ISSN 2074-0581 (Print)
ISSN 2959-6327 (Online)

# Вестник Авиценны

ПАЁМИ СИНО * AVICENNA BULLETIN

Том 28 № 3 2026



НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Официальное издание Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино и Национальной академии наук Таджикистана

Основан в 1999 году

www.vestnik-avicenna.tj

ISSN 2074-0581 (Print)
ISSN 2959-6327 (Online)

# Паёми Сино

# Вестник Авиценны

# Avicenna Bulletin

МАҶАЛЛАИ ИЛМӢ-ТИББИИ ТАҚРИЗӢ

Ҳар се моҳ чоп мешавад
Соли 1999 таъсис ёфтааст

Нашрияи Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино ва Академияи миллии илмҳои Тоҷикистон

№3 Нашри 28 2026

Маҷалла дар Вазорати фарҳанги Ҷумҳурии Тоҷикистон таҳти рақами 464 аз 05.01.1999 ба қайд гирифта шуд. Санаи азнавбақайдгирӣ 14.07.2025, № 424/МҶ-97

Маҷалла дар Scopus, Embase, DOAJ, Crossref, Ulrich's, ИРИИ (Индекси россиягии иқтибоси илмӣ), CyberLeninka ба қайд гирифта шудааст

**Мувофиқи Қарорҳои Раёсати Комиссияи олии аттестатсионии (КОА) назди Президенти ҶТ (№ 10 аз 13.12.2018), Раёсати КОА-и Вазорати маориф ва илми Федератсияи Россия (№ 22/17 аз 23.05.2003 ва такроран – 01.02.2022) ва Кумитаи таъминоти сифат дар соҳаи илм ва маълумоти олии Вазорати илм ва маълумоти олии Ҷумҳурии Қазоқистон (№ 414 аз 19.03.2025) маҷаллаи «Паёми Сино» («Вестник Авиценны») ба Феҳристҳои маҷаллаву нашрияҳои илмии тақризӣ, ки барои интишори натиҷаҳои асосии илмии рисолаҳои докторӣ ва номзадӣ тавсия медиҳад, дохил карда шудааст**

НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Ежеквартальное издание
Основан в 1999 году

Издание Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино и Национальной академии наук Таджикистана

№3 Том 28 2026

Журнал зарегистрирован Министерством культуры РТ (Свидетельство о регистрации № 464 от 05.01.1999 г.). Вновь перерегистрирован 14.07.2025, № 424/ЖР-97

Журнал индексируется в Scopus, Embase, DOAJ, и представлен в Crossref, Ulrich's, РИНЦ, Science Index, CyberLeninka

**Решениями Президиума ВАК при Президенте РТ (№ 10 от 13.12.2018), Президиума ВАК Минобрнауки РФ (№ 22/17 от 23.05.2003 и повторно – 01.02.2022) и Комитета по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (№ 414 от 19.03.2025) журнал «Вестник Авиценны» («Паёми Сино») включён в Перечни ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук**

THE MEDICAL SCIENTIFIC REVIEWED JOURNAL

A quarterly publication
Established in 1999

Edition of Avicenna Tajik State Medical University and National Academy of Sciences of Tajikistan

№3 Volume 28 2026

The journal is registered by the Ministry of Culture of Tajikistan (the Certificate on registration No. 464 from 05.01.1999). Reregistered in 14.07.2025, by No. 424/МЧ-97

The journal is indexed by Scopus (accepted on 25 July 2023), Embase, and DOAJ and listed in Ulrich's Periodicals Directory

**By decisions of the Presidium of Higher Attestation Commission (HAC) under the President of the Republic of Tajikistan (No. 10 from 13.12.2018), the Presidium of HAC of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (No. 22/17 from 23.05.2003 and again from 01.02.2022) and the Science and Higher Education Quality Assurance Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (No. 414 from 19.03.2025) journal «Avicenna Bulletin» («Vestnik Avitsenny») included in the Lists of leading reviewed scientific journals recommended for the publication of basic scientific results of dissertations on competition of scientific degrees of doctors and candidates of sciences**

**СӮРОҒАИ ТАҲРИРИЯ:**

734026, Ҷумҳурии Тоҷикистон,
ш. Душанбе, кучаи Сино, 29-31
ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино
Тел.: (+992) 44 600 3977
(+992) 37 235 3496
E-mail: avicenna@tajmedun.tj
www.vestnik-avicenna.tj

**Индекси обуна:** 77688

Идораи маҷалла масъулияти муҳтавои маводи таблиғотиро ба уҳда намегирад. Нуқтаи назари муаллифон метавонад, ки мухолифи назари идораи маҷалла бошад

**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

734026, Республика Таджикистан,
г. Душанбе, ул. Сино, 29-31
ТГМУ им. Абуали ибни Сино
Тел.: (+992) 44 600 3977
(+992) 37 235 3496
E-mail: avicenna@tajmedun.tj
www.vestnik-avicenna.tj

**Подписной индекс:** 77688

Редакция не несёт ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции

**ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:**

734026, Republic of Tajikistan,
Dushanbe, Sino str., 29-31
ATSMU
Tel.: (+992) 44 600 3977
(+992) 37 235 3496
E-mail: avicenna@tajmedun.tj
www.vestnik-avicenna.tj

**Subscription index:** 77688

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. The author's point of view may not coincide with the opinion of editors

**САРМУҲАРРИР**

**Гулов М.Қ.**
д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.17 Ҷарроҳӣ
14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ
14.01.31 Ҷарроҳии тармимӣ

**МУОВИНОНИ САРМУҲАРРИР**

**Додхоев Ҷ.С.**
д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.08 Тибби атфол

**Капитонова М.Ю.**
д.и.т., профессор
*Кота Самарахан, Малайзия*
14.03.01 Анатомияи одам
14.03.02 Анатомияи патологӣ

**МУҲАРРИРИ МАСЪУЛ**

**Баратов А.К.**
н.и.т., дотсент
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.26 Ҷарроҳии дил ва рагҳои хунгард
14.01.13 Ташхиси шуъоӣ, нуршифоӣ

**ҲАЙАТИ ТАҲРИРИЯ**

**Бабаев А.Б.**
д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.02.01 Беҳдоштӣ
14.02.04 Тибби меҳнат

**Гаспарян А.Ю.**
д.и.т., дотсент
*Дадли, Британияи Кабир*
14.01.22 Тарбодшиносӣ
14.01.05 Бемориҳои дил
14.02.03 Сиҳатии ҷомеа ва тандурустӣ

**Додхоева М.Ф.**
академики АМИТ, д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона
14.02.02 Вогиршиносӣ
14.02.04 Тибби меҳнат

**Есиркепов М.М.**
н.и.т., профессор
*Шимкент, Қазоқистон*
14.01.22 Тарбодшиносӣ
14.02.03 Сиҳатии ҷомеа ва тандурустӣ

**Исмоилов К.И.**
д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.08 Тибби атфол
14.03.09 Масуниятшиносии клиникӣ, аллергология

**Раҳмонов Э.Р.**
д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.09 Бемориҳои сироятӣ
14.02.02 Вогиршиносӣ

**Сучков И.А.**
д.и.т., профессор
*Рязан, Россия*
14.01.13 Ташхиси шуъоӣ, нуршифоӣ
14.03.02 Анатомияи патологӣ

**Ҳамидов Н.Ҳ.**
узви вобастаи АМИТ, д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.04 Бемориҳои дарунӣ
14.01.05 Бемориҳои дил
14.01.06 Руҳшиносӣ

**Хубутия М.Ш.**
академики АИР, д.и.т., профессор
*Москва, Россия*
14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ
14.01.23 Урология
14.01.17 Ҷарроҳӣ

**ШЎРОИ ТАҲРИРИЯ**

**Ал-Шукри С.Х.**
д.и.т., профессор
*Санкт-Петербург, Россия*
14.01.23 Урология
14.01.12 Саратоншиносӣ

**Аляутдин Р.Н.**
д.и.т., профессор
*Москва, Россия*
14.03.06 Фармакология, фармакологияи клиникӣ
14.01.11 Бемориҳои асаб
14.02.03 Сиҳатии ҷомеа ва тандурустӣ

**Амирасланов А.Т.**
академики АИТР, АМО, д.и.т., профессор
*Боку, Озарбойҷон*
14.01.12 Саратоншиносӣ
14.01.15 Осебшиносӣ ва раддодӣ

**Артиков К.П.**
д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.31 Ҷарроҳии тармимӣ
14.01.17 Ҷарроҳӣ

**Арутюнов С.Д.**
д.и.т., профессор
*Москва, Россия*
14.01.14 Дандонпизишкӣ

**Асташина Н.Б.**
д.и.т., дотсент
*Перм, Россия*
14.01.14 Дандонпизишкӣ

**Бабаев А.**
MD, PhD
*Ню-Йорк, ИМА*
14.01.05 Бемориҳои дил
14.01.13 Ташхиси шуъоӣ, нуршифоӣ
14.01.04 Бемориҳои дарунӣ

**Баймухамедов Ч.Т.**
профессор
*Шимкент, Қазоқистон*
14.01.22 Тарбодшиносӣ
14.01.04 Бемориҳои дарунӣ
14.02.03 Сиҳатии ҷомеа ва тандурустӣ

