабилитация данной категории пациентов требует применения трехэтапной системы, обеспечивающей преемственность между стационарным и амбулаторным этапами. Ключевым элементом эффективной реабилитации является мультидисциплинарный подход, предполагающий участие реабилитологов, сосудистых хирургов, кардиологов, психотерапевтов, социальных работников и специалистов по функциональной диагностике.

Особое внимание следует уделять амбулаторному этапу реабилитации, который включает контроль факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, мониторинг состояния пациентов и образовательные программы, направленные на повышение приверженности лечению.

Неотъемлемой частью реабилитационного процесса является комплексная социальная поддержка, включающая психологическое сопровождение, помощь в социальной адаптации и координацию доступа к медицинским и реабилитационным услугам. Важную роль в уходе за

Активное участие родственников в лечебном процессе повышает его эффективность [1,36].

Создание эффективной системы социальной поддержки, включающей бытовую помощь, психологическую реабилитацию и координацию медицинской помощи, является важнейшей задачей в ведении пациентов с данной патологией [37].

пациентами играет активное участие членов семьи, что способствует улучшению их психоэмоционального состояния и повышает эффективность реабилитации.

Систематизация современных подходов к реабилитации позволяет рекомендовать внедрение персонализированных программ, учитывающих медицинские, психологические и социальные аспекты заболевания. Такой подход способствует повышению эффективности лечения, снижению частоты рецидивов и улучшению качества жизни пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Источников финансирования данной работы нет.

Вклад авторов. Концептуализация - Д.Т., Ж.О.; методология - Ж.О.; экспертиза - Б.С., С.С., Ж.М., Р.К.; формальный анализ - Б.С.; написание (подготовка оригинального черновика) - Д.Т., Ж.О.; написание и редактирование - Д.Т.

Все авторы ознакомились с окончательной версией рукописи и подписали форму передачи авторских прав.

Литература

1. Klein, T. M., Andrees, V., Kirsten, N., Protz, K., Augustin, M., Blome, C. (2021). Social participation of people with chronic wounds: a systematic review. *International Wound Journal*, 18(3), 287-311. <https://doi.org/10.1111/iwj.13533>
2. Bernardoni, S., Ferrazzano, L., Palladino, C., Artusi, C., Bonvicini, F., Campodoni, E., Sandri, M. (2025). Multiple-Layer Chitosan-Based Patches Medicated With LTX-109 Antimicrobial Peptide for Modulated Local Therapy in the Management of Chronic Wounds. *Macromolecular Bioscience*, 25(2), 2400375. <https://doi.org/10.1002/mabi.202400375>
3. Потекаев, Н. Н., Фриго, Н. В., Миченко, А. В., Львов, А. Н., Пантелеев, А. А., Китаева, Н. В. (2018). Хронические, длительно не заживающие язвы и раны кожи и подкожной клетчатки. *Клиническая дерматология и венерология*, 17(6), 7-12. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36950246>

Potekaev, N. N., Frigo, N. V., Michenko, A. V., L'vov, A. N., Panteleev, A. A., Kitaeva, N. V. (2018). Xronicheskie, dlitel'no ne zashivayushhie yazvy` i rany` kozhi i podkozhnoj kletchatki (Chronic, long-term non-healing ulcers and wounds of the skin and subcutaneous tissue) [in Russian]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 17(6), 7-12. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36950246>

4. Maheshwari, G. (2024). Chronic wounds: A rising public health concern. *Wounds APAC*, 7(6). <https://woundsasia.com/journal-articles/chronic-wounds-a-rising-public-health-concern/>

5. Frykberg, R. G., Banks, J. (2015). Challenges in the treatment of chronic wounds. *Advances in wound care*, 4(9), 560-582. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0635>

6. Armstrong, D. G., Boulton, A. J., Bus, S. A. (2017). Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*, 376(24), 2367-2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>

7. Казахстан, Р. Клинический протокол диагностики и лечения атеросклероз брюшной аорты и артерий нижних конечностей. Вводная часть. <https://www.zdrav.kz/>

Kazakhstan, R. Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya ateroskleroza bryushnoj aorty` i arterij nizhnix konechnostej (Clinical protocol for diagnosis and treatment of atherosclerosis of the abdominal aorta and arteries of the lower extremities) [in Russian]. Vvodnaya chast`. <https://www.zdrav.kz/>

8. Nash, D., McClure, G., Mastracci, T. M., Anand, S. S. (2022). Social deprivation and peripheral artery disease. *Canadian Journal of Cardiology*, 38(5), 612-622. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.12.011>

9. Bolton, L. (2019). Peripheral arterial disease: Scoping review of patient-centred outcomes. *International wound journal*, 16(6), 1521-1532. <https://doi.org/10.1111/iwj.13232>

10. Jockenhöfer, F., Gollnick, H., Herberger, K., Isbary, G., Renner, R., Stücker, M., Dissemmond, J. (2016). Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1 000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. *International wound journal*, 13(5), 821-828. <https://doi.org/10.1111/iwj.12387>

11. Szeto, S. G., Wan, H., Alavinia, M., Dukelow, S., MacNeill, H. (2023). Effect of mobile application types on stroke rehabilitation: a systematic review. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 20(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12984-023-01124-9>

12. Lazareth, I., Taieb, J. C., Michon-Pasturel, U., Priollet, P. (2009). Ease of use, feasibility and performance of ankle arm index measurement in patients with chronic leg ulcers: Study of 100 consecutive patients. *Journal des maladies vasculaires*, 34(4), e1-e7. <https://doi.org/10.1016/j.jmv.2009.02.007>

13. Criqui, M. H., Aboyans, V. (2015). Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation research*, 116(9), 1509-1526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>

14. Forssgren, A., Nelzén, O. (2012). Changes in the aetiological spectrum of leg ulcers after a broad-scale intervention in a defined geographical population in Sweden. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 44(5), 498-503. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.07.016>

15. Hirsch, A. T., Criqui, M. H., Treat-Jacobson, D., Regensteiner, J. G., Creager, M. A., Olin, J. W., Hiatt, W. R. (2001). Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama*, 286(11), 1317-1324. <https://doi.org/10.1001/jama.286.11.1317>

16. Steffen, M. W., Undavalli, C., Asi, N., Wang, Z., Elamin, M. B., Conte, M. S., Murad, M. H. (2015). The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*, 62(6), 1642-1651. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.07.065>

17. Snyder, R. J., Hanft, J. R. (2009). Diabetic foot ulcers--effects on QOL, costs, and mortality and the role of standard wound care and advanced-care therapies. *Ostomy/wound management*, 55(11), 28-38. <https://europepmc.org/article/med/19934461>

18. You, Y., Wang, Z., Yin, Z., Bao, Q., Lei, S., Yu, J., Xie, X. (2023). Global disease burden and its attributable

risk factors of peripheral arterial disease. *Scientific Reports*, 13(1), 19898. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47028-5>

19. Song, P., Rudan, D., Zhu, Y., Fowkes, F. J., Rahimi, K., Fowkes, F. G. R., Rudan, I. (2019). Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *The Lancet Global Health*, 7(8), e1020-e1030. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30255-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30255-4)

20. Høyer, C., Sandermann, J., Petersen, L. J. (2013). The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*, 58(1), 231-238. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.03.044>

21. Chinaliyev, A., Saparbayev, S., Zhakiyev, B., Chinaliyeva, G., Khassenov, D., Sagandykov, I., Karimsakova, B. (2024). Femoro-popliteal endovascular interventions. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*, 19(2), 187-197. <https://www.mp.pl/videosurgery/>

22. Hong, Y. M. (2010). Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean circulation journal*, 40(1), 1. <https://doi.org/10.4070%2Fkcj.2010.40.1.1>

23. Mainieri, F., La Bella, S., Chiarelli, F. (2023). Hyperlipidemia and cardiovascular risk in children and adolescents. *Biomedicines*, 11(3), 809. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030809>

24. Kerr, M., Barron, E., Chadwick, P., Evans, T., Kong, W. M., Rayman, G., Jeffcoate, W. J. (2019). The cost of diabetic foot ulcers and amputations to the National Health Service in England. *Diabetic Medicine*, 36(8), 995-1002. <https://doi.org/10.1111/dme.13973>

25. Edmonds, M., Manu, C., Vas, P. (2021). The current burden of diabetic foot disease. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 17, 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.01.017>

26. Ignatyeva, V. I., Severens, J. L., Ramos, I. C., Galstyan, G. R., Avxentyeva, M. V. (2015). Costs of hospital stay in specialized diabetic foot department in Russia. *Value in Health Regional Issues*, 7, 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.09.003>

27. Skrepnek, G. H., Mills Sr, J. L., Armstrong, D. G. (2015). A diabetic emergency one million feet long: disparities and burdens of illness among diabetic foot ulcer cases within emergency departments in the United States, 2006–2010. *PloS one*, 10(8), e0134914. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134914>

28. Rice, J. B., Desai, U., Cummings, A. K. G., Birnbaum, H. G., Skornicki, M., Parsons, N. B. (2014). Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers. *Diabetes care*, 37(3), 651-658. <https://doi.org/10.2337/dc13-2176>

29. Chun, D. I., Kim, S., Kim, J., Yang, H. J., Kim, J. H., Cho, J. H., Won, S. H. (2019). Epidemiology and burden of diabetic foot ulcer and peripheral arterial disease in Korea. *Journal of clinical medicine*, 8(5), 748. <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/5/748#>

30. Ramsingh, J., Kingsmore, D. (2019). Peripheral vascular disease. In *Textbook of Vascular Medicine* (pp. 473-483). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16481-2_44

31. Walker, C. M., Bunch, F. T., Cavors, N. G., Dippel, E. J. (2015). Multidisciplinary approach to the diagnosis and management of patients with peripheral arterial disease. *Clinical interventions in aging*, 1147-1153. <https://doi.org/10.2147/cia.s79355>

32. Knyazeva, T. A., Badtieva, V. A., Trukhacheva, N. V. (2021). Basic principles and approaches to medical rehabilitation of patients with atherosclerosis obliterans of lower limb arteries. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*, 98(4), 54-61. <https://doi.org/10.17116/kurort20219804154>

33. Об утверждении Правил оказания медицинской реабилитации. Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 7 октября 2020 года № ҚР ДСМ-116/2020. <https://1gp.kz/docs/npb22/37.pdf>

Ob utverzhdenii Pravil okazaniya medicinskoj rehabilitacii (On approval of the Rules for the provision of medical rehabilitation) [in Russian]. Prikaz Ministra zdravooxraneniya Respubliki Kazaxstan ot 7 oktyabrya 2020 goda № ҚР ДСМ-116/2020. <https://1gp.kz/docs/npb22/37.pdf>

34. Hirsch, A. T., Haskal, Z. J., Hertzer, N. R., Bakal, C. W., Creager, M. A., Halperin, J. L., White, R. A. (2006). ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity,

renal, mesenteric, and abdominal aortic) a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery,* Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management *circulation*, 113(11), e463-e654. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526>

35. Platsidaki, E., Kouris, A., Christodoulou, C. (2017). Psychosocial Aspects in Patients With Chronic Leg Ulcers. *Wounds: a compendium of clinical research and practice*, 29(10), 306-310. <https://doi.org/10.25270/wnds/2017.10.306310>

36. Gillick, M. R. (2013). The critical role of caregivers in achieving patient-centered care. *Jama*, 310(6). <https://psycnet.apa.org/doi/10.1001/jama.2013.7310>

37. Janke, T. M., Kozon, V., Barysch, M., Valiukeviciene, S., Rackauskaite, L., Reich, A., Blome, C. (2023). How does a chronic wound change a patient's social life? A European survey on social support and social participation. *International Wound Journal*, 20(10), 4138-4150. <https://doi.org/10.1111/iwj.14309>

Ұзақ жазылмайтын аяқтың трофикалық жараларымен ауыратын науқастарды кешенді оңалтуды ұйымдастыру: Әдебиетке шолу

[Хасенов Д.Т.](#)¹, [Құрбан Ж.О.](#)², [Серік Б.](#)³, [Сапарбаев С.С.](#)⁴, [Койшибаев Ж.М.](#)⁵, [Сүлейменова Р.К.](#)⁶

¹ PhD докторант, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

² PhD докторант, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

³ Қоғамдық денсаулық және гигиена кафедрасы доцент-зерттеушісі, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

⁴ Ғылыми-клиникалық жұмыс жөніндегі медициналық директор, «Ал-Жами» клиникасы, Ақтөбе, Қазақстан

⁵ Травматология, ортопедия кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан.

⁶ Қоғамдық денсаулық және гигиена кафедрасының меңгерушісі, Астана медицина университеті,

Астана, Қазақстан

Түйіндеме

Төменгі аяқтардың созылмалы жазылмайтын трофикалық жаралары заманауи медицинаның өзекті мәселесі болып қала береді. Эпидемиологиялық зерттеулер бойынша, дамыған елдерде ересек халықтың 1-2%-ы созылмалы аяқ жараларынан зардап шегеді, ал 65 жастан асқан адамдар арасында бұл көрсеткіш 4–5%-ға дейін артады. Қазіргі емдеу хаттамалары патологиялық үдерістің жеке аспектілеріне ғана бағытталып, кешенді оңалту тәсілінің қажеттілігін ескере бермейді.

Қазіргі заманғы оңалту тәсілдерін жүйелеу аурудың медициналық және психоәлеуметтік аспектілерін ескеретін жеке оңалту бағдарламаларын ұсынуға мүмкіндік береді. Мұндай тәсіл емдеудің тиімділігін арттырып, пациенттердің өмір сапасын жақсартуға ықпал етеді. Қажетті ресурстар мен қызметтерге қол жеткізуді қамтамасыз ететін тиімді әлеуметтік қолдау жүйесін дамыту осы пациенттер тобына көмек көрсетуді ұйымдастырудағы маңызды міндет болып табылады.

Түйін сөздер: аяқ жарасы, оңалту, перифериялық артерия ауруы, өмір сапасы, пәнаралық қарым-қатынас, пациентке күтім жасауды жоспарлау, ауруды басқару.

Organization of complex rehabilitation of patients with long non-healing trophic ulcers of the lower extremities: Literature review

[Didar Khassenov](#)¹, [Zhandos Kurban](#)², [Serik Bakhtiyar](#)³, [Samat Saparbayev](#)⁴,
[Zhandos Koishibayev](#)⁵, [Roza Suleimenova](#)⁶

¹ PhD student, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

² PhD student, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

³ Associate Professor-Researcher of the department of public health and hygiene, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

⁴ Medical Director for Scientific and Clinical Work at Al-Jami, Aktobe, Kazakhstan

⁵ Associate professor of the department of traumatology, orthopedics, Astana medical university, Astana, Kazakhstan

⁶ The head of the department of public health and hygiene, Astana medical university, Astana, Kazakhstan

Abstract

Chronic non-healing trophic ulcers of the lower extremities remain a pressing issue in modern medicine. According to epidemiological studies, 1–2% of the adult population in developed countries suffers from chronic leg ulcers, with prevalence increasing to 4–5% among individuals over 65 years old. Current treatment protocols often focus on isolated aspects of the pathological process, neglecting the necessity of a comprehensive rehabilitation approach. The management of such patients requires the implementation of a three-stage rehabilitation system ensuring continuity between inpatient and outpatient care.

Systematization of modern rehabilitation approaches enables the recommendation of individualized rehabilitation programs that consider both medical and psychosocial aspects of the disease. Such an approach enhances treatment effectiveness and improves patients' quality of life. The development of an effective social support system that ensures access to necessary resources and services is a crucial task in organizing care for this patient population.

Keywords: foot ulcer, rehabilitation, peripheral artery disease, quality of life, interdisciplinary communication, patient care planning, disease management.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-3-125-amj004>

Original article

Replacement of bone defects of the femur and tibia by the double cementing method in the treatment of periprosthetic infection of the knee joint using a dynamic cement spacer

[Serik Balgazarov](#)¹, [Alexey Belokobylov](#)², [Arman Batpen](#)³, [Zhanatai Ramazanov](#)⁴,
[Alexey Dolgov](#)⁵, [Denis Rimashevskiy](#)⁶, [Ruslan Abilov](#)⁷, [Artyom Moroshan](#)⁸, [Alya Atepileva](#)⁹, [Alexandr Kriklivyy](#)¹⁰

Received: 07.04.2025

Accepted: 11.05.2025

Published: 30.06.2025

* Correspondence: Alexandr
Kriklivyy,
E-mail: kriklivyialexandr@gmail.com

Citation: Astana Medical
Journal, 2025, 125 (3), amj004.

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



¹ Deputy Director for Clinical Affairs, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named
after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan

² Head of the Orthopedic Department N 4, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics
named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan

³ Senior Research Fellow, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after
Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan

⁴ Orthopedic Traumatologist of the Traumatology Department N 4, National Scientific Center of
Traumatology and Orthopedics named after academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan

⁵ Head of Postgraduate Education Department, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics
named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan

⁶ Associate Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Peoples' Friendship University of
Russia, Moscow, Russian Federation

⁷ Head of the Traumatology Department N 4, National Scientific Center of Traumatology and
Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan

⁸ Traumatologist of the Traumatology Department N 4, National Scientific Center of Traumatology and
Orthopedics named after academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan

⁹ Traumatologist of the Traumatology Department N 4, National Scientific Center of Traumatology and
Orthopedics named after academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan

¹⁰ Traumatologist of the Traumatology Department N 4, National Scientific Center of Traumatology and
Orthopedics named after academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan

Abstract

Currently, periprosthetic knee infection is a burden on orthopedic services worldwide. The gold standard for the treatment of periprosthetic infection is a two-stage revision arthroplasty, which

consists of removing the infected endoprosthesis, debridement, placement of a cement spacer with an antibiotic at the first stage, and installing a revision endoprosthesis at the second stage. Often, revision endoprosthetics results in bone defects that require replacement.

Objective. The aim of this study was to compare the use of a single layer of bone cement and the double cementing method for the replacement of bone defects in revision knee arthroplasty.

Materials and Methods. The patients were divided into the main and control groups of 20 people each. In the main group, revision knee arthroplasty was performed using a dynamic cement spacer with an antibiotic and the double cementing method. In the control group, revision knee arthroplasty was performed using a dynamic cement spacer with an antibiotic and one layer of bone cement. The volume of intraoperative blood loss, the length of the patient's stay in the hospital, and the length of stay in the intensive care unit were assessed. Knee joint function was assessed 6 and 12 months after surgery using the Knee Society Score and Oxford Knee Score scales. Radiological stability of the endoprosthesis was assessed using the Modern Knee Society Score scale.

Results. Statistically significant differences were observed between the two groups in the number of knee points according to the Knee Society Score scale ($p = 0.005$), in the number of functional points according to the Knee Society Score scale ($p = 0.01$), in the number of Oxford Knee Score points ($p = 0.007$). When comparing the frequency of instability of components between the main and control groups, a statistically significant decrease in cases of radiographic instability was noted in the main group ($p = 0.026$). A statistically significant difference in the volume of blood loss was revealed between the groups, in the main group, blood loss was 100 mL less than in the control group ($p = 0.03$). There were no statistically significant differences between both groups in the number of days in the hospital ($p = 0.073$) and intensive care unit ($p = 0.072$). There were no statistically significant differences in the duration of surgery between the groups ($p = 0.73$). When comparing the frequency of infectious complications between the main and control groups, no statistically significant differences were found ($p = 0.405$), however, the absolute number of cases of periprosthetic infection was lower in the main group.

Conclusion. The double cementing method has been shown to improve knee function and reduce the incidence of radiographic instability of spacer components in revision knee arthroplasty at 12 months postoperatively.

Keywords: double cementation method, revision arthroplasty, knee joint, bone defects, bone cement, dynamic spacer.

1. Introduction

Periprosthetic is one of the most serious and dangerous complications in large joint endoprosthetic [1,2 In the Republic of Kazakhstan, the incidence of periprosthetic infection following total joint endoprosthetics has been increasing annually. For example, 2012, 42 cases were registered, while in 2023, the

number rose to 403 [3]. The percentage of periprosthetic infection in 2023 was 2.5% of all cases of endoprosthetics, which is consistent with world statistics [4]. In the USA, the percentage of periprosthetic infection varies from 2.0 to 2.7% and up to 1.6% in Canada of all cases of total endoprosthetics [1,5].

The world practice of treating periprosthetic infection is revision endoprosthetics, which includes the removal of endoprosthesis components that have a biofilm on their surface, thorough debridement, copious rinsing of the joint cavity with antiseptic solutions and installation of a cement spacer with an antibiotic [6]. During the removal of endoprosthesis components and revision, bone defects may occur. The use of modern methods for replacing bone defects in revision endoprosthetics, such as modular metal augments, metaphyseal sleeves with pressed coating of porous titanium and structural cones of porous tantalum, autologous bone grafting, allogeneic bone grafting, impact bone grafting, structural bone allografts, mega-endoprostheses, or individual endoprostheses is limited due to the presence of periprosthetic infection [7].

In this case, the method of choice remains the use of thick layers of bone cement or factory-made cement spacers with tibial augments [7, 8]. Despite the fact that

the use of bone cement is acceptable in case of periprosthetic infection due to the possibility of loading the bone cement with an antibiotic, these methods have certain limitations. Thus, the use of thick layers of bone cement is limited to defects of type 1 and 2A according to AORI due to the risk of thermal necrosis of the adjacent bone [9-12]. Factory-made cement spacers with tibial augment have a limited range and are not registered in the Republic of Kazakhstan [8].

The aim of our study was to compare the use of the developed the double cementing method with the method of using a single layer of bone cement to replace bone defects in revision arthroplasty with a dynamic cement spacer for periprosthetic knee joint infection.

Hypotheses of the study: the use of the double cementing method improves the functional results of treatment and reduces the incidence of radiographic instability when using a dynamic spacer.

2. Materials and Methods

The described study was conducted in accordance with international standards and was approved by the Local Ethics Commission (Protocol No. 4 of December 21, 2020). All patients participating in the study provided written consent for data processing and publication.

The patients were divided into 2 groups: the main group included 20 patients (prospective study), the control group also included 20 patients (retrospective study). Patients were included in the studies according to the following criteria:

- Patients with a confirmed diagnosis of periprosthetic knee joint infection;
- Presence of bone defects of the femur and/or tibia of type 2A, 2B and 3 according to AORI;
- Patient age from 40 to 79 years;
- Patient consent to participate in the study.

The exclusion criteria were as follows:

- Patient age less than 40 and more than 79 years;
- Presence of bone defects of type 1 according to AORI;
- Hemiparesis on the side of the proposed operation;

- Neoplasms of other localizations with or without metastases;

- Patient refusal to participate in the study;

In the main group, patients underwent surgical intervention in the volume of revision knee arthroplasty with the installation of a dynamic cement spacer with an antibiotic and the use of the double cementing method. In the control group, patients underwent revision knee arthroplasty with the installation of a dynamic cement spacer with an antibiotic and the use of one layer of bone cement.

The formed groups were comparable by the following criteria: gender, age, size of defects, the number of revision surgeries on this joint.

During the patient's stay in the hospital and at the time of discharge, the following parameters were assessed: the number of hospital beds; the number of bed days spent in the intensive care unit; the duration of the operation; the amount of intraoperative blood loss; assessment of knee joint function, radiographic stability, the number of recurrences of cases of periprosthetic infection. A follow-up examination to assess the function and radiographic assessment of the installation of the

knee joint endoprosthesis components was carried out 6 and 12 months after the operation. Knee joint function was assessed according to the Knee Society Score scale (KSS) and the Oxford Knee Score questionnaire (OKS). Radiographic stability of the endoprosthesis was assessed using the Modern Knee Society Radiographic Evaluation System.

In the main group, all patients underwent revision knee arthroplasty using a dynamic cement spacer with an antibiotic and the double cementing method. Endoprostheses from Johnson & Johnson DePuy and Beijing Chunlizhengda Medical Instruments were used as spacers. Bone cement DePuy Synthes Endurance GMV Gentamicin, 40g was used. The essence of the double cementing method is the use of two layers of bone cement.

The first layer of bone cement acts as an augment and repeats the shape of the bone defect, the second layer of bone cement is fixative and serves to fix the endoprosthesis components in the bone. After access to the knee joint through medial arthrotomy, the endoprosthesis components are removed one by one, and a thorough debridement of the knee joint cavity is performed (Figure 1). Then the joint cavity is abundantly washed with antiseptic solutions up to 10 liters. After installing the trial components of the endoprosthesis and determining the volume of the resulting bone defects, augments are formed from bone cement. Augments can be formed in two ways: using the "cast" method or forming an augment of the required size.

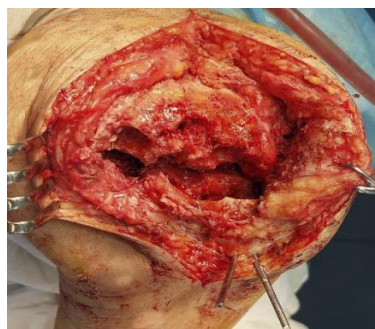


Figure 1 - Knee joint after endoprosthesis removal and tissue debridement. Extensive defects in the bone tissue of the femur and tibia are noted

Formation of an augment by a "cast" was used if the shape of the bone defect was irregular (Figure 2). After applying bone cement to the inner layer of a previously prepared dynamic spacer component and installing the component in the required position, a "cast" of the defect was formed in the area of the applied bone

cement (Figure 3). If necessary, excess bone cement was removed. After polymerization of the bone cement, a second layer of bone cement was applied and the components of the dynamic spacer were installed in the final position (Figure 4).

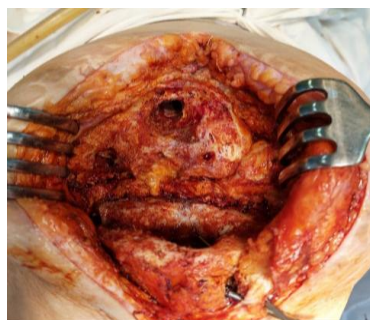


Figure 2 - Extensive defect of the femur of irregular shape



Figure 3 - Femoral component of the spacer with a cemented augment formed using the “cast” method



Figure 4 - Final installation of the dynamic spacer

The formation of an augment of the required size using the trial components was performed if the bone defect did not require significant processing of the bone edges. After selecting the necessary components of the dynamic spacer, bone cement was prepared and an augment of the required size was formed (Figure 5a). After polymerization of the bone augments, a second layer of bone cement is applied to the components of the

dynamic spacer and the formed augments (Figure 5b), the spacer is installed in the final position (Figure 6). The postoperative wound was sutured layer by layer and drained with active drainage.

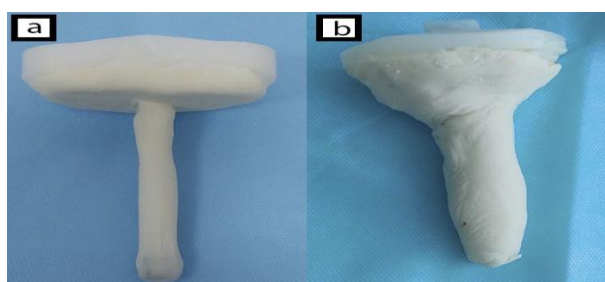


Figure 5 - (a) Tibial reinforced liner with 8 mm bone cement augment; (b) Tibial liner with cement augment with a second layer of bone cement applied

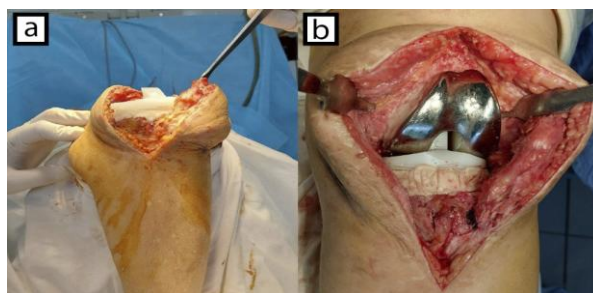


Figure 6 - (a) Installed tibial insert with cemented augment; (b) final placement of dynamic cemented spacer

In the control group, revision knee arthroplasty was performed using a dynamic cement spacer with an antibiotic and a single layer of bone cement. The essence of the traditional use of bone cement in a single layer is the application of bone cement in a single layer to the spacer components. After access to the knee joint through a medial arthrotomy, the endoprosthesis components are removed one by one, and a thorough debridement of the knee joint cavity is performed. Then the joint cavity is abundantly washed with antiseptic solutions up to 10 liters. After installing the try-in components of the spacer, bone cement is applied in one thick layer to the inner surface of the tibial component and it is installed. At this

point, the bone cement fills the bone defect. The postoperative wound was sutured layer by layer and drained with active drainage.

Statistical data were recorded and further processed in Microsoft Excel from the Microsoft Office 2016 package and Statistica 12.0 software for statistical analysis developed by Statsoft. The nonparametric Mann-Whitney criterion and the parametric Pearson's criterion χ^2 (chi-squared) criterion were used for data processing. Differences between the groups were considered significant at $p < 0.05$ [13].

3. Results

In the main group, the distribution of patients by gender was represented by 5 men (25%) and 15 women (75%), and in the control group - 4 men (20%) and 16 women (80%). The median age in the main group was 62 (Q25 - Q75; 6 - 68.5), in the control group 62.5 (Q25 - Q75; 28 - 65.5). Bone defects of the femur and tibia intraoperatively in the main group were assessed as F1 - in 6 cases (30%), F2A - 3 cases (15%), F2B - 11 cases (55%), T2A - 4 cases (35%), T2B - 13 cases (65%), T3 - 3 cases (15%). In the control group, bone defects were assessed as: F1 - 8 (40%), F2A - 4 (20%), F2B - 8 (40%), T1 - 1 (5%), T2A - 6 (30%), T2B - 11 (55%), T3 - 2 cases (10%). The median of previous revisions in the main group was 1 revision (Q25 - Q75; 1 - 1) with outliers in the amount of 2 and 3 revisions in different cases, and in the control group, the median was 2 revisions (Q25 - Q75; 1.5 - 2).

When analyzing the comparability of both groups of patients, no statistically significant differences were

found in gender, age of patients and the size of bone defects of the femur and tibia. In the control group, the median of previous revisions was 1 more than in the main group ($p = 0.04$) (Table 1).

When assessing the number of bed days in the main group, the median was 21 days (Q25 - Q75; 18.5 - 26.5). The median in the control group was 19 days (Q25 - Q75; 17 - 24). Assessment of days spent in the intensive care unit: in the main group, the median was 1 day (Q25 - Q75; 1 - 1), in the control group also 1 day (Q25 - Q75; 0 - 1). No statistically significant differences were found between both groups in the number of days in the hospital ($p = 0.073$) and intensive care unit ($p = 0.072$).

Table 1 - Comparative criteria of both groups

Comparison criteria	Main group	Control group
Number of men	5 (15%)	15 (75%)
Number of women	4 (20%)	16 (80%)
Age (Median)	62 (Q25 - Q75; 6 - 68,5)	62,5 (Q25 - Q75; 28 - 65,5)
The size of femur defects	F1	6 (30%)
	F2A	3 (15%)
	F2B	11 (55%)
The size of tibial defects	T2A	4 (35%)
	T2B	13 (65%)
	T3	3 (15%)
The number of postponed revision operations (Median)		2 (Q25 - Q75; 1,5 - 2).

The median duration of surgery in the first group was 105 minutes (Q25 - Q75; 77.5 - 130), and in the second group also 105 minutes (Q25 - Q75; 92.5 - 127.5). The median intraoperative blood loss in the main group was 200 ml (Q25 - Q75; 100 - 300), in the control group 300 ml (Q25 - Q75; 200 - 625). A statistically significant difference in the volume of blood loss between the groups was revealed, in the main group there was 100 ml less blood loss than in the control group ($p = 0.03$). There was no statistically significant difference in the duration of surgery between the groups ($p = 0.73$).

The median duration of surgery in the first group was 105 minutes (Q25 - Q75; 77.5 - 130), and in the second group also 105 minutes (Q25 - Q75; 92.5 - 127.5). The median intraoperative blood loss in the main group was 200 ml (Q25 - Q75; 100 - 300), in the control group 300 ml (Q25 - Q75; 200 - 625). A statistically significant difference in the volume of blood loss between the groups was revealed, in the main group there was 100 ml less blood loss than in the control group ($p = 0.03$). There was no statistically significant difference in the duration of surgery between the groups ($p = 0.73$).

When assessing the function of the knee joint 12 months after surgery, the Knee Society Score and Oxford Knee Score scales were used. The median knee score according to the Knee Society Score scale in the first group was 83 points (Q25 - Q75; 83 - 88), while in the control group it was 78 points (Q25 - Q75; 71.5 - 83). In the double cementation group, the median functional score according to the scale was Knee Society Score 80 points (Q25 - Q75; 75 - 85), while in the single-layer bone cement group it was 65 points (Q25 - Q75; 60 - 80). In the main group, the median Oxford Knee Score was 18 points (Q25 - Q75; 15.5 - 20.5), while in the control group it was 24.5 points (Q25 - Q75; 18.5 - 31). When assessing knee joint function, statistically significant differences were found between groups in the median Knee Society Score ($p = 0.005$), in the functional Knee Society Score ($p = 0.01$), and in the Oxford Knee Score ($p = 0.007$).

When comparing the frequency of component instability between the main and control groups, statistically significant differences were found ($\chi^2 = 4.95$; $p = 0.026$). In the control group, instability was diagnosed in 65.0% of patients, while in the main group it was 25.0%,

indicating the potential clinical efficacy of the method used in the main group.

When comparing the frequency of infectious complications between the main and control groups, no statistically significant differences were found ($\chi^2 = 0.69$;

$p = 0.405$). In the main group, infection developed in 10.0% of patients, in the control group - in 25.0%. However, the differences did not reach the level of statistical significance.

4. Discussion

Bone cement is widely used in the treatment of periprosthetic infection, as it can be a carrier of an antibacterial drug and allows for a dosed release of the antibiotic [14, 15]. Bone cement also has the following advantages: availability, low cost and an easy-to-perform method.

Despite the obvious advantages, according to a number of studies, bone cement can only be used for small defects. According to the study by Qiu et al., the use of bone cement is permissible for type 1 defects according to the AORI classification (up to 5 mm) [9]. Thus, Dorr L.D. describes the result of using bone cement to replace type 1 defects in 54 patients with an observation period of 84 months. In 1 case, loosening and the presence of non-progressive lines of enlightenment at the cement/bone border were noted [7]. Similar conclusions were obtained in other studies. Thus, polymethyl methacrylate is proposed to be used only for the reconstruction of bone defects with two conditions. First, the articular surface defect should not exceed 50% of the area of the given surface and second, the depth of the defect should not be 5 mm or more [14-16].

Researchers Lotke et al. demonstrated the possibility of using bone cement for defects from 10 to 20 mm. 33 patients with a bone defect of 10 mm and 23 patients with a bone defect of 20 mm were operated on. After 7 years of observation, in 43 cases (76.8%) the authors noted the presence of non-progressive lines of enlightenment at the bone/cement border, in one case revision arthroplasty was performed [7].

Huten D. in his study shows the negative side of using thick layers of bone cement. The study concluded that there is a connection between the high frequency of loosening of the components of the knee joint endoprosthesis and the appearance of lines of

enlightenment at the cement/bone border during radiography when using thick layers of bone cement [17].

Also, when using bone cement to fix the endoprosthesis components, repeated revision is difficult and may contribute to additional bone loss when removing the cemented component [18-21]. The risk of thermal necrosis associated with an exothermic reaction during polymerization of large layers of bone cement increases the risk of instability of the endoprosthesis components [22]. When using an injection type of bone cement, there remains a risk of fat embolism, the possibility of increasing the cement pressure in the bone marrow canal [24, 25]. The use of thick layers of bone cement can lead to local disruption of the blood supply due to thermal necrosis, which can lead to instability of the prosthesis [25]. On the other hand, the double cementing method has shown its effectiveness. In our previous studies, a case from the practice of successful use of the double cementing method in a patient with recurrent knee joint infection was described. The patient has good knee function and no signs of inflammation at the control examination. The follow-up period was 4.5 years [26]. Also, in our other study, the method of double cementation was compared with the use of metal augments, which is a standard technique for replacing bone defects. All patients were diagnosed with aseptic instability of the components of the knee endoprosthesis. The method of double cementation showed the same functional effectiveness compared to the standard method of defect replacement, but the operation time and blood loss were less in the double cementation group.

Although there was no statistically significant difference in the number of cases of recurrent periprosthetic infection, the absolute number of cases was lower in the double cementation group. Perhaps, with a sufficient sample, this method can show

statistically significant results in reducing the incidence of recurrent periprosthetic infection.

The main limitations of this study are the limited sample of patients and an insufficiently long period of observation of treatment outcomes in patients.

5. Conclusions

The use of a dynamic cement spacer using the dual cementation method showed better treatment outcomes compared to the use of a single layer of bone cement. The method used allowed statistically significantly improving the function of the knee joint when assessed 12 months after surgery, reducing the number of cases of radiographic instability of the endoprosthesis components and reducing the volume of intraoperative blood loss. Based on the data obtained, it is possible to recommend the use of the dual cementation method to replace bone defects of the femur and tibia in revision knee arthroplasty using a dynamic spacer.

Author Contributions: Conceptualization - S.B.; methodology - A.B.; formal analysis - A.B.; investigation

- R.A.; resources - A.B.; data curation - A.M.; writing – original draft preparation - Ye.A., A.A.; writing – review and editing - Zh.R., A.K.; visualization - S.B.; supervision - A.B.; project administration - A.B.

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The double cementation method was investigated within the framework of the scientific and technical program of program-targeted financing of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (№BR11065157).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Kapadia, B. H., Berg, R. A., Daley, J. A., Fritz, J., Bhav, A., Mont, M. A. (2016). Periprosthetic joint infection. *The Lancet*, 387(10016), 386-394. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61798-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61798-0)
2. Blanco, J. F., Díaz, A., Melchor, F. R., da Casa, C., Pescador, D. (2020). Risk factors for periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Archives of Orthopaedic and Trauma surgery*, 140, 239-245. <https://doi.org/10.1007/s00402-019-03304-6>
3. Батпеннов Н.Д., Джаксыбекова Г.К. (2013) Основные показатели травматолого-ортопедической помощи населению Республики Казахстан в 2012 году: (статистический сборник). Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии. https://nabrk.kz/ru/e-catalog?country_edition=KZ&publication_type=1&title_first_letter=%D0%9E&sphere=5&page=6
4. Batpenov N.D., Dzhaksy`bekova G.K. (2013) Osnovny`e pokazateli travmatologo-ortopedicheskoy pomoshhi naseleniyu Respubliki Kazaxstan v 2012 godu: (statisticheskij sbornik) (Key indicators of traumatological and orthopedic care for the population of the Republic of Kazakhstan in 2012: (statistical collection)) [in Russian]. Nauchno-issledovatel`skij institut travmatologii i ortopedii. https://nabrk.kz/ru/e-catalog?country_edition=KZ&publication_type=1&title_first_letter=%D0%9E&sphere=5&page=6
5. Nelson, S. B., Pinkney, J. A., Chen, A. F., Tande, A. J. (2023). Periprosthetic joint infection: current clinical challenges. *Clinical Infectious Diseases*, 77(7), e34-e45. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad360>
6. Roth, V. R., Mitchell, R., Vachon, J., Alexandre, S., Amaratunga, K., Smith, S., Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. (2017). Periprosthetic infection following primary hip and knee arthroplasty: the impact of limiting the postoperative surveillance period. *Infection control & hospital epidemiology*, 38(2), 147-153. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.256>

6. Kubista, B., Hartzler, R. U., Wood, C. M., Osmon, D. R., Hanssen, A. D., Lewallen, D. G. (2012). Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. *International orthopaedics*, 36, 65-71. <https://doi.org/10.1007/s00264-011-1267-x>
7. Lei, P. F., Hu, R. Y., Hu, Y. H. (2019). Bone defects in revision total knee arthroplasty and management. *Orthopaedic surgery*, 11(1), 15-24. <https://doi.org/10.1111/os.12425>
8. Lachiewicz, P. F., Wellman, S. S., Peterson, J. R. (2020). Antibiotic cement spacers for infected total knee arthroplasties. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 28(5), 180-188. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-19-00332>
9. Qiu, Y. Y., Yan, C. H., Chiu, K. Y., Ng, F. Y. (2012). Treatments for bone loss in revision total knee arthroplasty. *Journal of orthopaedic surgery*, 20(1), 78-86. <https://doi.org/10.1177/230949901202000116>
10. Tsukada, S., Wakui, M., Matsueda, M. (2013). Metal block augmentation for bone defects of the medial tibia during primary total knee arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 8, 1-6. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-8-36>
11. Sheth, N. P., Bonadio, M. B., Demange, M. K. (2017). Bone loss in revision total knee arthroplasty: evaluation and management. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 25(5), 348-357. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-15-00660>
12. Fosco, M., Ayad, R. B., Amendola, L., Dallari, D., Tigani, D. (2012). Management of bone loss in primary and revision knee replacement surgery. *Recent advances in arthroplasty*, 1, 387-95. <https://books.google.com/>
13. Койчубеков, Б. К., Сорокина, М. А., Букеева, А. С., Такуадина, А. И. (2012). Биостатистика в примерах и задачах: учебно-методические пособие. Алматы: Издательство «Эверо».
- Kojchubekov, B. K., Sorokina, M. A., Bukeeva, A. S., Takuadina, A. I. (2012). Biostatistika v primerax i zadachax: uchebno-metodicheskie posobie (Biostatistics in examples and tasks: teaching aid) [in Russian]. Almaty: Izdatel'stvo «E`vero.
14. Tan, A. C. (2021). The use of cement in revision total knee arthroplasty. *Journal of Orthopaedics*, 23, 97-99. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2020.12.016>
15. Kwon, K. T., Han, K. Y., Lee, W. S., Kim, D. H. (2017). Full cementation in revision total knee arthroplasty using a constrained condylar knee prosthesis with an average 7-year follow-up. *Knee surgery related research*, 29(4), 282. <https://doi.org/10.5792/ksrr.17.101>
16. Rodríguez-Merchán, E. C., Gómez-Cardero, P., Encinas-Ullán, C. A. (2021). Management of bone loss in revision total knee arthroplasty: therapeutic options and results. *EFORT Open Reviews*, 6(11), 1073-1086. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.6.210007>
17. Hutten, D. (2013). Femorotibial bone loss during revision total knee arthroplasty. *Orthopaedics Traumatology: Surgery Research*, 99(1), S22-S33. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2012.11.009>
18. Kang, S. G., Park, C. H., Song, S. J. (2018). Stem fixation in revision total knee arthroplasty: indications, stem dimensions, and fixation methods. *Knee surgery related research*, 30(3), 187. <https://doi.org/10.5792/ksrr.18.019>
19. Gobba, M. S., Chan, N., Patel, R., Noble, P. C., Incavo, S. J. (2015). Tibial stems in revision total knee arthroplasty: is there an anatomic conflict?. *The Journal of arthroplasty*, 30(9), 86-89. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.12.039>
20. Bonnin, M., Amendola, N. A., Bellemans, J., MacDonald, S. J., Menetrey, J. (Eds.). (2013). *The knee joint: surgical techniques and strategies*. Springer Science Business Media. <https://books.google.kz/>
21. Foruria, X., Schmidt-Braekling, T., Nabarte, D. A., Faschingbauer, M., Kasperek, M., Boettner, F. (2017). Does the tibia component design affect the need for offset stems in revision total knee arthroplasty?. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 137, 853-860. <https://doi.org/10.1007/s00402-017-2677-z>

22. Ramanathan, S., Lin, Y. C., Thirumurugan, S., Hu, C. C., Duann, Y. F., Chung, R. J. (2024). Poly (methyl methacrylate) in orthopedics: strategies, challenges, and prospects in bone tissue engineering. *Polymers*, 16(3), 367. <https://doi.org/10.3390/polym16030367>
23. Donaldson, A. J., Thomson, H. E., Harper, N. J., Kenny, N. W. (2009). Bone cement implantation syndrome. *British journal of anaesthesia*, 102(1), 12-22. <https://doi.org/10.1093/bja/aen328>
24. Marin, E., Lanzutti, A. (2025). History of Metallic Orthopedic Materials. *Metals*, 15(4). <https://air.uniud.it/handle/11390/1306033>
25. Balgazarov, S., Belokobylov, A., Batpen, A., Ramazanov, Z., Dolgov, A., Rimashevskiy, D., Kriklivyy, A. (2023). The First Stage of Knee Revision Arthroplasty in Periprosthetic Infection with Replacement of a Large Defect Double Cementing Method: A Case Report. *International Medical Case Reports Journal*, 513-520. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S420109>
26. Balgazarov, S., Belokobylov, A., Batpen, A., Ramazanov, Z., Rimashevskiy, D., Abilov, R., Kriklivyy, A. (2024). Comparative Evaluation of the Use of the Double Cementation Method and Modular Metal Augments for the Replacement of Bone Defects in Revision Knee Arthroplasty. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*, 21(3), 43-48. <https://doi.org/10.23950/jcmk/14682>

Тізе буынының перипротездік инфекциясын динамикалық цемент аралықпен емдеуде қос цементтеу әдісімен жамбас және жіліншік сүйектерінің ақауларын ауыстыру

[Балгазаров С.С.](#)¹, [Белокобылов А.А.](#)², [Бәтпен А.Н.](#)³, [Рамазанов Ж.К.](#)⁴, [Долгов А.А.](#)⁵,
[Римашевский Д.В.](#)⁶, [Абиллов Р.С.](#)⁷, [Морошан А.В.](#)⁸, [Атепилева А.М.](#)⁹, [Крикливый А.А.](#)¹⁰

¹ Директордың клиникалық мәселелер жөніндегі орынбасары, Академик Н.Д. Батпенов атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан.

² №4 ортопедия бөлімінің меңгерушісі, Академик Н.Д. Батпенов атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан.

³ Аға ғылыми қызметкер, Академик Н.Д. Батпенов атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан.

⁴ №4 травматология бөлімшесінің ортопед-травматологы, Академик Н.Д. Батпенов атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан.

⁵ Жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру бөлімінің меңгерушісі, Академик Н.Д. Батпенов атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан.

⁶ Травматология және ортопедия кафедрасының доценті, Ресей халықтар достығы университеті, Мәскеу, Ресей Федерациясы.

⁷ №4 травматология бөлімінің меңгерушісі, Академик Н.Д. Батпенов атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан.

⁸ №4 травматология бөлімшесінің травматолог дәрігері, Академик Н.Д. Батпенов атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығы, Астана, Қазақстан.

⁹ №4 травматология бөлімшесінің травматолог дәрігері, Академик Н.Д. Батпенов атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығы, Астана, Қазақстан.

¹⁰ №4 травматология бөлімшесінің травматолог дәрігері, Академик Н.Д. Батпенов атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан.

Түйіндеме

Қазіргі уақытта перипротездік тізе инфекциясы бүкіл әлемде ортопедиялық қызмет үшін ауыртпалық болып табылады. Перипротездік инфекцияны емдеудің алтын стандарты екі кезеңді ревизиялық артропластика болып табылады, ол жұқтырған эндопротезді алып тастаудан, тазартудан, бірінші кезеңде антибиотикпен цементтік аралық орнатудан және екінші кезеңде ревизиялық эндопротездеуді орнатудан тұрады. Көбінесе ревизиялық эндопротестика ауыстыруды қажет ететін сүйек ақауларына әкеледі.

Бұл зерттеудің мақсаты ревизиялық тізе артропластикасында сүйек ақауларын ауыстыру үшін бір қабатты сүйек цементін қолдану мен қос цементтеу әдісін салыстыру болды.

Әдістер. Науқастар әрқайсысы 20 адамнан тұратын негізгі және бақылау топтарына бөлінді. Негізгі топта тізе буынының ревизиялық артропластикасы антибиотикпен және қос цементтеу әдісімен динамикалық цементті аралықпен орындалды. Бақылау тобында тізе буынының ревизиялық артропластикасы антибиотикпен және сүйек цементінің бір қабаты бар динамикалық цемент аралық құралын қолдану арқылы орындалды. Операция кезіндегі қан жоғалту көлемі, науқастың стационарда болу ұзақтығы, жансақтау бөлімінде болу ұзақтығы бағаланды. Тізе буынының қызметі операциядан кейін 6 және 12 айдан кейін Knee Society Score және Oxford Knee Score шкаласы арқылы бағаланды. Эндопротездің радиологиялық тұрақтылығы Modern Knee Society Score шкаласы арқылы бағаланды.

Нәтижелер. Екі топ арасында Knee Society Score шкаласы бойынша тізе ұпайларының санында ($p = 0,005$), Knee Society Score шкаласы бойынша функционалдық ұпайлардың санында ($p = 0,01$), Оксфорд тізе ұпайларының санында ($p = 0,007$) статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалды. Негізгі және бақылау топтары арасындағы компоненттердің тұрақсыздық жиілігін салыстыру кезінде негізгі топта радиографиялық тұрақсыздық жағдайларының статистикалық маңызды төмендеуі байқалды ($p = 0,026$). Топтар арасында қан жоғалту көлемдерінің статистикалық маңызды айырмашылығы анықталды, негізгі топта қан жоғалту бақылау тобына қарағанда 100 мл-ге аз болды ($p = 0,03$). Ауруханада ($p = 0,073$) және қарқынды терапия бөлімінде ($p = 0,072$) күндер саны бойынша екі топ арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар болған жоқ. Топтар арасында операция ұзақтығында статистикалық маңызды айырмашылықтар болған жоқ ($p = 0,73$). Негізгі және бақылау топтары арасындағы инфекциялық асқынулардың жиілігін салыстырған кезде статистикалық маңызды айырмашылықтар табылған жоқ ($p = 0,405$), алайда, негізгі топта перипротездік инфекция жағдайларының абсолютті саны төмен болды.

Қорытынды. Қосарланған цементтеу әдісі операциядан кейінгі 12 айда ревизиялық тізе артропластикасында тізе функциясын жақсартады және аралық компоненттердің рентгенографиялық тұрақсыздығы жиілігін төмендетеді.

Түйін сөздер: қос цементтеу әдісі, ревизиялық артропластика, тізе буыны, сүйек ақаулары, сүйек цементі, динамикалық аралық.

Замещение костных дефектов бедренной и большеберцовой костей методом двойного цементирования при лечении перипротезной инфекции коленного сустава с использованием динамического цементного спейсера

[Балгазаров С.С.](#)¹, [Белокобылов А.А.](#)², [Батпен А.Н.](#)³, [Рамазанов Ж.К.](#)⁴, [Долгов А.А.](#)⁵,
[Римашевский Д.В.](#)⁶, [Абилов Р.С.](#)⁷, [Морошан А.В.](#)⁸, [Атепилева А.М.](#)⁹, [Крикливый А.А.](#)¹⁰

¹ Заместитель директора по клинической работе, Национальный научный центр травматологии и ортопедии
имени академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан.

² Заведующий отделением ортопедии №4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан.

³ Старший научный сотрудник, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан.

⁴ Врач травматолог отделения Травматологии № 4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан.

⁵ Заведующий отделом образования, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан.

⁶ Доцент кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация.

⁷ Заведующий отделением травматологии №4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан.

⁸ Врач травматолог отделения травматологии № 4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан.

⁹ Врач травматолог отделения травматологии № 4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан.

¹⁰ Врач травматолог отделения травматологии №4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан.

Резюме

В настоящее время перипротезная инфекция коленного сустава является серьёзной проблемой для ортопедических служб во всем мире. Золотым стандартом лечения перипротезной инфекции является двухэтапная ревизионная артропластика, которая состоит из удаления инфицированного эндопротеза, дебридмента, установки цементного спейсера с антибиотиком на первом этапе и установки ревизионного эндопротеза на втором этапе. Нередко ревизионное эндопротезирование приводит к образованию костных дефектов, требующих последующего замещения.

Целью данного исследования было сравнение использования одного слоя костного цемента и метода двойного цементированья для замещения костных дефектов при ревизионном эндопротезировании коленного сустава.

Методы. Пациенты были разделены на основную и контрольную группы, каждая из которых включала по 20 человек. В основной группе ревизионное эндопротезирование коленного сустава проводилось с использованием динамического цементного спейсера с антибиотиком и методом двойного цементированья. В контрольной группе ревизионное эндопротезирование коленного сустава проводилось с использованием динамического цементного спейсера с антибиотиком и одним слоем костного цемента. Оценивались объем интраоперационной кровопотери, длительность пребывания пациента в стационаре и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии. Функцию коленного сустава оценивали через 6 и 12 месяцев после операции по шкалам Knee Society Score и Oxford Knee Score. Рентгенологическую стабильность эндопротеза оценивали по шкале Modern Knee Society Score.

Результаты. Статистически значимые различия между двумя группами наблюдались по количеству баллов колена по шкале Knee Society Score ($p = 0,005$), по количеству функциональных баллов по шкале Knee Society Score ($p = 0,01$), по количеству баллов Oxford Knee Score ($p = 0,007$). При сравнении частоты нестабильности компонентов между основной и контрольной группами в основной группе отмечается статистически значимое снижение случаев рентгенологической нестабильности ($p = 0,026$). Выявлена статистически значимая разница в объеме кровопотери между группами, в основной группе кровопотеря была на 100 мл меньше, чем в контрольной группе ($p = 0,03$). Не выявлено статистически значимых различий между

обеими группами по количеству дней в стационаре ($p = 0,073$) и отделении интенсивной терапии ($p = 0,072$). Не выявлено статистически значимых различий по продолжительности операции между группами ($p = 0,73$). При сравнении частоты инфекционных осложнений между основной и контрольной группами статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,405$), однако абсолютное количество случаев перипротезной инфекции было ниже в основной группе.

Выводы. Результаты исследования показали, что метод двойного цементированья улучшает функцию коленного сустава и снижает частоту рентгенологической нестабильности динамических спейсеров при ревизионном эндопротезировании коленного сустава через 12 месяцев после операции.

Ключевые слова: метод двойного цементированья, ревизионное эндопротезирование, коленный сустав, костные дефекты, костный цемент, динамический спейсер.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-3-125-amj005>

Original article

Comparison of autophagic activity and flux in breast cancer cell lines: MDA-MB-231 and MCF-7 under stress condition

Received: 21.04.2025

Accepted: 28.05.2025

Published: 30.06.2025

[Elnora Abdurakhmanova](#), [Kamilya Kokabi](#) ^{2*}

* Correspondence: Kamilya Kokabi,

E-mail: kamilya.kokabi@nu.edu.kz

¹ 4-year student, Department of Medicine, School of Medicine in Nazarbayev University,

Astana, Kazakhstan

Citation: Astana Medical Journal,
2025, 125 (3), amj005.

² Postdoctoral researcher, Department of Biomedical Sciences, School of Medicine in Nazarbayev

University, Astana, Kazakhstan.

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



Abstract

Autophagy is a fundamental cellular process responsible for recycling cytoplasmic components, playing a crucial for maintaining cellular homeostasis and influencing cancer progression. Breast cancer comprises various molecular subtypes with different levels of aggressiveness and therapeutic responses.

This study aimed to investigate differences in autophagic activity and flux between two breast cancer cell lines-MDA-MB-231, a triple-negative aggressive subtype, and MCF-7, a luminal hormone-sensitive subtype-compared to non-tumorigenic MCF-10A breast epithelial cells. We also evaluated the effects of pharmacological modulation on autophagy to understand how autophagic status may influence cancer cell behavior.

Methods. We conducted an *in vitro* study with MDA-MB-231, MCF-7, and MCF-10A cells. Autophagic activity was measured by analyzing LC3B and p62 protein levels through western blotting and immunofluorescence microscopy. Pharmacological modulation included nutrient deprivation to induce autophagy, 3-methyladenine to inhibit initiation, and Bafilomycin A1 to block degradation. Data were analyzed descriptively and comparatively to highlight differences in marker expression.

Results. Both cancer cell lines showed higher basal autophagy than MCF-10A. MCF-7 cells accumulated p62 and LC3B-II, suggesting impaired degradation. MDA-MB-231 cells showed reduced p62 and increased LC3B-II, indicating active flux. Upon pharmacological treatment, MDA-MB-231 cells responded with expected marker

changes, confirming functional autophagy. In contrast, MCF-7 cells showed further accumulation of LC3B-II and p62, reinforcing impaired degradation.

Conclusion. This study highlights distinct differences in autophagy between breast cancer subtypes. MDA-MB-231 cells maintain active autophagy, potentially supporting their aggressive behavior and adaptability. MCF-7 cells exhibit a block in degradation, which may limit their response to metabolic stress and therapy. These insights underscore the importance of considering autophagy status in breast cancer treatment strategies.

Keywords: autophagy, autophagic flux, breast cancer, triple-negative breast cancer.

1. Introduction

Autophagy is a lysosome-mediated intracellular degradation pathway that enables the recycling of dysfunctional or unnecessary cellular components, including proteins, lipids, and organelles. This evolutionarily conserved process plays a vital role in maintaining cellular homeostasis and facilitating adaptation to environmental stress. It begins with the formation of an autophagosome—a double-membraned vesicle that engulfs cytoplasmic targets—and ends with fusion to the lysosome for degradation. Dysregulation of autophagy is implicated in various diseases, including neurodegeneration, infections, and cancer [1-5].

In cancer biology, autophagy exhibits a dual and context-dependent role. During early tumorigenesis, it acts as a tumor suppressor by clearing damaged proteins and organelles, thereby maintaining genomic stability and homeostasis. However, in established tumors, autophagy supports tumor progression by promoting survival under metabolic and therapeutic stress, contributing to drug resistance and metastasis [6-11]. Thus, autophagy represents a promising yet complex therapeutic target in oncology. Among its molecular markers, LC3B is associated with autophagosome formation, whereas p62/SQSTM1 accumulates when autophagic degradation is impaired, serving as an autophagy receptor.

Breast cancer remaining the leading oncological disease among women worldwide, including in Kazakhstan. In Kazakhstan, it ranks first among cancer types, with its prevalence continuing to rise [12-13].

Efforts such as expanded access to early screening and improvements in diagnostic and treatment methods have achieved certain successes [12,14]. Breast cancer is a highly heterogeneous disease, classified into distinct subtypes based on receptor status: estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Triple-negative breast cancer (TNBC), which lacks all three receptors, accounts for approximately 15% of cases and is particularly aggressive and resistant to hormonal therapies. Despite progress in screening and the development of targeted therapies—such as endocrine therapy, aromatase inhibitors, HER2-targeted antibodies, and CDK4/6 inhibitors—TNBC continues to present significant clinical challenges, with metastatic relapse observed in up to 40% of patients [5,15].

Recent studies suggest that autophagy contributes to breast cancer progression and therapy resistance, with regulatory patterns varying among subtypes [7]. While autophagy inhibition may sensitize some tumors to chemotherapy, it may conversely promote survival in more aggressive cancers. Therefore, a more nuanced understanding of autophagy regulation across breast cancer subtypes is essential for optimizing therapeutic strategies.

The present study aims to evaluate and compare the autophagic profiles of two breast cancer cell lines, MDA-MB-231 (TNBC) and MCF-7 (luminal A), under basal conditions and upon autophagy modulation. To this end, we applied nutrient deprivation (starvation),

early-stage autophagy inhibition with 3-methyladenine, and late-stage inhibition with bafilomycin A1. Western blot analysis of LC3B and p62 was employed to assess autophagic activity and flux. As a physiological control, MCF-10A, a non-tumorigenic mammary epithelial cell

line, was included to evaluate basal level of autophagic activity without stress stimuli.

These findings aim to enhance our understanding of the dynamic behavior of autophagy in different breast cancer subtypes and may help identify potential vulnerabilities to autophagy-targeted therapies.

2. Materials and Methods

Cell culture

Human breast cancer cell lines such as MDA MB-231 and MCF-7 were obtained from the NUSOM cell repository. Characteristics of the cell lines are summarized in Table 1. Cells were cultured in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM, 11574486, Gibco, USA) containing 4.5g/mL glucose and supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS, F9665, Sigma-Aldrich, USA),

1mM sodium pyruvate, 1% of penicillin-streptomycin antibiotic mixture and 4 mM L-glutamine. Culture were maintained as monolayers in a tissue culture incubator at 37°C in a humidified 5% CO₂ atmosphere and passaged every 1-2 days to sustain exponential growth. All cell lines were routinely tested and confirmed to be free of mycoplasma contamination.

Table 1 - Characteristics of cell lines used in the study

Cell line	Receptor Status	Subtype	Notable characteristics
MCF-7	ER+, PR+, HER2-	Luminal A	Hormone-responsive model, slow growing
MDA-MB-231	ER-, PR-, HER2-	Basal-like (TNBC)	Highly invasive, drug resistance model

Treatment options

To induce autophagy via nutrient deprivation, cells were washed twice with phosphate-buffered saline (PBS; Biological Industries, 02-023-1A) and incubated in Earle's Balanced Salt Solution (EBSS; Biological Industries, 02-011-1A). To inhibit early-stage autophagy initiation, 10 mM 3-methyladenine (3-MA) was used for

4 h. To block late-stage autophagy, 100 nM bafilomycin A1 (LC Laboratories, B-1080) was applied for 4 h to prevent autophagosome-lysosome fusion and lysosomal acidification. These pharmacological modulators, along with the starvation condition, were used to assess autophagic flux, as illustrated in Figure 1.

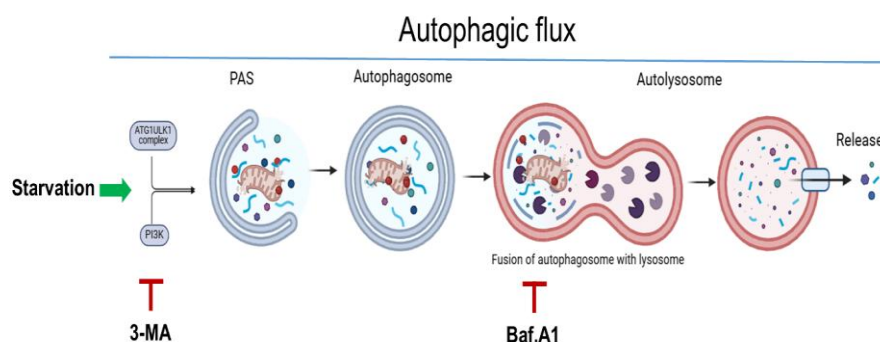


Figure 1 - Modulation of autophagic flux in MCF-7 and MDA-MB-231 cells

Note: Schematic representation of autophagy regulation under experimental conditions. Starvation (EBSS) induces autophagy by nutrient depletion. 3-MA inhibits autophagy at the early stage by blocking class III PI3K activity and autophagosome formation. Baf. A1 impairs late-stage autophagy by preventing autophagosome-lysosome fusion and lysosomal acidification. This experimental setup allows assessment of autophagic flux by comparing LC3-II and p62 levels in the presence or absence of these modulators.

Fluorescence imaging of live-cell staining

Cells were seeded in 12-well plates at a density of 1.5×10^5 cells/well and allowed to adhere for 24 h. For visualization of active mitochondria, cells were incubated with 50 nM TMRE (Tetramethylrhodamine ethyl ester) for 20 min at 37°C and then rinsed with PBS. Lysosomes were stained using 50 nM LysoTracker Deep Red DND-99 for 30 min at 37°C. Nuclei were counterstained with 1 µg/mL Hoechst in PBS for 5 min at RT, and excess dye was removed with two PBS washes. Fluorescence imaging was performed using the EVOS FL Auto Imaging System with a 20× objective. Excitation/emission settings were: TMRE with 549/573 nm (RFP filter set), LysoTracker Deep Red with 647/668 nm (RFP filter set), and Hoechst with 358/461 nm (DAPI filter set).

Western blotting

Expression of autophagy-related proteins LC3B and p62 was assessed via immunoblotting in accordance with [16-17]. Cells were lysed in RIPA buffer [0.1 M NaCl, 5 mM EDTA, 0.1 M sodium phosphate (pH 7.5), 1% Triton X-100, 0.5% sodium deoxycholate, 0.1% SDS] with protease inhibitor cocktail. Lysates were centrifuged at

$13,400 \times g$ for 15 min at 4°C, and protein concentrations were measured using the BCA Protein Assay Kit. Equal amounts of protein (20 µg/lane) were resolved by 12% SDS-PAGE and transferred to PVDF membranes. The membranes were blocked for 1 h at room temperature (RT) in Tris-buffered saline with 0.01% Tween 20 (TBS-T) with 5% nonfat dry milk, then incubated overnight with primary antibody (anti-LC3B 1:1000, or anti-p62 1:5000, GAPDH 1:5000) in PBS. After TBST washes, membranes were incubated with horseradish peroxidase-conjugated secondary antibodies (anti-rabbit or anti-mouse) for 1 h at RT. Blots were developed using ECL substrate (1–5 min exposure) and visualized on a ChemiDoc imaging system then analyzed with Image Lab software.

Statistical Analysis

All data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) from at least three separate experiments. Analyses were performed using Microsoft Excel® (2016). Statistical significance was determined using Student's t-test. Significance thresholds were set as follows: $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***), and $p < 0.0001$ (****); NS indicates non-significant differences.

3. Results

Morphological differences between cell lines

The morphological characteristics of MDA-MB-231 and MCF-7 cells were assessed by differential interference contrast (DIC) microscopy. As shown in Figure 2 & 3 (DIC panels), MCF-7 cells display a cobblestone or polygonal shape typical of epithelial cells, while MDA-MB-231 cells exhibit an elongated, spindle-

shaped morphology with a mesenchymal-like appearance. Images captured at both low (4×) and higher (20×) magnifications demonstrate the difference in cell shape and size between the two lines. The observed morphological differences correspond to distinct cell phenotypes and physical properties.

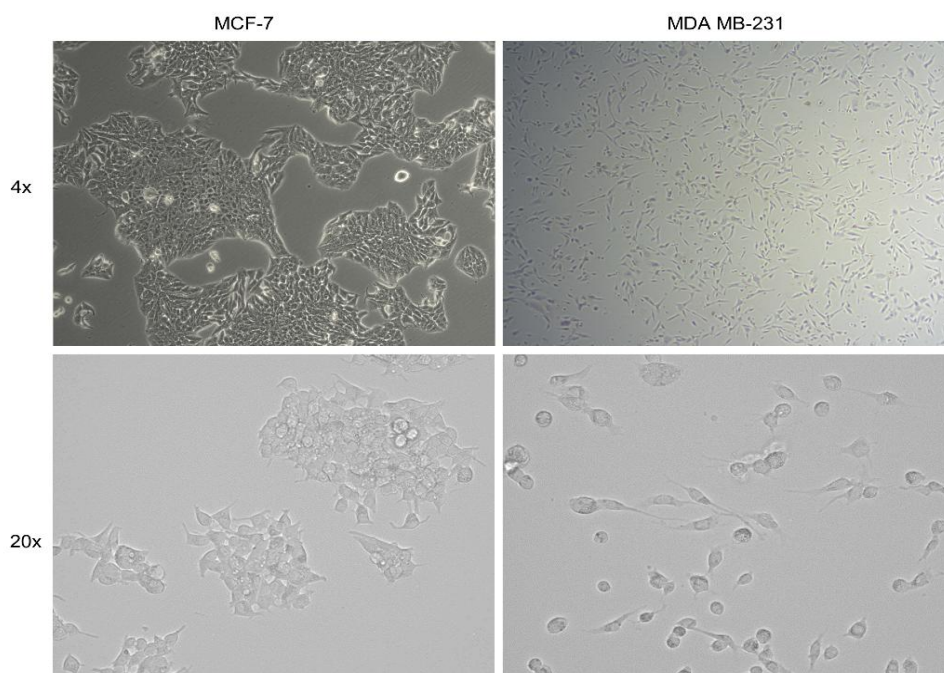


Figure 2 - Differential interference contrast (DIC) images of MCF-7 and MDA MB-231 cells. Upper and bottom panels show 4x and 20x objectives magnifications, respectively

Live-cell imaging with TMRE and Hoechst was used to assess mitochondrial membrane potential and nuclear integrity. As shown in Figure 3, TMRE staining revealed active mitochondria, appearing as red fluorescent networks throughout the cytoplasm in both cell lines. Hoechst staining showed intact, round nuclei

without signs of fragmentation or condensation in either cell type. The mitochondrial network appeared more elongated shape and scattered arrangement in MDA-MB-231 cells compared to the more compact arrangement in MCF-7 cells (Figure 3).

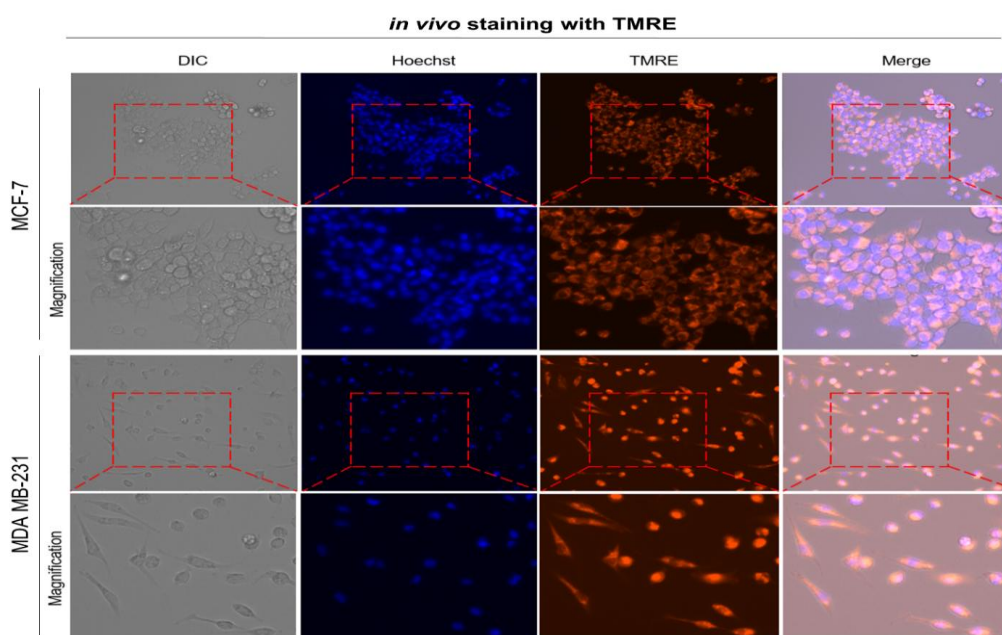


Figure 3 - Fluorescence micrographs of in vivo stained cells where mitochondria were stained with TMRE (red), and nuclei with Hoechst (blue). Upper and bottom panels show MCF-7 and MDA MB-231 cells with its magnification, as respectively

Fluorescence imaging of live MCF-7 and MDA-MB-231 cells stained with LysoTracker Deep Red DND-99 and Hoechst is presented in Figure 4. Acidic compartments predominantly lysosomal staining (red) is localized predominantly in the perinuclear region in both cell types, consistent with active lysosomal populations.