**Бобохоҷаев О.И.**
д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.16 Силшиносӣ
14.03.09 Масуниятшиносии клиникӣ, аллергология

**Бохян В.Ю.**
д.и.т., профессор
*Москва, Россия*
14.01.12 Саратоншиносӣ
14.01.02 Ғадудшиносӣ

**Брико Н.И.**
академики АИР, д.и.т., профессор
*Москва, Россия*
14.02.01 Беҳдоштӣ
14.01.09 Бемориҳои сироятӣ
14.02.02 Вогиршиносӣ

**Бугрова О.В.**
д.и.т., профессор
*Оренбург, Россия*
14.01.22 Тарбодшиносӣ
14.01.02 Ғадудшиносӣ
14.01.04 Бемориҳои дарунӣ

**Василева И.А.**
д.и.т., профессор
*Москва, Россия*
14.01.16 Силшиносӣ
14.01.09 Бемориҳои сироятӣ
14.02.02 Вогиршиносӣ

**Волчегорский И.А.**
д.и.т., профессор
*Челябинск, Россия*
14.03.06 Фармакология, фармакологияи клиникӣ
14.01.16 Силшиносӣ
14.01.06 Руҳшиносӣ

**Ғоибов А.Ҷ.**
узви вобастаи АМИТ, д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.26 Ҷарроҳии дил ва рагҳои хунгард
14.01.13 Ташхиси шуъоӣ, нуршифоӣ

**Гайко Г.В.**
академики АМИТ Украина, д.и.т., профессор
*Киев, Украина*
14.01.15 Осебшиноси ва раддодӣ
14.01.31 Ҷарроҳии тармимӣ

**Гулин А.В.**
д.и.т., профессор
*Тамбов, Россия*
14.03.06 Фармакология, фармакологияи клиникӣ
14.03.03 Физиологияи патологӣ
14.01.08 Тибби атфол

**Гумеров А.А.**
д.и.т., профессор
*Уфа, Россия*
14.01.19 Ҷарроҳии атфол

**Дамулин И.В.**
д.и.т., профессор
*Москва, Россия*
14.01.11 Бемориҳои асаб
14.01.06 Руҳшиносӣ

**Дога А.В.**
д.и.т., профессор
*Москва, Россия*
14.01.07 Бемориҳои чашм
14.01.12 Саратоншиносӣ
14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ

**Злотник А.**
д.и.т., профессор
*Беэр-Шева, Изроил*
14.02.20 Иншоршиносӣ ва тахдиромӯзӣ
14.01.18 Нейроҷарроҳӣ
14.03.03 Физиологияи патологӣ

**Ибодов Ҳ.И.**
д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.19 Ҷарроҳии атфол
14.01.20 Иншоршиносӣ ва тахдиромӯзӣ
14.01.23 Урология

**Иоскович А.**
д.и.т., профессор
*Иерусалим, Изроил*
14.01.20 Иншоршиносӣ ва тахдиромӯзӣ
14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона
14.02.03 Сиҳатии ҷомеа ва тандурустӣ

**Калашникова Л.А.**
д.и.т., профессор
*Москва, Россия*
14.01.11 Бемориҳои асаб

**Калмиков Е.Л.**
д.и.т.
*Фрехен, Олмон*
14.01.13 Ташхиси шуъоӣ, нуршифоӣ
14.01.26 Ҷарроҳии дил ва рагҳои хунгард

**Камилова М.Я.**
д.и.т., дотсент
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона
14.02.03 Сиҳатии ҷомеа ва тандурустӣ
14.01.02 Ғадудшиносӣ

**Қосимов О.И.**
д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.10 Бемориҳои пӯсту зӯҳравӣ
14.01.09 Бемориҳои сироятӣ

**Кисина В.И.**
д.и.т., профессор
*Москва, Россия*
14.01.10 Бемориҳои пӯсту зӯҳравӣ
14.01.09 Бемориҳои сироятӣ

**Князева Л.А.**
д.и.т., профессор
*Курск, Россия*
14.01.22 Тарбодшиносӣ
14.01.04 Бемориҳои дарунӣ
14.03.09 Масуниятшиносии клиникӣ, аллергология

**Колозио К.**
д.и.т., профессор
*Милан, Италия*
14.02.01 Беҳдоштӣ
14.02.03 Сиҳатии ҷомеа ва тандурустӣ
14.02.04 Тибби меҳнат

**Қурбонов У.А.**
узви вобастаи АМИТ, д.и.т., профессор
*Данғара, Тоҷикистон*
14.01.31 Ҷарроҳии пластикӣ
14.01.15 Осебшиносӣ ва раддодӣ
14.01.18 Нейроҷарроҳӣ

**Макушкин Е.В.**
д.и.т., профессор
*Москва, Россия*
14.01.06 Руҳшиносӣ
14.02.03 Сиҳатии ҷомеа ва тандурустӣ
14.01.08 Тибби атфол

**Миршоҳӣ М.**
д.и.т., профессор
*Париж, Фаронса*
14.03.03 Физиологияи патологӣ
14.01.12 Саратоншиносӣ
14.01.05 Бемориҳои дил

**Муҳамадиева К.М.**
д.и.т.
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.10 Бемориҳои пӯсту зӯҳравӣ
14.01.02 Ғадудшиносӣ
14.03.09 Масуниятшиносии клиникӣ, аллергология

**Назаров Т.Ҳ.**
д.и.т., профессор
*Санкт-Петербург, Россия*
14.01.23 Урология
14.01.12 Саратоншиносӣ
14.01.13 Ташхиси шуъоӣ, нуршифоӣ

**Наконечна А.А.**
узви вобастаи хориҷии АМИТ Украина,
д.и.т., профессор
*Халл, Британияи Кабир*
14.03.09 Масуниятшиносии клиникӣ, аллергология
14.01.08 Тибби атфол
14.01.04 Бемориҳои дарунӣ

**Николаенко В.П.**
д.и.т., профессор
*Санкт-Петербург, Россия*
14.01.07 Бемориҳои чашм

**Норкин И.А.**
д.и.т., профессор
*Саратов, Россия*
14.01.15 Осебшиносӣ ва раддодӣ
14.01.18 Нейроҷарроҳӣ
14.03.03 Физиологияи патологӣ

**Педаченко Е.Г.**
академики АМИТ Украина,
д.и.т., профессор
*Киев, Украина*
14.01.18 Нейроҷарроҳӣ
14.02.03 Сиҳатии ҷомеа ва тандурустӣ

**Руденок В.В.**
д.и.т., профессор
*Минск, Беларус*
14.03.01 Анатомияи одам
14.03.02 Анатомияи патологӣ
14.01.05 Бемориҳои дил

**Руммо О.О.**
узви вобастаи АМИ Беларус,
д.и.т., профессор
*Минск, Беларус*
14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ
14.01.17 Ҷарроҳӣ

**Рустамова М.С.**
д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона
14.02.03 Сиҳатии ҷомеа ва тандурустӣ
14.01.02 Ғадудшиносӣ

**Салари П.**
PharmD, BCPS, профессор
*Теҳрон, Эрон*
14.03.06 Фармакология, фармакологияи клиникӣ
14.02.03 Сиҳатии ҷомеа ва тандурустӣ

**Соломатин И.И**
д.и.т., профессор
*Рига, Латвия*
14.01.07 Бемориҳои чашм

**Султонов Ҷ.Д.**
д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.01.26 Ҷарроҳии дил ва рагҳои хунгард
14.01.13 Ташхиси шуъоӣ, нуршифоӣ

**Суфианов А.А.**
узви вобастаи АИР, д.и.т., профессор
*Тюмен, Москва, Россия*
14.01.18 Нейроҷарроҳӣ
14.01.13 Ташхиси шуъоӣ, нуршифоӣ
14.03.01 Анатомияи одам

**Трезубов В.Н.**
д.и.т., профессор
*Санкт-Петербург, Россия*
14.01.14 Дандонпизишкӣ

**Фогт П.Р.**
д.и.т, профессор
*Тсюрих, Швейтсария*
14.01.26 Ҷарроҳии дил ва рагҳои хунгард
14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ
14.01.20 Иншоршиносӣ ва тахдиромӯзӣ

**Ҳабибзода Ф.**
MD
*Шероз, Эрон*
14.02.02 Вогиршиносӣ
14.02.03 Сиҳатии ҷомеа ва тандурустӣ
14.03.03 Физиологияи патологӣ

**Шукуров Ф.А.**
д.и.т., профессор
*Душанбе, Тоҷикистон*
14.03.03 Физиологияи патологӣ
14.01.11 Бемориҳои асаб
14.02.04 Тибби меҳнат

**Юсупов Ш.А.**
д.и.т., профессор
*Самарқанд, Узбекистон*
14.01.17 Ҷарроҳӣ
14.01.19 Ҷарроҳии атфол
14.01.08 Тибби атфол

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Гулов М.К.**
д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.9. Хирургия
3.1.14. Трансплантология и искусственные органы
3.1.16. Пластическая хирургия

**ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Додхоев Д.С.**
д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.21. Педиатрия

**Капитонова М.Ю.**
д.м.н., профессор
*Кота Самарахан, Малайзия*
3.3.1. Анатомия человека
3.3.2. Патологическая анатомия

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР**

**Баратов А.К.**
к.м.н., доцент
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия
3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Бабаев А.Б.**
д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.2.1. Гигиена
3.2.4. Медицина труда