MCF-7 cells formed compact colonies with tight cell-cell contact, while MDA-MB-231 cells displayed scattered and loosely associated cell clusters. This difference in colony formation reflects the inherent differences in cellular adhesion properties and organization.

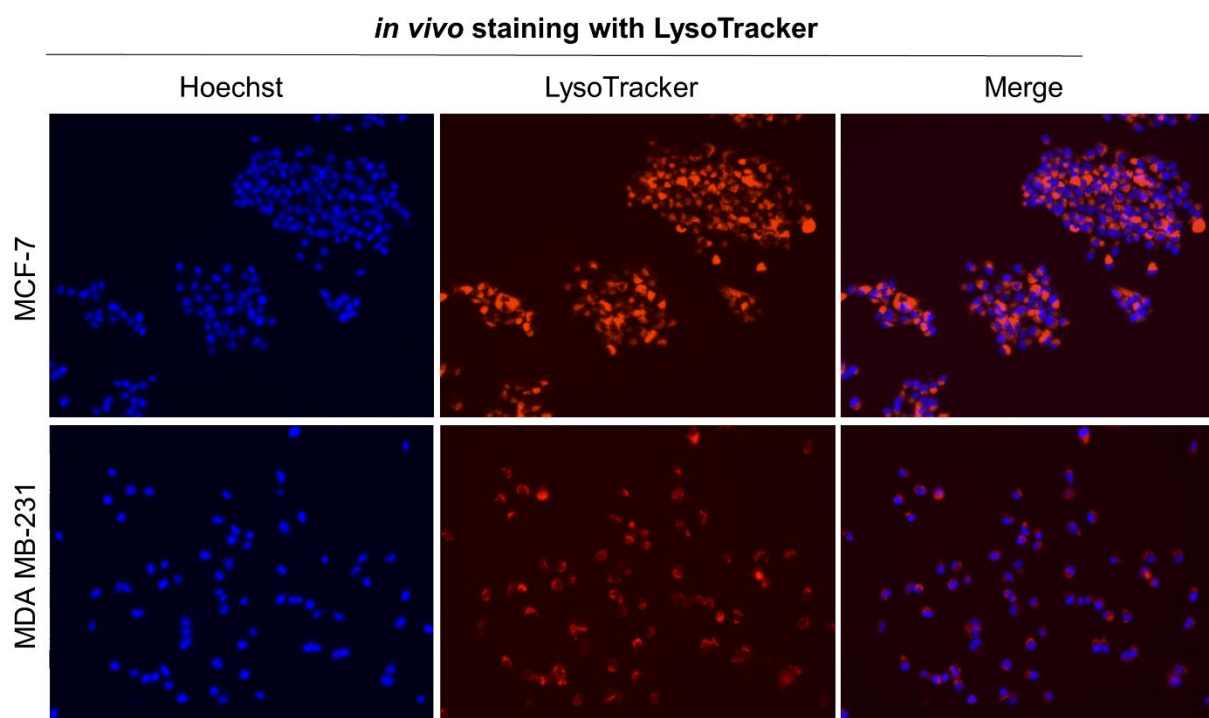


Figure 4 - Fluorescence images of *in vivo* stained MCF-7 cells where lysosomes were stained with LysoTracker Deep Red DND-99 (red), and nuclei with Hoechst (blue). Upper and bottom panels show MCF-7 and MDA MB-231 cells, as respectively

Basal autophagic activity in cancer vs. non-cancer cell lines

To assess the basal autophagy levels under standard culture conditions, the non-tumorigenic MCF-10A human mammary epithelial cell line was used as a control alongside breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB-231. As shown in Figure 5A, differences in the expression of autophagy-related markers LC3B-II and p62 were observed among the three cell lines. Visually, p62 levels appeared slightly elevated in MCF-7 and reduced in MDA-MB-231, compared to MCF-10A. LC3B-

II levels were the lowest in MCF-10A among the three cell lines, while MCF-7 cells showed the highest levels, and MDA-MB-231 cells displayed intermediate levels. Quantification of protein levels normalized to actin is presented in Figures 5b and 5c. MCF-7 cells expressed p62 at approximately 1.3 times higher than the non-tumorigenic control MCF-10A, while MDA-MB-231 cells showed a twofold decrease relative to MCF-10A (Figure 5b). LC3B-II levels were over fivefold higher in MCF-7 cells and approximately twofold higher in MDA-MB-231 cells compared to MCF-10A (Figure 5c).

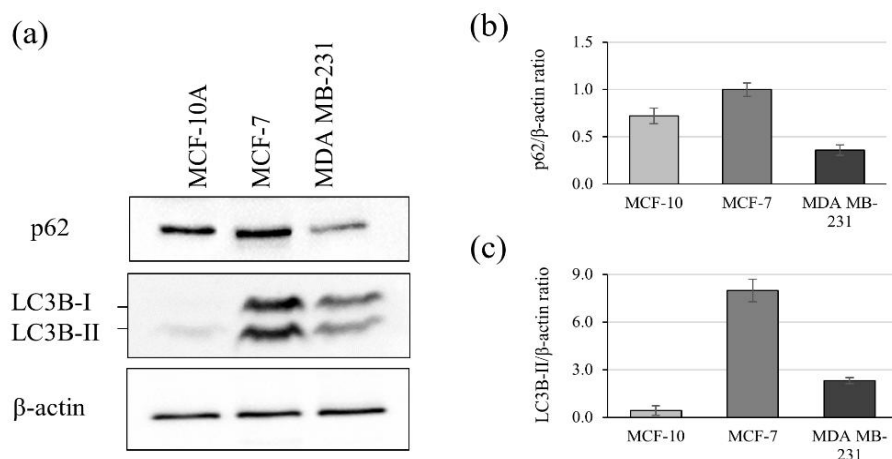


Figure 5 - Basal autophagic activity in MCF-10A (non-cancer), MCF-7, and MDA-MB-231 cells under normal growth conditions. (a) Level of autophagy-related markers LC3-II, p62/SQSTM1 as assessed by western blotting; (b) Quantification of p62 levels normalized to actin; (c) quantification of LC3B-II levels normalized to actin

Autophagic modulation and flux analysis in MDA-

MB-231 and MCF-7 cells

To assess dynamic autophagic flux, MDA-MB-231 and MCF-7 cells were subjected to autophagy modulation using nutrient deprivation (Strv), Bafilomycin A1 (Baf.A), and 3-methyladenine (3-MA), with or without lysosomal inhibition (Baf.A). The protein levels of autophagy markers LC3B and p62 were examined under six conditions: Control (Con), Con + Baf.A, Starvation (Str), Str + Baf.A, 3-MA, and 3-MA + Baf.A. As shown in Figure 6a, western blot analysis of MDA-MB-231 cells demonstrates modulation-dependent changes in LC3B-II and p62 levels. Immunoblotting shows that both p62 and LC3B-II levels increase in all conditions involving Baf.A, consistent with lysosomal inhibition leading to accumulation of autophagy substrates. Starvation led to a noticeable decrease in p62 compared to control, while co-treatment with Baf.A reversed this reduction. Treatment with 3-MA alone resulted in an accumulation of LC3B-I levels, indicating inhibition at an earlier stage of autophagosome formation.

As shown in Figure 6b, western blot analysis of MCF-7 cells indicates similar trends. Baf.A treatment resulted in increased levels of both p62 and LC3B-II, reflecting blocked autophagic degradation. Starvation led to a reduction in p62 and LC3B-I levels, with restoration upon Baf.A co-treatment. Interestingly, 3-MA alone led to an accumulation of both p62 and LC3B-II, possibly due to impaired autophagosome formation and disrupted autophagic flux.

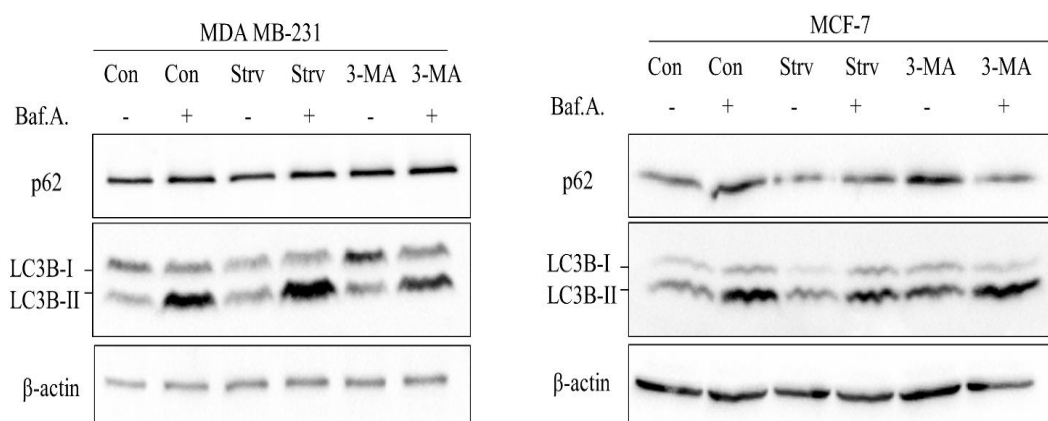


Figure 6 - Response to autophagic modulation in MDA MB-231 and MCF-7 cells. (a) Western blot showing LC3B and p62 protein levels in MDA-MB-231 cells and (b) in MCF-7 cells under six treatment conditions: Control (Con), Con + Baf.A, Starvation (Strv), Str + Baf.A, 3-MA, and 3-MA + Baf.A

4. Discussion

Our study provides insight into the differential autophagic profiles of non-cancerous and cancerous breast epithelial cell lines under basal and modulated conditions. The observed morphological differences between MCF-7 and MDA-MB-231 cells support their known biological behaviors—MCF-7 being more epithelial and indolent, and MDA-MB-231 exhibiting mesenchymal traits aligned with aggressive, metastatic potential.

We found that both MCF-7 and MDA-MB-231 cells exhibited elevated basal autophagic markers compared to non-tumorigenic MCF-10A cells. This is consistent with previous findings suggesting that cancer cells often upregulate autophagy as an adaptive mechanism to maintain cellular homeostasis and survival under stress [18-19]. It is important to distinguish between autophagic activity and autophagic flux. While autophagic activity reflects the initiation and extent of autophagosome formation, it does not necessarily indicate whether degradation is completed. For instance, elevated LC3B-II levels suggest increased autophagosome presence but may also result from impaired degradation. In contrast, autophagic flux encompasses the entire process from autophagosome formation to cargo degradation, providing a more accurate measure of autophagy

efficiency [16, 20].

Among the markers analyzed, p62/SQSTM1 and LC3B-II provided key insights into autophagic flux. p62 is a multifunctional scaffold protein that plays a central role in selective autophagy by recognizing ubiquitinated cargo and linking it to the autophagosome through its LC3-interacting region (LIR). Once sequestered, p62 and its bound cargo are degraded in lysosomes [21-22]. Thus, high levels of p62 indicate impaired autophagic degradation, while low levels suggest efficient autophagic clearance.

In this context, the accumulation of p62 in MCF-7 cells, coupled with high LC3B-II levels, suggests a blockage at the autophagosome degradation stage—indicative of defective autophagic flux. This aligns with previous reports of impaired autophagy in certain luminal breast cancer subtypes [23-24]. In contrast, the decline in p62 and elevated LC3B-II in MDA-MB-231 cells point toward a more efficient and active autophagic process, which may support the metabolic flexibility and aggressiveness of this triple-negative cell line [25-26]. An increase in LC3B-II levels is suggestive of an increase in autophagosomes and an upregulated autophagic process.

However, it is important to note that LC3B-II levels

can sometimes appear low even when autophagy is elevated, due to rapid turnover of autophagosomes [27].

Autophagic modulation further confirmed these differential flux patterns. Bafilomycin A1 (Baf.A), a vacuolar H⁺-ATPase inhibitor, prevents acidification of lysosomes and blocks autophagosome–lysosome fusion, thereby inhibiting the degradation of autophagic cargo. It is commonly used to distinguish between increased autophagosome formation and impaired autophagic degradation [28–29]. In our experiments, Bafilomycin A1 treatment led to an accumulation of p62 and LC3B-II in both cell lines, validating that autophagy is dynamically regulated and that lysosomal fusion was successfully inhibited. Notably, MDA-MB-231 cells showed robust increases in LC3B-II and p62 upon Baf.A treatment, confirming an intact autophagic flux and efficient autophagosome formation. Starvation led to a reduction in p62 levels, indicative of increased autophagic activity, and LC3B-II levels declined as well—likely due to enhanced degradation rather than reduced

autophagosome synthesis [16]. Unexpectedly, 3-MA treatment caused accumulation of p62 and LC3B-II in MCF-7 cells, raising questions about its efficacy as an early-stage autophagy inhibitor in this context. While 3-MA is known to inhibit PI3K activity, its effectiveness can vary depending on experimental conditions, treatment duration, or reagent stability [10, 30]. In MDA-MB-231 cells, 3-MA led to only a moderate reduction in LC3B-II, suggesting partial inhibition of autophagosome formation.

Taken together, our findings support the notion that basal autophagy and autophagic flux differ significantly between MCF-7 and MDA-MB-231 cells. These differences may underlie their distinct biological behaviors and therapeutic responses. Efficient autophagy in MDA-MB-231 cells may provide survival advantages under metabolic stress, while impaired autophagy in MCF-7 cells could contribute to altered cell fate decisions or therapy resistance.

5. Conclusions

Our results demonstrate that triple-negative MDA-MB-231 cells exhibit higher autophagic flux compared to luminal MCF-7 cells, which show signs of autophagic blockage. These differences could be exploited for subtype-specific therapeutic strategies targeting the autophagic pathway.

Conflicts of Interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements. This work was supported by the Nazarbayev University School of Medicine (NUSoM) under the Longitudinal Scholarly Project coordinated by Prof. Marina Krajevskaya, where the research was conducted, including the provision of the human breast cancer cell lines MCF-7 and MCF-10. The authors

gratefully acknowledge the group of Prof. Denis Bulanin for providing the MDA MB-231 cells.

Funding. The research was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant number AP27510673).

Author Contributions. K.K. – concept and supervision of the work; E.A. – conducting the experiments; E.A. and K.K. – discussion of the research results and writing the text; K.K. – editing the text of the article. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Compliance with ethical standards. This article does not contain a description of studies performed by the authors involving people or using animals as objects.

References

1. Aman Y, Schmauck-Medina T, Hansen M, Morimoto RI, Simon AK, Bjedov I, et al. Autophagy in healthy aging and disease. *Nat Aging*. 2021;1(8):634–50. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00098-4>
2. Deretic V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism. *Immunity*. 2021;54(3):437–53. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.018>
3. Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P, et al. Autophagy in major human

diseases. *EMBO J.* 2021;40(19):e108863. <https://doi.org/10.15252/emboj.2021108863>

4. Nixon RA, Rubinsztein DC. Mechanisms of autophagy–lysosome dysfunction in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024; 25(11): 926–46. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00757-5>

5. Cao W, Li J, Yang K, Cao D. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress. *Bull Cancer.* 2021; 108(3): 304–22. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.11.004>

6. Wu Q, Sharma D. Autophagy and breast cancer: Connected in growth, progression, and therapy. *Cells.* 2023;12(8):1156. <https://doi.org/10.3390/cells12081156>

7. Hassan AMIA, Zhao Y, Chen X, He C. Blockage of autophagy for cancer therapy: A comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(13): 7459. <https://doi.org/10.3390/ijms25137459>

8. Wang Z, Zhang P, Jiang H, Sun B, Luo H, Jia A. Ursolic acid enhances the sensitivity of MCF-7 and MDA-MB-231 cells to epirubicin by modulating the autophagy pathway. *Molecules.* 2022; 27(11): 3399. <https://doi.org/10.3390/molecules27113399>

9. Wu D, Zhang Y, Tang H, Yang J, Li M, Liu H, et al. Melatonin inhibits growth and metastasis of MDA-MB-231 breast cancer cells by activating autophagy. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2022; 42(2): 278–85. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2022.02.16>

10. Wu YT, Tan HL, Shui G, Bauvy C, Huang Q, Wenk MR, et al. Dual role of 3-methyladenine in modulation of autophagy via different temporal patterns of inhibition on class I and III phosphoinositide 3-kinase. *J Biol Chem.* 2010;285(14):10850–61. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.080796>

11. Mohsen S, Sobash PT, Algwaiz GF, Nasef N, Al-Zeidaneen SA, Karim NA. Autophagy agents in clinical trials for cancer therapy: A brief review. *Curr Oncol.* 2022; 29(3): 1695–708. <https://doi.org/10.3390/curroncol29030141>

12. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Kazakhstan. Source: Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheets.pdf>

13. Midlenko A, Mussina K, Zhakhina G, Sakko Y, Rashidova G, Saktashev B, et al. Prevalence, incidence, and mortality rates of breast cancer in Kazakhstan: data from the Unified National Electronic Health System, 2014–2019. *Front Public Health.* 2023; 11: 1132742. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1132742>

14. Toguzbayeva A, Telmanova Z, Khozhayev A, Jakipbayeva A, Aimbetova G, Zhantureyeva A, et al. Impact of screening on breast cancer incidence in Kazakhstan: Results of component analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021; 22(9): 2807–17. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.9.2807>

15. Fu W, Sun H, Zhao Y, Chen M, Yang X, Liu Y, et al. BCAP31 drives TNBC development by modulating ligand-independent EGFR trafficking and spontaneous EGFR phosphorylation. *Theranostics.* 2019; 9: 6468–84. <https://doi.org/10.7150/thno.35383>

16. Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S, Abdellatif M, Abdoli A, Abel S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition). *Autophagy.* 2021; 17(1): 1–382. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1797280>

17. Fraiberg M, Tamim-Yecheskel BC, Kokabi K, Subic N, Heimer G, Eck F, et al. Lysosomal targeting of autophagosomes by the TECPR domain of TECPR2. *Autophagy.* 2021; 17(10): 3096–108. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1852727>

18. Zhu W, Qu H, Xu K, Jia B, Li H, Du Y, et al. Differences in the starvation-induced autophagy response in MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cells. *Anim Cells Syst.* 2017; 21(3): 190–8. <https://doi.org/10.1080/19768354.2017.1330763>

19. White E. The role for autophagy in cancer. *J Clin Invest.* 2015; 125(1): 42–6. <https://doi.org/10.1172/JCI73941>

20. Ueno T, Komatsu M. Monitoring autophagy flux and activity: Principles and applications. *Bioessays.* 2020; 42(11): e2000122. <https://doi.org/10.1002/bies.202000122>

21. Hennig J, Fenini G, Di Filippo M, Beer HD, Werner S. The pathways underlying the multiple roles of p62 in

inflammation and cancer. *Biomedicines*. 2021; 9(7): 707. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070707>

22. Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, Brech A, Bruun JA, Outzen H, et al. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem*. 2007; 282(33): 24131–45. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702824200>

23. Garbar C, Mascaux C, Giustiniani J, Merrouche Y, Bensussan A. Chemotherapy treatment induces an increase of autophagy in the luminal breast cancer cell MCF7, but not in the triple-negative MDA-MB231. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 7201. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07489-x>

24. Maycotte P, Aryal S, Cummings CT, Thorburn J, Thorburn A. Autophagy supports breast cancer stem cell maintenance by regulating IL6 secretion. *Mol Cancer Res*. 2012; 10(4): 448–56. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0544>

25. Önder GÖ, Sezer G, Özdamar S, Yay A. Melatonin has an inhibitory effect on MCF-7 and MDA-MB-231 human breast cancer cell lines by inducing autophagy and apoptosis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022; 36(6): 1038–56. <https://doi.org/10.1111/fcp.12813>

26. Welsh J. Animal models for studying prevention and treatment of breast cancer. In: Conn PM, editor. *Animal models for the study of human disease*. Elsevier; 2013. p. 997–1018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415894-8.00040-3>

27. Baeken MW, Weckmann K, Diefenthaler P, Schulte J, Petzold GC. Novel insights into the cellular localization and regulation of the autophagosomal proteins LC3A, LC3B and LC3C. *Cells*. 2020; 9(10): 2315. <https://doi.org/10.3390/cells9102315>

28. Mauvezin C, Neufeld TP. Bafilomycin A1 disrupts autophagic flux by inhibiting both V-ATPase-dependent acidification and Ca-P60A/SERCA-dependent autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy*. 2015; 11(8): 1437–8. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1066957>

29. Yuan N, Song L, Zhang S, Lin W, Cao Y, Xu F, et al. Bafilomycin A1 targets both autophagy and apoptosis pathways in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015; 100(3): 345–56. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.113324>

30. Seglen PO, Gordon PB. 3-Methyladenine: specific inhibitor of autophagic/lysosomal protein degradation in isolated rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982; 79(6): 1889–92.

Аутофагиялық белсенділік пен ағыстың сүт безі қатерлі ісігінің жасушалық желілерінде салыстырмалы талдауы: MDA-MB-231 және MCF-7 стресс жағдайында

[Абдурахманова Э.](#)¹, [Қоқаби К.](#)²

¹ 4-курс студенті, Медицина кафедрасы, Назарбаев Университетінің Медицина мектебі, Астана, Қазақстан

² Постдокторант, Биомедицина ғылымдары кафедрасы, Назарбаев Университетінің Медицина мектебі, Астана, Қазақстан

Түйіндеме

Аутофагия - бұл жасушалық гомеостазды сақтауға және қатерлі ісіктің даму барысына әсер ететін маңызды жасушалық қайта өңдеу процесі. Сүт безі қатерлі ісігі әртүрлі агрессивтілік пен емдеуге жауап беретін молекулалық түрлерден тұрады.

Бұл зерттеудің мақсаты - MDA-MB-231 (үштік теріс агрессивті түр) және MCF-7 (люминальды гормонға тәуелді түр) сүт безі қатерлі ісігінің екі жасушалық желісіндегі аутофагиялық белсенділік пен ағынды салыстыру және оларды ісік емес MCF-10A жасушаларымен салыстыру. Сонымен қатар, фармакологиялық модуляцияның

аутофагияға әсерін зерттеп, аутофагиялық күйдің ісік жасушаларының мінез-құлқына қалай әсер ететінін анықтадық.

Әдістер. Бұл *in vitro* зерттеу MDA-MB-231, MCF-7 және MCF-10A жасушаларында жүргізілді. Аутофагиялық белсенділік LC3B және p62 ақуыздарының деңгейлерін вестерн-блоттинг және иммунды-флуоресценциялық микроскопия арқылы бағаланды. Фармакологиялық модуляция ашығуды (аутофагияны индукциялау), 3-метиладенинді (инициацияны тежеу) және Bafilomycin A1-ді (деградацияны бөгеп тастау) қамтыды. Деректер сипаттамалық және салыстырмалы әдістермен талданды.

Нәтижелер. Сүт безі қатерлі ісігінің екі жасушалық желісінде MCF-10A-ға қарағанда базалық аутофагия жоғары болды. MCF-7 жасушаларында p62 мен LC3B-II жинақталып, деградацияның бұзылғанын көрсетті. MDA-MB-231 жасушаларында p62 төмен, ал LC3B-II жоғары деңгейде болды, бұл белсенді ағынды білдіреді. Фармакологиялық әсер еткенде, MDA-MB-231 жасушалары күтілетін маркерлік өзгерістер көрсетіп, функционалды аутофагияны растады. Ал MCF-7 жасушаларында LC3B-II мен p62-нің әрі қарай жинақталуы деградацияның бөтелгенін көрсетті.

Қорытынды. Зерттеу сүт безі қатерлі ісігінің әртүрлі түрлеріндегі аутофагиядағы айырмашылықтарды көрсетті. MDA-MB-231 жасушаларындағы белсенді аутофагиялық ағын олардың агрессивтілігіне және стресске бейімделуіне ықпал етуі мүмкін. MCF-7 жасушаларында деградацияның бөтелуі олардың метаболкалық стресске және емдеуге жауап беруін шектеуі мүмкін. Бұл нәтижелер сүт безі қатерлі ісігін емдеуде аутофагиялық күйді ескерудің маңыздылығын айқындайды.

Түйін сөздер: аутофагия, аутофагиялық ағын, сүт безі қатерлі ісігі, үштік теріс сүт безі қатерлі ісігі.

Сравнительный анализ аутофагической активности и потока в клеточных линиях рака молочной железы: MDA-MB-231 и MCF-7 в условиях стресса

[Абдурахманова Э.](#)¹, [Кокаби К.](#)²

¹Студент 4 курса, Кафедра Медицины, Школа медицины Назарбаев Университета, Астана, Казахстан

²Постдокторант кафедры биомедицинских наук, Школа медицины Назарбаев Университет, Астана, Казахстан

Резюме

Аутофагия - это фундаментальный клеточный процесс, отвечающий за переработку цитоплазматических компонентов, который играет важную роль в поддержании клеточного гомеостаза и влияет на прогрессию рака. Рак молочной железы включает различные молекулярные подтипы с разной агрессивностью и ответом на терапию.

Целью этого исследования было сравнение уровня аутофагической активности и потока у двух линий рака молочной железы - MDA-MB-231 (тройной отрицательный агрессивный подтип) и MCF-7 (люминальный гормонозависимый подтип) - в сравнении с нетуморогенными эпителиальными клетками молочной железы MCF-10A. Также мы оценили влияние фармакологической модуляции на аутофагию, чтобы понять, как аутофагический статус может влиять на поведение раковых клеток.

Методы. Проведено *in vitro* исследование с использованием клеток MDA-MB-231, MCF-7 и MCF-10A. Аутофагическая активность оценивалась по уровням белков LC3B и p62 с помощью вестерн-блоттинга и иммунофлуоресцентной микроскопии. Фармакологическая модуляция включала голодание для индукции аутофагии, 3-метиладенин для ингибирования инициации и Bafilomycin A1 для блокировки деградации. Данные анализировались описательными и сравнительными методами.

Результаты. Обе линии рака молочной железы показали более высокую базальную аутофагию, чем MCF-10A. В клетках MCF-7 наблюдалось накопление p62 и LC3B-II, что указывает на нарушение деградации. В клетках MDA-MB-231 уровень p62 был снижен, а LC3B-II повышен, что свидетельствует об активном потоке. После фармакологической модуляции клетки MDA-MB-231 показали ожидаемые изменения маркеров, подтверждающие функциональную аутофагию. В клетках MCF-7 наблюдалось дальнейшее накопление LC3B-II и p62, что указывает на блок в деградации.

Вывод. Исследование выявило чёткие различия в аутофагии между подтипами рака молочной железы. У клеток MDA-MB-231 активный аутофагический поток может способствовать их агрессивности и устойчивости к стрессу. У клеток MCF-7 блок деградации может ограничивать их реакцию на метаболический стресс и лечение. Эти данные подчеркивают важность учёта статуса аутофагии при разработке стратегий терапии рака молочной железы.

Ключевые слова: аутофагия, аутофагический поток, рак молочной железы, тройной отрицательный рак молочной железы.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-3-125-amj006>

Original article

The effect of cortisol on pain intensity in adolescent girls with primary dysmenorrhea: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial

Received: 02.04.2025

Accepted: 27.04.2025

Published: 30.06.2025

* Corresponding author:

Dinara Kulzhanova,

E-mail: kulzhanova.dinara@bk.ru

Citation: Astana Medical Journal,
2025, 125 (3), amj006

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



[Ainur Amanzholkyzy](#)¹, [Dinara Kulzhanova](#)², [Ainur Donayeva](#)³,
[Sholpan Kosmuratova](#)⁴

¹ Professor of the normal physiology department, West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University, Aktobe, Kazakhstan

² Senior lecturer of the Department of Normal Physiology, West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University, Aktobe, Kazakhstan

³ Head of the Department of Emergency Medical Care, West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University, Aktobe, Kazakhstan

⁴ Associate professor of the Department of Normal Physiology, West Kazakhstan
Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

Abstract

Dysmenorrhea is a prevalent gynecological condition affecting women of reproductive age. Primary dysmenorrhea (PD) typically begins during adolescence. PD is associated with varied intensities of discomfort, leading to both physical and emotional distress. Elevated cortisol secretion impacts the reproductive system and contributes to the occurrence of pain and autonomic symptoms during menstruation.

Objective: To determine the impact of vitamin D supplementation on menstrual pain and its association with salivary cortisol in adolescents with PD.

Methods: A total of 191 adolescent females with primary dysmenorrhea were randomized into two groups: the study group (n=96) received vitamin D (4000 IU), while the control group (n=95) received a placebo for three months. Before and after the intervention, salivary cortisol levels were measured four times: in the morning, afternoon, evening, and night. The Visual Analogue Scale was used to assess the level of pain.

Results: Group baseline characteristics were similar. Compared to the placebo, vitamin D led to a significant decrease in mean VAS from 6.0 ± 1.8 to 2.49 ± 1.2 after 12 weeks ($p < 0.001$). Both groups exhibited mild declines in cortisol levels, which were not statistically significant. Vitamin D arm revealed positive correlations between post-intervention pain and morning ($r = 0.34$), evening ($r = 0.51$), and night ($r = 0.38$) cortisol (all $p \leq 0.002$), while placebo showed only a modest association ($r = 0.25$, $p = 0.034$). There were no major complications.

Conclusion. Vitamin D markedly reduces menstrual pain in adolescents, while systemic cortisol changes are minimal. Nonetheless, residual pain remains linked to diurnal cortisol, suggesting that combining vitamin D with stress-modulating strategies may yield superior analgesia for PD.

Keywords: vitamin D, cortisol, dysmenorrhea, adolescent girls, pain.

1. Introduction

Primary dysmenorrhea (PD), characterized by painful menstruation without pelvic pathology, is a highly prevalent gynecological issue among adolescents, with self-reported incidence rates between 60% and 90% globally [1-3]. In Central Asia, as many as 78% of school-aged girls experience absenteeism or diminished academic performance due to menstrual pain, highlighting its socio-economic impact. In addition to acute discomfort, PD correlates with diminished health-related quality of life, increased anxiety and depressive symptoms, and prolonged central sensitization that may predispose individuals to chronic pain disorders [4-6].

The established pathophysiological model indicates that excessive endometrial production of prostaglandins results in myometrial hypercontractility, uterine ischemia, and activation of nociceptors [1,7,8]. In accordance with this perspective, initial treatment focuses on non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and combined oral contraceptives (COCs) [9, 10]. However, up to one-third of individuals achieve insufficient relief or encounter adverse effects, necessitating the investigation of adjunctive or alternative therapies [2,3,11].

Increasing evidence suggests that dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and its effector hormone cortisol may serve as a concurrent mechanism contributing to menstrual pain. Cross-

sectional studies indicate increased salivary or serum cortisol levels in adolescents with pain disorders (PD) compared to pain-free controls, with higher concentrations positively correlating with Visual Analogue Scale (VAS) scores [12,13]. Experimental data indicate that prolonged menstrual pain is associated with enhanced central pain processing and an expanded pain distribution, significantly influenced by stress hormones [6,14]. Neuroimaging studies further indicate that modifications in the cognitive control network facilitate the relationship between extended dysmenorrheic pain and anxiety symptoms, again implicating cortisol-related pathways [15]. Interventions that mitigate stress or regulate cortisol dynamics-such as endorphin massage, low-level laser therapy, pulsed electromagnetic field exposure, and peppermint aromatherapy-concurrently decrease cortisol levels and perceived pain intensity [13,16,17]. These convergent findings establish cortisol as both a biomarker and a potentially alterable target in Parkinson's disease.

Notwithstanding these insights, the causal role of cortisol in nociceptive experience in Parkinson's disease remains ambiguous. Previous studies were predominantly observational, involved limited sample sizes, or lacked stringent blinding and placebo controls. Furthermore, no randomized controlled trial (RCT) has investigated whether acute pharmacological intervention

of cortisol during menstruation directly alleviates pain in adolescent females. Addressing this gap is clinically significant due to the adolescent-specific interaction among endocrine development, stress responsiveness, and menstrual regulation [18-20].

This double-blind randomized placebo-controlled trial was designed to assess the impact of pharmacological cortisol suppression on pain intensity in adolescent girls with PD. We posited that temporary suppression of cortisol during the initial two days of menstruation would yield a clinically significant decrease

in VAS pain scores relative to placebo. Secondary objectives encompassed evaluating alterations in pain-related functional impairment, mood variables, and salivary cortisol dynamics during the early follicular phase. This study seeks to elucidate the mechanistic role of cortisol in Parkinson's disease, with the objective of guiding the creation of targeted, mechanism-based therapies that enhance current prostaglandin-focused treatments and ultimately elevate the quality of life for impacted adolescents.

2. Materials and Methods

The study utilized a double-blind, randomized, placebo-controlled trial methodology.

Initially, 232 participants were enrolled prior to the commencement of the study. A total of 191 adolescent girls with primary dysmenorrhea (PD) participated in the study. We removed the remaining 41 participants for several reasons, including failure to meet inclusion criteria or withdrawal of consent. Participants were randomly allocated to two equivalent groups using a random number method: the study group (n=96), which received vitamin D (4000 IU, tablets produced in Poland), and the control group (n=95), which received placebo tablets, for a period of three months. The drugs were packaged and labeled by an independent expert, ensuring that neither the participants nor the researchers could discern which group received which preparation. The researchers acquired access to the participant identification numbers and the associated treatment forms solely after the completion of data collection.

At the end of the investigation, 168 girls (87 from the study group and 81 from the control group) completed the trial. Participants were excluded for reasons of consent withdrawal, illness, or relocation [18].

The research was executed following a standardized methodology at the outpatient section of the Regional Perinatal Center, overseen by a pediatric and adolescent gynecologist. Data were collected on complaints and detailed medical history, anthropometric measurements (weight, height, body mass index (BMI)) were documented, and pain intensity was assessed using the Visual Analog Scale (VAS). Salivary cortisol

concentrations were assessed at four intervals during the day: morning, afternoon, evening, and night (pre-bedtime). These evaluations were performed at baseline and after three months of vitamin D or placebo administration.

Non-invasive sampling of biological material was readily conducted among adolescents, since it circumvented the stress linked to venous blood collection and laboratory visits. At the outset of the trial, all adolescent participants and their parents were comprehensively briefed on the study's objectives and methods. Informed consent was secured from each participant, highlighting the voluntary aspect of involvement and the right to withdraw at any point throughout the study.

The study results were statistically analyzed using SPSS version 26 (IBM SPSS Statistics, USA). The Wilcoxon signed-rank test for paired data and the Mann-Whitney U test were used to compare quantitative variables between groups. ANOVA was employed to evaluate repeated assessments of cortisol levels between the two groups pre- and post-intervention. The Spearman correlation test was employed to ascertain relationships between variables. All data are expressed as frequency percentages and mean $\pm$ standard deviation (SD), with $p < 0.05$ being statistically significant.

3. Results

A total of 168 adolescent girls with primary dysmenorrhea were analyzed. The study and control groups were the same and had no significant differences in their starting characteristics, such as average age

(14.16 ± 1.18 years), height (161.55 ± 6.05 cm), weight (51.4 ± 8.5 kg), BMI (19.7 ± 3.1 kg/m²), and pain intensity level measured by the Visual Analog Scale (VAS) (5.9 ± 1.9 points).

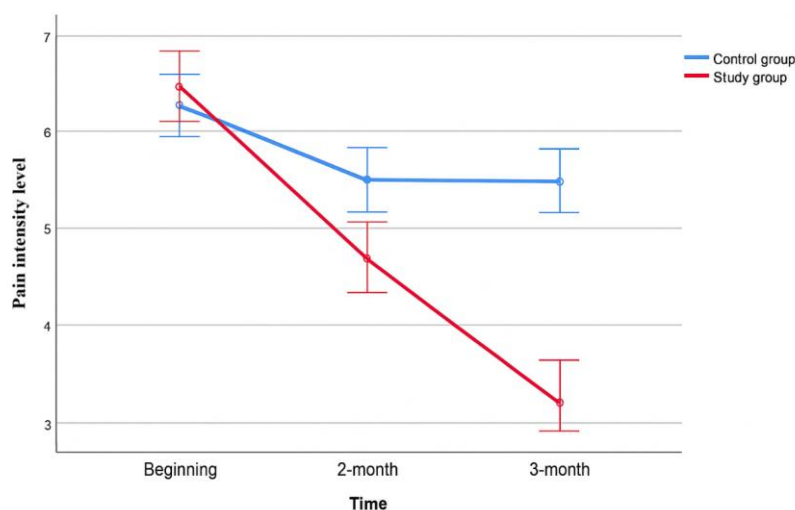


Figure 1 - Pain intensity level according to the VAS in the study and control groups before and after the intervention

Figure 1 illustrates a decline in pain intensity, as measured by the VAS, in both groups following three months of intervention. The intervention group exhibited a significant reduction in the mean VAS score, decreasing from 6.0 ± 1.8 to 2.49 ± 1.2 . In contrast, the control group

showed a decrease from 5.7 ± 1.9 to 5.0 ± 2.3 . A statistically significant decrease in pain intensity was noted in the intervention group ($p=0.00$), while no significant changes were observed in the control group

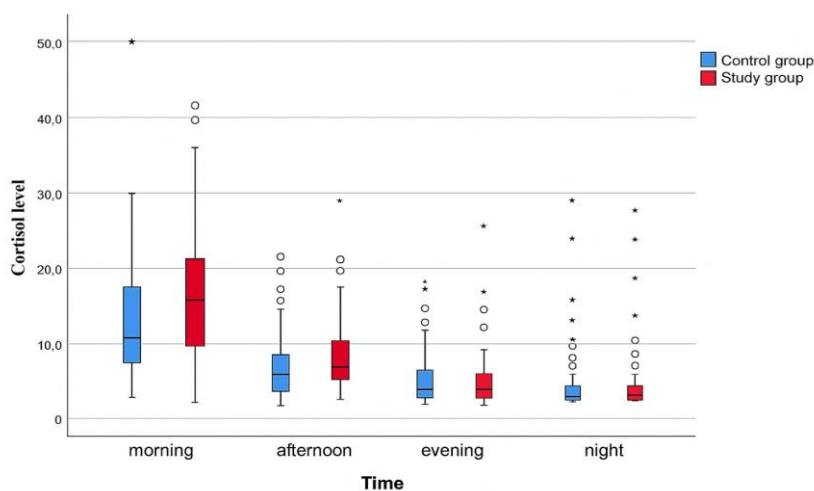
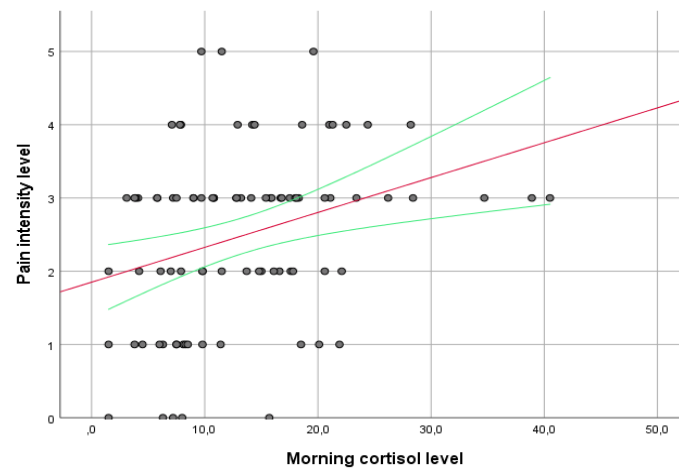


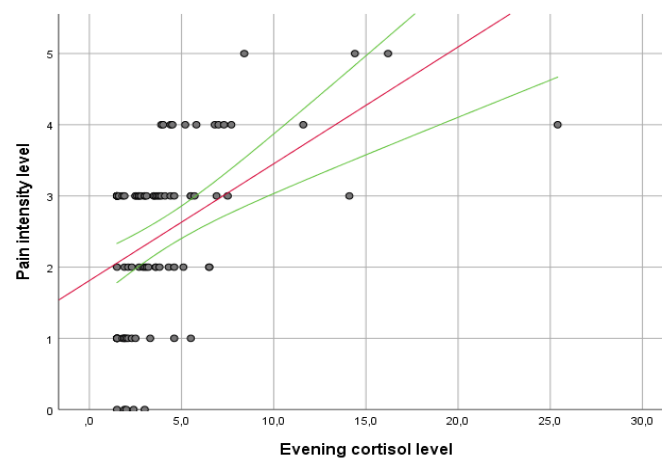
Figure 2 - Cortisol levels in the study and control groups after the intervention

Prior to the intervention, there was no significant difference in mean cortisol levels between the study and control groups. Following three months of vitamin D and placebo administration, a decline in

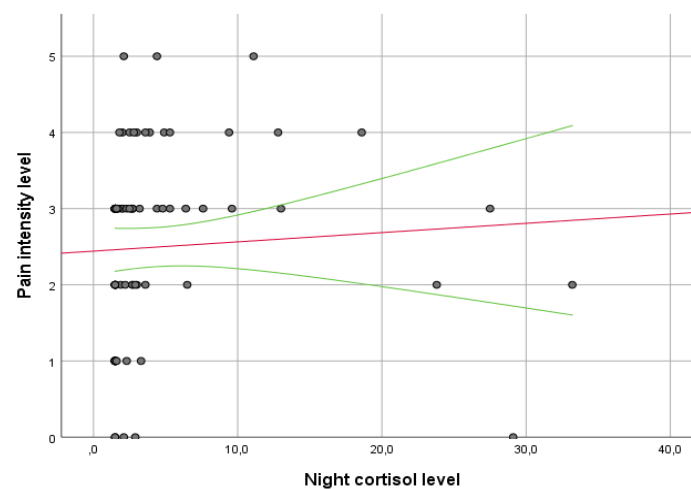
salivary cortisol levels was noted in both groups; however, the differences were not statistically significant (Figure 2).



A



B



C

Figure 3 - Correlation between pain intensity and morning (A), evening (B) and night (C) cortisol levels in the study group

A weak positive association was found between the intensity of pain and the levels of salivary cortisol throughout the daytime on the part of adolescent girls who were diagnosed with primary dysmenorrhea ($r = 0.167$, $p = 0.036$). This correlation was seen prior to the beginning of the study.

In the study group, after the intervention, moderate positive correlations were identified between pain intensity and morning cortisol levels ($r = 0.34$, $p = 0.002$) (Figure 3a), evening cortisol levels ($r = 0.51$, $p = 0.000$) (Figure 3b), as well as nighttime salivary cortisol levels ($r = 0.38$, $p = 0.000$) (Figure 3c).

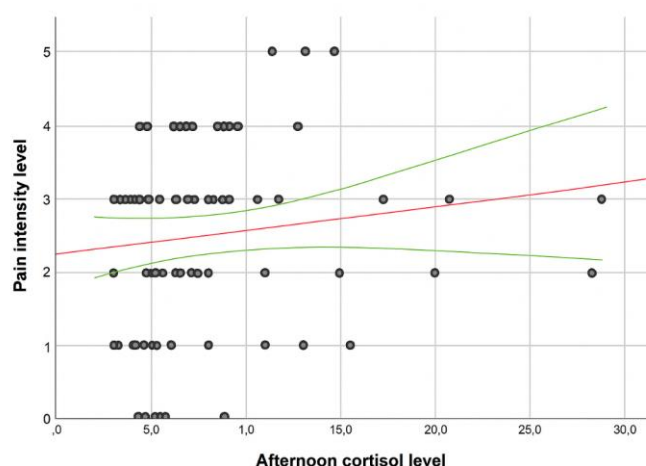


Figure 4 - Correlation between pain intensity and afternoon cortisol levels in the control group

After the intervention, there was a weak positive association found between the intensity of the pain and

the levels of cortisol in the afternoon in the control group ($r = 0.252$, $p = 0.034$) (Figure 4).

4. Discussion

The present double-blind randomized trial demonstrates that three months of vitamin D supplementation produced a clinically meaningful 58 % reduction in menstrual pain intensity in adolescents with primary dysmenorrhea (PD), whereas placebo yielded only a marginal (12 %) and non-significant change. These results concur with earlier randomized studies showing that vitamin D decreases either VAS scores, analgesic consumption, or both in PD by 30–70 % [26–30]. The level of improvement we saw (about 3.5 points on the VAS) qualifies as "much improved" on the Patient Global Impression of Change scale, highlighting its real-world importance.

Several mechanisms may explain this antinociceptive effect. Vitamin D reduces the production of COX-2 and prostaglandins in endometrial stromal cells, which helps lessen excessive contractions of the uterus that cause pain during periods. It also helps the myometrium manage calcium levels better, leading to

more organized and less painful contractions. Less explored, but increasingly compelling, is vitamin D's ability to modulate the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: serum 25-hydroxyvitamin D inversely correlates with basal and stress-induced cortisol, and supplementation can attenuate cortisol surges during inflammatory or psychological stressors [18, 21].

In our cohort, however, mean salivary cortisol declined modestly and non-significantly in both study arms. The absence of a between-group difference suggests that vitamin D's primary analgesic action occurred downstream or independent of systemic cortisol changes. This finding is not unprecedented; LAK et al. noted disproportionate pain relief relative to modest cortisol shifts after combined vitamin D + E therapy [22]. One explanation is that vitamin D's local anti-inflammatory effects in the uterus and central modulation of nociceptive pathways outweigh any modest systemic endocrine changes it triggers.

Notwithstanding the group-level stability in cortisol, post-intervention within-group analyses revealed moderate positive correlations between pain intensity and salivary cortisol at all three circadian time points in the intervention arm ($r = 0.34\text{--}0.51$). These connections support the idea that cortisol increases pain and are similar to earlier studies showing that higher daily cortisol levels are related to more pain from primary dysmenorrhea, anxiety, and increased sensitivity to pain. The strongest connection was found in the evening, which supports the idea that chronic pain affects the normal daily pattern of cortisol, resulting in a flatter curve that suggests more pain and negative feelings the next day.

Why then did vitamin D not significantly depress cortisol despite alleviating pain? One possibility is that our once-daily sampling underestimated nuanced changes in the diurnal rhythm; high-frequency or area-under-the-curve measures may be more sensitive [14]. Another reason could be that vitamin D improved the activity of vitamin D receptors in tissues, which reduced pain caused by prostaglandins, while ongoing stress from adolescence (like school pressure and body image issues) kept the HPA axis active. The weak but significant afternoon pain–cortisol link in the placebo group supports the premise that cortisol reactivity remains an

independent pain modulator when prostaglandin pathways are pharmacologically untouched.

Clinically, our data argue for a two-pronged approach: nutrient or pharmacologic strategies that target prostaglandin metabolism (vitamin D, NSAIDs) and behavioral or physical interventions that normalize HPA tone—e.g., endorphin massage, Pilates, and low-level laser therapy—all shown to lower cortisol and pain in PD [16, 17, 23]. Future work could test synergistic combinations and explore whether evening-focused stress-reduction programs offer disproportionate benefit, given the prominent evening cortisol–pain coupling we identified.

These findings reinforce vitamin D supplementation as an inexpensive, well-tolerated adjunct for PD pain, even when systemic cortisol remains largely unchanged. They also highlight cortisol's continuing influence on residual pain, advocating adjunctive stress-modulating therapies. Prospective trials should incorporate high-resolution cortisol profiling, neuroimaging markers of central sensitization, and multi-modal interventions that combine anti-inflammatory and HPA-targeted components to achieve more complete analgesia for adolescent girls with PD.

5. Conclusions

Vitamin D supplementation for three months markedly alleviated menstruation pain in teenagers with primary dysmenorrhea, decreasing VAS scores by more than fifty percent, whereas the placebo exhibited minimal impact. The intensity of pain remained strongly correlated with cortisol levels, suggesting that stress-related HPA activity continues to affect residual pain. Consequently, vitamin D serves as a safe, economical supplement; nevertheless, its combination with stress-modulating techniques may produce superior analgesic effects for this population.

Conflicts of interest. None to declare.

Financing. None.

Author contributions. Conceptualization - A.A.; methodology – A.A., D.K.; writing (original draft preparation) – A.A., A.D., Sh.K.; writing (review and edition) – A.A. and D.K.

All authors have read, agreed to release version of a manuscript and signed the Author's right transfer form.

Литература

1. Itani, R., Soubra, L., Karout, S., Rahme, D., Karout, L., Khojah, H. M. (2022). Primary dysmenorrhea: pathophysiology, diagnosis, and treatment updates. *Korean journal of family medicine*, 43(2), 101. <https://doi.org/10.4082/kjfm.21.0103>
2. Guimarães, I., Póvoa, A. M. (2020). Primary dysmenorrhea: assessment and treatment. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 42, 501-507. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712131>
3. Francavilla, R., Petraroli, M., Messina, G., Stanyevic, B., Bellani, A. M., Esposito, S. M., Street, M. E. (2023). Dysmenorrhea: epidemiology, causes and current state of the art for treatment. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 50(12), 274. <https://doi.org/10.31083/j.ceog5012274>
4. Bajalan, Z., Moafi, F., MoradiBaglooei, M., Alimoradi, Z. (2019). Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 40(3), 185-194. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2018.1470619>
5. Zhao, S., Wu, W., Kang, R., Wang, X. (2021). Significant increase in depression in women with primary dysmenorrhea: a systematic review and cumulative analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 686514. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.686514>
6. Fortún-Rabadán, R., Boudreau, S. A., Bellosta-López, P., Herrero, P., Graven-Nielsen, T., Doménech-García, V. (2023). Facilitated central pain mechanisms across the menstrual cycle in dysmenorrhea and enlarged pain distribution in women with longer pain history. *The Journal of Pain*, 24(9), 1541-1554. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2023.04.005>
7. Сергеева, С. П. (2018). К патогенезу первичной дисменореи. *Патогенез*, 16(3), 23-30. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41114344>
8. Sergeeva, S. P. (2018). K patogenezu pervichnoj dismenorei (On the pathogenesis of primary dysmenorrhea) [in Russian]. *Patogenezu*, 16(3), 23-30. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41114344>
9. Núñez-Troconis, J., Carvallo, D., Martínez-Núñez, E. (2021). Primary Dysmenorrhea: pathophysiology. *Investigación Clínica*, 4, 378-406. <https://doi.org/10.22209/IC.v62n4a08>
10. Чеботарева, Ю. Ю., Петров, Ю. А. (2022). Патогенетическое обоснование применения комбинированного препарата с анальгетическим действием для купирования болевого синдрома при первичной дисменорее. *РМЖ. Мать и дитя*, 5(2), 146-152. <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskoe-obosnovanie-primeneniya-kombinirovannogo-preparata-s-analgeticheskim-deystviem-dlya-kupirovaniya-bolevogo>
11. Chebotareva, Yu. Yu., Petrov, Yu. A. (2022). Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya kombinirovannogo preparata s analgeticheskim deystviem dlya kupirovaniya bolevogo sindroma pri pervichnoj dismenoree (Pathogenetic rationale for the use of a combination drug with analgesic action to relieve pain in primary dysmenorrhea) [in Russian]. *RMZh. Mat' i ditya*, 5(2), 146-152. <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskoe-obosnovanie-primeneniya-kombinirovannogo-preparata-s-analgeticheskim-deystviem-dlya-kupirovaniya-bolevogo>
12. Кравченко, Е. Н. (2021). Возможности терапии первичной дисменореи. *Трудный пациент*, 19(4), 7-11. <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-terapii-pervichnoy-dismenorei>
13. Kravchenko, E. N. (2021). Vozmozhnosti terapii pervichnoj dismenorei (Treatment options for primary dysmenorrhea) [in Russian]. *Trudnyj pacient*, 19(4), 7-11. <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-terapii-pervichnoy-dismenorei>
14. Armour, M., Smith, C. A., Steel, K. A., Macmillan, F. (2019). The effectiveness of self-care and lifestyle interventions in primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *BMC complementary and alternative medicine*, 19, 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2433-8>

12. Anggraini, F. A. (2024). Comparison of cortisol, depression and stress hormone levels in primary dysmenorrhea adolescents with the application of a combination of facial acupressure with classic music therapy. *JNKI (Jurnal Ners dan Kebidanan Indonesia) (Indonesian Journal of Nursing and Midwifery)*, 12(3), 310-319. <https://ejournal.almaata.ac.id/index.php/JNKI/article/view/4220>
13. Ertandri, Y., Adnani, S. S., Bachtiar, H. (2020). Cortisol Levels in Chronic Primary Dysmenorrhoea Patients and Non-Dysmenorrhoea: A Cross-Sectional Study. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*, 102-106. <https://doi.org/10.32771/inajog.v8i2.1128>
14. Villafa e, J. H., Pedersini, P., Bertozzi, L., Drago, L., Fernandez-Carnero, J., Bishop, M. D., Berjano, P. (2020). Exploring the relationship between chronic pain and cortisol levels in subjects with osteoarthritis: results from a systematic review of the literature. *Osteoarthritis and cartilage*, 28(5), 572-580. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.02.836>
15. Yu, Z., Yang, H., Liu, L. Y., Chen, L., Su, M. H., Yang, L., Yang, J. (2024). Altered cognitive control network mediates the association between long-term pain and anxiety symptoms in primary dysmenorrhea. *NeuroReport*, 35(1), 9-16. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001971>
16. Septianingrum, Y., Hatmanti, N. M., Fitriarsi, A., Ainiyah, N., Bistara, D. N., Wardani, E. M. (2022). Endorphine massage decreases cortisol during menstruation. *Bali Medical Journal*, 11(2), 734-737. <https://doi.org/10.15562/bmj.v11i2.3152>
17. Kapadi, R., & Elander, J. (2020). Pain coping, pain acceptance and analgesic use as predictors of health-related quality of life among women with primary dysmenorrhea. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 246, 40-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.032>
18. Kulzhanova, D., Amanzholkyzy, A., Donayeva, A., Sarkulova, Z., Sarkulov, M., Ainur, T., Baubekova, A. (2025). Relationship between vitamin d status and cortisol in girls with primary dysmenorrhea. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 24(2), 496-504. <https://doi.org/10.3329/bjms.v24i2.81716>
19. Thomann, V., Goma, N., Stang, M., Funke, S. A., Meissner, K. (2025). Exploring the role of negative expectations and emotions in primary dysmenorrhea: insights from a case-control study. *BMC Women's Health*, 25(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12905-025-03784-2>
20. Situmorang, M., Anastasya, M. (2024). Analysis of the Relationship between Stress and Dysmenorrhea in Female Students. *International Journal on ObGyn and Health Sciences*, 2(3), 125-133. <https://doi.org/10.35335/obgyn.v2i3.182>
21. Pathan, N. F., Khuhro, B. N., Nasir, S., Khakwani, F., Khurshid, S., Razaq, M. (2023). Association between Vitamin D Deficiency and Primary Dysmenorrhea. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 17(12), 268-268. <https://doi.org/10.53350/pjmhs020231712268>
22. LAK, T. B., Aghakhani, N., Vahabzadeh, D., Eghtedar, S., Cheraghi, R., Ghasemzadeh, N., Mesgarzadeh, M. (2023). A comparison of the effect of Vitamin D and Vitamin E supplementations, alone, and in combination, on reducing the intensity and duration of dysmenorrhea in women: A randomized controlled trial. *Journal of Integrative Nursing*, 5(1), 21-26. https://doi.org/10.4103/jin.jin_49_22
23. Cahyanto, E. B., Nugraheni, A., Sukanto, I. S., Musfiroh, M., Argaheni, N. B. (2021). The effect of exercise mat pilates on pain scale, anxiety, heart rate frequency in adolescent principle with primary dismenorhea in Surakarta. *JNKI (Jurnal Ners dan Kebidanan Indonesia) (Indonesian Journal of Nursing and Midwifery)*, 9(1), 29-38. [http://dx.doi.org/10.21927/jnki.2020.9\(1\).29-38](http://dx.doi.org/10.21927/jnki.2020.9(1).29-38)

Жасөспірім қыз балалардағы біріншілік дисменорея кезінде ауырсыну қарқындылығына кортизолдың әсері: Қос соқыр, рандомизацияланған, плацебо-бақыланатын зерттеу

[Аманжолқызы А.](#)¹, [Кульжанова Д.С.](#)², [Донаева А.Е.](#)³, [Космуратова Ш.Б.](#)⁴

¹ Қалыпты физиология кафедрасының профессоры, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

² Қалыпты физиология кафедрасы аға оқытушысы, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

³ Жедел және шұғыл медициналық көмек кафедрасының жетекшісі, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

⁴ Қалыпты физиология кафедрасы доценті, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Түйіндеме

Дисменорея - репродуктивті жастағы әйелдерде жиі кездесетін гинекологиялық проблемалардың бірі. Біріншілік дисменорея әдетте жасөспірім кезінен басталады. Біріншілік дисменорея әртүрлі дәрежедегі ауырсынумен бірге жүреді. Бұл физикалық қана емес, сонымен қатар эмоционалды стрессті де тудырады. Кортизол секрециясының жоғарылауы репродуктивті жүйеге әсер етеді және етеккір кезінде ауырсыну мен вегетативті синдромдардың болуында маңызды рөл атқарады.

Зерттеудің мақсаты: D дәруменінің менструалдық ауырсынуға және сілекей кортизолымен байланысына әсерін бағалау.

Әдістері. Бастапқы дисменореясы бар 191 жасөспірім қыз екі топқа рандомизацияланды: үш ай бойы D дәрумені (4000 ХБ) қабылдаған негізгі (n=96) және плацебо қабылдаған бақылау (n=95). Сілекейдегі кортизол деңгейі зерттеуге дейін және кейін 4 уақыт аралығында (таңертең, түстен кейін, кешке, түнде) өлшенді. Ауырсыну қарқындылығы визуалды аналогтық шкала (ВАШ) бойынша бағаланды.

Нәтижесі. Бастапқы сипаттамалар топтар арасында ұқсас болды. Плацебомен салыстырғанда, D дәрумені 12 аптадан кейін орташа ВАШ көрсеткішін $6,0 \pm 1,8$ -ден $2,49 \pm 1,2$ -ге дейін айтарлықтай төмендетті ($p < 0,001$). Екі топта да кортизол деңгейі шамалы төмендеді, бірақ бұл өзгеріс статистикалық мәнге жетпеді. Негізгі топта араласудан кейін ауырсыну деңгейі таңертеңгі ($r=0,34$), кешкі ($r=0,51$) және түнгі ($r=0,38$) кортизолмен оң корреляция көрсетті (барлық $p \leq 0,002$), ал бақылау тобында тек әлсіз байланыс байқалды ($r=0,25$; $p = 0,034$). Айтарлықтай асқынулар тіркелген жоқ.

Қорытынды. D дәрумені жасөспірімдердегі менструальды ауырсынуды айтарлықтай азайтады, ал жүйелі кортизол деңгейінің өзгерістері минималды. Дегенмен, қалдық ауырсыну тәуліктік кортизолмен байланысты болып қала береді, бұл D дәруменін стрессті реттейтін стратегиялармен біріктіру біріншілік дисменорея кезінде неғұрлым тиімді ауырсынуды басатын әсер беруі мүмкін екенін көрсетеді.

Түйін сөздер: D дәрумені, кортизол, дисменорея, жасөспірім қыздар, ауырсыну.

Влияние кортизола на интенсивность боли при первичной дисменорее у девочек-подростков: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование

[Аманжолқызы А.](#)¹, [Кульжанова Д.С.](#)², [Донаева А.Е.](#)³, [Космуратова Ш.Б.](#)⁴

¹ Профессор кафедры нормальной физиологии, Западно-Казахстанский медицинский университет
имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан.

² Старший преподаватель кафедры нормальной физиологии, Западно-Казахстанский медицинский университет
имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан.

³ Руководитель кафедры скорой неотложной медицинской помощи, Западно-Казахстанский медицинский университет
имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан.

⁴ Доцент кафедры нормальной физиологии, Западно-Казахстанский медицинский университет
имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан.

Резюме

Дисменорея - одна из самых распространенных гинекологических проблем у женщин репродуктивного возраста. Первичная дисменорея обычно начинается в подростковом возрасте. Первичная дисменорея характеризуется различной степенью болевых ощущений и вызывает как физический, так и эмоциональный стресс. Увеличение секреции кортизола воздействует на репродуктивную систему и способствует возникновению болевого и вегетативного синдромов во время менструации.

Цель исследования: изучить влияние приема витамина D на уровень кортизола и интенсивность боли при первичной дисменорее у девочек-подростков.

Методы. 191 девочка-подросток с первичной дисменореей были рандомизированы на две группы: основную (n=96), получавшую витамин D (4000 ME) в течение трех месяцев, и контрольную (n=95), получавшую плацебо. Уровень кортизола в слюне измерялся четыре раза в сутки (утро, день, вечер, ночь) до и после вмешательства. Интенсивность боли оценивалась по визуально-аналоговой шкале.

Результаты. Исходные характеристики групп были сопоставимы. По сравнению с плацебо витамин D достоверно снизил средний балл по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) с $6,0 \pm 1,8$ до $2,49 \pm 1,2$ через 12 недель ($p < 0,001$). В обеих группах наблюдалось лёгкое, статистически недостоверное снижение уровня кортизола. В основной группе после вмешательства выявлены положительные корреляции между интенсивностью боли и утренним ($r=0,34$), вечерним ($r=0,51$) и ночным ($r=0,38$) кортизолом ($p \leq 0,002$ для всех); в контрольной группе отмечена лишь умеренная связь ($r=0,25$; $p=0,034$). Серьёзных осложнений не зарегистрировано.

Выводы. Витамин D значительно снижает менструальную боль у подростков, при этом системные изменения уровня кортизола минимальны. Тем не менее, сохраняющаяся боль остаётся связанной с суточными колебаниями кортизола, что позволяет предположить, что сочетание витамина D с методами модуляции стресса может обеспечить более выраженный анальгезирующий эффект при первичной дисменорее.

Ключевые слова: витамин D, кортизол, дисменорея, девочки-подростки, боль.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-3-125-amj007>

Original article

An evidence-based model for predicting adverse outcome in COVID-19 patients with comorbid pathology

[Mayra Ashirova](#)¹, [Gulzhan Abuova](#)², [Gulbanu Shaimerdenova](#)³, [Timur Davlyatshin](#)⁴,
[Shahzad Isakhan](#)⁵

Received: 18.03.2025

Accepted: 15.05.2025

Published: 30.06.2025

* Corresponding author:

Mayra Ashirova,

E-mail:

mayra.ashirova@list.ru

Citation: Astana Medical
Journal, 2025, 125 (3), amj007

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



¹ Assistant of the Department of Infectious Diseases and Dermatovenereology, South Kazakhstan
Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan.

² Head of the Department of Infectious Diseases and Dermatovenereology, South Kazakhstan
Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan.

³ Assistant of the Department of Infectious Diseases and Dermatovenereology, South Kazakhstan
Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan.

⁴ Laboratory specialist of the Clinical diagnostic laboratory "Omikron 3D", Almaty, Kazakhstan.

⁵ Infectious disease doctor of the Medical and health center "SANITAS", Turkestan, Kazakhstan.

Abstract

The COVID-19 pandemic has placed an unprecedented burden on health care systems, highlighting the critical need for intensive care and respiratory support. The severe course of COVID-19, complicated by multi-organ failure, often results in prolonged hospitalisation in intensive care units. A thorough understanding of risk and protective factors is necessary to optimise treatment strategies and protect the healthcare system from overload.

Objective: To study risk factors associated with the prevalence and severity of COVID-19 in the adult population to improve patient stratification and optimize therapy.

Methods: This study is a retrospective, cohort study. We retrospectively analysed 511 medical records from 3696 patients with confirmed SARS-CoV-2 infection who were observed in the City Infectious Diseases Hospital of Shymkent, Kazakhstan in the period from January to October 2021. Patients were divided into 2 groups: main group (n=327) - with comorbidities, control group (n=184) - without comorbidities.

Results. The analysis revealed a set of demographic, clinical (symptoms, complications), immunological (cytokine storm), haematological (leukocyte and platelet levels), biochemical (factor VIII, protein C) and radiological (changes in lung tissue) factors that can be used to predict the course of COVID-19. The association of comorbidities (hypertension, diabetes) with increased risk of severe course of the disease was confirmed. Hypoxia plays a key role in the development of multi-organ failure.

Inflammatory markers (C-reactive protein, ferritin, D-dimer) and pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-1) are predictors of unfavourable outcomes. Identification and validation of risk factors and prognostic markers in COVID-19 is crucial for patient stratification, timely identification of high-risk groups and development of individualised treatment strategies.

Conclusions. Age, gender, presence of comorbidities, immunological and laboratory markers play an important role in determining the severity of COVID-19. Further studies are needed to validate these risk factors and develop clinical guidelines to improve outcomes in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, predictors, SARS-CoV-2, severity, comorbidity.

1. Introduction

COVID-19 coronavirus infection has been associated with high rates of ICU hospitalisations and the need for respiratory support in patients with certain comorbidities. Polyorgan failure in COVID-19 could occur due to progression of respiratory failure. In such cases, patients were transferred to intensive care units, where the fight for their life continued for an average of a week. A comprehensive study of the risks and protective factors against COVID-19 helps in the development of measures to slow transmission and protect health systems. These measures should include diagnosis, isolation and treatment of all COVID-19 cases, including mild to moderate disease. Current scientific research describes various patient factors that may be useful to clinicians in predicting COVID-19 severity and mortality. These factors include: Demographic. Older age is considered a key predictor of mortality. There is also evidence that male gender is associated with a more severe course of COVID-19. Clinical. The proportion of the main clinical symptoms of infection has been

determined, and the incidence of complications in severe forms of COVID-19 has been analysed.

The dynamics of cytokine status in patients with severe forms of COVID-19 was studied, and the diagnostic significance of each cytokine studied was determined. haematological. The diagnostic significance of the main laboratory markers of peripheral blood: levels of leukocytes, platelets, relative and absolute number of neutrophils, lymphocytes was determined. Biochemical. High levels of factor VIII and low protein C activity have been described in some critical patients. Radiological. ST segment elevation in COVID-19 is associated with a poor prognosis despite variability in clinical manifestations [1]. The risk of severe course of the disease and unfavourable outcomes in patients of older age groups. It is associated with a decline in the functions of the immune system, occurring with age, a decrease in physiological reserves, polymorbidity. Patients with comorbidities such as arterial hypertension or diabetes mellitus statistically carry the disease in a more severe form. Hypoxia is the pathological process that underlies the development of

multi-organ failure in COVID-19. All structural and metabolic damage is a direct or indirect consequence of hypoxia. Changes in laboratory parameters depend on the stage of infection. For example, a decrease in the level of lymphocytes, the main cells of the immune system, is one of the main signs in COVID-19. CT findings may include COVID-19-specific lung changes such as frosted glass-like thickening, areas of consolidation, reticular changes, and others. In addition to the major risk factors for COVID-19 severity and mortality, laboratory values and levels of pro-inflammatory cytokines that may indicate worsening clinical outcomes include:

inflammatory markers. Elevated levels of C-reactive protein, ferritin, D-dimer, fibrinogen, lactate dehydrogenase, and COE. Coagulation. Increased levels of prothrombin time and activated partial thromboplastin time. Elevated levels of pro-inflammatory cytokines. These include IL-6, IL-1, tumour necrosis factor α and interferon gamma [2,3,4].

Objective: To study risk factors associated with the prevalence and severity of COVID-19 in the adult population to improve patient stratification and optimize therapy.

2. Materials and Methods

This study is a retrospective cohort study. We retrospectively analysed 511 case histories from 3696 patients with confirmed SARS-CoV-2 infection who were observed in the city infectious disease hospital of Shymkent, Kazakhstan in the period from January to October 2021. Patients were divided into 2 groups: main group (n=327) - with comorbidities, control group (n=184) - without comorbidities.

1) The observed group of cardiovascular system (CVS) comorbidities included: coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH);

2) in the group of concomitant endocrine diseases (ED) - obesity of 2 degrees and more, diabetes mellitus (DM) type I and II;

3) in the group of concomitant malignant neoplasms (MN) - skin cancer, haemoblastosis, neuroblastosis, gastric cancer, breast cancer;

4) in the group of associated other diseases (OD) - chronic kidney disease (CKD), HIV infection, chronic gastritis, hepatitis, chronic pancreatitis, iron deficiency anaemia.

5) in the group of associated autoimmune diseases - systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis.

Data collection. We analysed data from electronic medical records: social status, demographic characteristics, comorbidities, risk factors for exposure (including contact with a known COVID-19 case, recent history of travel to COVID-19-disadvantaged countries),

presence of symptoms several days before onset, vital signs at first clinical presentation (respiratory rate, blood pressure, temperature and pulse rate), respiratory symptoms, gastrointestinal symptoms, detection of pneumonia on physical examination.

Inclusion criteria: Age over 18 years; history of: positive PCR assay for SARS-CoV-2, evidence of one or more comorbidities; treatment of the patient in hospital.

Exclusion criteria: age below 18 years; pregnant women, absence of PCR data.

Methods. Logistic regression method was used to build a predictive model of the probability of a certain outcome. Nijelkerk's R^2 coefficient served as a measure of certainty; it indicates the part of the variance explained by logistic regression. To assess the diagnostic significance of quantitative traits in further predicting a certain outcome, the ROC curve analysis method was used. The separating value of the quantitative trait at the cut-off point was categorised by the highest value of the Youden index. A predictive model was developed to determine the probability of an outcome that depended on the laboratory data index. Categorical data were displayed with exact values and percentages. Comparison of percentages in the analysis of four-field contingency tables was performed on the basis of Pearson's chi-square test (for expected values greater than 10), Fisher's exact test (for expected values less than 10).

Comparison of percentages in the analysis of multi-field contingency tables was performed using Pearson's chi-square criterion. We analysed the indicator 'patient status: 1-working, 2-not working' as a function of

the indicator 'group 1-counter, 2-osn', significant differences ($p < 0.001$) were found (based on the method: Pearson's chi-square).

3. Results

As a result of the analysis of the indicators 'sex: 1-wife, 2-husband' depending on the indicator 'group 1-contr, 2-osn'. According to the presented table, when analysing the indicator 'sex: 1-woman, 2-male' depending on the indicator 'group 1-counter, 2-osn', significant differences were found ($p < 0.001$). Significance was found when comparing the control and main group by place of residence ($p = 0.003$). The odds of living in the village were 2.368 times higher in the control group compared to the main group, the differences in odds were statistically significant (95% CI: 1.320 - 4.248).

* - predictor influence is statistically significant ($p < 0.05$)

This regression model obtained is statistically significant ($p < 0.001$). Based on the value of the Nijelkerk coefficient of determination, the model explains 45.8% of the observed variance of the outcome.