**Гаспарян А.Ю.**
д.м.н., профессор
*Дадли, Великобритания*
3.1.27. Ревматология
3.1.20. Кардиология
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

**Додхоева М.Ф.**
академик НАНТ, д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.4. Акушерство и гинекология
3.2.2. Эпидемиология
3.2.4. Медицина труда

**Есиркепов М.М.**
к.м.н., профессор
*Шымкент, Казахстан*
3.1.27. Ревматология
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

**Исмоилов К.И.**
д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.21. Педиатрия
3.2.7. Аллергология и иммунология

**Рахманов Э.Р.**
д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.22. Инфекционные болезни
3.2.2. Эпидемиология

**Сучков И.А.**
д.м.н., профессор
*Рязань, Россия*
3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия
3.1.25. Лучевая диагностика
3.3.2. Патологическая анатомия

**Хамидов Н.Х.**
член-корр. НАНТ, д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.18.Внутренние болезни
3.1.20. Кардиология
3.1.17. Психиатрия и наркология

**Хубутия М.Ш.**
академик РАН, д.м.н., профессор
*Москва, Россия*
3.1.14. Трансплантология и искусственные органы
3.1.13. Урология и андрология
3.1.9. Хирургия

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Аль-Шукри С.Х.**
д.м.н., профессор
*Санкт-Петербург, Россия*
3.1.13. Урология и андрология
3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**Аляутдин Р.Н.**
д.м.н., профессор
*Москва, Россия*
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
3.1.24. Неврология
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

**Амирасланов А.Т.**
академик РАМН, НАНА, д.м.н., профессор
*Баку, Азербайджан*
3.1.6. Онкология, лучевая терапия
3.1.8. Травматология и ортопедия

**Артыков К.П.**
д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.16. Пластическая хирургия
3.1.9. Хирургия

**Арутюнов С.Д.**
д.м.н., профессор
*Москва, Россия*
3.1.7. Стоматология

**Асташина Н.Б.**
д.м.н., доцент
*Пермь, Россия*
3.1.7. Стоматология

**Бабаев А.**
MD, PhD
*Нью-Йорк, США*
3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия
3.1.20. Кардиология
3.1.18. Внутренние болезни

**Баймухамедов Ч.Т.**
профессор
*Шымкент, Казахстан*
3.1.27. Ревматология
3.1.18. Внутренние болезни
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

**Бобоходжаев О.И.**
д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.26. Фтизиатрия
3.2.7. Аллергология и иммунология

**Бохян В.Ю.**
д.м.н., профессор
*Москва, Россия*
3.1.6. Онкология, лучевая терапия
3.1.19. Эндокринология

**Брико Н.И.**
академик РАН, д.м.н., профессор
*Москва, Россия*
3.2.1. Гигиена
3.1.22. Инфекционные болезни
3.2.2. Эпидемиология

**Бугрова О.В.**
д.м.н., профессор
*Оренбург, Россия*
3.1.27. Ревматология
3.1.19. Эндокринология
3.1.18.Внутренние болезни

**Васильева И.А.**
д.м.н., профессор
*Москва, Россия*
3.1.26. Фтизиатрия
3.1.22. Инфекционные болезни
3.2.2. Эпидемиология

**Волчегорский И.А.**
д.м.н., профессор
*Челябинск, Россия*
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
3.1.26. Фтизиатрия
3.1.17. Психиатрия и наркология

**Гаибов А.Д.**
член-корр. НАНТ, д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия
3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия
3.1.25. Лучевая диагностика

**Гайко Г.В.**
академик НАМН Украины, д.м.н., профессор
*Киев, Украина*
3.1.8. Травматология и ортопедия
3.1.16. Пластическая хирургия

**Гулин А.В.**
д.м.н., профессор
*Тамбов, Россия*
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
3.3.3. Патологическая физиология
3.1.21. Педиатрия

**Гумеров А.А.**
д.м.н., профессор
*Уфа, Россия*
3.1.11. Детская хирургия

**Дамулин И.В.**
д.м.н., профессор
*Москва, Россия*
3.1.24. Неврология
3.1.17. Психиатрия и наркология

**Дога А.В.**
д.м.н., профессор
*Москва, Россия*
3.1.5. Офтальмология
3.1.6. Онкология, лучевая терапия
3.1.14. Трансплантология и искусственные органы

**Злотник А.**
д.м.н., профессор
*Беэр-Шева, Израиль*
3.1.12. Анестезиология и реаниматология
3.1.10. Нейрохирургия
3.3.3. Патологическая физиология

**Ибодов Х.И.**
д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.11. Детская хирургия
3.1.12. Анестезиология и реаниматология
3.1.13. Урология и андрология

**Иоскович А.**
д.м.н., профессор
*Иерусалим, Израиль*
3.1.12. Анестезиология и реаниматология
3.1.4. Акушерство и гинекология
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

**Калашникова Л.А.**
д.м.н., профессор
*Москва, Россия*
3.1.24. Неврология

**Калмыков Е.Л.**
д.м.н.
*Фрехен, Германия*
3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия
3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

**Камилова М.Я.**
д.м.н., доцент
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.4. Акушерство и гинекология
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины
3.1.19. Эндокринология

**Касымов О.И.**
д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.23. Дерматовенерология
3.1.22. Инфекционные болезни

**Кисина В.И.**
д.м.н., профессор
*Москва, Россия*
3.1.23. Дерматовенерология
3.1.22. Инфекционные болезни

**Князева Л.А.**
д.м.н., профессор
*Курск, Россия*
3.1.27. Ревматология
3.1.18. Внутренние болезни
3.2.7. Аллергология и иммунология

**Колозио К.**
д.м.н., профессор
*Милан, Италия*
3.2.1. Гигиена
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины
3.2.4. Медицина труда

**Курбанов У.А.**
член-корр. НАНТ, д.м.н., профессор
*Дангара, Таджикистан*
3.1.16. Пластическая хирургия
3.1.8. Травматология и ортопедия
3.1.10. Нейрохирургия

**Макушкин Е.В.**
д.м.н., профессор
*Москва, Россия*
3.1.17. Психиатрия и наркология
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины
3.1.21. Педиатрия

**Миршахи М.**
д.м.н., профессор
*Париж, Франция*
3.3.3. Патологическая физиология
3.1.6. Онкология, лучевая терапия
3.1.20. Кардиология

**Мухамадиева К.М.**
д.м.н.
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.23. Дерматовенерология
3.1.19. Эндокринология
3.2.7. Аллергология и иммунология

**Назаров Т.Х.**
д.м.н., профессор
*Санкт-Петербург, Россия*
3.1.13. Урология и андрология
3.1.6. Онкология, лучевая терапия
3.1.25. Лучевая диагностика

**Наконечна А.А.**
иностранный член НАМН Украины, д.м.н., профессор
*Халл, Великобритания*
3.2.7. Аллергология и иммунология
3.1.21. Педиатрия
3.1.18. Внутренние болезни

**Николаенко В.П.**
д.м.н., профессор
*Санкт-Петербург, Россия*
3.1.5. Офтальмология

**Норкин И.А.**
д.м.н., профессор
*Саратов, Россия*
3.1.8. Травматология и ортопедия
3.1.10. Нейрохирургия
3.3.3. Патологическая физиология

**Педаченко Е.Г.**
академик НАМН Украины, д.м.н., профессор
*Киев, Украина*
3.1.10. Нейрохирургия
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

**Руденок В.В.**
д.м.н., профессор
*Минск, Беларусь*
3.3.1. Анатомия человека
3.3.2. Патологическая анатомия
3.1.20. Кардиология

**Руммо О.О.**
член-корр. НАН Республики Беларусь, д.м.н., профессор
*Минск, Беларусь*
3.1.14. Трансплантология и искусственные органы
3.1.9. Хирургия

**Рустамова М.С.**
д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.4. Акушерство и гинекология
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины
3.1.19. Эндокринология

**Салари П.**
PharmD, BCPS, профессор
*Тегеран, Иран*
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

**Соломатин И.И.**
д.м.н., профессор
*Рига, Латвия*
3.1.5. Офтальмология

**Султанов Д.Д.**
д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия
3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

**Суфианов А.А.**
член-корр. РАН, д.м.н., профессор
*Тюмень, Москва, Россия*
3.1.10. Нейрохирургия
3.1.25. Лучевая диагностика
3.3.1. Анатомия человека

**Трезубов В.Н.**
д.м.н., профессор
*Санкт-Петербург, Россия*
3.1.7. Стоматология

**Фогт П.Р.**
д.м.н., профессор
*Цюрих, Швейцария*
3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия
3.1.14. Трансплантология и искусственные органы
3.1.12. Анестезиология и реаниматология

**Хабибзаде Ф.**
MD
*Шираз, Иран*
3.2.2. Эпидемиология
3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины
3.3.3. Патологическая физиология

**Шукуров Ф.А.**
д.м.н., профессор
*Душанбе, Таджикистан*
3.3.3. Патологическая физиология
3.1.24. Неврология
3.2.4. Медицина труда

**Юсупов Ш.А.**
д.м.н., профессор
*Самарканд, Узбекистан*
3.1.9. Хирургия
3.1.11. Детская хирургия
3.1.21. Педиатрия

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Gulov M.K.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Dushanbe, Tajikistan*
General Surgery
Transplant Surgery
Plastic and Reconstructive Surgery