When the indicator 'platelets' was analysed, the odds of fatal outcome increased when above 320 by a factor of 4.974. When the 'albumin' indicator was

analysed, the odds of mortality increased at a reading of 2 by a factor of 40.069. When the indicator 'creatinine 1-(62-115 $\mu\text{mol/l}$), 2-(above 115 $\mu\text{mol/l}$)' was analysed, the odds of mortality increased with a reading above 115 by a factor of 2.246. When assessing the indicator 'LDH:1-(240-480 U/L.), 2-(above 480 U/L.)', the odds of mortality increased with a value above 480 by a factor of 6.473. Analysis of 'troponin: 1-(0.2 - 0.5 ng/ml), 2-(above 0.5 ng/ml)' increased the odds of mortality above 0.5 by a factor of 3.195. By analysing the indicator 'red blood cells: 1-(3.5-4.00), 2-(3.0-3.5), 3-(2.9-2.5), 4-(<2.5)', the odds of mortality were increased at 2.9-2.5 by 43.886 times, and at less than 2.5 by 16.471 times. In the analysis of 'leucopenia: 1-(1.5 $\times 10^9/\text{L}$), 2-(0.5-1 $\times 10^9/\text{L}$), 3-(less than 0.5 $\times 10^9/\text{L}$), 4-no', the odds of mortality were increased at less than 0.5 by a factor of 32.521 (Table 3).

Table 1 - Demographic data

Indicator	Categories	Main group	Control group	p
patient status	works	92 (50,0)	93 (28,5)	$< 0,001^*$
	not working	92 (50,0)	233 (71,5)	
place of residence	City	168 (91,3)	266 (81,6)	0,003*
	Village	16 (8,7)	60 (18,4)	
gender	Women	71 (38,6)	195 (59,8)	$< 0,001^*$
	Men	113 (61,4)	131 (40,2)	

* - differences are statistically significant ($p < 0.05$)

Table 2 - Analysis of the age indicator of patients

Indicator	Categories	Main group	Control group	p
age of patients at the time of the examination	нет	1 (0,5)	0 (0,0)	< 0,001*
	18-34	53 (28,8)	20 (6,1)	
	35-59	128 (69,6)	162 (49,7)	
	60 и более	2 (1,1)	144 (44,2)	
* - differences are statistically significant (p < 0.05)				

Table 3 - Characteristics of the relationship between model predictors and the probability of identifying the outcome

Indicators	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
platelets	3,000; 1,204 – 7,471	0,018*	4,974; 1,551 – 15,959	0,007*
albumin	13,452; 1,198 – 150,958	0,035*	40,069; 3,384 – 474,850	0,003*
creatinine	9,167; 5,409 – 15,534	< 0,001*	2,246; 1,112 – 4,536	0,024*
LDH	11,097; 6,673 – 18,449	< 0,001*	6,473; 3,146 – 13,316	< 0,001*
troponin	9,609; 5,812 – 15,895	< 0,001*	3,195; 1,619 – 6,309	0,001*
erythrocytes	33,381; 3,959 – 281,463	0,001*	43,886; 4,116 – 467,781	0,002*
leucopenia	5,143; 0,617 – 42,863	0,130	32,521; 3,168 – 333,953	0,003*

Our group analysed the indicator 'D-dimer: 1-(up to 0.5 µg/ml), 2-(above 0.5 µg/ml)' as a function of the indicator "group 1-contr, 2-osn". The odds of indicator 2 in the indicator 2 group were 3.370 times higher compared to the indicator 1 group, the odds differences were statistically significant (95% CI: 2.310 - 4.918). We analysed the indicator of 'CRP: 1-(0-1 mg/L.), 2-(above 1 mg/L.)' according to the indicator group 1-counter, 2-axis. According to the obtained data, we found

statistically significant differences ($p < 0.001$) when evaluating the indicator 'CRP: 1-(0-1 mg/litre), 2-(above 1 mg/litre)' depending on the indicator 'group 1-counter, 2-osn' (method used: Pearson's Chi-square). When evaluating the indicator 'ferritin: " depending on the indicator "group 1-contr, 2-osn', we found statistically significant differences ($p < 0.001$) (method used: Pearson's Chi-square) (Table 4).

Table 4 - Analysis of laboratory data indicators

Indicator	Categories	Control group	Main group	p
D-dimer	up to 0.5	173 (94,0)	230 (70,6)	< 0,001*
	above 0.5	11 (6,0)	96 (29,4)	
CRP	0-1	118 (64,1)	113 (34,7)	< 0,001*
	above 1	66 (35,9)	213 (65,3)	
Ferritin	norm	167 (90,8)	174 (53,4)	< 0,001*
	increase	17 (9,2)	152 (46,6)	
* - predictor influence is statistically significant (p < 0.05)				

When assessing the dependence of the probability of lethal outcome on the value of the logistic

function P using ROC-analysis, the following curve was obtained (Figure 1).

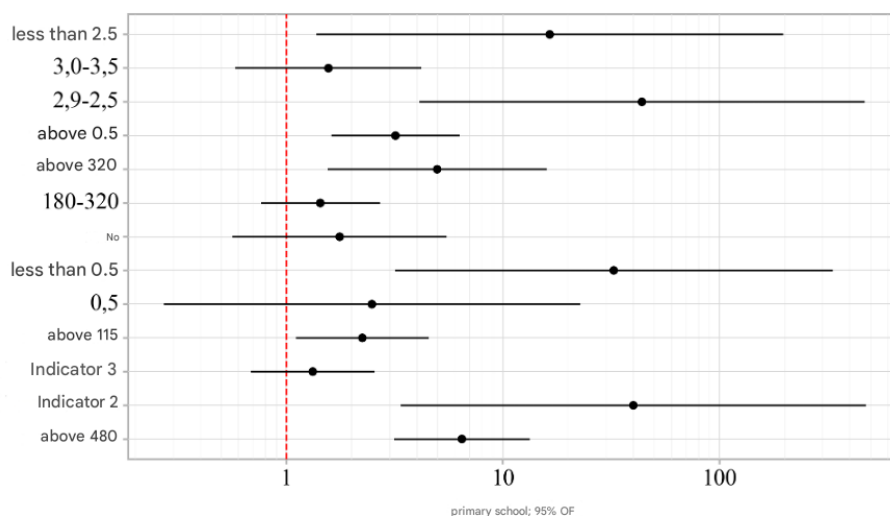


Figure 1 - Estimates of odds ratios with 95% CI for the studied predictors of Outcome

The area under the ROC curve was 0.875 ± 0.024 with 95% CI: 0.828 - 0.923.

This resulting model was statistically significant ($p < 0.001$) (Figure 2).

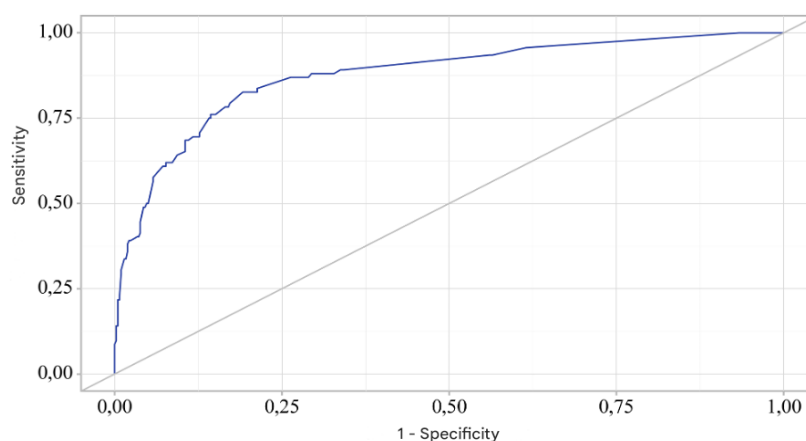


Figure 2 - ROC-curve characterising the dependence of the Exodus probability on the value of the logistic function P

The threshold value of the logistic function P at the cut-off point, which corresponded to the highest value of the Youden index, was 0.147. The prediction of lethal outcome when the value of the logistic function P is higher than or equal to this value. The sensitivity and

specificity of the model were 82.6% and 80.9%, respectively (Figure 3).

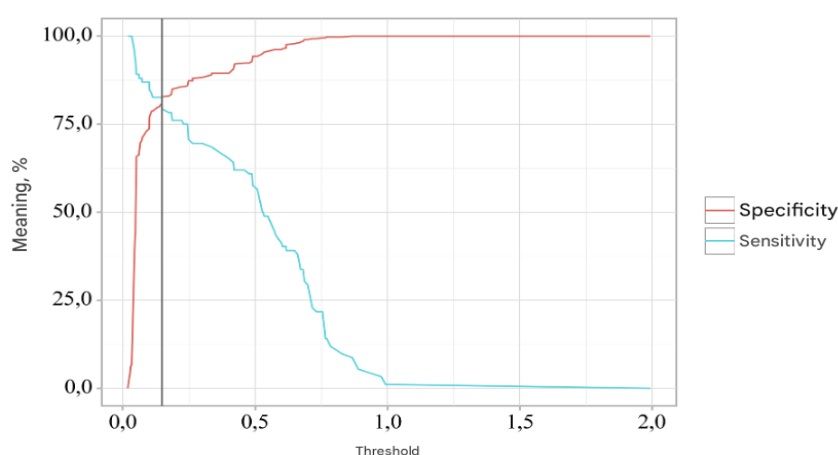


Figure 3 - Sensitivity and specificity analysis of the model depending on the threshold values of the logistic function P

4. Discussion

The study investigated parameters that could predict unfavourable outcome in patients with COVID-19, such as: demographic characteristics. Patient's severity, body mass index, oxygen saturation, percentage of pulmonary tissue lesions on computed tomography were considered. Co-morbidities. Arterial hypertension, ischaemic heart disease, stroke, atrial fibrillation, obesity, diabetes mellitus, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and others were assessed. According to the results of this study, patients' demographic and social characteristics such as age, gender, place of residence, underlying diseases, and analysis of laboratory data (e.g., low albumin and leukocyte levels, elevated LDH levels) were associated with COVID-19 disease outcomes in patients with comorbidities. Some demographic and social factors reported by foreign publications are associated with a higher incidence of severe clinical course of COVID-19 [5-8]. Among which, older age is a major predictor of mortality and is thus considered a key factor in the proposed clinical severity risk scales [9]. Another study that reported an increased focus on age and gender also found a greater impact on COVID-19 outcomes [10]. A history of comorbidities such as cardiovascular disease, chronic kidney disease, chronic lung disease (especially COPD), diabetes mellitus, hypertension, immunosuppression, obesity and anaemia

predispose patients to a poor outcome in COVID-19 [11-15]. In this study in patients having cancer status were predisposed with high probability of fatal outcome. Among the comorbidities, oncopathology is the major comorbidity that is associated with poor outcomes COVID-19 [16,17]. The reason for this hypothesis is the fact that, fatal outcome from COVID-19 in patients having oncological status is associated with male gender, previous comorbidities and age more than 55 years [18]. The article states that after cancer patients, in patients diagnosed with diabetes mellitus COVID-19 was very severe. Worldwide, the prevalence of diabetes mellitus among people with COVID-19 is very high. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the US reported that diabetes mellitus is a common comorbidity, with a prevalence of about 10% among 122.653 people with COVID-19 [19]. One study indicated that the prevalence of diabetes was about 17% among 1,043 COVID-19 patients with comorbidities [20]. A meta-analysis comprising 18 studies (n=14.558) from China, the USA and Italy found an increased severity of disease course in people with diabetes compared with those without [21]. The largest nationwide study, conducted in England (n=61.414.470), found 3.5 and twice the odds of COVID-19-related in-hospital death in people with DM1 and DM2, respectively [22]. One study confirmed

anaemia in 35.5% of 222 hospitalised patients, while another study confirmed anaemia in 61% of 206 patients with COVID-19, showing a high prevalence of anaemia among patients with COVID-19 [23-25]. In our study, patients diagnosed with anaemia had poor clinical condition, thus showing poor survival rate and prolonged stay in health care facility, the data are consistent with the foreign data cited [26]. Information from foreign countries confirmed the relevance of different biochemical tests as independent or having as part of their correlates to determine the severity, poor prognosis or mortality associated with COVID-19 [27]. Clinical laboratory tests comprising biochemical, haematological, inflammatory and coagulation parameters have been considered to recognise severe or critical forms of COVID-19. Also, these parameters provided valuable clinical information to effectively monitor the clinical course of COVID-19. According to our study, D-dimer was associated with the worst prognosis of COVID-19. Elevated D-dimer levels in patients with COVID-19 are a marker for the presence of disseminated intravascular coagulopathy and severe disease course, which prompted clinicians to hypothesise that elevated D-dimer concentrations are indicative of comorbid disease. Existing venous thromboembolism, leading to ventilation-perfusion mismatch [28]. A study of 343 patients with COVID-19 showed that 12 of 67

patients with D-dimer levels ≥ 2.0 $\mu\text{g/mL}$ on admission died compared with 1 of 267 patients whose D-dimer levels were < 2.0 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.001$; hazard ratio 51.5; 95% CI 12.9-206.7), showing a very high mortality rate among patients with COVID-19 [29]. According to our study, elevated lactate dehydrogenase (LDH) level was statistically significant and associated with greater disease severity, which is consistent with other data from foreign studies [30,31]. Our results suggest a high association of lowered white blood cell count with the diagnosis of COVID-19. In the above study, out of 1099 cases, leucopenia was observed in 33.7% of patients on admission and was more severe in severe cases [32]. In the present study, high cardiac troponin levels were noted in patients with severe COVID-19 disease. It is hypothesised that biochemical markers of cardiac dysfunction are associated with the severity of COVID-19 disease [33]. Cardiac complications associated with COVID-19 are directly related to elevations in both troponin and brain natriuretic peptide (BNP) levels. A meta-analysis including 17,794 patients showed that patients with high troponin I levels were more likely to have an unfavourable prognosis (OR=5.22, 95% CI=2.73-7.31, $P < 0.001$) and that high troponin I levels (> 13.75 ng/L) combined with elevated AST levels (> 28 units/L) or advanced age (> 60 years) were strong predictors of poor outcome [34].

5. Conclusion

Factors like age, comorbidities, immune response, laboratory markers and measures of organ dysfunction may individually or collectively predict worse outcomes in COVID-19 disease. Establishing the factors that dispose COVID-19 complications is critical to guide clinical care, improve patient outcomes, and allocate limited resources. 'Patients with COVID-19 who have comorbid conditions such as arterial hypertension, obesity, chronic lung disease, diabetes mellitus, and cardiovascular disease statistically have a worse disease burden. These people usually have the worst prognosis compared to patients without comorbidities. They should take all necessary precautions to avoid SARS

CoV-2 infection. Thus, abnormal laboratory findings are important early predictors of COVID-19 severity and in-hospital mortality. Also, pre-existing chronic diseases especially arterial hypertension, diabetes mellitus, anaemia, oncology are an indicator of high risk of mortality. Therefore, in such cases, urgent interventions should be applied. Professional actions to improve patient management can reduce the likelihood of unfavourable patient outcomes.

Conflicts of interest: None to declare

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Author contributions. M.Z.A. – concept and design; data access, statistical analysis, manuscript drafting, and supervision. G.N.A. – manuscript drafting and critical revision for important intellectual content. G.G.S., T.D.,

and I.S.S. – critical revision for important intellectual content; data acquisition, analysis, and interpretation; manuscript drafting. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

References

1. Fauci, A. S., Lane, H. C., Redfield, R. R. (2020). Covid-19—navigating the uncharted. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1268-1269. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2002387>
2. Gao, Y. D., Ding, M., Dong, X., Zhang, J. J., Kursat Azkur, A., Azkur, D., ... & Akdis, C. A. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy*, 76(2), 428-455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>
3. Mulchandani, R., Lyngdoh, T., Kakkar, A. K. (2021). Deciphering the COVID-19 cytokine storm: systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical investigation*, 51(1), e13429. <https://doi.org/10.1111/eci.13429>
4. Wolff, D., Nee, S., Hickey, N. S., Marschollek, M. (2021). Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*, 49, 15-28. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01509-1>
5. Zhang, J. J., Dong, X., Liu, G. H., Gao, Y. D. (2023). Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin. reviews in allergy & immunology*, 64(1), 90-107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>
6. Cecconi, M., Piovani, D., Brunetta, E., Aghemo, A., Greco, M., Ciccarelli, M., Bonovas, S. (2020). Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. *Journal of clinical medicine*, 9(5), 1548. <https://doi.org/10.3390/jcm9051548>
7. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
8. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J. A., Zhou, X., Xu, S., Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
9. Imam, Z., Odish, F., Gill, I., O'Connor, D., Armstrong, J., Vanood, A., Halalau, A. (2020). Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *Journal of internal medicine*, 288(4), 469-476. <https://doi.org/10.1111/joim.13119>
10. Palaodimos, L., Kokkinidis, D. G., Li, W., Karamanis, D., Ognibene, J., Arora, S., Mantzoros, C. S. (2020). Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*, 108, 154262. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>
11. Zhu, Z., Cai, T., Fan, L., Lou, K., Hua, X., Huang, Z., Gao, G. (2020). Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *International Journal of Infectious Diseases*, 95, 332-339. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.041>
12. Chen, T., Wu, D. I., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., Ning, Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*, 368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
13. Huang, S., Wang, J., Liu, F., Liu, J., Cao, G., Yang, C., Xiong, B. (2020). COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertension Research*, 43(8), 824-831. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0485-2>
14. Cecconi, M., Piovani, D., Brunetta, E., Aghemo, A., Greco, M., Ciccarelli, M., Bonovas, S. (2020). Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. *Journal of clinical medicine*, 9(5), 1548. <https://doi.org/10.3390/jcm9051548>

15. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
16. Zhang, L., Zhu, F., Xie, L., Wang, C., Wang, J., Chen, R., Zhou, M. (2020). Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of oncology*, 31(7), 894-901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>
17. Mehta, V., Goel, S., Kabarriti, R., Cole, D., Goldfinger, M., Acuna-Villaorduna, A., Verma, A. (2020). Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer discovery*, 10(7), 935-941. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0516>
18. Lee, L. Y., Cazier, J. B., Angelis, V., Arnold, R., Bisht, V., Campton, N. A., Middleton, G. (2020). COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *The Lancet*, 395(10241), 1919-1926. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31173-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31173-9)
19. Robilotti, E. V., Babady, N. E., Mead, P. A., Rolling, T., Perez-Johnston, R., Bernardes, M., Kamboj, M. (2020). Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nature medicine*, 26(8), 1218-1223. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0979-0>
20. Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Zoia, E. (2020). Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*, 323(16), 1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
21. Singh, A. K., Gillies, C. L., Singh, R., Singh, A., Chudasama, Y., Coles, B., Khunti, K. (2020). Prevalence of comorbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(10), 1915-1924. <https://doi.org/10.1111/dom.14124>
22. Barron, E., Bakhai, C., Kar, P., Weaver, A., Bradley, D., Ismail, H., Valabhji, J. (2020). Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 8(10), 813-822. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
23. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
24. Tao, Z., Xu, J., Chen, W., Yang, Z., Xu, X., Liu, L., Liu, J. (2021). Anemia is associated with severe illness in COVID-19: a retrospective cohort study. *Journal of medical virology*, 93(3), 1478-1488. <https://doi.org/10.1002/jmv.26444>
25. Bergamaschi, G., de Andreis, F. B., Aronico, N., Lenti, M. V., Barteselli, C., Merli, S., Di Sabatino, A. (2021). Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance (Jan, 10.1007/s10238-020-00679-4, 2021). *Clinical and experimental medicine*, 21(2), 247-247.
26. Bellmann-Weiler, R., Lanser, L., Barket, R., Rangger, L., Schapfl, A., Schaber, M., Weiss, G. (2020). Prevalence and predictive value of anemia and dysregulated iron homeostasis in patients with COVID-19 infection. *Journal of clinical medicine*, 9(8), 2429. <https://doi.org/10.3390/jcm9082429>
27. Tang, N., Li, D., Wang, X., Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(4), 844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
28. Jose, R. J., Manuel, A. (2020). COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The lancet. respiratory medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
29. Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., Wang, L. (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of medical virology*, 92(7), 791-796. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
30. Li, Q., Cao, Y., Chen, L., Wu, D., Yu, J., Wang, H., Chen, W. (2020). Hematological features of persons with COVID-19. Leukemia.

31. Zhou, B., She, J., Wang, Y., Ma, X. (2020). The clinical characteristics of myocardial injury in severe and very severe patients with 2019 novel coronavirus disease. *Journal of Infection*, 81(1), 147-178. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.021>
32. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
33. Yao, X. H., Li, T. Y., He, Z. C., Ping, Y. F., Liu, H. W., Yu, S. C., Bian, X. W. (2020). A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua bing li xue za zhi= Chinese journal of pathology*, 49(5), 411-417. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
34. Toraih, E. A., Elshazli, R. M., Hussein, M. H., Elgaml, A., Amin, M., El-Mowafy, M., Fawzy, M. S. (2020). Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: a meta-regression and decision tree analysis. *Journal of medical virology*, 92(11), 2473-2488. <https://doi.org/10.1002/jmv.26166>

Қосымша аурулары бар науқастардағы COVID-19 инфекциясын қолайсыз нәтижесін болжаудың дәлелді моделі

[Аширова М.З.](#)¹, [Абуова Г.Н.](#)², [Шаймерденова Г.Г.](#)³, [Давлятшин Т.](#)⁴, [Исахан Ш.Ш.](#)⁵

¹ Жұқпалы аурулар және дерматовенерология кафедрасының ассистенті, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан

² Жұқпалы аурулар және дерматовенерология кафедрасының меңгерушісі, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан

³ Жұқпалы аурулар және дерматовенерология кафедрасының ассистенті, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан

⁴ "Омикрон 3D" клиника-диагностикалық зертханасының зертхана қызметкері, Алматы, Қазақстан

⁵ "САНИТАС" медициналық-сауықтыру орталығының инфекционист-дәрігері, Түркістан, Қазақстан

Түйіндеме

COVID-19 пандемиясы денсаулық сақтау жүйелері үшін бұрын-соңды болмаған ауыртпалыққа айналды, бұл қарқынды терапия мен тыныс алуды қолдаудың шұғыл қажеттілігін атап өтті. Ағзаның көптеген мүшелері мен жүйелерінің жеткіліксіздігімен асқынған ауыр COVID-19 ағымы көбінесе жансақтау бөлімшелеріне ұзақ мерзімді ауруханаға жатқызуға әкеледі. Емдеу стратегиясын оңтайландыру және денсаулық сақтау жүйесін шамадан тыс жүктемеден қорғау үшін қауіп факторлары мен қорғаныс туралы терең түсінік қажет.

Зерттеудің мақсаты: науқастардың стратификациясын жақсарту және терапияны оңтайландыру үшін ересек популяцияда COVID-19 таралуы мен ауырлығына байланысты қауіп факторларын зерттеу.

Әдістері. Бұл зерттеу ретроспективті, когортты болып табылады. 2021 жылдың қаңтар-қазан айлары аралығында Шымкент қаласының (Қазақстан) Қалалық жұқпалы аурулар ауруханасында байқалған SARS-CoV-2 инфекциясы расталған 3696 пациенттің 511 ауру тарихы ретроспективті талданды. Науқастар 2 топқа бөлінді: негізгі топ (n=327) - қатар жүретін аурулары бар, бақылау тобы (n=184) - қатар жүретін аурулары жоқ.

Нәтижелері. Талдау COVID-19 ағымын болжау үшін пайдаланылуы мүмкін демографиялық, клиникалық (тән белгілер, асқынулар), иммунологиялық (цитокиндік дауыл), гематологиялық (лейкоциттер, тромбоциттер деңгейі), биохимиялық (VIII фактор, С-реактивті ақуыз) және рентгенологиялық (өкпе тінінің өзгеруі) факторлардың жиынтығын анықтады. Қатар жүретін аурулардың (артериялық гипертензия, қант

диабеті) аурудың ауыр ағымының жоғары қаупімен байланысы расталды. Гипоксия көптеген органдардың жеткіліксіздігінің дамуында шешуші рөл атқарады. Қабыну маркерлері (С-реактивті ақуыз, ферритин, D-димер) және қабынуға қарсы цитокиндер (IL-6, IL-1) қолайсыз нәтижелердің болжаушылары болып табылады.

Қорытынды. COVID-19 ауырлығын анықтауда науқастың жасы, жынысы, қосымша аурулардың болуы, иммунологиялық және зертханалық маркерлер маңызды рөл атқарады. Осы қауіп факторларын растау және COVID-19 ауыртатын науқастардың нәтижелерін жақсарту үшін клиникалық нұсқауларды әзірлеу үшін қосымша зерттеулер қажет.

Түйін сөздер: COVID-19, болжаушы факторлар, SARS-CoV-2, ауырлық дәрежесі, қосымша патология.

Доказательная модель прогнозирования неблагоприятного исхода у больных COVID-19 с коморбидной патологией

[Аширова М.З.](#)¹, [Абуова Г.Н.](#)², [Шаймерденова Г.Г.](#)³, [Давлятшин Т.](#)⁴, [Исахан Ш.Ш.](#)⁵

¹ Ассистент кафедры инфекционных болезней и дерматовенерологии, Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан

² Заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии, Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан

³ Ассистент кафедры инфекционных болезней и дерматовенерологии, Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан

⁴ Сотрудник лаборатории, Клинико-диагностическая лаборатория «Омикрон 3D», Алматы, Казахстан

⁵ Врач инфекционист, Медико-оздоровительный центр «САНИТАС», Туркестан, Казахстан

Резюме

Пандемия COVID-19 стала беспрецедентным бременем для систем здравоохранения, подчеркнув острую необходимость в интенсивной терапии и респираторной поддержке. Тяжелое течение COVID-19, осложненное полиорганной недостаточностью, часто приводит к длительной госпитализации в отделения интенсивной терапии. Для оптимизации стратегии лечения и защиты системы здравоохранения от перегрузки необходимо глубокое понимание факторов риска и защиты.

Цель исследования: изучить факторы риска, связанные с распространенностью и тяжестью течения COVID-19 среди взрослого населения, для улучшения стратификации пациентов и оптимизации терапии.

Методы. Данное исследование является ретроспективным, когортным. Ретроспективно проанализировано 511 историй болезни 3696 пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией, наблюдавшихся в городской инфекционной больнице г. Шымкента (Казахстан) в период с января по октябрь 2021 года. Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (n=327) - с сопутствующими заболеваниями, контрольная группа (n=184) - без сопутствующих заболеваний.

Результаты. Анализ выявил набор демографических, клинических (характерные симптомы, осложнения), иммунологических (цитокиновый шторм), гематологических (уровень лейкоцитов и тромбоцитов), биохимических (фактор VIII, С-реактивный белок) и рентгенологических (изменения в легочной ткани) факторов, которые могут быть использованы для прогнозирования течения COVID-19. Подтверждена связь сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет) с повышенным риском тяжелого течения заболевания. Гипоксия играет ключевую роль в развитии полиорганной недостаточности. Маркеры воспаления (С-реактивный белок, ферритин, D-димер) и провоспалительные цитокины (IL-6, IL-1) являются предикторами неблагоприятных исходов.

Выводы. Возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний, иммунологические и лабораторные маркеры играют важную роль в определении тяжести COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих факторов риска и разработки клинических рекомендаций для улучшения результатов лечения пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, предикторы, SARS-CoV-2, тяжесть, сопутствующая патология.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-3-125-amj008>

Оригинальная статья

Роль обогащенной среды обитания в исследовании рабочей памяти у лабораторных животных после хронического комбинированного стресса

[Сапанова М.А.](#)¹, [Уразалина Н.М.](#)^{2*}, [Тудеуов Т.Н.](#)³, [Ерментаева Л.Н.](#)⁴, [Ниязбекова К.К.](#)⁵, [Кабдуалиева Н.Б.](#)⁶, [Тажибаева Д.С.](#)⁷

Received: 24.02.2025

Accepted: 14.04.2025

Published: 30.06.2025

* Corresponding author:

Nailya Urazalina,

E-mail: hakim_15@mail.ru

Citation: Astana Medical Journal,
2025, 125 (3), amj008

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



¹ Магистрант, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

² Ассоциированный профессор кафедры физиологических дисциплин имени заслуженного деятеля науки РК Т.А. Назаровой, Медицинский университет Семей, Семей, Казахстан

³ Старший преподаватель кафедры патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

⁴ Доцент кафедры патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

⁵ Старший преподаватель кафедры патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан.

⁶ Профессор кафедры патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан.

⁷ Заведующий кафедрой патологической физиологии имени В.Г. Корпачева, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

Резюме

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) представляет собой серьезную проблему для здоровья, характеризующуюся сложностью диагностики и лечения, высокой вероятностью развития сопутствующих заболеваний и значительными трудностями в реабилитации. Мы полагаем, что в ближайшие годы должен приобрести приоритетный характер комплекс исследований, направленный на преодоление масштабной эпидемии ПТСР, вызванных глобальными катаклизмами. Данные о том, что воссозданная обогащенная среда обитания (ОС) способна смягчить поведение, подобное ПТСР, явились бы доказательной предпосылкой для патогенетического

обоснования потенциальных терапевтических эффектов ОС при лечении постстрессовых расстройств.

Цель исследования: изучить влияние обогащенной среды обитания на рабочую память у крыс в тесте распознавание нового объекта после перенесенного комбинированного хронического стресса.

Методы. исследование проведено на крысах-самцах $n=19$. Животные были поделены на три группы сравнения, метод исследования кратковременной памяти «распознавание нового объекта».

Результаты. Восстановление в обогащенной среде обитания у животных, перенесших смоделированный комбинированный стресс, в сравнении с контрольной группой, которая содержалась в стандартных условиях вивария, приводил к улучшению когнитивной функции мозга при анализе показателей в тесте распознавание нового объекта, и было приближено к референсу – интактной группе.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что обогащенная среда обитания может быть эффективным инструментом профилактики ПТСР, способствуя улучшению мнестических функций и повышая адаптационные возможности организма.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, обогащенная среда, распознавание нового объекта, крысы, стресс.

1. Введение

Люди с посттравматическим стрессовым расстройством часто сталкиваются с серьезными проблемами, которые влияют на их здоровье и благополучие. Неудовлетворительные результаты лечения ПТСР могут приводить к сочетанию психических и физических заболеваний, хронизации имеющихся заболеваний, ослаблению иммунитета, что в совокупности приводит к ухудшению прогноза на выздоровление и снижению качества жизни [1,2]. Исследования ПТСР и его последствий активно развиваются, и сегодня мы располагаем обширной базой знаний в этой области [3,4]. Специалисты прилагают все усилия для разработки эффективных методов лечения ПТСР. Исследования показывают, что единого универсального метода лечения посттравматического стрессового расстройства не существует [4,5]. Лечение и реабилитация ПТСР включают в себя не только психотерапию и медикаментозное лечение, но и широкий спектр

немедикаментозных методов, которые не имеют качественных и надежных исследований [6,7]. В настоящее время популярные вмешательства имеют неоднозначные результаты и доказательства эффективности этих методов [8,4]. Эффективная терапия должна быть комплексной, затрагивая различные аспекты жизни человека, чтобы переработать травму на всех уровнях [9]. Существует несколько различных теоретических подходов, по-разному интерпретирующих симптомы ПТСР и расходящихся в том, какие физиологические изменения являются причинами, а какие – следствиями в развитии ПТСР [10,11]. Это делает особенно актуальным моделирование и исследование ПТСР в экспериментах на животных.

По мере углубления научных пониманий в генетике была сформулирована теория о том, что наиболее яркие проявления фенотипа обусловлены взаимодействием генов со средой обитания, то есть

окружающая среда регулирует выраженность наследуемого признака. Данное положение в последующем нашло отражение в работах [12]. Исследования влияния обогащенной среды обитания на животных, применяется в области поведенческой неврологии для изучения реабилитационных и

профилактических эффектов сенсорной, когнитивной и моторной стимуляции [13,14].

Цель исследования: изучить влияние обогащенной среды обитания на эпизодическую память и исследовательскую активность у крыс в тесте распознавание нового объекта после перенесенного комбинированного хронического стресса.

2. Материалы и методы

Объектом исследования были 19 беспородных крыс-самцов, в возрасте 4-6 месяцев, с массой тела 220–280 гр. Животные содержались в условиях вивария НАО «Медицинский Университет Астана» в металлических решетчатых клетках из нержавеющей стали размером 55×95×55 см. при стабильной комнатной температуре, 12-часовом режиме дня/ночи и свободном доступе к корму и воде. Эксперименты проводились в соответствии с Директивой Европейского Союза 2010/63/EU для проведения экспериментов на животных.

Исследование было проведено в два этапа, после каждого этапа оценивали поведенческую активность животных в тесте «открытое поле».

На первом этапе эксперимента, в течение 30 дней, моделировали хронический комбинированный стресс (ХКС) путем сочетания ведущего компонента - иммобилизационного стресса - помещение крыс в пластиковые пеналы ежедневно на 3 часа в день в течение всего эксперимента, с последующим включением дополнительных стрессоров. Дополнительными стрессорами являлись: принудительное плавание в холодной воде (15°C в течение 5 мин); нахождение в наклонной клетке (угол 45° в течение 2 час); водную и пищевую депривацию по 24 и 48 часов соответственно [15]. Во избежание привыкания к воздействию дополнительных стрессоров последовательность их менялась в случайном порядке.

После первого этапа, в тесте «открытое поле», оценивали: 1) ориентировочно-исследовательскую реакцию, где регистрировали локомоторную и исследовательскую активности: горизонтально-

двигательную активность (ГДА) - подсчитывали число пересеченных квадратов на полу арены; вертикально-двигательную активность (ВДА) - число вертикальных стоек; «норковый рефлекс» - изучение отверстий («норок») в полу арены - подсчитывали количество заглядываний в «норки»; 2) эмоциональную реакцию - частота груминга и количество болюсов. Время тестирования: 5 мин. [16,17].

На втором этапе эксперимента - восстановительный период, продолжительность которого составила 14 суток, животные были поделены на следующие группы исследования: I группа (n=9) - интактные животные, которые содержались в обычных лабораторных условиях со свободным доступом к пище и воде в течение всего периода эксперимента; II группа (n=5) – контрольная, у животных этой группы на первом этапе эксперимента моделировали ХКС, а в восстановительном периоде были переведены на стандартные условия содержания с обычным пищевым и водным рационом; III группа - опытная, после первого этапа, находилась в условиях обогащенной среды обитания (ОС) - в просторных клетках с дополнительным инвентарем для развития (мячи, коробки, лабиринт, домики, подвесные гамаки), который менялся и обновлялся каждые 3 дня.

Тест на распознавание нового объекта - данная методика была впервые предложена в 1988 году Ennaceur A. и Delacour J. [18], как тест для оценки оперативной памяти у грызунов на основе их естественного интереса к новым объектам. [19,20]. Эксперимент проводился в две сессии, по 5 минут

каждая, в домашней клетке животных. Первая сессия «ознакомительная» - два одинаковых объекта (металлические цилиндры черного цвета) разместили равноудаленно друг от друга и от стенок клетки. Крысу выпускали в клетку и в течение 5 мин она исследовала объекты. Далее крысу вынимали из клетки и через один час - во втором этапе один из знакомых объектов заменялся на незнакомый (пирамида из пластика желтого цвета). Фиксировалось время обнюхивания и изучения каждого объекта (нос на расстоянии ≤ 2 см или касание лапами): на первой сессии - каждого из одинаковых объектов; во второй сессии - время исследования знакомого и нового объекта; пассивное сидение рядом или перелезание через объект не засчитывалось. Оценка способности отличать новый объект от знакомого и вычисляется по формуле дискриминационного индекса (ДИ):

$$ДИ = ((T_n - T_z) / (T_n + T_z)) \times 100\% \quad (1),$$

где T_n - время исследования нового объекта

T_z - время исследования знакомого объекта.

Интерпретация ДИ:

ДИ > 0%: Крыса предпочитает новый объект (нормальная память).

ДИ = 0%: Нет предпочтений (нарушение памяти или отсутствие узнавания).

ДИ < 0%: Предпочтение знакомого объекта (аномальное поведение).