**ASSOCIATE EDITOR**

**Dodkhoev J.S.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Dushanbe, Tajikistan*
Pediatrics (Neonatology/Perinatology)

**ASSOCIATE EDITOR**

**Kapitonova M.Yu.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Kota Samarahan, Sarawak, Malaysia*
Medical Research (Anatomy)
Pathology

**MANAGING EDITOR**

**Baratov A.K.**
MD, PhD, Associate Professor
*Dushanbe, Tajikistan*
Cardiovascular Surgery
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology

**EDITORIAL BOARD**

**Babaev A.B.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Dushanbe, Tajikistan*
Environmental and Occupational Health

**Gasparyan A.Y.**
MD, PhD, Associate Professor
*Dudley, United Kingdom*
Rheumatology
Cardiology
Public Health and Preventive Medicine

**Dodkhoeva M.F.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan
*Dushanbe, Tajikistan*
Obstetrics and Gynecology
Epidemiology
Occupational Health

**Yessirkepov M.M.**
MD, PhD, Professor
*Shymkent, Kazakhstan*
Rheumatology
Public Health and Preventive Medicine

**Ismoilov K.I.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Dushanbe, Tajikistan*
Pediatrics
Allergy and Immunology

**Rahmanov E.R.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Dushanbe, Tajikistan*
Infectious Disease
Epidemiology

**Suchkov I.A.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Ryazan, Russia*
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology
Pathology

**Khamidov N.Kh.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan
*Dushanbe, Tajikistan*
Internal Medicine
Cardiology
Psychiatry

**Khubutia M.Sh.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences
*Moscow, Russia*
Transplant Surgery
Urology and Andrology
General Surgery

**EDITORIAL COUNCIL**

**Al-Shukri S.Kh.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Saint Petersburg, Russia*
Urology and Andrology
Surgical Oncology

**Alyautdin R.N.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Moscow, Russia*
Pharmacology and General Clinical Pharmacology
Neurology
Public Health and Preventive Medicine

**Amiraslanov A.T.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Foreign Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Academician of the National Academy of Sciences of Azerbaijan
*Baku, Azerbaijan*
Surgical Oncology
Orthopedic Surgery

**Artykov K.P.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Dushanbe, Tajikistan*
Plastic and Reconstructive Surgery
General Surgery

**Arutyunov S.D.**
Doctor of Dentistry, PhD, Dr. Habil., Professor
*Moscow, Russia*
Dentistry

**Astashina N.B.**
Doctor of Dentistry, PhD, Dr. Habil., Associate Professor
*Perm, Russia*
Dentistry

**Babaev A.**
MD, PhD, Clinical Professor, FACC
*New York, USA*
Cardiology
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology
Internal Medicine

**Baimukhamedov Ch.T.**
MD, Professor
*Shymkent, Kazakhstan*
Rheumatology
Internal Medicine
Public Health and Preventive Medicine

**Bobokhojaev O.I.**
MD, PhD. Dr. Habil., Professor
*Dushanbe, Tajikistan*
Phthisiology
Allergy and Immunology

**Bokhyan V.Yu.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Moscow, Russia*
Surgical Oncology
Endocrinology

**Briko N.I.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences
*Moscow, Russia*
Environmental and Occupational Health
Infectious Disease
Epidemiology

**Bugrova O.V.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Orenburg, Russia*
Rheumatology
Endocrinology
Internal Medicine

**Vasilyeva I.A.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Moscow, Russia*
Phthisiology
Infectious Disease
Epidemiology

**Volchegorskiy I.A.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Chelyabinsk, Russia*
Pharmacology and General Clinical Pharmacology
Phthisiology
Psychiatry and Narcology

**Gaibov A.D.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan
*Dushanbe, Tajikistan*
Cardiovascular Surgery
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology

**Gayko G.V.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
*Kiev, Ukraine*
Orthopedic Surgery
Plastic and Reconstructive Surgery

**Gulin A.V.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Tambov, Russia*
Pharmacology and General Clinical Pharmacology
Pathological Physiology
Pediatrics

**Gumerov A.A.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Ufa, Russia*
Pediatric Surgery

**Damulin I.V.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Moscow, Russia*
Neurology
Psychiatry

**Doga A.V.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Moscow, Russia*
Ophthalmology
Surgical Oncology
Transplant Surgery

**Zlotnik A.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Beer Sheva, Israel*
Anesthesiology and Critical Care Medicine
Neurosurgery
Pathological Physiology

**Ibodov Kh.I.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Dushanbe, Tajikistan*
Pediatric Surgery
Anesthesiology and Critical Care Medicine
Urology and Andrology

**Ioscovich A.**
MD, Clinical Professor
*Jerusalem, Israel*
Anesthesiology and Critical Care Medicine
Obstetrics and Gynecology
Public Health and Preventive Medicine

**Kalashnikova L.A.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Moscow, Russia*
Neurology

**Kalmykov E.L.**
MD, PhD, Dr. Habil.
*Frechen, Germany*
Cardiovascular Surgery
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology

**Kamilova M.Ya.**
MD, PhD, Dr. Habil., Associate Professor
*Dushanbe, Tajikistan*
Obstetrics and Gynecology
Public Health and Preventive Medicine
Endocrinology

**Kasymov O.I.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Dushanbe, Tajikistan*
Dermatology and Venereology
Infectious Disease

**Kisina V.I.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Moscow, Russia*
Dermatology and Venereology
Infectious Disease

**Knyazeva L.A.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Kursk, Russia*
Rheumatology
Internal Medicine
Allergy and Immunology

**Colosio C.**
MD, PhD, Professor
*Milan, Italy*
Environmental and Occupational Health
Public Health and Preventive Medicine

**Kurbanov U.A.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor,
Corresponding Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan
*Dangara, Tajikistan*
Plastic and Reconstructive Surgery
Orthopedic Surgery
Neurosurgery

**Makushkin E.V.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Moscow, Russia*
Psychiatry
Public Health and Preventive Medicine
Pediatrics

**Mirshahi M.**
MD, PhD, Professor
*Paris, France*
Pathological Physiology
Oncology
Cardiology

**Mukhamadieva K.M.**
MD, PhD, Dr. Habil
*Dushanbe, Tajikistan*
Dermatology and Venereology
Endocrinology
Allergy and Immunology

**Nazarov T.Kh.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Saint Petersburg, Russia*
Urology and Andrology
Surgical Oncology
Radiology-Diagnostic

**Nakonechna A.A.**
*Hull, United Kingdom*
MD, PhD, Professor,
International Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Allergy and Immunology
Pediatrics
Internal Medicine

**Nikolaenko V.P.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Saint Petersburg, Russia*
Ophthalmology

**Norkin I.A.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Saratov, Russia*
Orthopedic Surgery
Neurosurgery
Pathological Physiology

**Pedachenko E.G.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor,
Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
*Kiev, Ukraine*
Neurosurgery
Public Health and Preventive Medicine

**Roudenok V.V.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Minsk, Belarus*
Medical Research (Anatomy)
Pathology
Cardiology

**Rummo O.O.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor,
Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus
*Minsk, Belarus*
Transplant Surgery
General Surgery

**Rustamova M.S.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Dushanbe, Tajikistan*
Obstetrics and Gynecology
Public Health and Preventive Medicine
Endocrinology

**Salari P.**
PharmD, BCPS, Professor
*Tehran, Iran*
Clinical Pharmacy
Pharmacy Ethics
Medical Ethics

**Solomatin I.I.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Riga, Latvia*
Ophthalmology

**Sultanov D.D.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Dushanbe, Tajikistan*
Cardiovascular Surgery
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology

**Sufianov A.A.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences
*Tyumen, Moscow, Russia*
Neurosurgery
Radiology-Diagnostic
Medical Research (Anatomy)

**Trezubov V.N.**
Doctor of Dentistry, PhD, Dr. Habil., Professor
*Saint Petersburg, Russia*
Dentistry

**Vogt P.R.**
MD, PhD, Professor
*Zurich, Switzerland*
Cardiovascular Surgery
Transplant Surgery
Intensive Care Medicine

**Habibzadeh F.**
MD
*Shiraz, Iran*
Medical Journalism
Diagnostic Tests
Epidemiology
Public Health and Preventive Medicine

**Shukurov F.A.**
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
*Dushanbe, Tajikistan*
Pathological Physiology
Neurology
Occupational Health

**Yusupov Sh.A.**
*Samarkand, Uzbekistan*
MD, PhD, Dr. Habil., Professor
General Surgery
Pediatric Surgery
Pediatrics

## Содержание | Contents


**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ** | **ORIGINAL RESEARCH**

**Дерматовенерология** | **Dermatovenereology**

Комплексная оценка зуда и состояния кожи в эксперименте и у больных буллёзным эпидермолизом как индикатор антропогенного загрязнения среды обитания
*М.М. Шерматова, М.Н. Гаджимурадов, И.Е. Торшина*
**605**
Comprehensive assessment of itching and skin lesions experimentally and in patients with dystrophic epidermolysis bullosa as an indicator of anthropogenic pollution of the habitat
*M.M. Shermatova, M.N. Gadzhimuradov, I.E. Torshina*

**Общественное здоровье и здравоохранение, социология и история медицины** | **Public Health**

Аналитическая оценка показателей предоставления услуг в системе здравоохранения Республики Таджикистан
*Д.А. Абдуллозода, С.Д. Юсуфи, Г.М. Мухсинзода, Ш.З. Шарипов, Ю.Ю. Мирзоалиев, Д.А. Олимзода, О.М. Маннонов, С.Р. Самиев, М.М. Хакимова, С.Н. Мавлонова*
**624**
Analytical assessment of healthcare service delivery indicators in the Republic of Tajikistan
*J.A. Abdullozoda, S.J. Yusufi, G.M. Muhsinzoda, Sh.Z. Sharipov, Y.Y. Mirzoaliev, D.A. Olimzoda, O.M. Mannonov, S.R. Samiev, M.M. Khakimova, S.N. Mavlonova*

Факторы, влияющие на принятие решений в сестринской практике в Республике Казахстан
*Л.Д. Алибекова, Б.К. Абдимуратова, М.Н. Нурлыбаева, У.Д. Шокай, К. Кызайкызы, М.Х. Максудова*
**638**
Factors influencing decision-making in nursing practice in the Republic of Kazakhstan
*L.D. Alibekova, B.K. Abdimuratova, M.N. Nurlybayeva, U.D. Shokay, K. Kyzaikyzy, M.Kh. Maksudova*

Распространённость депрессии, тревоги, стресса и механизмы преодоления стресса среди студентов бакалавриата
*Д.П. Нгадан, П.П. Паулинус, В.М.Х. Ван Абдул Рахим, Ш. Дурасами, М.М. Нур Амирия, М. Капитонова*
**649**
Prevalence of depression, anxiety, stress and coping mechanism among undergraduate students
*D.P. Ngadan, P.P. Paulinus, W.M.H. Wan Abdul Rahim, S. Durasamy, M.M. Nur Amirya, M. Kapitonova*

**Офтальмология** | **Ophthalmology**

Оценка патогенетических факторов, влияющих на течение и исход лечения пороговых стадий и задней агрессивной ретинопатии недоношенных
*С.В. Лесовой, О.С. Кривовяз, Ю.Д. Кузнецова, Е.А. Богомолова, К.Е. Черенкова, Ж.М. Салмаси, Л.М. Балашова*
**664**
Evaluation of postnatal pathogenetic factors influencing the course and treatment outcomes of threshold-stage and aggressive posterior retinopathy of prematurity
*S.V. Lesovoy, O.S. Krivovyaz, Yu.D. Kuznetsova, E.A. Bogomolova, K.E. Cherenkova, Zh.M. Salmasi, L.M. Balashova*

**Патологическая анатомия** | **Pathology**

Комплексный анализ гистологических изменений слизистой оболочки губ при хроническом течении хейлитов
*А.Ф. Солнышкина, О.Н. Гуськова, С.Н. Лебедев*
**675**
Comprehensive analysis of histological changes in the lip mucosa in chronic cheilitis
*A.F. Solnyshkina, O.N. Guskova, S.N. Lebedev*

**Патологическая физиология** | **Pathology**

Роль уровня сывороточного IFN-γ в качестве маркёра ишемического инсульта, его тяжести и краткосрочного функционального исхода
*Р.С. Горбаренко, Е.В. Маркелова, В.П. Розумейко, Ю.И. Моисеева*
**685**
The role of serum IFN-γ level as a marker of ischemic stroke, its severity, and short-term functional outcome
*R.S. Gorbarenko, E.V. Markelova, V.P. Rozumeyko, Yu.I. Moiseeva*

**Педиатрия** | **Pediatrics**

Иммунологические сдвиги и восприимчивость к инфекциям у детей с синдромом Альпорта: влияние на тяжесть заболевания
*М. Болтабоева, М. Ганиева, З. Урумбоева, Н. Маджидова, А. Хайдаров, Л. Рахманова*
**696**
Immunological alterations and susceptibility to infections in children with Alport syndrome: Impact on disease severity
*M. Boltaboeva, M. Ganieva, Z. Urumboeva, N. Madjidova, A. Haydarov, L. Rakhmanova*

**Сердечно-сосудистая хирургия** | **Vascular Surgery**

Персонализированная оценка риска тяжёлых форм варикозной болезни вен нижних конечностей на основе биохимических и генетических показателей
*А.А. Камаев, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников*
**704**
Personalized assessment of the risk of severe varicose veins of the lower limbs based on biochemical and genetic indicators
*A.A. Kamaev, R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.S. Pshennikov*

**Хирургия** | **General Surgery**

Клиническая эффективность PRP-терапии и динамика факторов роста у пациентов с длительно незаживающими ранами
*А.О. Охунов, Ш.А. Бобокулова*
**720**
Clinical efficacy of PRP therapy and changes in growth factor levels in patients with chronic non-healing wounds
*A.O. Okhunov, Sh.A. Bobokulova*

## Содержание | Contents


**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ** | **EXPERIMENTAL RESEARCH**

**Фармакология, клиническая фармакология** | **Pharmacology**

Гепатопротекторные свойства производных цианотиоацетамида с анальгетической активностью при остром парацетамоловом гепатите
*Е.Ю. Бибик, Д.Р. Бухтоярова, К.А. Фролов, С.Г. Кривоколыско*
**728**
Hepatoprotective properties of cyanothioacetamide derivatives with analgesic activity in acute paracetamol-induced hepatitis
*E.Yu. Bibik, D.R. Bukhtoyarova, K.A. Frolov, S.G. Krivokolysko*

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ** | **REVIEW ARTICLES**

**Неврология** | **Neurology**

Глубокая стимуляция мозга при болезни Паркинсона: обзор эффективности, рисков и перспектив
*Ф.А. Юсупов, М.Ш. Абдыкадыров*
**739**
Deep brain stimulation in Parkinson's disease: A review of effectiveness, risks, and prospects
*F.A. Yusupov, M.Sh. Abdykadyrov*

**Онкология, лучевая терапия** | **Oncology**

Современный взгляд на проблему поддерживающей терапии в онкологии
*М.Р. Нуритдинзода, Д.Р. Сангинов, О.Х. Хушкадамова, И.К. Ниязов*
**750**
Current perspectives on supportive care in oncology
*M.R. Nuritdinzoda, D.R. Sanginov, O.Kh. Khushkadamova, I.K. Niyazov*

**Онкология, лучевая терапия** | **Oncology**

Комплексное лечение местнораспространённого и метастатического рака желудка: роль неоадьювантной внутриартериальной химиотерапии
*А.Р. Сабуров, К.С. Кемельбеков, З.Х. Хусейнзода, Д.Т. Арыбжанов, Д.С. Турсуметов, Б.А. Абдурахманов*
**771**
Comprehensive treatment of locally advanced and metastatic gastric cancer: The role of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy
*A.R. Saburov, K.S. Kemelbekov, Z.Kh. Khuseynzoda, D.T. Arybzhanov, D.S. Tursumetov, B.A. Abdurakhmanov*

**Онкология, лучевая терапия** | **Oncology**

Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов
*К.З. Ураков, М.А. Шоназарова, Г.Х. Куватзода, Г.Б. Ходжиева*
**782**
Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents
*K.Z. Urakov, M.A. Shonazarova, G.Kh. Kuvatzoda, G.B. Khodzhieva*

**Офтальмология** | **Ophthalmology**

Омиксные технологии в офтальмологии
*Д.Ю. Плотников*
**791**
Omics technologies in ophthalmology
*D.Yu. Plotnikov*

**Патологическая физиология** | **Pathology**

Экспериментальные модели эндометриоза: от классических подходов к современности
*Г.А. Яманова, Р.А. Кудрин, А.А. Антонова*
**803**
Experimental models of endometriosis: From classical approaches to modern developments
*G.A. Yamanova, R.A. Kudrin, A.A. Antonova*

**Пластическая хирургия** | **Plastic Surgery**

Значение резекции слюнных желёз при эстетических операциях
*И.В. Решетов, Г. Аль-Терк, Э.М. Ратманова, А.Л. Истранов*
**815**
The role of salivary gland resection in aesthetic surgery
*I.V. Reshetov, G. Al-Terk, E.M. Ratmanova, A.L. Istranov*

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ** | **FOR THE MEDICAL PRACTITIONER**

**Офтальмология** | **Ophthalmology**

Способ прогнозирования развития ретинопатии недоношенных
*М.Н. Пономарева, Д.Б. Егоров, В.Н. Алёкина, С.С. Юдина, Д.С. Спирина*
**824**
A method for predicting the development of retinopathy of prematurity
*M.N. Ponomareva, D.B. Egorov, V.N. Alyokina, S.S. Yudina, D.S. Spirina*

**Сердечно-сосудистая хирургия** | **Vascular Surgery**

Первый опыт венозного стентирования при посттромботической болезни нижних конечностей
*А.Д. Гаибов, Д.Д. Султанов, О. Неъматзода, К.А. Абдусамадов, Д.К. Рахмонов, Ф.М. Махмадализода, А.К. Баратов*
**834**
Initial experience with venous stenting for post-thrombotic disease of the lower extremities: A pilot study
*A.D. Gaibov, D.D. Sultanov, O. Nematzoda, K.A. Abdusamadov, D.K. Rakhmonov, F.M. Makhmadalizoda, A.K. Baratov*