Дополнительно рассчитывался индекс распознавания (ИР):

$$ИР = (T_n / (T_n + T_z)) \times 100\% \quad (2),$$

где T_n - время исследования нового объекта

T_z - время исследования знакомого объекта

Вариантом нормы является ИР > 50%, то есть новый объект исследуется дольше.

Схема обеих сессий эксперимента представлена на рисунке (Рисунок 1).

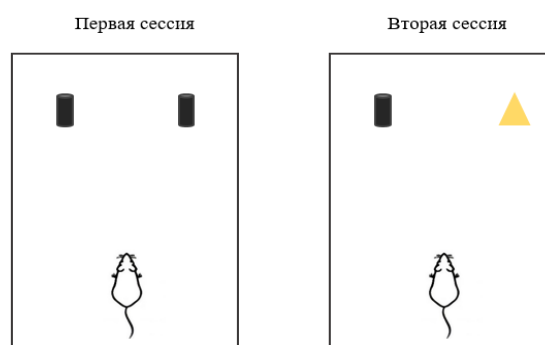


Рисунок 1- Схема теста «распознавание нового объекта»

Межгрупповые различия, были выявлены с помощью критерия Краскела-Уоллиса, при обнаружения статистической значимости ($p < 0,05$) - проведен пост-хок анализ Данна с поправкой

Бонферрони. После вычисления Н-критерия была оценена практическая значимость результата (размер эффекта - эpsilon квадрат (ϵ^2)) в программе IBM SPSS Statistics 20.

3. Результаты

Проведенный анализ параметров поведенческой реактивности выявил значительные изменения в психоэмоциональном статусе крыс после 30-дневного воздействия ХКС. В постстрессовом периоде наблюдалось выраженное угнетение общей двигательной активности. Об этом

свидетельствовало достоверное снижение ГДА. Если в исходном состоянии медианное значение пересеченных квадратов на арене ОП составляло 80 (40,5-95,25), то после моделирования ХКС-27 (16,5-32) ($p = 0,005$). Кроме того, у этих животных почти в 7 раз увеличилось время замирания с 18 (10,5–36,75) секунд,

до 136 (107-151,75, $p=0,005$), значимо возросло ($p=0,018$) и количество эпизодов груминга, по сравнению с начальным периодом исследования, составил 2 (1,75-3) против 1 (0-1,25), также увеличилась частота дефекаций/уринаций ($p=0,017$). В противоположность выявленным тенденциям

животные из групп исследования демонстрировали достоверное снижение показателей норкового рефлекса ($p=0,005$) и ВДА ($p=0,005$).

После 14-дневного восстановительного периода были проанализированы основные показатели рабочей памяти животных (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение групп по дискриминационному индексу и индексу распознавания в группах после ХКС

Группа	ДИнд., % (Me(Q1–Q3))	ИР, % (Me(Q1–Q3))
Интактная (n=9)	68 (49-75)	84 (75-87)
Контрольная (n=5)	13 (1-38)	57 (50-69)
Опытная (n=5)	69 (27-79)	84 (63-90)
p (K-W test)*	0,043	0,043
H	6,275	6,275

Примечание - *критерий Краскела-Уоллиса: $H = 6,275$, $p = 0,043$, (для ДИ и ИР); пост-хок тесты (парные сравнения) интактная vs контрольная $p=0,05$, интактная vs опытная $p=1,0$, опытная vs контрольная $p=0,148$, $\epsilon^2 = 0,27$

Проведенный анализ выявил статистически значимые различия ($p=0,043$) между группами по обоим показателям - ДИ и ИР. В интактной группе зафиксированы наиболее высокие значения, выявив

статистическую значимость с контрольной группой на уровне $p=0,05$, а опытная группа не показала значимых отличий от интактной группы ($p=1,0$) и контрольной группы ($p=0,148$).

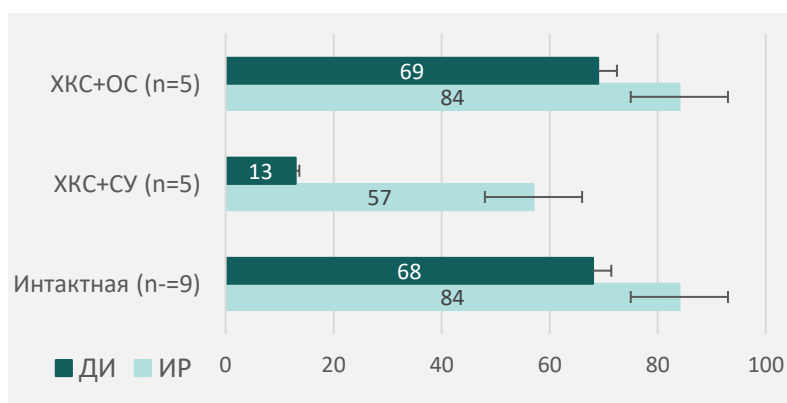


Рисунок 2 - Динамика исследовательского поведения в тесте «Распознавание нового объекта» в группах хронического стресса

4. Обсуждение

Для изучения долгосрочных последствий стресса на когнитивные функции экспериментальных животных, в настоящем исследовании была

использована модель хронического комбинированного стресса, которая отразилась в повышенной тревожности и сниженной

двигательной и исследовательской активности в контрольной и опытной группах, в сравнении с интактной. Существующие исследования указывают на то, что уменьшение двигательной активности может служить показателем защитного торможения, которое возникает как реакция организма на стрессовые ситуации [21,22].

Коэффициент дискриминации позволяет понять, способно ли животное различать знакомый объект от нового. В «тестовом этапе» животными опытной группы, реабилитация которых проходила в условиях обогащенной среды, был установлен индекс дискриминации, приближенный к значениям интактной группы, тогда как в контрольной отмечалось статистически значимый низкий показатель исследования нового объекта, что

свидетельствует о сниженной функций кратковременной памяти, после восстановления в обычной среде обитания. Наши результаты согласуются с наблюдениями [23,24]. Это свидетельствует о проблемах с запоминанием, что указывает на нарушения в процессах формирования памяти, что имеет отражение в литературе [25,26].

Анализ поведения крыс в тесте «распознавание нового объекта», после перенесенного смоделированного ХКС показал, что влияния обогащенной среды обитания достоверно увеличил коэффициент дискриминации при распознавании нового объекта у животных из опытной группы. Таким образом, крысы из опытной группы проявляли заинтересованность в исследовании нового объекта.

5. Выводы

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что посттравматическое стрессовое расстройство - это серьезная клиническая проблема, которая требует разработки экспериментальных моделей для изучения механизмов ее развития, а также поиска новых патогенетически обоснованных методов лечения. В связи с тем, что на протяжении последних десяти лет отмечается непрекращающийся рост данной патологии, исследования влияния обогащенной

среды обитания на животных, для изучения реабилитационных и профилактических эффектов представляет не только теоретический, но и практический интерес.

Вклад авторов: Концептуализация – С.М.А., У.Н.М.; написание черновой версии – С.М.А., Т.Т.Н.; написание и редактирование – С.М.А., Т.Д.С.; сбор, обработка и анализ данных – все авторы.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Литература

1. Фадеева, Е. В., Лановая, А. М. (2024). Психоэмоциональное состояние женщин репродуктивного возраста как фактор риска, влияющий на курение и употребление алкоголя до беременности и в пренатальный период. *Психология. Психофизиология*, 17(4), 74-86. <https://cyberleninka.ru/article/n/psihomotsionalnoe-sostoyanie-zhenshin-reproduktivnogo-vozrasta-kak-faktor-riska-vliyayushiy-na-kurenie-i-upotreblenie-alkogolya>

Fadeeva, E. V., Lanovaya, A. M. (2024). Psixoe`mocional`noe sostoyanie zhenshhin reproduktivnogo vozrasta kak faktor riska, vliyayushij na kurenie i upotreblenie alkogolya do beremennosti i v prenatal`ny`j period (Psychoemotional state of women of reproductive age as a risk factor influencing smoking and alcohol consumption before pregnancy and in the prenatal period) [in Russian]. *Psixologiya. Psixofiziologiya*, 17(4), 74-86. <https://cyberleninka.ru/article/n/psihomotsionalnoe-sostoyanie-zhenshin-reproduktivnogo-vozrasta-kak-faktor-riska-vliyayushiy-na-kurenie-i-upotreblenie-alkogolya>

2. Шамрей, В. К., Лыткин, В. М., Баразенко, К. В., Зун, С. А. (2023). О динамике развития проблемы посттравматического стрессового расстройства. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*, (1), 68-77. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2023-0-1-68-77>
- Shamrej, V. K., Ly'tkin, V. M., Barazenko, K. V., Zun, S. A. (2023). O dinamike razvitiya problemy` posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva (On the dynamics of development of the problem of post-traumatic stress disorder) [in Russian] *Mediko-biologicheskie i social'no-psixologicheskie problemy` bezopasnosti v chrezvy`chajny`x situacijax*, (1), 68-77. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2023-0-1-68-77>
3. Lewis, C., Roberts, N. P., Andrew, M., Starling, E., Bisson, J. I. (2020). Psychological therapies for post-traumatic stress disorder in adults: Systematic review and meta-analysis. *European journal of psychotraumatology*, 11(1), 1729633. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1729633>
4. Verbitsky, A., Dopfel, D., Zhang, N. (2020). Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment. *Translational psychiatry*, 10(1), 132. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0806-x>
5. Vasileva, A. V. (2022). Post-traumatic stress disorder in the focus of international research: from soldier heart to ICD-11. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni SS Korsakova*, 122(10), 72-81.
6. Almoula, O., Almutairi, A., Alozairi, A., Coetzer, R., Bracewell, M. (2021). A-144 Impairment of Attention in Persons with Post Traumatic Stress Disorder by Neuropsychology Assessments and Rehabilitation Training Course. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 36(6), 1197-1198. <https://doi.org/10.1093/arclin/acab062.162>
7. Mohylnyk, A., Zhyvotovska, L., Tarasenko, K., Boiko, D., Sonnik, Y., Arkhipovets, O. (2023). Post-traumatic stress disorder as pressing issues of our time. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(3), 203-212. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.3.203>
8. Balashova, A. V., Mamleeva, D. V., Machekhina, L. V., Dudinskaya, E. N. (2023). Metabolic adverse effects of antipsychotics: the state of the problem and management options. *Obesity and metabolism*, 19(4), 431-441. <https://doi.org/10.14341/omet12935>
9. Кадыров, Р. В., Венгер, В. В. (2021). Комплексное посттравматическое стрессовое расстройство: современные подходы к определению понятия, этиологии, диагностики и психотерапия. *Психолог*, (4), 45-60. <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnoe-posttravmaticheskoe-stressovoe-rasstroystvo-sovremennye-podhody-k-opredeleniyu-ponyatiya-etilogii-dagnostika-i>
- Kadyrov, R. V., Venger, V. V. (2021). Complex post-traumatic stress disorder: modern approaches to defining the concept, etiology, diagnostics and psychotherapy (Complex post-traumatic stress disorder: modern approaches to the definition of the concept, etiology, diagnostics and psychotherapy) [in Russian]. *Psychologist*, (4), 45-60. <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnoe-posttravmaticheskoe-stressovoe-rasstroystvo-sovremennye-podhody-k-opredeleniyu-ponyatiya-etilogii-dagnostika-i>
10. Deslauriers, J., Toth, M., Der-Avakian, A., Risbrough, V. B. (2018). Current status of animal models of posttraumatic stress disorder: behavioral and biological phenotypes, and future challenges in improving translation. *Biological psychiatry*, 83(10), 895-907. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.019>
11. Richter-Levin, G., Stork, O., Schmidt, M. V. (2019). Animal models of PTSD: a challenge to be met. *Molecular psychiatry*, 24(8), 1135-1156. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0272-5>
12. Loehlin, J. C. (1989). Partitioning environmental and genetic contributions to behavioral development. *American Psychologist*, 44(10), 1285. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0003-066X.44.10.1285>
13. Deng, Y. H., Dong, L. L., Zhang, Y. J., Zhao, X. M., He, H. Y. (2021). Enriched environment boosts the post-stroke recovery of neurological function by promoting autophagy. *Neural Regeneration Research*, 16(5), 813-819. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.297084>

14. Shixing, X., Xueyan, H., Yuan, R., Wei, T., Wei, W. (2023). Enriched environment can reverse chronic sleep deprivation-induced damage to cellular plasticity in the dentate gyrus of the hippocampus. *Translational Neuroscience*, 14(1), 20220280. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2022-0280>
15. Wei, J., Zhong, P., Qin, L., Tan, T., Yan, Z. (2018). Chemicogenetic restoration of the prefrontal cortex to amygdala pathway ameliorates stress-induced deficits. *Cerebral cortex*, 28(6), 1980-1990. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx104>
16. Vinogradova, A., Sysova, M., Smirnova, P., Sidorova, M., Turkin, A., Kurilova, E., Tuchina, O. (2023). Enriched environment induces sex-specific changes in the adult neurogenesis, cytokine and miRNA expression in rat hippocampus. *Biomedicines*, 11(5), 1341. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051341>
17. Borba, L. A., Broseghini, L. D., Manosso, L. M., de Moura, A. B., Botelho, M. E. M., Arent, C. O., Réus, G. Z. (2021). Environmental enrichment improves lifelong persistent behavioral and epigenetic changes induced by early-life stress. *Journal of psychiatric research*, 138, 107-116. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.04.008>
18. Ennaceur, A., Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural brain research*, 31(1), 47-59. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90157-X](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90157-X)
19. Ross, T. W., Easton, A. (2022). Rats use strategies to make object choices in spontaneous object recognition tasks. *Scientific Reports*, 12(1), 16973. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21537-1>
20. Коньков, В. Г., Касабов, К. А., Наплёкова, П. Л., Наркевич, В. Б., Кудрин, В. С., Колик, Л. Г. (2021). Моделирование этанол-индуцированных нарушений рабочей памяти у крыс Wistar: поведенческие и нейрохимические исследования. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*, 24(4), 38-44. <https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-etanol-indutsirovannyh-narusheniy-rabochej-pamyati-u-krys-wistar-povedencheskie-i-neyrohimicheskie-issledovaniya>
- Kon'kov, V. G., Kasabov, K. A., Naplyokova, P. L., Narkevich, V. B., Kudrin, V. S., Kolik, L. G. (2021). Modelirovanie e'tanol-inducirovanny'x narushenij rabochej pamyati u kry's Wistar: povedencheskie i nejroximicheskie issledovaniya (Modeling Ethanol-Induced Working Memory Impairments in Wistar Rats: Behavioral and Neurochemical Studies) [in Russian]. *Voprosy` biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy ximii*, 24(4), 38-44. <https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-etanol-indutsirovannyh-narusheniy-rabochej-pamyati-u-krys-wistar-povedencheskie-i-neyrohimicheskie-issledovaniya>
21. Яковлева, О. В., Богатова, К. С., Скрипникова, В. В., Ситдикова, Г. Ф. (2021). Влияние умеренного хронического стресса самок крыс до и во время беременности на сенсомоторное развитие, уровень тревожности и когнитивные функции потомства. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*, 71(3), 400-414. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45692995>
- Yakovleva, O. V., Bogatova, K. S., Skripnikova, V. V., Sitdikova, G. F. (2021). Vliyanie umerennogo xronicheskogo stressa samok kry's do i vo vremya beremennosti na sensomotornoe razvitie, uroven` trevozhnosti i kognitivny'e funkcii potomstva (Effects of moderate chronic stress in female rats before and during pregnancy on sensorimotor development, anxiety level and cognitive functions of the offspring) [in Russian]. *Zhurnal vy'sshej nervnoj deyatel`nosti im. IP Pavlova*, 71(3), 400-414. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45692995>
22. Гостюхина, А. А., Замощина, Т. А., Зайцев, К. В., Жукова, О. Б., Гутор, С. С., Светлик, М. В., Зайцев, А. А. (2018). Адаптивные реакции крыс после световых десинхронозов и физического переутомления. *Бюллетень сибирской медицины*, 17(3), 22-34. <https://cyberleninka.ru/article/n/adaptivnye-reaktsii-krys-posle-svetovyh-desinhronozov-i-fizicheskogo-pereutomleniya>
- Gostyuxina, A. A., Zamoshhina, T. A., Zajcev, K. V., Zhukova, O. B., Gutor, S. S., Svetlik, M. V., Zajcev, A. A. (2018). Adaptivny'e reakcii kry's posle svetovy'x desinxronozov i fizicheskogo pereutomleniya (Adaptive reactions of rats after light desynchronization and physical overfatigue) [in Russian]. *Byulleten` sibirskoj mediciny*, 17(3), 22-34.

<https://cyberleninka.ru/article/n/adaptivnye-reaktsii-kryss-posle-svetovyyh-desinhronozov-i-fizicheskogo-pereutomleniya>

23. Sinani, A., Vassi, A., Tsotsokou, G., Nikolakopoulou, M., Kouvelas, E. D., Mitsacos, A. (2022). Early life stress influences basal ganglia dopamine receptors and novel object recognition of adolescent and adult rats. *IBRO Neuroscience Reports*, 12, 342-354. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.04.008>

24. Kurzina, N. P., Volnova, A. B., Aristova, I. Y., Gainetdinov, R. R. (2021). A new paradigm for training hyperactive dopamine transporter knockout rats: influence of novel stimuli on object recognition. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 654469. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.654469>

25. Ishiwari, K., King, C. P., Martin, C. D., Tripi, J. A., George, A. M., Lamparelli, A. C., Meyer, P. J. (2024). Environmental enrichment promotes adaptive responding during tests of behavioral regulation in male heterogeneous stock rats. *Scientific Reports*, 14(1), 4182. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53943-y>

26. Mashahadi, Z., Saadati, H., Ghaheri Fard, S. (2024). Early-life manipulation of the serotonergic system exacerbates the harmful effects of sleep deprivation on cognitive functions. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 84(7), 670-678. <https://doi.org/10.1002/jdn.10363>

Созылмалы біріккен күйзелістен кейін зертханалық жануарлардағы жұмыс жадысын зерттеудегі байытылған тіршілік ортасының рөлі

[Сапанова М.А.](#)¹, [Уразалина Н.М.](#)², [Түлеуов Т.Н.](#)³, [Ерментаева Л.Н.](#)⁴, [Ниязбекова К.К.](#)⁵,
[Қабдуалиева Н.Б.](#)⁶ [Тажимаева Д.С.](#)⁷

¹ Магистрант, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

² Т.А. Назарова атындағы физиологиялық пәндер кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Семей медицина университеті, Семей, Қазақстан

³ В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасының аға оқытушысы, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

⁴ В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

⁵ В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасының аға оқытушысы, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

⁶ В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасының профессоры, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

⁷ В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедра меңгерушісі, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

Түйіндеме

Посттравматикалық стресстік бұзылыс (ПТСБ) диагностика мен емдеудің күрделілігімен, қосымша аурулардың даму ықтималдығының жоғарылығымен және оңалтудағы елеулі қиындықтармен сипатталатын денсаулыққа байланысты маңызды мәселе болып табылады. Біздің ойымызша, жаһандық апаттардан туындаған ПТСБ эпидемиясын жеңуге бағытталған зерттеулер кешені алдағы жылдарда басым сипатқа ие болуы тиіс. Қайта жасалған байытылған тіршілік ортасы (БТО) ПТСБ-ға ұқсас мінез-құлықты жеңілдете алатындығы туралы деректер постстресстік бұзылыстарды емдеуде БТО-ның әлеуетті терапевтік әсерлерінің патогенетикалық негіздемесі үшін дәлелді алғышарт болар еді.

Зерттеу мақсаты: созылмалы біріккен күйзелісті бастан өткерген соң егеуқұйрықтардың жаңа нысанды тану тестіндегі жұмыс жадысына байытылған тіршілік ортасының әсерін зерттеу.

Әдістері. Зерттеу еркек жынысты егеуқұйрықтарда n=19 жүргізілді. Жануарлар үш салыстыру тобына бөлінді, қысқа мерзімді жадыны зерттеу әдісі «жаңа нысанды тану».

Нәтижесі. Модельденген біріккен күйзелісті бастан өткерген жануарлардың байытылған тіршілік ортасында қалпына келуі, виварийдің стандартты жағдайларында ұсталған бақылау тобымен салыстырғанда,

жаңа нысанды тану тестіндегі көрсеткіштерді талдау кезінде мидың когнитивті функциясының жақсаруына әкелді және референске – интактілі топқа жақын болды.

Қорытынды. Алынған нәтижелер байытылған тіршілік ортасы мнестикалық функцияларды жақсартуға және ағзаның бейімделу мүмкіндіктерін арттыруға ықпал ете отырып, ПТСБ-ның тиімді алдын алу құралы бола алатындығын көрсетеді.

Түйін сөздер: посттравматикалық стресстік бұзылыс, байытылған орта, жаңа нысанды тану, егеуқұйрықтар, күйзеліс.

The Role of an Enriched Environment in Studying Working Memory in Laboratory Animals after Chronic Combined Stress

[Marianna Sapanova](#)¹, [Nailya Urazalina](#)², [Temirlan Tuleuov](#)³, [Lazzat Yermentayeva](#)⁴,
[Karlygash Niyazbekova](#)⁵, [Natalya Kabdualiyeva](#)⁶, [Damira Tazhibayeva](#)⁷

¹ Master's student, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

² Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Department of Physiological Disciplines named after Honored Scientist of the Republic of Kazakhstan T.A. Nazarova, Semey Medical University, Semey, Kazakhstan

³ Senior Teacher of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

⁴ Associate Professor of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

⁵ Senior Teacher of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

⁶ Professor of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

⁷ Head of the Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpachev, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

Abstract

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a serious health issue characterized by diagnostic and treatment challenges, a high likelihood of comorbid conditions, and significant rehabilitation difficulties. We believe that in the coming years, a comprehensive research effort aimed at addressing the large-scale PTSD epidemic triggered by global catastrophes should become a priority. Evidence that an enriched environment (EE) can mitigate PTSD-like behavior would provide a foundational premise for the pathogenetic rationale behind the potential therapeutic effects of EE in treating post-stress disorders.

Objective. To study the influence of an enriched environment on working memory in rats using the novel object recognition test following exposure to combined chronic stress.

Methods. The study was conducted on male rats (n=19). The animals were divided into three comparison groups, and short-term memory was assessed using the novel object recognition test.

Results. Recovery in an enriched environment in animals subjected to simulated combined stress, compared to the control group housed in standard vivarium conditions, led to improved cognitive brain function, as evidenced by the novel object recognition test. The performance of the stressed group recovering in EE approached that of the intact reference group.

Conclusions. The obtained results suggest that an enriched environment may be an effective tool for PTSD prevention, enhancing memory functions and improving the body's adaptive capabilities.

Keywords: post-traumatic stress disorder, enriched environment, novel object recognition, rats, stress.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-3-125-amj009>

A clinical case

Received: 18.04.2025

Accepted: 02.06.2025

Published: 30.06.2025

* **Corresponding author:** Gulzhan Myrzakhmetova,
E-mail: mgsh2000@mail.ru

Citation: Astana Medical Journal,
2025, 125 (3), amj009

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



Management of Patients Following Heart Transplantation: Experience of the Heart Center in Astana

[Gulzhan Myrzakhmetova](#)¹, [Svetlana Novikova](#)², [Sholpan Altynova](#)³,
[Saule Shaisultanova](#)⁴, [Yuryi Pya](#)⁵

¹ Head of the Cardiology Department, Heart Center, «University Medical Center» Corporate Fund, Astana, Kazakhstan

² Cardiac surgeon of the Heart Center, «University Medical Center» Corporate Fund, Astana, Kazakhstan

³ Director of Medical and Regulatory affairs Department, “University Medical Center” Corporate Fund, Astana, Kazakhstan.

⁴ General Manager of the Medical and Regulatory affairs Department, Corporate Fund “University Medical Center”, Astana, Kazakhstan.

⁵ Chairman of the Board of the “University Medical Center” Corporate Fund, Astana, Kazakhstan.

Abstract

This clinical case describes a patient who was diagnosed with mitral valve prolapse in childhood. Subsequently, the patient was diagnosed with dilated cardiomyopathy with progressive reduction of ejection fraction down to 20%. In 2014, an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) was placed.

Over time, the patient's condition worsened due to the progression of chronic heart failure symptoms and the lack of significant effect from conservative therapy. Based on the decision of a medical board, in February 2015, a left ventricular assist device (LVAD) — the HeartMate III — was implanted as a bridge to heart transplantation. The early postoperative period was complicated by right ventricular failure.

In July 2017, after 2.5 years on mechanical circulatory support, the patient underwent orthotopic bicaval heart transplantation under conditions of cardiopulmonary bypass and hypothermia. The early postoperative period was complicated by acute renal failure,

requiring prolonged hemodialysis sessions, as well as an episode of acute humoral (and cellular) transplant rejection.

After a course of pulse therapy with methylprednisolone (1 g for 3 days), the patient's condition improved. Lifelong immunosuppressive therapy was initiated, including tacrolimus (Prograf), methylprednisolone, and mycophenolic acid (Myfortic), along with prophylactic therapy with valganciclovir (Valcyte) for six months post-transplant, followed by a switch to acyclovir. In addition, supportive therapy was prescribed, including antiplatelet, lipid-lowering, and gastroprotective agents.

At present, the patient is on continuous therapy with acetylsalicylic acid (Thrombo ASS), a β -blocker (bisoprolol), and combined lipid-lowering therapy (Rosulip Plus).

Keywords: dilated cardiomyopathy, chronic heart failure, heart transplantation, postoperative period, immunosuppressive therapy.

1. Introduction

The number of patients with cardiovascular diseases (CVDs) continues to increase exponentially each year. In the natural course of most cardiovascular conditions, the progression often leads to a decline in the heart's pumping function, resulting in the development of chronic heart failure (CHF) [1,2].

In recent years, significant advances have been achieved in the pharmacological treatment of CHF. Nevertheless, surgical intervention-specifically, orthotopic heart transplantation-has proven effective in managing advanced stages of cardiac diseases with poor prognoses [3]. According to recent data, the average functional lifespan of a transplanted heart may reach five, and in some cases, even ten years [3]. In 2020 alone, approximately 4,000 heart transplant surgeries were performed worldwide, and this number continues to grow [2]. In Kazakhstan, 100 such transplantations have been carried out over the past 10 years [4].

The primary indications for heart transplantation include severe circulatory failure due to dilated

cardiomyopathy or ischemic heart disease. While a meticulous patient selection process is employed, only a fraction of those in need ultimately gain access to this form of treatment [3].

These patients are considered high-risk for a variety of conditions-chiefly cardiovascular and infectious diseases-which often compels them to seek medical attention from specialists in multiple disciplines. Therefore, healthcare professionals must possess adequate knowledge about the post-transplant condition to determine the optimal management strategy for such patients [5].

In the present report, we describe a case of a patient who underwent orthotopic heart transplantation for dilated cardiomyopathy. We also highlight the most common post-transplant complications that healthcare providers-particularly those in outpatient and primary care settings, including general practitioners and internists-should be aware of.

2. Methods

This case report illustrates the comprehensive patient journey with dilated cardiomyopathy (DCM) and heart transplantation.

The study was conducted in strict accordance with the principles outlined in the Helsinki Declaration.

Prior to commencement, the study received approval from the Local Bioethics Committee of the Corporate Foundation "University Medical Center," protocol #3 dated 14/07/2023. Informal consent was taken from the patient before analyzing data.

3. Case report

Patient T., a 30-year-old male, first presented to the local outpatient clinic during childhood, where he was diagnosed with mitral valve prolapse. He was followed up regularly. According to his medical history, beginning in December 2014, he developed dyspnea with minimal physical exertion and in the supine position. Further evaluation led to a diagnosis of dilated cardiomyopathy (DCM).

In 2014, the patient was rehospitalized twice due to decompensated heart failure. In December 2015, he was admitted to the National Research Cardiac Surgery Center (NRCSC), where he underwent evaluation under the chronic heart failure (CHF) program. Given the short clinical history, low left ventricular ejection fraction (20%), and the presence of polymorphic ventricular extrasystoles in a bigeminy pattern, a joint decision with the electrophysiology team was made to implant an implantable cardioverter-defibrillator (ICD).

The ICD implantation procedure was complicated by sustained ventricular tachycardia, requiring cardiopulmonary resuscitation. The patient was rehospitalized in January 2015. Despite optimal medical therapy for CHF, the patient exhibited progressive clinical deterioration. Due to worsening heart failure symptoms and a lack of response to conservative treatment, a multidisciplinary team decision was made to proceed with implantation of a HeartMate III left ventricular assist device (LVAD) in February 2015, as a bridge to heart transplantation. The early postoperative period was complicated by right ventricular failure.

Following LVAD implantation, the patient reported significant improvement in well-being, including reduced dyspnea and improved functional status. In February 2017, he was readmitted for right heart catheterization, which revealed: pulmonary artery pressure (PA) of 17/8–11 mmHg and pulmonary vascular resistance (PVR) of 1.2 Wood Units. The patient was subsequently listed for heart transplantation.

In July 2017, after 2.5 years on mechanical circulatory support, the patient underwent orthotopic

bicaval heart transplantation under cardiopulmonary bypass and hypothermia. The early postoperative period was complicated by acute kidney injury, requiring prolonged hemodialysis, as well as acute cellular and humoral rejection of the cardiac allograft. After administration of pulse therapy with methylprednisolone (1 g daily for 3 days), the patient's condition improved.

Lifelong immunosuppressive therapy was initiated, including tacrolimus (Prograf), methylprednisolone, and mycophenolic acid (Myfortic), alongside prophylactic therapy with valganciclovir (Valcyte) for 6 months post-transplant, followed by acyclovir. Concomitant therapy included antiplatelet agents, lipid-lowering drugs, and gastroprotective medications.

Prior to the patient's discharge to their home region, an official letter was sent to the local outpatient clinic and the regional health authority. The letter indicated that the patient, following a heart transplantation, must be placed under medical observation. It also requested assistance in ensuring that the patient is provided with life-saving immunosuppressive medications under the state-guaranteed package of free medical services. If necessary, arrangements could be made to send a physician for short-term training on the management of this patient population.

Regular monthly outpatient follow-up for life was recommended, along with annual hospitalizations for comprehensive evaluation, including clinical and biochemical blood tests, echocardiography, endomyocardial biopsy (EMB), and coronary angiography with intravascular ultrasound every 1–2 years.

In 2018, the patient underwent coronary angiography (CAG) at the National Research Cardiac Surgery Center (NRCSC), with the following findings:

- LM: unchanged;

- LAD: irregular contours, extended stenosis up to 40% in the mid-third, and tandem 50% stenosis at the junction of the mid and distal thirds;
- Intermediate artery (AI): well-developed, with 50% stenosis in the mid portion;
- Circumflex artery (CFX): irregular contours;
- Obtuse marginal branch (OM): irregular contours;
- Right coronary artery (RCA), posterior descending artery (PDA), and posterior lateral branch (PLB): no hemodynamically significant stenosis.

An EMB revealed no signs of rejection. The findings were interpreted as cardiac allograft vasculopathy (CAV). The patient was discharged in satisfactory condition with reinforced immunosuppressive and lipid-lowering therapy.

In 2019, the patient was hospitalized at NRCSC due to an intestinal infection. Neither CAG nor EMB were performed at that time.

During a scheduled hospitalization in 2020, the patient was clinically stable, echocardiography findings were within normal limits, and EMB showed no evidence of rejection.

In 2022, the patient was re-hospitalized at NRCSC. CAG findings were as follows:

- Coronary blood supply type: right-dominant;
- LM: unchanged;
- LAD: irregular contours, 60% lumen narrowing;
- Circumflex artery (CX): diffuse changes along its entire length;
- Intermediate artery (AI): 80% stenosis in the proximal third;
- OM: diffuse changes throughout;
- RCA: irregular contours with 55% stenosis in the terminal segment;
- PLB: irregular contours;
- PDA: small-diameter artery with prolonged 65% narrowing from the ostium.

Following a multidisciplinary team consultation in July 2022 (five years post-transplant), surgical intervention was performed: resternotomy, mammary-coronary bypass to the LAD, and autovenous aortocoronary bypass with composite anastomosis, under cardiopulmonary bypass using parallel perfusion.

An EMB performed in July 2022 showed no signs of rejection. The patient was discharged in satisfactory condition on medical therapy, including clopidogrel (Plavix), acetylsalicylic acid (Thrombo ASS), bisoprolol (Concor), and a statin (Rosulip Plus).

In July 2023, the patient underwent a scheduled hospitalization at NRCSC. CAG showed no hemodynamically significant lesions, and all grafts were functioning. Echocardiography revealed a global longitudinal strain (GLS) of -23.9% and a left ventricular ejection fraction (LVEF) of 61.31% . No laboratory evidence of transplant rejection was detected.

As of the most recent examination at the Heart Center in March 2024, the patient's condition was satisfactory. Tissue turgor was preserved, and no edema was observed. Vesicular breath sounds were heard throughout all lung fields. Cardiac borders were enlarged to the left by 1 cm. The pulse was rhythmic, of satisfactory volume and tension, with a heart rate of 78 beats per minute. Blood pressure was 120/80 mmHg. On percussion, the liver was not enlarged; on palpation, its edge was soft and non-tender.

To assess the patient T.'s psycho-emotional state, a consultation with a psychotherapist was offered [6], which revealed no signs of anxiety or depression.

In addition to the previously mentioned therapy, the patient is currently on continuous treatment with acetylsalicylic acid (Thrombo ASS), a beta-blocker (bisoprolol), and combination lipid-lowering therapy (Rosulip Plus).

4. Discussion

The clinical interest of this case lies in the fact that over a period of more than five years, the patient, while on immunosuppressive therapy, developed clinical signs

of cardiac allograft vasculopathy (CAV). Importantly, the ischemic heart disease remained asymptomatic due to cardiac denervation and was only detected through

routine annual follow-up. This case thereby demonstrates the necessity for dedicated attention to this patient population and reinforces the need for annual evaluations, including invasive procedures.

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a disease that affects the myocardium and is characterized by significant enlargement of the heart chambers, reduced systolic function of both the left and right ventricles, and diastolic dysfunction. The annual incidence of newly diagnosed DCM is 5–8 cases per 100,000 population. The disease most commonly presents between the ages of 30 and 45. The etiology remains unknown, although viral myocarditis, a positive family history (with up to 40% of cases being familial), and immunological disorders are considered significant contributing factors.

In suspected cases of DCM, diagnostic confirmation requires an electrocardiogram (ECG), echocardiography (EchoCG), stress echocardiography with dobutamine, cardiac catheterization and

angiography, and endomyocardial biopsy. In most cases, two of the listed investigations are sufficient to establish the diagnosis [7].

The number of patients undergoing heart transplantation is steadily increasing. Following such surgery, the quality of life for individuals with cardiovascular disease improves significantly, and there is a noticeable trend toward a reduction in mortality from this condition both globally and in our country. However, for many general practitioners and internists, important questions remain unresolved—particularly regarding which patients should be referred for such procedures and how to manage diseases associated with the post-transplant period [1,8].

Another noteworthy aspect is the relative rarity of such patients in the general practice of primary care physicians. Tables 1 and 2 present the main indications and contraindications for heart transplantation.