## Содержание | Contents


**Урология**
Состояние мочевыделительной системы у спортсменов с учётом их генетического профиля **851**
*Д.Х. Рыбалкина, Л.К. Ибраева, И.В. Бачева, Д.А. Жумагалиева, Г.Б. Хамраева, П.В. Овцынов*

**Urology**
Urinary system status in athletes according to their genetic profile **851**
*D.Kh. Rybalkina, L.K. Ibrayeva, I.V. Bacheva, D.A. Zhumagaliyeva, G.B. Khamrayeva, P.V. Ovtsynov*

**Эпидемиология**
Ультразвуковой скрининг эхинококкоза и альвеококкоза среди населения Чон-Алайского района **861**
*К.М. Раимкулов, В.С. Тойгомбаева, О.Т. Куттубаев, Б.К. Шаршеева, Г.С. Садыкова*

**Epidemiology**
Ultrasonic screening for echinococcosis and alveococcosis in the population of the Chon-Alai district **861**
*K.M. Raimkulov, V.S. Toygombaeva, O.T. Kuttubaev, B.K. Sharsheeva, G.S. Sadykova*

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

**CASE REPORTS**

**Сердечно-сосудистая хирургия**
Разрыв истинной аневризмы селезёночной артерии и рецидивирующее желудочное кровотечение: клиническое наблюдение **871**
*А.И. Панасюк, С.А. Кондратьев, Е.Г. Григорьев, Д.В. Белых*

**Vascular Surgery**
Rupture of a true splenic artery aneurysm with recurrent gastric bleeding: A case report **871**
*A.I. Panasyuk, S.A. Kondratiev, E.G. Grigoryev, D.V. Belykh*

**Фтизиатрия**
Влияние использования геномного секвенирования в терапии больного туберкулёзом с тотальной лекарственной устойчивостью: клинический случай **879**
*Б.П. Пирмахмадзода, З.Х. Тиллоева*

**Phthisiology**
Impact of genome sequencing in the treatment of totally drug-resistant tuberculosis: A case report **879**
*B.P. Pirmakhmadzoda, Z.Kh. Tilloeva*

**Челюстно-лицевая хирургия**
Применение дистракционного остеогенеза нижней челюсти у подростков как альтернатива ортогнатической хирургии: серия клинических случаев **887**
*Ф.Ф. Лосев, П.И. Шаповалов, О.В. Геворкян*

**Maxillofacial Surgery**
Use of mandibular distraction osteogenesis in adolescents as an alternative to orthognathic surgery: A case series **887**
*F.F. Losev, P.I. Shapovalov, O.V. Gevorkyan*

**Эндокринология**
Клинический случай сахарного диабета у ребёнка 14 лет после трансплантации почки **898**
*Н.А. Белых, М.М. Рыбакова, И.В. Пизнюр, Д.В. Ежков*

**Endocrinology**
Clinical case of diabetes mellitus in a child 14 years after kidney transplantation **898**
*N.A. Belykh, M.M. Rybakova, I.V. Piznyur, D.V. Ezhkov*

**Юбилеи** 910 **Anniversaries**

**Некрологи** 916 **Obituaries**

**Правила для авторов** 918 **Instructions for Authors**

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-605-623

# КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЗУДА И СОСТОЯНИЯ КОЖИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И У БОЛЬНЫХ БУЛЛЁЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ КАК ИНДИКАТОР АНТРОПОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

М.М. ШЕРМАТОВА[1], М.Н. ГАДЖИМУРАДОВ[1], И.Е. ТОРШИНА[2]

[1] Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация
[2] Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

**Цель исследования**: оценить воздействие антропогенных химических факторов на кожу лабораторных животных и клинические проявления дистрофического буллёзного эпидермолиза (ДБЭ).
**Материал и методы**: исследование лабораторных белых мышей (без кожной патологии, возраст 9-11 недель) было продолжительностью шесть месяцев. В каждую из 4 групп исследования вошли 14 грызунов: 10 самок и 4 самца. Каждая группа подвергалась воздействию определённым агро-ядохимикатом, а тяжесть зуда измерялась по шкале Visual Analogue Scale (VAS). Группа больных ДБЭ состояла из 35 пяти человек, которые были условно разделены на подгруппы, исходя из экологии района проживания. Зуд у них оценивался по шкале «Five-Point Likert», состоящей из пяти градаций.
**Результаты**: в эксперименте антропогенные химические агенты вызывали у белых мышей дерматиты, тяжёлые осложнения и зуд кожи. Интенсивность последнего резко возрастала и у больных ДБЭ в зоне экологического стресса и исчезала, либо значительно уменьшалась на территории экологического комфорта. Его выраженность коррелировала с тяжестью кожного процесса. Постоянный зуд кожи сопровождался хроническими эрозивно-язвенными дефектами кожи у больных ДБЭ, а его отсутствие сигнализировало о скорой их регенерации. В зоне усиленного воздействия антропогенных факторов у больных ДБЭ зафиксирован рост Бирмингемского индекса тяжести, а симптоматическая терапия у них была эффективна лишь на фоне благополучной экосреды проживания.
**Заключение**: больным ДБЭ нежелательно проживание на экологически неблагополучной территории, агенты которой нивелируют эффект лечебно-профилактических мероприятий, провоцируют зуд кожи и затрудняют эпителизацию эрозий/язв.
**Ключевые слова**: *дистрофический буллёзный эпидермолиз, средства защиты растений, агрохимикаты, ядохимикаты, мышиные модели.*

**Для цитирования:** Шерматова ММ, Гаджимурадов МН, Торшина ИЕ. Комплексная оценка зуда и состояния кожи в эксперименте и у больных буллёзным эпидермолизом как индикатор антропогенного загрязнения среды обитания. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):605-23. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-605-623

# COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF ITCHING AND SKIN LESIONS EXPERIMENTALLY AND IN PATIENTS WITH DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA AS AN INDICATOR OF ANTHROPOGENIC POLLUTION OF THE HABITAT

M.M. SHERMATOVA[1], M.N. GADZHIMURADOV[1], I.E. TORSHINA[2]

[1] Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Russian Federation
[2] Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

**Objective**: To assess the effects of anthropogenic chemical factors on the skin of laboratory animals and the clinical manifestations of dystrophic epidermolysis bullosa (DEB).
**Methods**: The study of laboratory white mice (without skin pathology, aged 9-11 weeks) lasted six months. Each of the 4 study groups consisted of 14 rodents: 10 females and 4 males. Each group was exposed to a specific agrochemical pesticide, and itching severity was measured using the Visual Analog Scale (VAS). The DEB group consisted of 35 individuals, conditionally divided into subgroups based on the environmental conditions of their place of residence. Itching in these patients was assessed using a five-point Likert scale.
**Results**: In the experiment, anthropogenic chemical agents caused dermatitis, severe complications, and skin itching in white mice. Itching intensity also increased sharply in patients with DEB in areas of environmental stress and disappeared or significantly decreased in areas of environmental comfort. Its severity correlated with the severity of the skin process. Persistent skin itching was accompanied by chronic erosive-ulcerative skin defects in patients with DEB, while its absence signaled their imminent regeneration. In areas with increased exposure to anthropogenic factors, a Birmingham Severity Index was increased in patients with DEB, and symptomatic therapy was effective only in favorable environmental living conditions.
**Conclusion**: Patients with DEB should avoid living in environmentally unfavorable areas, as the agents present there negate the effects of therapeutic and preventive measures, provoke skin itching, and hinder epithelialization of erosions/ulcers.
**Keywords**: *Dystrophic epidermolysis bullosa, plant protection products, agrochemicals, pesticides, mouse models.*

**For citation:** Shermatova MM, Gadzhimuradov MN, Torshina IE. Kompleksnaya otsenka zuda i sostoyaniya kozhi v eksperimente i u bol'nykh bullyoznym epidermolizom kak indikator antropogennogo zagryazneniya sredy obitaniya [Comprehensive assessment of itching and skin lesions experimentally and in patients with dystrophic epidermolysis bullosa as an indicator of anthropogenic pollution of the habitat]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2026;28(3):605-23. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-605-623

## Введение

Длительно протекающий (шесть и более недель) кожный зуд интерпретируется как хронический и является междисциплинарной проблемой дерматологов, психоневрологов, онкологов и терапевтов. Проявляется он в перманентной потребности потереть кожу для снятия неприятного состояния [1, 2]. Тяжело переносится его распространённая, резистентная к терапии форма, этиопатогенез которой недостаточно исследован и может быть обусловлен, как разнообразными экологическими агентами, так и раздражением нервных окончаний в эрозивно-язвенных элементах кожи [3-5]. Поэтому, на практике, этиопатогнетический подход к лечению генерализованного зуда является проблематичным [2].

Особенно актуальна проблема хронического зуда у больных дистрофическим буллёзным эпидермолизом (ДБЭ), который ими тяжело переносится, существенно снижает качество жизни и не регрессирует на фоне противозудных препаратов. В коже этой категории пациентов нарушен обмен веществ, часто обширные эрозивно-язвенные поверхности вызывают её дисбактериоз и воспаление, что вызывает раздражение нервных окончаний дермы и нарушает их адекватное функционирование [6-8].