Table 1 - Main indications for heart transplantation

Absolute readings
• A decrease in peak VO_2 to less than 10 ml/kg/min despite maximal medical therapy; • Signs of severe myocardial ischemia that significantly limit daily activities, in patients for whom revascularization through coronary artery bypass grafting (CABG) or percutaneous coronary intervention is not feasible; • Recurrent ventricular arrhythmias that are refractory to both medical therapy and electrophysiological treatment methods; • Severe valvular heart diseases (when other surgical treatment methods are not possible), congenital heart defects, or cardiomyopathies that significantly impair daily activities and are associated with a greater than 50% risk of death within one year; • Clinically proven chronic heart failure of NYHA class III–IV, refractory to medical treatment, with an estimated one-year survival of less than 50%.
Relative readings
• Decrease in peak VO_2 to less than 14 ml/kg/min despite maximal medical support; • Frequent episodes of progressive unstable angina that are unresponsive to other forms of therapy; • Heart diseases with signs of decompensation, refractory to both medical and surgical treatment, accompanied by irreversible pulmonary hypertension.

**** VO_2** - Volume of Oxygen Consumed per Minute

NYHA- New York Heart Association (Classification)

Table 2 - Main contraindications for heart transplantation

Absolute contraindications
• Autoimmune diseases; • Age over 75 years in the presence of comorbidities that increase perioperative risk and worsen long-term prognosis; • History of malignant neoplasms within the past 5 years (excluding non-melanoma skin cancers), or breast cancer stages I–IV or prostate cancer stages I–IV identified during preoperative assessment; • Active smoker or quit smoking less than 6 months ago; • Alcohol or psychoactive substance abuse; • Presence of a local or systemic infection; • HIV infection; • Psychological or emotional instability, or a history of mental illness; • Pulmonary hypertension with a transpulmonary gradient >15 mmHg or pulmonary vascular resistance >6 Wood units, refractory to medical therapy (NO, sildenafil) and/or mechanical support; • Pulmonary function impairment (FEV₁ less than 1 L/min); • Chronic renal/hepatic failure in the stage of decompensation.
Relative contraindications
• Age over 65 years, in the absence of comorbidities that increase the risk of complications during and after surgery; • Acute pulmonary embolism; • Grade II–III obesity; • Decompensated liver/kidney disease (creatinine clearance less than 25 ml/min, bilirubin level greater than 25 mg/dL, transaminase levels elevated no more than 3 times above normal); • Non-melanoma skin cancers within the last 5 years; • Decompensated diabetes mellitus; • Active peptic ulcer disease of the stomach or duodenum; • Active diverticulitis; • Cachexia; • Coagulopathy; • Recent infection (within 1 month; for hepatitis or severe pneumonia, within 6 months); • History of acute cerebrovascular accident (stroke).

***HIV - Human Immunodeficiency Virus

FEV₁ - Forced Expiratory Volume in One Second

During follow-up of transplant patients, it is essential to consider the possibility of late post-transplant complications such as postoperative infections, coronary artery disease, arterial hypertension, and others. Chronic rejection of the donor organ is also a potential concern. All of these require highly specialized and regular follow-up at the transplant center where the procedure was performed [9].

Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is the leading cause of mortality in the post-transplant period.

Due to the denervation of the transplanted heart, angina pectoris is typically absent. The only manifestations of this pathology may be silent ischemia or sudden cardiac death. Histological examination reveals progressive diffuse concentric hyperplasia of smooth muscle cells and the intima in coronary arteries. Studies indicate that initial ischemia of the donor organ increases the risk of coronary artery involvement. To prevent such complications, all patients presenting to outpatient clinics

must undergo thorough cardiac evaluation for early diagnosis of coronary pathology [2, 3, 10].

Infectious diseases remain the most frequent complications during the entire post-transplant period. The most commonly identified pathogens include Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), *Toxoplasma gondii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans*, and *Aspergillus* spp. [2, 5].

CMV remains the primary infectious agent in heart transplant recipients. It is believed to play a key role in the accelerated development of CAV and transplant rejection. Long-term prophylactic therapy is prescribed accordingly. Plasma samples from all patients are tested using polymerase chain reaction (PCR) to detect viral DNA. Fungal infections such as candidiasis and aspergillosis are often etiological factors in severe pneumonia [5].

Various neoplasms, especially skin cancers and lymphoproliferative disorders, remain a serious concern for post-transplant patients. By eight years post-transplant, epithelial carcinomas are observed in 25% of patients [9]. The most widely accepted theory for the development of such malignancies involves long-term use of immunosuppressive drugs. CMV and EBV carriage may contribute to the malignant transformation of tissues [2, 4].

All heart transplant recipients seeking outpatient medical care for any reason must undergo a thorough skin examination, including mandatory biopsy of

suspicious lesions, as well as lymphatic system assessment, followed by hematologist consultation if necessary [3].

In addition to new diseases, preexisting conditions may progress after transplantation. Arterial hypertension develops in 75% of patients within the first year post-transplant, rising to 95% over the subsequent five years. Renal insufficiency (RI) following heart transplantation arises primarily due to the chronic use of cyclosporine A. Approximately 2–3% of such patients require dialysis and eventually may need kidney transplantation. Hyperlipidemia is observed in 85% of this patient population. Furthermore, 35% of patients develop diabetes mellitus within 2–5 years post-transplant. This is likely related to the continuous use of immunosuppressants that stimulate gluconeogenesis. Additional side effects of immunosuppressive therapy include osteoporosis, avascular necrosis of the femoral head, musculoskeletal disorders, neurological conditions, epilepsy, and focal neurological seizures [9].

Nevertheless, post-transplant pharmacotherapy is prescribed based on vital indications, and any discontinuation or disruption in treatment can have fatal consequences. No clinical specialist other than the transplant physician is authorized to modify this regimen. Substantial efforts are currently underway to develop optimal immunosuppressive protocols that minimize the occurrence of these adverse drug reactions. Therefore, targeted screening of affected organs and systems is critical in all heart transplant recipients to detect and rule out specific post-transplant complications [8].

5. Conclusions

Thus, heart transplantation has currently become the treatment of choice for most patients with cardiovascular diseases in the stage of decompensation. The number of patients who have undergone such a procedure is increasing every year. Although heart transplantation and the subsequent pharmacological therapy involve a significant number of complications, this procedure greatly improves both the quality of life (based on our observations) and its duration.

To prevent and detect various conditions associated with heart transplantation, it is crucial for medical personnel—especially those in therapeutic specialties—to be well-informed, as patients most often seek help from these professionals. It is also important to note that the issue of organ transplantation touches on many aspects, including ethical ones, and is not only a medical matter but a broader social concern as well.

Conflict of interests: Authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement: None.

Funding: This research has been funded by the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. BR21882206). The funders had no role in study design,

data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Authors' contribution: Conceptualization – G.M., Y.P.; Methodology – G.M., S.N.; Formal Analysis – Sh. A., S.S., G.A.S.; translation – G.M.; Writing (original draft preparation) – G.M.; Writing (review and editing) – G.M., Y.P.

References

1. Фролова, Э. Б., Яушев, М. Ф. (2013). Современное представление о хронической сердечной недостаточности. Вестник современной клинической медицины, 6(2), 87-93. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-predstavlenie-o-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti>
1. Frolova, E. B., Yaushev, M. F. (2013). Sovremennoe predstavlenie o xronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti (Modern concept of chronic heart failure) [in Russian]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny, 6(2), 87-93. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-predstavlenie-o-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti>
2. Toyoda, Y., Guy, T. S., Kashem, A. (2013). Present status and future perspectives of heart transplantation. Circulation Journal, 77(5), 1097-1110. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-13-0296>
3. Shah, M. R., Starling, R. C., Schwartz Longacre, L., Mehra, M. R., Working Group Participants. (2012). Heart transplantation research in the next decade—a goal to achieving evidence-based outcomes: National Heart, Lung, And Blood Institute Working Group. Journal of the American College of Cardiology, 59(14), 1263-1269. <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2011.11.050>
4. Готье, С. В., Хомяков, С. М., Арзуманов, С. В. (2013). Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации. Москва.
4. Got'e, S. V., Xomyakov, S. M., Arzumanov, S. V. (2013). Transplantaciya pecheni (Liver transplantation) [in Russian]. Nacional'ny'e klinicheskie rekomendacii. Moskva.
5. Ensor, C. R., Cahoon Jr, W. D., Hess, M. L., Kasirajan, V., Cooke, R. H. (2009). Induction immunosuppression for orthotopic heart transplantation: a review. Progress in Transplantation, 19(4), 333-342. <https://doi.org/10.1177/152692480901900408>
6. Zigmond, A. S., Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. Acta psychiatrica scandinavica, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
7. Сабиров, Л. Ф., Фролова, Э. Б., Мухаметшина, Г. А., Сафаргалиева, Л. Х., & Мухитова, Э. И. (2012). Дилатационная кардиомиопатия. Вестник современной клинической медицины, 5(3). <https://cyberleninka.ru/article/n/dilatatsionnaya-kardiomiopatiya>
8. Radovancević, B., Frazier, O. H. (1999). Heart transplantation: approaching a new century. Texas Heart Institute Journal, 26(1), 60. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC325599/>
9. Hetzer, R., Walter, E. D. (2013). Trends and outcomes in heart transplantation: the Berlin experience. HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia, 5(2), 76. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3722337/>

10. D Kaufman, B., E Shaddy, R. (2011). Immunologic considerations in heart transplantation for congenital heart disease. Current Cardiology Reviews, 7(2), 67-71. <https://doi.org/10.2174/157340311797484204>

Жүрек трансплантациясынан кейінгі науқастарды бақылау: Астана қаласындағы жүрек орталығының тәжірибесі

[Мырзахметова Г.Ш.](#) ¹, [Новикова С.П.](#) ², [Алтынова Ш.Х.](#) ³, [Шайсұлтанова С.Т.](#) ⁴, [Пя Ю.В.](#) ⁵

¹ Кардиология бөлімінің меңгерушісі, «University Medical Center» корпоративтік қорының Жүрек орталығы, Астана, Қазақстан.

² Кардиохирург, «University Medical Center» корпоративтік қорының Жүрек орталығы, Астана, Қазақстан.

³ Медициналық және реттеуші мәселелер департаментінің директоры, «University Medical Center» корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан.

⁴ Медициналық және реттеуші мәселелер департаментінің бас менеджері, «University Medical Center» корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан.

⁵ «University Medical Center» корпоративтік қорының Басқарма Төрағасы, Астана, Қазақстан.

Түйіндеме

Бұл клиникалық жағдайда бала кезінде митралды қақпақ пролапсы диагнозы қойылған науқас сипатталған. Кейіннен оған жүрек соғу фракциясының 20%-ға дейін төмендеуімен сипатталатын дилатациялық кардиомиопатия диагнозы қойылды. 2014 жылы науқасқа кардиовертер-дефибриллятор имплантацияланды.

Уақыт өте келе, жүрек жеткіліксіздігінің белгілері күшейіп, жүргізілген консервативті терапияның айтарлықтай әсері болмағандықтан, жағдайы нашарлады. Дәрігерлік консилиум шешімімен 2015 жылдың ақпанында науқасқа жүрек трансплантациясына көпір ретінде HeartMate III сол жақ қарыншаны қолдау құрылғысы имплантацияланды. Отадан кейінгі ерте кезең оң жақ қарыншалық жеткіліксіздікпен асқынды.

2017 жылдың шілде айында, механикалық қолдауда 2,5 жыл өткен соң, жасанды қанайналым мен гипотермия жағдайында ортотопиялық бикавальды жүрек трансплантациясы жүргізілді. Отадан кейінгі ерте кезең жедел бүйрек жеткіліксіздігімен күрделеніп, науқас ұзақ уақыт бойы гемодиализ сеанстарын қабылдады, сонымен қатар трансплантаттың жедел гуморальды (және жасушалық) кері қағу эпизоды тіркелді.

Метилпреднизолонмен (3 күн бойы 1 г) пульс-терапия жүргізілгеннен кейін науқастың жағдайы жақсарды. Өмір бойына арналған иммуносупрессивті терапия тағайындалды: такролимус (Програф), метилпреднизолон, микофенол қышқылы (Майфортик), сондай-ақ операциядан кейін алғашқы 6 ай бойы валганцикловирмен (Вальцит) профилактикалық терапия жүргізілді, кейін ацикловирге ауыстырылды. Қосымша қолдаушы терапия ретінде антиагрегантты, гиполипидемиялық және гастропротективті дәрілер тағайындалды.

Қазіргі таңда науқас үнемі ацетилсалицил қышқылын (Тромбо АСС), β-блокатор (бисопролол), сондай-ақ біріктірілген гиполипидемиялық терапияны (Розулип Плюс) қабылдайды.

Түйін сөздер: дилатациялық кардиомиопатия, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, жүрек трансплантациясы, операциядан кейінгі кезең, иммуносупрессивті терапия.

Ведение пациентов после трансплантации сердца: опыт Центра сердца в Астане

[Мырзахметова Г.Ш.](#)¹, [Новикова С.П.](#)², [Алтынова Ш.Х.](#)³, [Шайсултанова С.Т.](#)⁴, [Пя Ю.В.](#)⁵

¹ Заведующая отделением кардиологии, Центр сердца Корпоративного фонда «University Medical Center», Астана, Казахстан.

² Кардиохирург, Центр сердца корпоративного фонда “University Medical Center”, Астана, Казахстан.

³ Директор департамента по медицинским и регуляторным вопросам, Корпоративный фонд
“University Medical Center”, Астана, Казахстан.

⁴ Генеральный менеджер департамента по медицинским и регуляторным вопросам, Корпоративный Фонд
“University Medical Center”, Астана, Казахстан.

⁵ Председатель Правления Корпоративного Фонда “University Medical Center”, Астана, Казахстан.

Резюме

В данном клиническом случае описан пациент, которому в детском возрасте диагностировали пролапс митрального клапана. Впоследствии был установлен диагноз — дилатационная кардиомиопатия с прогрессирующим снижением фракции выброса до 20%. В 2014 году пациенту был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

С течением времени наблюдалось ухудшение состояния в связи с нарастанием симптомов хронической сердечной недостаточности и отсутствием выраженного эффекта от проводимой консервативной терапии. По решению врачебного консилиума в феврале 2015 года была выполнена имплантация устройства поддержки левого желудочка HeartMate III как моста к трансплантации сердца. Ранний послеоперационный период осложнился правожелудочковой недостаточностью.

В июле 2017 года, после 2,5 лет на механической поддержке, была проведена ортотопическая бикавальная трансплантация сердца в условиях искусственного кровообращения и гипотермии. Ранний послеоперационный период был осложнен острой почечной недостаточностью, в связи с чем пациент длительно получал сеансы гемодиализа, а также эпизодом острого гуморального (и клеточного) отторжения трансплантата.

После была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (1 г в течение трех дней), что привело к стабилизации состояния. В дальнейшем назначена пожизненная иммуносупрессивная терапия, включающая такролимус (Програф), метилпреднизолон, микофеноловую кислоту (Майфортик), а также профилактическая терапия валганцикловиром (Вальцит) в течение 6 месяцев после операции с последующим переходом на ацикловир. Дополнительно проводится сопроводительная терапия: антиагрегантная, гиполипидемическая и гастропротективная.

В настоящее время пациент постоянно принимает ацетилсалициловую кислоту (Тромбо АСС), β -блокатор (бисопролол), а также комбинированную гиполипидемическую терапию (Розулип Плюс).

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, трансплантация сердца, послеоперационный период, иммуносупрессивная терапия.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-3-125-amj010>

A clinical case

Atypical Miller Fisher Syndrome as a Mimic of Stroke: A Case Report

[Zauresh Akhmetzhanova](#)¹, [Aziya Tulegenova](#)², [Adil Shaikenov](#)³, [Altynshash Jaxybayeva](#)⁴

Received: 22.05.2025

Accepted: 14.06.2025

Published: 30.06.2025

* Corresponding author:

Zauresh Akhmetzhanova,

E-mail:

zauresh.akhmetzhan@gmail.com

Citation: Astana Medical Journal,
2025, 125 (3), amj010

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

¹ Assistant Professor, Department of Neurology, Astana Medical University;

Researcher, Department of Gastroenterology & Hepatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam,

Kingdom of the Netherlands

² Intern, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

³ Intern, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

⁴ President, Society of Child Neurologists, Neurophysiologists, Psychiatrists
and Psychotherapists, Including Adults, Astana, Kazakhstan

Abstract

Certain neurological conditions may closely resemble acute stroke in their clinical presentation, complicating the diagnostic process and potentially delaying appropriate treatment. This report presents a clinical case that illustrates the diagnostic difficulties encountered at the onset of Miller Fisher syndrome (MFS), a rare variant of Guillain-Barré syndrome (GBS). A 42-year old male patient initially exhibited symptoms commonly associated with ischemic stroke in the posterior circulation, including unilateral ptosis, double vision, dizziness, difficulty swallowing, reduced voice strength, ataxia, and limb weakness. Despite these signs, diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI-MRI) revealed no evidence of acute cerebral ischemia. The development of ophthalmoplegia and absence of reflexes raised suspicion of an alternative neurological disorder. Subsequent serological testing confirmed the presence of anti-GQ1b antibodies, and treatment with intravenous immunoglobulins was initiated, resulting in significant clinical improvement. This case highlights the importance of maintaining a broad differential diagnosis in patients with atypical neurological symptoms and emphasizes the role of comprehensive evaluation in avoiding misdiagnosis. Awareness of such presentations can aid in earlier recognition of Miller Fisher syndrome and improve outcomes for individuals with rare autoimmune neuropathies.

Key words: stroke mimics, Guillain-Barre syndrome, Miller Fisher syndrome, GQ1b antibodies.

1. Introduction

According to scientific data, stroke mimics are identified in up to 30% of patients admitted to stroke units [1]. Common stroke mimics include epilepsy, migraine, oncological conditions, functional disorders, and metabolic disturbances [2]. Between 4% and 20% of patients with stroke mimics receive thrombolytic therapy [3], and delay or error in diagnosis can lead to irreversible complications [1].

One such condition is Guillain-Barre Syndrome, an autoimmune disease in which the body's immune cells attack peripheral nerves. Current data identify eight subtypes of GBS one of them is Miller Fisher Syndrome, accounting for only 1–5% of all GBS cases globally [4]. MFS is more prevalent in Asian countries and is rare among Caucasian populations. Reports from Taiwan and Japan indicate that MFS constitutes up to 20–26% of adult GBS cases. The diagnosis of MFS is based on a clinical triad of ophthalmoplegia, ataxia, and areflexia [5]. A preceding infectious illness, such as an upper respiratory

tract infection or gastroenteritis, is a common triggering factor. The most frequent pathogens include *Campylobacter jejuni* and *Haemophilus influenzae*, although others, such as *Mycoplasma pneumoniae* and *cytomegalovirus*, have also been implicated [6,7]. Unlike the classic ascending paralysis seen in typical forms of GBS, MFS often demonstrates a “top-down” progression of symptoms. Its pathogenesis involves molecular mimicry, leading to demyelination of nerve fibers and stimulation of the immune system to produce antibodies targeting gangliosides, predominantly GQ1b [8,9]. With supportive care and immunotherapy, the prognosis for MFS is generally favorable, though residual symptoms may persist in some cases [5,8].

This report describes the clinical course of a patient with MFS symptoms mimicking posterior circulation stroke. This case aimed to assess stroke mimics in a patient presenting with clinical features suggestive of stroke.

2. Case presentation

A 42-year-old man presented to the emergency department with a sudden onset of left eyelid drooping over 4 hours. He was examined by a physician, and a neurological examination showed only left-sided ptosis and low blood potassium levels and the patient explained that due to type 2 diabetes, he had been on a very strict diet for over two weeks. In the emergency department, he was given an intravenous potassium solution, his condition improved 100%, and the patient insisted on going home on his own. A day later, in the evening, the patient felt dizziness and weakness; he decided to rest and went to bed. During the night, he woke up with the following symptoms: breathing difficulties, nasal voice, unsteadiness in walking, he could not drink water, all the water poured out through his nose and mouth, and his wife called an ambulance.

In the emergency room of the stroke center of the city hospital, a neurological examination showed: dizziness, left-sided ptosis, ophthalmoplegia, diplopia on both sides, hyperesthesia of 1st and 2nd branches of the

trigeminal nerve on both sides, dysphonia, dysphagia, general weakness, sensory ataxia, slightly decreased muscle tone and tendon reflexes in arms and legs bilaterally, meningeal symptoms and Babinski's symptom negative on both sides. His observation parameters on admission were stable with a heart rate of 90 beats per minute, blood pressure of 130/70 mmHg, respiratory rate of 18 breaths per minute, and temperature of 36.8 degrees Celsius.

History of life and illness: The patient reported that he had been suffering from type 2 diabetes mellitus for more than 5 years; very rarely, an increase in blood pressure to 150/90 mm Hg was observed against a background of stress. A month ago, he suffered from a cold with a temperature of up to 38.4°C for 3 days, took paracetamol, and within a week returned to work and daily routine. Works as a driver and has a family of two children.

A computed tomography (CT) scan of the brain was performed in the emergency room and showed signs

of chronic cerebral ischemia. A brain magnetic resonance imaging (MRI) could not be performed due to the patient's claustrophobia, but after persuasion, only a DWI MRI was performed, which showed no changes. Myasthenia gravis was also suspected and the patient was tested with neostigmine methylsulfate 1.0 ml subcutaneously with negative results. Changes in blood tests shows: increasing of white blood cell count ($14.51 \times 10^9/l$) and glucose level (13.24 mmol/L). Blood analyses of thyroid functions and antibodies specific to HIV were normal. Lumbar puncture was not performed due to patient's phobia. The patient was admitted to the intensive care unit where treatment was initiated according to the ischemic stroke protocol.

Additional studies were conducted in the following days: neuromyography and CT scan of the chest organs - without pathologies; antibodies to acetylcholine receptor (0.141nmol/l) - negative. After some time, when the symptoms of claustrophobia were relieved by an antidepressant (amitriptyline), an MRI of the brain and cervical spine with contrast was performed, where signs of microangiopathy on the Fazekas scale 1 and a right-sided paramedian-median herniated intervertebral disc C5-C6 (3.4 mm) were found. No more pronounced lesions of the brain and spinal cord were

detected. Then a blood test for diagnosis of inflammatory polyneuritis was performed (antibodies to gangliosides GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b), and result was positive for GQ1b+ and GT1a+ antibodies. In the neurological status, ophthalmoplegia, diplopia, dysphonia, areflexia and sensory ataxia remained, and deep sensory disturbances appeared in the form of a decrease in vibration sensitivity in the arms and legs. Superficial sensitivity is completely preserved. After that, the treatment protocol was changed to the MFS. Ophthalmoplegia, diplopia, and dysphagia persisted in the neurological status, areflexia and sensory ataxia increased, and deep sensory disturbances appeared in the form of decreased vibration sensitivity in the arms and legs.

Plasmapheresis procedures were performed in the hospital (3 times), and then patient was discharged. After 2,5 months, his condition improved; only partial internal ophthalmoplegia and diplopia in the left eye remained from the neurological deficit; all other symptoms were completely restored, however patient cannot return to work as a driver. We continue to monitor patient and hope see full recovery of all symptoms of the disease.

3. Discussion

Posterior circulation strokes, accounting for approximately 20–30% of all strokes, are more prone to misdiagnosis compared to anterior and middle circulation strokes [3]. This is largely because the posterior cerebral artery supplies critical regions such as the brainstem and occipital cortex, and its dysfunction frequently results in symptoms such as vertigo, diplopia, dysarthria, dysphagia, balance disturbances, ataxia, and visual field deficits. Similar clinical presentations can also occur with non-vascular conditions, including brain tumors, toxic or metabolic disorders, psychiatric conditions, migraines, seizures, and demyelinating diseases [10].

According to scientific data, dysphagia occurs in up to 80% of stroke cases [12]. In contrast, dysphagia and

One such condition is MFS. Diagnostic confirmation of MFS typically relies on its characteristic triad: ataxia, ophthalmoplegia, and areflexia. However, the acute onset of symptoms, atypical presentations such as dysphagia and dysphonia, along with computed tomography findings and the aforementioned triad, initially led to a misdiagnosis of stroke [5,11]. Following thorough clinical evaluation and essential tests, stroke was excluded as the diagnosis. A review of the literature revealed no previously reported cases of MFS mimicking a posterior circulation stroke in Kazakhstan.

The patient presented with dysphagia; a symptom predominantly associated with stroke. dysphonia are observed in only about 2% of MFS patients. Studies suggest that the underlying mechanism

in such cases involves autoimmune neuropathy, specifically anti-GQ1b IgG antibodies targeting cranial nerves IX and X, leading to these rare symptoms [13].

The patient's areflexia was associated with concurrent type 2 diabetes mellitus. Elevated glucose levels of up to 13.2% indicated uncontrolled diabetes, underscoring the role of chronic hyperglycemia in weakening the peripheral nervous system and increasing susceptibility to autoimmune damage [14]. Additional symptoms of MFS, such as ataxia and ophthalmoplegia, can also mimic stroke. However, the absence of lateralization in MFS distinguishes it from posterior circulation stroke [15]. In this case, the patient initially presented with unilateral ptosis, which progressed to bilateral paralysis, a hallmark of MFS that often manifests as symmetric bilateral ophthalmoplegia [7].

The onset of the disease followed an upper respiratory tract infection one month earlier, supporting the infectious etiology commonly associated with MFS. Literature reviews indicate that over 90% of GBS patients report preceding upper respiratory or gastrointestinal symptoms. *Campylobacter jejuni*, the leading cause of acute bacterial gastroenteritis, is implicated in about 30% of cases [8].

4. Conclusions

Given the diverse presentation of stroke symptoms, it is crucial to emphasize the importance of differential diagnosis in patients presenting with stroke-like features. Awareness of rare stroke mimicking syndromes significantly reduces the risk of misdiagnosis and helps prevent irreversible complications. MFS should be strongly considered when ataxia, areflexia, and ophthalmoplegia are present. However, clinical cases exist where the disease initially manifests with unilateral ptosis, dysphonia, dysphagia, and profound sensory

The patient underwent DWI MRI, which revealed no abnormalities. This aligns with findings that neuroimaging typically does not show changes in the brain in MFS. However, in the diagnosis of acute ischemic stroke, MRI has a much higher sensitivity, ranging from 80–95% [5].

The diagnosis of MFS was ultimately confirmed through serological testing, which identified positive GQ1b+ and GT1a+ antibodies. Research highlights that GQ1b antibodies are highly specific for MFS and are detected in 90% of cases. These autoantibodies target epitopes abundantly expressed on cranial nerves III, IV, and VI, causing the characteristic ophthalmoplegia of MFS [6]. In Kazakhstan, this test is available only as a paid service, which limits its accessibility and likely leaves many patients undiagnosed due to financial constraints.

The recommended treatments for MFS include intravenous immunoglobulin and plasmapheresis. In most cases, the prognosis is favorable, though residual symptoms may persist. According to studies, complete resolution of symptoms is typically observed within six months to one year, with 96% of patients achieving full recovery [5,8].

deficits. Accurate confirmation of MFS requires blood testing for GQ1b autoantibodies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Author contributions: Conceptualization - Z.A. and A.J.; methodology - Z.A., A.T. and A.J.; validation - Z.A. and A.T.; formal analysis - Z.A., A.T, A.Sh. and A.J.; writing (original and draft preparation) - Z.A., A.T., and A.Sh.; writing (review and editing) - Z.A., A.T., A.Sh. and A.J.

References

1. Ananthhanam, S., Hassan, A. (2017). Mimics and chameleons in stroke. *Clinical Medicine*, 17(2), 156-160. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-2-156>
2. H. Buck, B., Akhtar, N., Alrohimi, A., Khan, K., Shuaib, A. (2021). Stroke mimics: incidence, aetiology, clinical features and treatment. *Annals of Medicine*, 53(1), 420-436. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1890205>

3. Helboe, K. S., Eddelien, H. S., Kruise, C. (2023). Visual symptoms in acute stroke—a systematic review of observational studies. *Clinical neurology and neurosurgery*, 229, 107749. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2023.107749>
4. Chiu, A. T. G., Chan, R. W. K., Yau, M. L. Y., Yuen, A. C. L., Lam, A. K. F., Lau, S. W. Y., Chan, S. H. S. (2022). Guillain-Barré syndrome in children—High occurrence of Miller Fisher syndrome in East Asian region. *Brain and Development*, 44(10), 715-724. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2022.07.003>
5. de Castillo, L. L. C., Diestro, J. D. B., Ignacio, K. H. D., Pasco, P. M. D. (2019). A rare mimic of acute stroke: rapidly progressing Miller-Fisher syndrome to acute motor and sensory axonal neuropathy variant of Guillain-Barre syndrome. *BMJ Case Reports CP*, 12(3), e228220. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228220>
6. Yepishin, I. V., Allison, R. Z., Kaminskas, D. A., Zagorski, N. M., Liow, K. K. (2016). Miller Fisher syndrome: a case report highlighting heterogeneity of clinical features and focused differential diagnosis. *Hawai'i Journal of Medicine & Public Health*, 75(7), 196. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4950094/>
7. Ooi, S. T., Ahmad, A., Yaakub, A. (2022). Recurrent Miller Fisher Syndrome. *Cureus*, 14(6). <https://doi.org/10.7759/cureus.26192>
8. Bahrin, M. H. K., Abidi, S. M. A., Ling, K., Mukherjee, B. (2020). Not All Facial Droops Are Stroke: Miller Fisher Syndrome Presenting as a Stroke Mimic. *Cureus*, 12(7). <https://doi.org/10.7759/cureus.9383>
9. Ramakrishna, K. N., Tambe, V., Kattamanchi, A., Dhamoon, A. S. (2020). Miller Fisher syndrome with bilateral vocal cord paralysis: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 14, 1-5. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-2357-4>
10. Merwick, Á., Werring, D. (2014). Posterior circulation ischaemic stroke. *Bmj*, 348. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3175>
11. Ray, S., Chakravarty, K., Kathuria, H., Lal, V. (2019). Errors in the diagnosis of stroke—tales of common stroke mimics and strokes in hiding. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 22(4), 477-481. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_80_19
12. Jones, C. A., Colletti, C. M., Ding, M. C. (2020). Post-stroke dysphagia: recent insights and unanswered questions. *Current neurology and neuroscience reports*, 20, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01081-z>
13. Patel, K., Nussbaum, E., Sico, J., Merchant, N. (2020). Atypical case of Miller-Fisher syndrome presenting with severe dysphagia and weight loss. *BMJ Case Reports CP*, 13(5), e234316. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-234316>
14. Mehdizadeh, C., Mourkus, A., Bannoud, M., Smith, M., Ansari, S. A. (2023). Guillain-Barré Syndrome Presenting as Symmetrical Proximal Muscle Weakness: An Atypical Presentation. *Cureus*, 15(12), e50259. <https://doi.org/10.7759/cureus.50259>
15. Sun, J., Gao, Y., Chi, L., Cao, Q., Ning, Z., Nan, G. (2021). Case Report: Early-Onset Guillain-Barre Syndrome Mimicking Stroke. *Frontiers in Neurology*, 12, 525699. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.525699>

Инсультті еліктейтін атипиялық Миллер Фишер синдромы: Клиникалық жағдай

[Ахметжанова З.Б.](#)¹, [Тулегенова А.Б.](#)², [Шайкенов А.Ш.](#)³, [Джаксыбаева А.Х.](#)⁴

¹ Неврология кафедрасының ассистенті, Астана медицина университеті; Ғылыми қызметкер, Гастроэнтерология және гепатология бөлімі, Эразмус медициналық орталығы, Роттердам, Нидерланды Корольдігі

² Интерн, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

³ Интерн, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

⁴ Президент, Балалар невропатологтары, нейрофизиологтар, психиатрлар және психотерапевтер, соның ішінде ересектер қоғамы, Астана, Қазақстан

Түйіндеме

Инсультті имитациялайтын неврологиялық бұзылыстар ұқсас клиникалық симптомдармен сипатталады және уақытылы диагноз қоюды қиындатып, жағымсыз клиникалық нәтиженің даму қаупін арттырады.

Ұсынылып отырған клиникалық жағдай - Гийен–Барре синдромының сирек кездесетін түрі болып табылатын Миллер–Фишер синдромының дебютінде дифференциалды диагноз қоюдағы қиындықтарды айқындайды. Біз 42 жастағы ер адамды бақылау нәтижесінде, аурудың басталуы артқы қанайналым бассейнінің ишемиялық инсультына тән келесі симптомдармен байқалатындығын анықтадық: біржақты птоз, диплопия, бас айналу, дисфагия, гипофония, атаксия және аяқ-қол әлсіздігі. Жүргізілген кешенді тексеру диффузиямен өлшенген бейнелері бар магниттік-резонанстық томографияны қамтыды, нәтижесінде жедел ишемия белгілері анықталмады. Офтальмоплегия мен арефлексия секілді қосымша симптомдардың пайда болуы өзге этиологиялы патологияға күдік тудырды. GQ1b антигеніне қарсы антиденелердің бар екенін серологиялық зерттеу растады, нәтижесінде көктамыр ішілік иммуноглобулиндермен ем басталып, оң терапиялық әсер байқалды. Бұл клиникалық жағдай атипиялық неврологиялық көріністер нәтижесінде клиникалық сергектіктің және кеңейтілген диагностикалық ізденістің маңыздылығын көрсетеді. Ұқсас бақылауларды талдау Миллер–Фишер синдромының жедел ми қанайналымының бұзылысы ретінде қате қабылдануы мүмкін екенін байқатады. Мұндай жағдайларды сипаттау диагностикалық қателіктердің жиілігін төмендетуге және сирек кездесетін аутоиммундық нейропатиялары бар науқастарға көрсетілетін медициналық көмектің сапасын арттыруға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: инсульт мимиктері, Гийен-Барре синдромы, Миллер Фишер синдромы, Gq1b антиденелер.

Атипичный синдром Миллера Фишера, имитирующий инсульт: Клинический случай

[Ахметжанова З.Б.](#)¹, [Түлегенова А.Б.](#)², [Шайкенов А.Ш.](#)³, [Джаксыбаева А.Х.](#)⁴

¹ Ассистент кафедры неврологии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан;

Исследователь отделения гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр Эразма, Роттердам,

Королевство Нидерландов

² Интерн, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

³ Интерн, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

⁴ Президент, Общество детских неврологов, нейрофизиологов, психиатров и психотерапевтов,

в том числе взрослых, Астана, Казахстан

Резюме

Неврологические расстройства, имитирующие инсульт, могут проявляться сходной клинической симптоматикой, затрудняя своевременную диагностику и увеличивая риск неблагоприятного исхода.

Представленный клинический случай подчеркивает сложности дифференциальной диагностики при дебюте синдрома Миллера–Фишера - редкой формы синдрома Гийена–Барре. Мы наблюдали 42-летнего мужчину, у которого заболевание началось с симптомов, типичных для ишемического инсульта в бассейне задней циркуляции: односторонний птоз, диплопия, головокружение, дисфагия, гипофония, атаксия и слабость в конечностях. Комплексное обследование включало магнитно-резонансную томографию с диффузионно-взвешенным изображением, которая не выявила признаков острой ишемии. С появлением таких симптомов как офтальмоплегия и арефлексия была заподозрена альтернативная патология. Серологическое

исследование подтвердило наличие антител к GQ1b, после чего было начато лечение внутривенными иммуноглобулинами, приведшее к положительной терапевтической динамике. Данный случай подчёркивает необходимость клинической настороженности и расширенного диагностического поиска при атипичной неврологической симптоматике. Анализ аналогичных наблюдений демонстрирует, что синдром Миллера–Фишера может маскироваться под острое нарушение мозгового кровообращения. Описание подобных случаев способствует снижению частоты диагностических ошибок и повышению качества оказания медицинской помощи пациентам с редкими аутоиммунными нейропатиями.