Ядо- и агрохимикаты через продукты питания и воду попадают в организм человека (желудочно-кишечный тракт, лёгкие, кожу) и являются очень опасными [9-13], вызывая дисбактериоз, зуд кожных покровов, экозависимые заболевания (токсикодермия, экзема), манифестацию и обострение генетически детерменированных дерматозов (атопический дерматит, псориаз, красный плоский лишай) [14-16]. На фоне средств защиты растений (СЗР) обостряются заболевания внутренних органов и систем (новообразования, болезни печени, почек и крови), которые проявляются хроническим зудом кожных покровов [17]. В то же время, реакцией макроорганизма на поступление ядохимикатов является потребность в расчёсах [16].

Зуд препятствует заживлению раневой поверхности, причём для детей свойственно расчёсывать эрозивно-язвенные элементы, что ведёт к их прогрессированию. Вопрос о причине зуда при ДБЭ не всегда имеет ответ, а весь комплекс факторов, затрудняющих регенерацию ран, установить не представляется возможным. Зуд при некоторых формах ДБЭ не поддаётся терапии. Одним из немногих физиотерапевтических методов в лечении ВБЭ является климатотерапия, которая способствует снижению интенсивности зуда, а также процессу заживления раны [18, 19].

Больные ВБЭ чувствительны к агрессивным агентам экосреды проживания, так как имеют генетический дефект дермальных белков, который нарушает внутрикожное сцепление клеток между собой и максимально выражен при рецессивном ДБЭ [20]. При этом подтипе зуд беспокоит, как в области раны, так и на видимо здоровых участках кожных покровов [21]. СЗР, усугубляя заболевания органов и систем (метгемоглобинемию, желёз внутренней секреции, почек, центральной нервной системы) провоцируют зуд и прогрессирование кожного процесса [22]. Кроме того, в некоторых наблюдениях установлено, что изменение микроклимата также вызывает чувство зуда [23]. Основной подход в лечении ДБЭ является стимулирование эпителизации вторичных дефектов кожи, устранение болевого симптома и чувства зуда [24].

Средства лечения зуда изучаются на мышиных моделях. Эти животные служат экспериментальной базой в исследовании влияния экофакторов на макроорганизм [14, 25-27]. Методом генной инженерии получены мыши, страдающие рецессивной формой ДБЭ, что позволяет проанализировать у них значение экзогенных травмирующих факторов на жизнеспособность грызунов и воз-

## Introduction

Long-term skin itching (lasting six weeks or more) is considered chronic and represents an interdisciplinary problem for dermatologists, psychoneurologists, oncologists, and internists. It manifests as a persistent need to rub the skin to relieve the unpleasant sensation [1, 2]. Its widespread, treatment-resistant form is particularly difficult to tolerate; its etiopathogenesis has not been sufficiently studied and may involve a variety of environmental agents, as well as irritation of nerve endings in erosive-ulcerative skin lesions [3-5]. Therefore, in practice, an etiopathogenetic approach to treating generalized itching is problematic [2].

Chronic itching is particularly relevant in patients with dystrophic epidermolysis bullosa (DEB), who tolerate it poorly, experience a substantial reduction in quality of life, and do not achieve symptom regression despite antipruritic medications. In patients in this category, skin metabolism is impaired; extensive erosive-ulcerative surfaces often cause dysbiosis and inflammation, which irritate dermal nerve endings and disrupt their function [6-8].

Pesticides and agrochemicals enter the human body through food and water (the gastrointestinal tract, lungs, and skin). They are highly dangerous [9-13], causing dysbiosis, skin itching, environmentally dependent diseases (toxicoderma, eczema), and the manifestation and exacerbation of genetically determined dermatoses (atopic dermatitis, psoriasis, lichen planus) [14-16]. Against the background of plant protection products (PPPs), diseases of internal organs and systems (neoplasms, liver, kidney, and blood diseases) are exacerbated and manifest as chronic skin itching [17]. At the same time, the macroorganism's response to pesticide intake is the urge to scratch [16].

Itching interferes with wound healing, and children in particular tend to scratch erosive-ulcerative lesions, leading to their progression. The cause of itching in DEB is not always clear, and it is not possible to identify the full range of factors that impede wound regeneration. Itching in some forms of DEB resists therapy. One of the few physiotherapeutic methods used to treat DEB is climatotherapy, which reduces itching intensity and supports wound healing [18, 19].

Patients with DEB are sensitive to aggressive agents in their living environment because a genetic defect in dermal proteins disrupts cell adhesion within the skin, most pronounced in recessive DEB [20]. In this subtype, itching occurs both in the wound area and on apparently healthy skin [21]. PPPs, aggravating diseases of organs and systems (methemoglobinemia, disorders of the endocrine glands, kidneys, and central nervous system), provoke itching and progression of the skin process [22]. In addition, some observations suggest that changes in the microclimate can also cause itching [23]. The main approach to treating DEB is to stimulate epithelialization of secondary skin defects and eliminate pain and itching [24].

Researchers investigate treatments for itching using mouse models. These animals serve as an experimental basis for studying the effects of environmental factors on the macroorganism [14, 25-27]. Through genetic engineering, researchers have obtained mice with the recessive form of DEB, making it possible to analyze the significance of exogenous traumatic factors for rodent viability and the potential for rehabilitation medicine [28]. Experiments with this category of mice showed that herbicides carry a high oncogenic risk, being officially classified in the United States as hazardous to humans. In a similar cohort of genetically

можности реабилитационной медицины [28]. Именно эксперимент с данной категорией мышей установил, что гербициды несут высокий онкогенный риск, которые, например, в США официально отнесены к категории опасных для людей. У подобной когорты генно-модифицированных мышей (несут мутации тяжёлого ДБЭ) экспериментальным методом удалось изменить патологический аллель (отсечь часть генома) и получить популяцию с лёгким фенотипом ДБЭ [29].

СЗР поступают в организм мышей теми же путями, что и человеку: желудочно-кишечный тракт (продукты питания, вода), лёгкие, через кожные покровы, что используется и в экспериментах с лабораторными мышами, и разработке препаратов больным генодерматозами [30, 31].

## Цель исследования

Оценить воздействие антропогенных химических факторов на кожу лабораторных животных и клинические проявления ДБЭ.

## Материал и методы

Исследование лабораторных былых мышей было продолжительностью шесть месяцев, что соответствует продолжительности хронического эксперимента [32], а за пациентами, страдающими ДБЭ, наблюдение составило три года. Экспериментальные животные подвергались воздействию агрохимикатов и СЗР, а состояние кожных покровов больных ДБЭ оценивалось с учётом экологии среды постоянного, временного и краткосрочного пребывания.

Критерием отбора мышей в экспериментальную часть исследования являлась принадлежность к одной линии – племенные животные стока SNK (белые аутбредные) со сертификатом здоровья, в возрасте 9-11 недель, без кожной патологии. В каждую из 4 групп исследования вошли 14 грызунов: 10 самок и 4 самца.

Группа больных ДБЭ состояла из тридцати пяти человек, среди которых 85,7% (n=30) страдали тяжёлой рецессивной формой, 11,4% (n=4) – среднетяжёлой доминантной и 2,9% (n=1) – среднетяжёлой рецессивной. Женский пол был представлен 65,7% (n=23) индивидуумами, а мужской – 34,3% (n=12). Исследуемая группа состояла из 22,9% (n=8) детей дошкольного возраста (до 7 лет), 48,6% (n=17) в возрасте от 7 до 18 лет, а 28,6% (n=10) человек достигли совершеннолетия и старше.

Наблюдение проводилось за всей когортой пациентов ДБЭ, проживающих и состоящих на диспансерном учёте в Республике Дагестан. Критерием исключения из исследования явился отказ пациента от участия в нём. Из 35 пациентов 28 проживали на территориях высокого антропогенного загрязнения (города Махачкала, Каспийск, Кизилюрт и село Хаджал-Махи Хасавюртовского района), а 7 – в экологически благополучных населённых пунктах (пос. Ханар, Левашинский, Хунзахский, Акушинский районы, сёла Новолак и Заречное, г. Буйнакск).

Пациенты с ДБЭ были условно разделены на подгруппы, и в них проводился сравнительный анализ Бирмингемского индекса тяжести, площади поражения кожи, сроков эпителизации вторичных эффлоресценций, изменения интенсивности зуда и результатов симптоматической терапии, исходя из экологии среды проживания, либо временного пребывания. Бирмингемский индекс тяжести состоит из 11 параметров: площадь вовлечения кожи, ногтей, слизистой полости рта, гортани, пищевода, конъюнктивы глаз, сращения пальцев, малигнизации ран, количества хронических ран, облысения и кахексии. Каждый из них оценивается в 1-5 баллов, кожа – 1-50. Затем результаты суммируются,

modified mice carrying mutations associated with severe DEB, an experimental method allowed researchers to modify the pathological allele (removing part of the genome) and obtain a population with a mild DEB phenotype [29].

PPPs enter the bodies of mice through the same routes as in humans: the gastrointestinal tract (food and water), the lungs, and through the skin. These routes are used in both experiments with laboratory mice and in developing treatments for patients with genodermatoses [30, 31].

## Purpose of the study

To assess the effects of anthropogenic chemical factors on the skin of laboratory animals and the clinical manifestations of DEB.