Ключевые слова: мимики инсульта, синдром Гийена-Барре, синдром Миллера Фишера, GQ1b антитела.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-3-125-amj011>

A clinical case

Anesthetic management for extended pleurectomy with intrapleural hyperthermic chemoperfusion (HITOC) for pleural mesothelioma: The first experience

[Kenzhegul Khasenova](#)¹, [Khalka Baubekova](#)², [Yerlan Umbetzhonov](#)³, [Dinara Zharlyganova](#)⁴, [Almira Manatova](#)⁵, [Zhanna Kuvandykova](#)⁶, [Anastasiya Gerassimova](#)⁷, [Baurzhan Anapiya](#)⁸, [Murat Zhumabayev](#)⁹

Received: 07.04.2025

Accepted: 14.05.2025

Published: 30.06.2025

* Corresponding author:

Zauresh Akhmetzhanova,

E-mail:

zauresh.akhmetzhan@gmail.com

Citation: Astana Medical Journal, 2025, 125 (3), amj011

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



¹ Anesthesiologist-resuscitator, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan

² Anesthesiologist-resuscitator, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan.

³ Anesthesiologist-resuscitator, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan.

⁴ Head of the Scientific Department, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan.

⁵ Scientific Secretary, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan.

⁶ Leading specialist of the scientific management department, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan.

⁷ Anesthesiologist-resuscitator, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan.

⁸ Reconstructive plastic surgeon, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan.

⁹ Anesthesiologist-resuscitator, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan.

Abstract

Hyperthermic intrapleural chemoperfusion (HITOC) is a type of adjuvant treatment performed immediately after surgery in the operating room. HITOC is a challenging procedure not only for the surgical team but also for the anesthesiologists.

This publication is devoted to the first anesthesiological manual in Kazakhstan for HITOC. During the entire operation, such changes as acute changes in body temperature associated with increased intrathoracic pressure during the administration of chemotherapeutic fluid (from 3 to 5 liters of solution at 42 C) were expected, and they could contribute to severe hemodynamic disturbances, with an increase in cardiac output, a decrease in systemic vascular resistance and an increase in cardiac index and end-tidal carbon dioxide concentration (EtCO₂). It is also important to consider the nephrotoxicity of the chemotherapeutic agents used and the need to prevent kidney

damage. Increased body temperature also led to metabolic acidosis and an increase in serum lactate levels. For pain management, intraoperative epidural analgesia was performed using local anesthetics to reduce intraoperative systemic opioid requirements and reduce the need for prolonged mechanical ventilation. Severe complications associated with HITOC are rare, and renal complications can be reduced by fluid balancing and cytoprotection. Cytoreductive surgery combined with HITOC can be performed with acceptable morbidity and mortality rates in selected patients. Patients should be evaluated by a multidisciplinary team to determine their eligibility for this therapeutic alternative. A team of trained anesthesiologists and intensivists who are leaders in the preoperative, operative, and postoperative care of HITOC candidates is critical to the success of the procedure. Early clinical results may support the use of this surgical option to provide better local tumor control in a multimodal treatment setting.

Keywords: pleural mesothelioma, pleurectomy, epidural block, hyperthermic intrapleural chemotherapy, anesthesiological assistance.

1. Introduction

The effect of hyperthermia on human neoplastic cells in neoplasms was established in the 1970s. Subsequently, hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC), also called HIOC or HITOC, was developed. HITOC is a type of adjuvant treatment performed immediately after the surgical stage in the operating

room [1,2]. HITOC is an analogue of HIPEC. It is used in the treatment of malignant mesothelioma, a primary malignant neoplasm of the pleura. And recently, this method has been evaluated in the treatment of secondary malignant neoplasms of the pleura (e.g., thymus tumors, secondary pleural carcinoma) [3,4].

Table 1 - Countries and the number of clinics performing HITOC worldwide

Region / Country	Number of clinics / centres	Comments and examples
Germany	~17 centres (university hospitals)	Since 2008, 343 HITHOC procedures have been carried out in 17 thoracic-surgery departments; centres include Regensburg, Munich, Heidelberg, Freiburg and Cologne (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov , en.wikipedia.org)
Czech Republic	~2 clinics	Offered in leading university hospitals; Doctor.Global lists two centres
Belarus	1 clinic	N.N. Alexandrov National Cancer Centre in Liasny — one of nine HITHOC-performing clinics worldwide
France	1 clinic	Included among the nine global centres providing HITHOC services
Netherlands	1 clinic	Doctor.Global reports one centre.
Japan	>1 investigation (Nara)	“Nagada Medical University” has published a small series involving 19 patients
the USA	≥5 specialized centres	Baylor St. Luke’s (Houston), AdventHealth (Orlando), Brigham & Women’s (Boston), UPMC (Pittsburgh), Moffitt (Tampa)

HITOC is a complex procedure not only for the surgical team but also for anesthesiologists. Numerous changes in hemodynamics (hypotension, tachycardia, cardiac arrhythmias), respiratory parameters, temperature, metabolic, and coagulation parameters are possible during the perioperative period [5]. Adverse events in the perioperative period are a result of hypothermia and fluid redistribution during cytoreductive surgery, while in the second phase – during perfusion – they are a result of a rapid increase in intrathoracic pressure, regional and systemic hyperthermia, and the toxicity of cytostatics [6,7].

Consequently, the main goals of anesthesia are to monitor and maintain the patient's hemodynamic stability with targeted fluid control in accordance with the enhanced recovery after surgery (ERAS or Fast track) protocol, as well as to prevent acidosis by maintaining normothermia and normal gas exchange [8,9,10].

Since HITOC has only recently come into use, there are few described studies, clinical cases, and

publications worldwide focusing on the anesthesia, intensive care, and postoperative period aspects of this method. This circumstance creates difficulties in finding information regarding not only the procedure itself but also perioperative measures such as anesthetic management and the early postoperative period. There is no precise methodology, protocol, or guideline that would help anesthesiologists and intensivists be prepared for all complications and outcomes of the operation.

The purpose of this publication was to demonstrate our own experience in providing anesthetic management during HITOC in patients with malignant pleural mesothelioma.

This publication describes a clinical case of anesthetic management during HITOC for a patient with pleural mesothelioma. The patient underwent 4 courses of chemoradiotherapy, followed by surgical intervention – extended pleurectomy + HITOC.

2. Case presentation

A 35-year-old male patient was diagnosed with pleural mesothelioma. Relevant comorbidities included Stage 1 hypertension with a risk of 3 and Grade 2-3 exogenous-constitutional obesity (Body Mass Index [BMI] of 42.9 kg/m²). His estimated glomerular filtration rate (eGFR), calculated using the CKD-EPI formula, was 89 mL/min/1.73m². His medical history indicated a nasal septum deviation surgery in 2021. On December 21, 2022, the patient underwent right thoracoscopy with pleural mass biopsy, which confirmed the diagnosis of Stage II (T2N0M0) pleural mesothelioma. Prior to the current surgical intervention, he had completed six courses of chemotherapy. The planned surgical procedure comprised an extended pleurectomy (EP) with HITOC, performed under general anesthesia in conjunction with epidural analgesia.

Following a thorough preoperative anesthetic consultation and the acquisition of written informed consent, the patient was approved for surgery. Given that

this specific surgical procedure had not been previously performed in the Republic of Kazakhstan, a specialized approach was adopted. This involved extensive discussion of the patient's medical history and the collaborative development of a comprehensive management strategy by the anesthesia team. A detailed, staged anesthetic plan was formulated for this patient, and potential intraoperative and postoperative complications were anticipated.

Preoperative assessment included evaluation of the patient's cardiopulmonary reserve through comprehensive clinical examination, echocardiography, and a six-minute walk test. Additionally, the dynamic and functional reserve of the respiratory system was assessed via spirometry and arterial blood gas analysis.

Upon arrival in the operating room, the patient was conscious, oriented, and hemodynamically stable. Continuous monitoring included electrocardiography (ECG), non-invasive blood pressure (NIBP), and pulse

oximetry. Premedication consisted of diazepam 10 mg intramuscularly and dexamethasone 8 mg (for airway edema prophylaxis), administered 30 minutes prior to surgical incision. Venous access was secured with two 18 G catheters in the upper extremities. An epidural catheter was inserted at the Th7-Th8 thoracic vertebral level to facilitate both intraoperative and postoperative analgesia. Combined general anesthesia was induced with fentanyl 100 mcg, propofol 200 mg, ketamine 100 mg, and rocuronium 50 mg. Endotracheal intubation was successfully performed without complications using a left-sided 41 Fr double-lumen tube. The Volume Control mode was selected with a tidal volume of 4-6 mL/kg, FiO₂ of 50%, respiratory rate of 14 breaths/min, inspiratory-to-expiratory (I:E) ratio of 1:2, and a positive end-expiratory pressure (PEEP) of 5 cm H₂O. Monitoring was further augmented with a temperature probe and central venous access. Anesthesia was maintained with sevoflurane (MAC 1) and a continuous epidural infusion of ropivacaine titrated via a perfusor at a rate of 2-3

mL/hour. The patient was positioned in a lateral decubitus position on a warming/cooling blanket.

This required adjustments to the mechanical ventilation parameters, including a tidal volume of 2-3 mL/kg, an FiO₂ of 60%, a respiratory rate of 20 breaths/min, (I:E) ratio of 1:1.5, and a PEEP of 8 cm H₂O.

The primary surgical phase, an extended pleurectomy, was protracted and presented significant surgical challenges, including considerable blood loss. Volume resuscitation was managed using crystalloids and colloids in accordance with the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol, addressing an estimated blood loss of 1300 mL.

Throughout the intraoperative period, serial acid-base status (ABS) analyses (Figure 1) were performed to guide the correction of acute anemia, metabolic disturbances, and electrolyte imbalances. To maintain appropriate glycemic control, blood glucose levels were monitored at regular intervals. All warming devices were activated approximately 45 minutes prior to the initiation of HITOC.

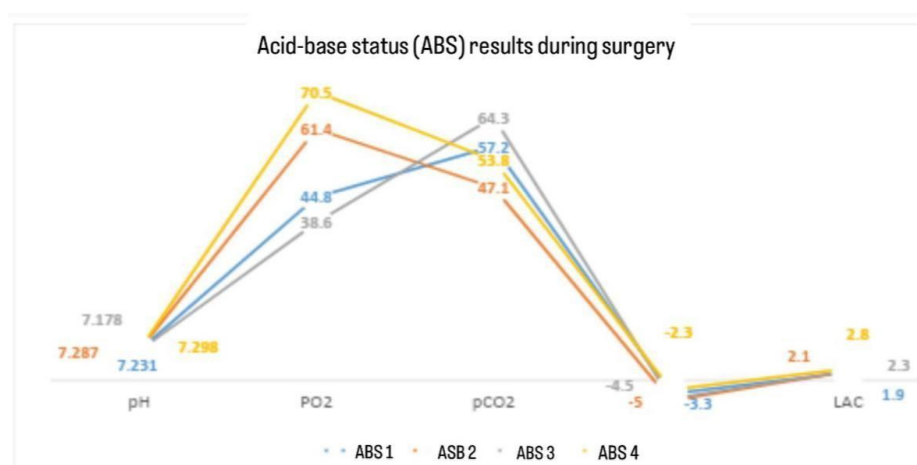


Figure 1 - illustrates the acid-base status (ABS) data for the patient during the HITOC. The time points for the ABS analyses are: ABS 1 at the start of surgery, ABS 2 during the cytoreduction phase, ABS 3 during the HITOC phase, and ABS 4 upon transfer to the Anesthesia and Resuscitation Intensive Care Unit (ARICU)

Throughout the intraoperative period, the patient maintained a subcompensated mixed acidosis with pH values ranging from 7.2-7.3, PCO₂ between 47-57 mmHg, base excess (BE) from 3.2-5.4 mmol/L, and HCO₃⁻ between 18-23 mmol/L. Elevated metabolite levels were also observed, including hyperglycemia up to 8 mmol/L and lactatemia up to 3 mmol/L.

Intrapleural chemoperfusion was initiated with a Cisplatin solution at 75 mg/m² (total 206.25 mg), diluted in 6.5 liters of 0.9% sodium chloride solution, heated to 42°C. The total duration of the HITOC phase was 40 minutes.

Optimal body temperature was maintained by infusing balanced cold solutions (solution temperature

24-26°C), applying a cooling mattress, and using head cooling. Temperature monitoring was performed at two sites: an esophageal temperature probe and a skin temperature probe positioned over the right scapula. The

patient's core body temperature, as measured by the esophageal probe, ranged from 37°C to 38.2°C (Figure 2).

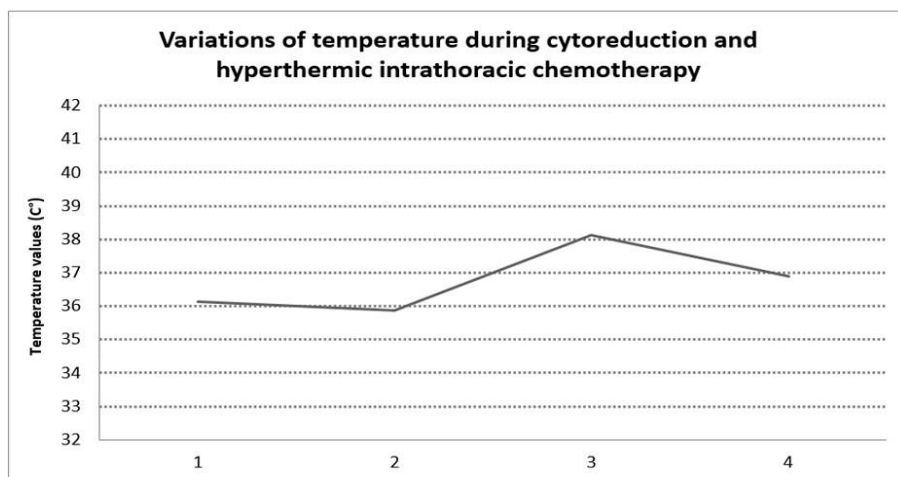


Figure 2 illustrates the fluctuations in body temperature observed during both the cytoresduction phase and the HITOC) phase. Interval 1-2 represents the cytoresduction phase. Interval 2-3 indicates the period of cytostatic perfusion. Interval 3-4 marks the conclusion of HITOC

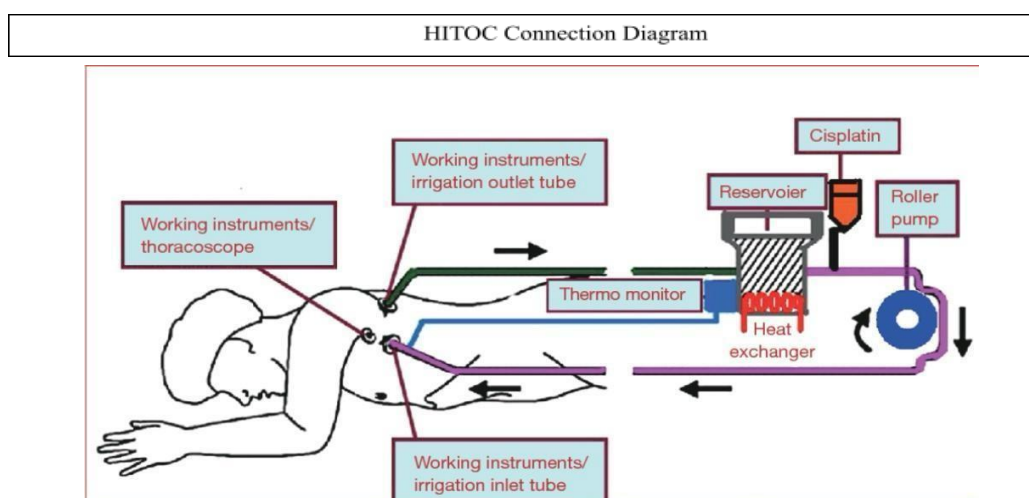


Figure 3 illustrates the HITOC circuit connection for the patient

The patient was subsequently connected to the HITOC device (Figure 3). Approximately 15 minutes into the HITOC procedure, a notable decrease in oxygen saturation (SpO₂) was observed, dropping to 88-90% on the monitor. Concurrently, arterial blood pressure (BP) decreased to 70/48 mmHg. A norepinephrine infusion was initiated at a maintenance dose, and ventilatory parameters were adjusted. The mechanical ventilation mode was switched to Pressure Control, with an FiO₂ of

60%, a P_{peak} of 35 cm H₂O, an P_{insp} of 18 cm H₂O, a respiratory rate with an I:E ratio of 1:2, and PEEP set to 0 cmH₂O. Despite these interventions, the patient's blood pressure remained low (90/60 mmHg), and SpO₂ stayed at 88% until the conclusion of the HITOC session (Figure 4). Following the completion of the HITOC session, the patient's SpO₂ improved, ranging from 92-96%, and hemodynamic stability was maintained with norepinephrine until the end of the operation.

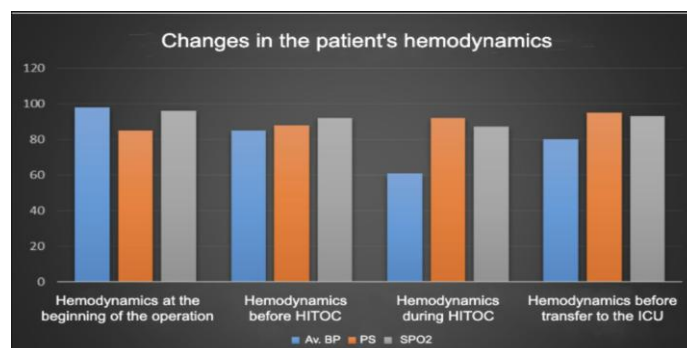


Figure 4 illustrates the hemodynamic fluctuations observed during the procedure

Following the completion of HITOC, a thorough revision of the surgical wound and hemostasis were performed. Subsequently, in consultation with the surgical team, two-lung ventilation (TLV) was re-established with adjusted mechanical ventilation parameters: FiO₂ of 60%, inspiratory pressure (P_{ins}) of 20, respiratory rate of 18 breaths/min, I:E ratio of 1:1.5, and PEEP of 8 cmH₂O.

At the conclusion of the operation, the patient's vital signs were as follows: arterial blood pressure (BP) of 101/65 mmHg with continuous vasopressor support from norepinephrine at 0.002 mcg/kg/min, a body temperature of 36.8°C, a pulse rate (PR) of 101 beats/min, and an SpO₂ of 91%. The total volume of intravenous infusion administered was 6690 mL.

The overall duration of anesthesia was 7 hours and 18 minutes. The total rocuronium consumption throughout the anesthetic period was 200 mg. Urine output was 1250 mL and concentrated. The patient was re-intubated with an 8.0 endotracheal tube on the operating table without complications. Subsequently, the patient was transferred to the intensive care unit.

In the postoperative period, persistent hypotension necessitated vasopressor support for two days. Transfusion of red blood cell suspension was administered due to hemoglobin levels of 70 g/L. Norepinephrine was discontinued on the third postoperative day following stabilization of the patient's hemodynamics. A single episode of elevated body temperature, reaching 38°C, was noted 24 hours post-surgery. Lung function, as assessed by spirometry and arterial blood gas analysis (ABS), remained within normal limits. The patient remained in the intensive care unit for 3 days before being transferred to a general ward.

Beginning on postoperative day 5, the patient experienced recurrent evening fevers. Consequently, antimicrobial therapy was adjusted in collaboration with a clinical pharmacologist, based on wound culture results and blood sterility analyses. Follow-up computed tomography (CT) scans of the chest did not reveal evidence of pneumonia; however, infiltrative changes were observed in the soft tissues surrounding the post-thoracotomy wound.

Additionally, a period of drug-induced acute kidney injury (AKI) was noted, characterized by a decrease in eGFR (EPI formula) to 68 mL/min/1.73m². Renal function recovered within 5-7 days following targeted treatment. In the ward, the patient received comprehensive therapy, including antibacterial, antifungal, anticoagulant, hepatoprotective, gastroprotective, intravenous fluid, and analgesic regimens.

3. Discussion

Extended pleurectomy combined with intrathoracic hyperthermic chemoperfusion is a highly infrequent procedure globally. Our experience represents the first reported case in Kazakhstan. Anticipated physiological alterations included acute body temperature changes, which can be attributed to increased intrathoracic pressure following the instillation of the chemotherapeutic solution (typically 3 to 5 L at 42°C). These changes can contribute to severe hemodynamic disturbances, manifesting as increased cardiac output, reduced systemic vascular resistance, elevated cardiac index, and an increase in EtCO₂ [1,4,8].

HITHOC, when integrated with cytoreductive surgery for patients with malignant pleural neoplasms, including mesothelioma and recurrent thymoma, is a method with confirmed clinical efficacy in enhancing both recurrence-free and overall survival [2,6,11,14]. However, the execution of this procedure is associated with a spectrum of pronounced physiological and metabolic changes that demand meticulous attention from the anesthesiology service.

A critical determinant of the perioperative course and outcome is the systemic absorption of cytostatics, particularly cisplatin, when administered under hyperthermic conditions. Several studies have demonstrated that despite regional drug administration, a significant quantity of the active substance is absorbed into the systemic circulation, potentially reaching nephrotoxic concentrations [1,3,13]. This necessitates mandatory patient hydration, implementation of forced diuresis, and hourly urine output monitoring to prevent acute kidney injury.

The hyperthermic solution (typically 42°C) exerts a complex influence on patient physiology, encompassing vasodilation, increased cardiac output, elevated oxygen consumption, and augmented carbon dioxide production. Consequently, temperature management mandates stringent control of core body temperature (via esophageal, urinary, or other invasive monitoring) and the application of active external cooling methods. In instances where hyperthermia exceeds 39–

39.5°C, a reduction in solution temperature and metabolic correction may be required [7,8,15].

Fluid losses during the procedure can be substantial, resulting from both exudation through the pleural surface and evacuation of the perfusate. This underscores the necessity for goal-directed fluid therapy (GDFT), guided by comprehensive hemodynamic monitoring. The utilization of advanced monitoring modalities (e.g., PiCCO, FloTrac) and titrated vasopressor support enables optimization of perfusion pressure, reduction of infusion volumes, and mitigation of hypervolemia risk. The judicious use of albumin-containing solutions may be warranted in cases of reduced oncotic pressure, particularly in patients presenting with preoperative hypoalbuminemia.

Anesthetic management during HITHOC mandates an individualized approach, considering the high metabolic load, potential drug toxicity, and the extent of surgical intervention. Studies by Ried et al. (2021) and specialized anesthesiology reviews [8] emphasize the advisability of employing total intravenous anesthesia (TIVA) to enhance temperature and metabolic control, while avoiding adverse effects of inhaled anesthetics under hyperthermic conditions. Protective ventilation (tidal volume ≤6 mL/kg ideal body weight, PEEP ≥5 cm H₂O), blood gas and lactate monitoring, and early extubation in the context of stable gas exchange are indispensable components of the protocol.

Coagulopathies, frequently encountered in the late intraoperative or early postoperative period, necessitate real-time hemostasis assessment methods, specifically thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM). This allows for targeted correction of hemostatic disturbances and minimizes the volume of transfusion therapy.

In conclusion, the successful execution of HITHOC requires interdisciplinary collaboration and strict adherence to standards of perioperative monitoring and support. Standardization of anesthetic approaches, encompassing algorithms for fluid, vasoactive, and

temperature management, is paramount to reducing the incidence of complications and enhancing procedure safety.

4. Conclusions

It is crucial to consider the nephrotoxicity of the chemotherapeutic agents utilized and the imperative to prevent renal injury. Elevated body temperature also contributed to metabolic acidosis and increased serum lactate levels.

For pain management, intraoperative epidural analgesia with local anesthetics was employed to reduce systemic opioid requirements and diminish the need for prolonged mechanical ventilation. Severe complications associated with HITOC are rare, and renal complications can be mitigated through meticulous fluid balance and cytoprotection.

Cytoreductive surgery combined with HITOC can be performed with acceptable morbidity and mortality rates in selected patients. Patients must be evaluated by a multidisciplinary team to determine their eligibility for this therapeutic alternative. The most critical role in the success of the operation is played by a team of well-prepared anesthesiologists and intensivists,

who are leading specialists in the preoperative, intraoperative, and postoperative management of HITOC candidates. Early clinical outcomes can foster the expanded use of this surgical option to provide superior local tumor control within a multimodal treatment framework.

Conflict of Interests. None declared.

Funding: This publication was supported by programmatic-targeted funding from the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan, IRN: BR24992950.

Authors' Contributions: Conceptualization – Kh.K.E., Zh.M.B.; Methodology – Kh.K.E., h.M.B.; Validation – B.Kh.B., Zh.M.B., A.B.B., U.E.O.; Formal Analysis – Kh.K.E., G.A.S.; translation – K.Zh.M.; Writing (original draft preparation) – Kh.K.E., Zh.M.B., M.A.M.; Writing (review and editing) – Kh.K.E., Zh.M.B., A.B.B., Zh.D.S., M.A.M

References

1. Ratto, G. B., Civalleri, D., Esposito, M., Spessa, E., Alloisio, A., De Cian, F., Vannozzi, M. O. (1999). Pleural space perfusion with cisplatin in the multimodality treatment of malignant mesothelioma: a feasibility and pharmacokinetic study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 117(4), 759-765. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(99\)70297-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70297-7)
2. Sugarbaker, D. J., Gill, R. R., Yeap, B. Y., Wolf, A. S., DaSilva, M. C., Baldini, E. H., Richards, W. G. (2013). Hyperthermic intraoperative pleural cisplatin chemotherapy extends interval to recurrence and survival among low-risk patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical macroscopic complete resection. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 145(4), 955-963. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.12.037>
3. Ried, M., Potzger, T., Braune, N., Diez, C., Neu, R., Sziklavari, Z., Hofmann, H. S. (2013). Local and systemic exposure of cisplatin during hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion after pleurectomy and decortication for treatment of pleural malignancies. *Journal of surgical oncology*, 107(7), 735-740. <https://doi.org/10.1002/jso.23321>
4. Markowiak, T., Larisch, C., Hofmann, H. S., Ried, M. (2021). Hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC): narrative review of the current literature, recommendations and future studies. *Annals of Translational Medicine*, 9(11), 955. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5444>
5. Ambroggi, M. C., Korasidis, S., Lucchi, M., Fanucchi, O., Giarratana, S., Melfi, F., Mussi, A. (2016). Pleural recurrence of thymoma: surgical resection followed by hyperthermic intrathoracic perfusion chemotherapy. *European*

Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 49(1), 321-326. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv039>

6. Maury, J. M., Girard, N., Tabutin, M., Grima, R., Chalabreysse, L., Pavlakovic, I., Tronc, F. (2017). Intra-Thoracic Chemo-Hyperthermia for pleural recurrence of thymoma. *Lung Cancer*, 108, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.02.014>

7. de Bree, E., van Ruth, S., Baas, P., Rutgers, E. J. T., van Zandwijk, N., Witkamp, A. J., Zoetmulder, F. A. (2002). Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest*, 121(2), 480-487. <https://doi.org/10.1378/chest.121.2.480>

8. Ried, M., Potzger, T., Braune, N., Neu, R., Zausig, Y., Schalke, B., Hofmann, H. S. (2013). Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumours: perioperative management and clinical experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 43(4), 801-807. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs418>

9. Anesthetic Aspects of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITHOC) in Treatment of Pleural Malignancies - Experiences from IORS <https://www.cancertreatmentjournal.com/articles/anesthetic-aspects-of-cytoreductive-surgery-and-hyperthermic-intrathoracic-chemotherapy-hithoc-in-treatment-of-pleural-malignancies-experiences-from-iors.pdf>

10. Van Zandwijk, N., Clarke, C., Henderson, D., Musk, A. W., Fong, K., Nowak, A., Penman, A. (2013). Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *Journal of thoracic disease*, 5(6), E254. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.28>

11. Castagneto, B., Botta, M., Aitini, E., Spigno, F., Degiovanni, D., Alabiso, O., Mencoboni, M. (2008). Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Annals of oncology*, 19(2), 370-373. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm501>

12. Stoel, G., Moreno, Z., Lykon, J., Rodriguez, E., Nguyen, D., Villamizar, N. (2024). EP. 14A. 20 Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy Following Cytoreductive Surgery in Patients with Pleural Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*, 19(10), S692. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.1312>

13. Elsayed, H. H., Sharkawy, H. Y., Ahmed, M. A., Abdel-Gayed, M., Eldewer, M. (2024). Effect of intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy after pleurectomy decortication for treatment of malignant pleural mesothelioma: a comparative study. *Updates in Surgery*, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s13304-024-01986-1>

14. Ried, M., Kovács, J., Markowiak, T., Müller, K., Huppertz, G., Koller, M., Hofmann, H. S. (2021). Hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITOC) after cytoreductive surgery for pleural malignancies – a retrospective, multicentre study. *Cancers*, 13(18), 4580. <https://doi.org/10.3390/cancers13184580>

Плевра мезотелиомасы кезіндегі плевраішілік гипертермиялық химиоперфузия (НІТОС) мен кеңейтілген плеврэктомия үшін анестезиялық нұсқама: Алғашқы тәжірибе

[Хасенова К.Е.](#) ¹, [Баубекова Х.Б.](#) ², [Умбетжанов Е.](#) ³, [Жарлыганова Д.С.](#) ⁴, [Манатова А.М.](#) ⁵,
[Кувандыкова Ж.М.](#) ⁶, [Герасимова А.](#) ⁷, [Анапия Б.Б.](#) ⁸, [Жумабаев М.Б.](#) ⁹

¹ Анестезиолог-реаниматолог, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

² Анестезиолог-реаниматолог, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

³ Анестезиолог-реаниматолог, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

⁴ Ғылыми-зерттеу бөлімінің меңгерушісі, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

⁵ Ғылыми хатшы, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

⁶ Ғылыми менеджмент бөлімінің жетекші маманы, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

⁷ Анестезиолог-реаниматолог, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

⁸ Реконструктивті пластикалық хирург, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

⁹ Анестезиолог-реаниматолог, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

Түйіндеме

Гипертермиялық плевра ішілік химиоперфузия (НІТОС) – операция бөлмесінде отадан кейін бірден орындалатын адъювантты емнің бір түрі. НІТОС хирургиялық топ үшін ғана емес, анестезиологтар үшін де күрделі процедура.

Бұл қолжазба Қазақстандағы алғашқы анестезиологиялық тәжірибеге және НІТОС бойынша нұсқауларға арналған. Операция кезінде химиотерапевтік сұйықтықты енгізу кезінде кеуде ішілік қысымның жоғарылауымен байланысты дене температурасының күрт өзгеруі (42°C температурада 3-5 литр ерітінді) сияқты өзгерістер күтілді және жүректің шығарылуының жоғарылауымен, жүйелі тамырлар төзімділігінің төмендеуімен және кардиооксидтік индекстің жоғарылауымен жүретін ауыр гемодинамикалық бұзылыстар дамуына ықпал етуі мүмкін (EtCO₂). Сондай-ақ қолданылатын химиотерапевтік заттардың бүйрекке улы әсерін ескере отырып, бүйрек зақымдануының алдын алу қажеттігін ескеру қажет. Дене температурасының жоғарылауы метаболикалық ацидозға және қан сарысуындағы лактат деңгейінің жоғарылауына әкелді. Ауырсынуды басқару үшін отаішілік жүйелі опиоидтық қажеттіліктерді азайту және ұзақ механикалық желдету қажеттілігін азайту үшін жергілікті анестетиктерді қолдану арқылы интраоперациялық эпидуральды анальгезия жасалды. НІТОС-пен байланысты ауыр асқынулар сирек кездеседі. Ал бүйректік асқынуларды сұйықтықты теңестіру және цитопротекция арқылы азайтуға болады. НІТОС-пен біріктірілген циторедуктивті хирургия таңдалған науқастарда сырқаттанушылық пен өлім-жітім көрсеткіштеріне сәйкес таңдалып орындалуы мүмкін. Науқастарды олардың осы терапевтік баламаға жарамдылығын анықтау үшін мультидисциплинарлық топ бағалауы керек. НІТОС кандидаттарының операцияға дейінгі, операциялық және операциядан кейінгі күтімінде арнайы дайындалған анестезиолог-реаниматологтардың командасы болуы процедураның сәтті болуы үшін өте маңызды. Ерте клиникалық нәтижелер мультимодальды емдеу жағдайында жақсы жергілікті ісік бақылауын қамтамасыз ету үшін осы хирургиялық опцияны пайдалануды қолдауы мүмкін.

Түйін сөздер: плевралық мезотелиома, плеврэктомия, эпидуральды блокада, гипертермиялық плевраішілік химиотерапия, анестезияны жүргізу.

Анестезиологическое обеспечение расширенной плеврэктомии с внутривидеальной гипертермической химиоперфузией (НІТОС) плевральной мезотелиоме: Первый опыт

[Хасенова К.Е.](#) ¹, [Баубекова Х.Б.](#) ², [Умбетжанов Е.](#) ³, [Жарлыганова Д.С.](#) ⁴, [Манатова А.М.](#) ⁵,
[Кувандыкова Ж.М.](#) ⁶, [Герасимова А.](#) ⁷, [Анапия Б.Б.](#) ⁸, [Жумабаев М.Б.](#) ⁹

¹ Анестезиолог-реаниматолог, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

² Анестезиолог-реаниматолог, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

³ Анестезиолог-реаниматолог, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

⁴ Заведующая научным отделом, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

⁵ Ученый секретарь, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

⁶ Ведущий специалист отдела научного менеджмента, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

⁷ Анестезиолог-реаниматолог, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

⁸ Реконструктивно-пластический хирург, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

⁹ Анестезиолог-реаниматолог, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

Резюме

Гипертермическая интраплевральная химиоперфузия (НІТОС) — это вид адъювантного лечения, который проводится сразу после операции в операционной. НІТОС — сложная процедура не только для хирургической бригады, но и для анестезиологов.

Данная публикация посвящена первому в Казахстане анестезиологическому опыту и руководству по НІТОС. В течение всей операции ожидалось такие изменения, как острые изменения температуры тела, связанные с повышением внутригрудного давления при введении химиотерапевтической жидкости (от 3 до 5 литров раствора при 42°C), и они могли способствовать тяжелым гемодинамическим нарушениям, с увеличением сердечного выброса, снижением системного сосудистого сопротивления и увеличением сердечного индекса и концентрации углекислого газа в конце выдоха (EtCO₂). Также важно учитывать нефротоксичность используемых химиотерапевтических агентов и необходимость предотвращения повреждения почек. Повышение температуры тела также приводило к метаболическому ацидозу и повышению уровня лактата в сыворотке. Для лечения боли интраоперационная эпидуральная анальгезия проводилась с использованием местных анестетиков для снижения интраоперационной системной потребности в опиоидах и снижения необходимости в длительной искусственной вентиляции легких. Тяжелые осложнения, связанные с НІТОС, редки, а почечные осложнения можно уменьшить за счет балансировки жидкости и цитопротекции. Циторедуктивная хирургия в сочетании с НІТОС может быть выполнена с приемлемыми показателями заболеваемости и смертности у отдельных пациентов. Пациенты должны быть оценены многопрофильной командой для определения их соответствия этой терапевтической альтернативе. Команда обученных анестезиологов и реаниматологов, которые являются лидерами в предоперационном, операционном и послеоперационном уходе за кандидатами на НІТОС, имеет решающее значение для успеха процедуры. Ранние клинические результаты могут подтвердить использование этого хирургического варианта для обеспечения лучшего локального контроля опухоли в условиях мультимодального лечения.

Ключевые слова: мезотелиома плевры, плеврэктомия, эпидуральная блокада, гипертермическая интраплевральная химиотерапия, анестезиологическое обеспечение.