## Methods

The laboratory study in white mice lasted six months, corresponding to the duration of a chronic experiment [32], while patients with DEB were followed up for three years. The experimental animals were exposed to agrochemicals and plant protection products (PPPs). At the same time, the skin condition of patients with DEB was assessed considering environmental conditions of permanent, temporary, and short-term residence.

The criterion for selecting animas for the experimental part of the study its strain – breeding stock of SNK mice (white outbred mice) with a health certificate, aged 9-11 weeks, without skin pathology. Each of the 4 study groups consisted of 14 rodents: 10 females and 4 males.

The DEB group included 35 individuals: 85.7% (n=30) had the severe recessive form, 11.4% (n=4) the moderate-to-severe dominant form, and 2.9% (n=1) the moderate-to-severe recessive form. Females accounted for 65.7% (n=23) of the individuals, while males accounted for 34.3% (n=12). The study group consisted of 22.9% (n=8) preschool-aged children (under 7 years), 48.6% (n=17) aged 7 to 18 years, and 28.6% (n=10) adult patients.

We observed the entire cohort of DEB patients residing in and registered for dispensary follow-up in the Republic of Dagestan. The exclusion criterion was a patient's refusal to participate in the study. Of the 35 patients, 28 lived in areas with high anthropogenic pollution (the cities of Makhachkala, Kaspiysk, and Kizilyurt and the village of Khadzhal-Makhi in Khasavyurt District), while 7 lived in environmentally favorable settlements (Khanar settlement; Levashinsky, Khunzakhsky, and Akushinsky districts; the villages of Novolak and Zarechnoe; and the city of Buynaksk).

Patients with DEB were conditionally divided into subgroups, and a comparative analysis was performed of the Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity Score, the extent of skin involvement, the time required for epithelialization of secondary efflorescences, changes in itching intensity, and the results of symptomatic therapy, based on the environmental conditions of permanent residence or temporary stay. The Birmingham severity index consists of 11 parameters: the area of involvement of skin, nails, oral mucosa, larynx, esophagus, ocular conjunctiva, finger fusion, wound malignant transformation, the number of chronic wounds, alopecia, and cachexia. Each parameter is scored from 1 to 5 points, while skin involvement is scored from 1 to 50. The results are then summed to obtain the overall severity index: the higher the index, the more severe the DEB course.

и выводится общий индекс тяжести: чем он выше, тем тяжелее протекает ДБЭ.

В зависимости от наименования химического соединения, использованного в эксперименте с грызунами, последние были разделены на соответствующие группы «Демитан» (ядохимикат кишечного действия), «Титул» (СЗР противогрибкового действия), «АС» (агрохимикат аммиачная селитра), а также «КмЗт» (комплексное воздействие вышеуказанных веществ). Соединения растворялись, согласно патенту [32], в питьевой воде в суточной дозе 1/50 от половины летальной дозы (LD 50) мышей. Эта доза рассчитывалась на одну мышь, исходя из её среднего веса (26,6 грамм) и количества потребляемой воды в сутки (3,9 мл). Так, была вычислена 1/50 от LD 50 для Демитана, что составило 0,064 г на одну мышь, и эта масса добавлялась ежесуточно в питьевую воду из расчёта 0,064 г на 3,9 мл воды. Продолжительность исследования составила шесть месяцев [32, 33].

Тяжесть зуда у мышей измерялась по шкале Visual Analogue Scale (VAS), разработанной для животных (собак, кошек), при этом вписывались данные в градуированную вертикальную шкалу с указанием степени расчёсывания (0-10 баллов) [34]. Так, 0-2 балла по вышеуказанной шкале присваивались при редких эпизодах почёсывания, 3-4 балла – когда чесалось интенсивнее и чаще, но прекращалось во время сна или еды, 5-6 баллов – это почёсывание во время сна, и при расчёсах повреждалась кожа, 7-8 баллов выставлялись при интенсивном почёсывании во время еды и сна с повреждением кожи, 9-10 баллов – это постоянные непрекращающиеся расчёсы. Структуры кожи и её придатков исследовались цифровым прибором – дерматоскопом «Aramo Smart Lite ASL-100» (Aram Huvis, South Korea), который увеличивал изображение поверхности, позволял проводить её фотофиксацию и сохранять её.

У всей популяции больных ДБЭ при включении в исследование фиксировались Бирмингемский индекс тяжести (BEBS), наличие и продолжительность зуда в соответствии со шкалой Лайкерта, сроки эпителизации эрозивно-язвенных элементов, экология среды постоянного проживания и планируемого в течении года краткосрочного пребывания (выезда). Клиническое обследование жителей столицы Республики Дагестан (Махачкала) и города спутника (Каспийск) проводилось в очном формате с фотофиксацией участков поражения, а проживающих в отдалённых населённых муниципальных образованиях осуществлялось в дистанционном формате, в режиме «врач – врач первичного звена». Этим же методом продолжалось наблюдение и за пациентами при выезде в населённые пункты временного проживания. Через год симптоматического лечения проводилась повторная фиксация изучаемых показателей пациентов и их сравнительная характеристика.

Зуд у больных с ДБЭ оценивался в соответствии с их ощущением потребности в расчёсах по шкале «Five-Point Likert», состоящей из пяти градаций от 1 (нет зуда) до 5 (постоянный) [35].

Экологическая обстановка в каждом населённом пункте, районе устанавливалась из официальных источников – ежегодных отчётов министерств и ведомств, как регионального, так и федерального уровней, а также самоучителю для врачей, в котором содержится информация об экологическом паспорте районов и городов региона [36].

**Этическая экспертиза**. Все пациенты были подробно проинформированы о цели и задачах исследования, плане его проведения, и подписали информированное согласие, а научное исследование одобрено этическим комитетом Дагестанского государственного медицинского университета (01.09.2022). Содержание животных соответствовало требованиям ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными живот-

Depending on the name of the chemical compound used in the rodent experiment, the animals were divided into corresponding groups: “Demitan” (an intestinal-action pesticide), “Titul” (an antifungal PPP), “AS” (the agrochemical ammonium nitrate), and “KmZt” (combined exposure to the above substances). According to the patent [32], the compounds were dissolved in drinking water at a daily dose of 1/50 of half the lethal dose (LD50) for mice. This dose was calculated per mouse based on its average body weight (26.6 grams) and daily water consumption (3.9 mL). Thus, 1/50 of the LD50 for Demitan was calculated to be 0.064 g per mouse, and this amount was added daily to the drinking water at a rate of 0.064 g per 3.9 mL of water. The study lasted six months [32, 33].

The severity of itching in mice was measured using the Visual Analog Scale (VAS), developed for animals (dogs and cats), with the data recorded on a graded vertical scale indicating the degree of scratching (0-10 points) [34]. Thus, 0-2 points on the above scale were assigned for rare episodes of scratching; 3-4 points when scratching was more intense and frequent but stopped during sleep or eating; 5-6 points for scratching during sleep, with the skin being damaged by scratching; 7-8 points for intense scratching during eating and sleep accompanied by skin damage; and 9-10 points for constant, uninterrupted scratching. We examined the skin and its appendages using a digital device, the “Aramo Smart Lite ASL-100” dermatoscope (Aram Huvis, South Korea), which magnified the surface image, enabled photographic documentation, and allowed image storage.

At the time of inclusion in the study, the entire population of patients with DEB was assessed for the Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity Score (BEBS), the presence and duration of itching according to the Likert scale, the time required for epithelialization of erosive-ulcerative lesions, the environmental conditions of permanent residence, and planned short-term stays (travel) during the year. We conducted in-person clinical examinations of residents of the capital of the Republic of Dagestan (Makhachkala) and its satellite city (Kaspiysk), with photographic documentation of affected areas. At the same time, patients living in remote municipal settlements were examined remotely in a “physician – primary care physician” format. The same method was used to continue observing patients when they traveled to settlements where they temporarily resided. After one year of symptomatic treatment, the studied patient parameters were recorded again and comparatively analyzed.

Itching in patients with DEB was assessed by their perceived need to scratch using a five-point Likert scale ranging from 1 (no itching) to 5 (constant itching) [35].

The environmental conditions in each settlement and district were obtained from official sources – annual reports from ministries and agencies at both regional and federal levels – as well as a self-study manual for physicians containing information on the environmental profiles of the region's districts and cities [36].

**Ethical review.** All patients were fully informed about the study's purpose, objectives, and procedures and signed informed consent forms. The Ethics Committee of Dagestan State Medical University approved the study (September 1, 2022). The housing and care of the animals complied with the requirements of GOST 33216-2014, “Guidelines for the Housing and Care of Laboratory Animals. Rules for the Housing and Care of Laboratory Rodents and Rabbits”, and the experimental part was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

ными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», а экспериментальная часть проводилась в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

**Статистический анализ**. Статистическая обработка материала осуществлена с помощью программы «BIOSTAT 4.03» с определением долей (%). Сравнение качественных показателей проведено с помощью точного критерия Фишера. Различия были статистически значимыми при p<0,05.

## Результаты

Различные участки тела здоровых грызунов имеют присущую им дерматоскопическую картину, которая взята за основу. На хвосте волосяной покров белесоватый, все волосы расположены в одном направлении (к концу хвоста), и сквозь них просвечивает розовая кожа. Ушная раковина розового цвета с редким волосяным покровом и древовидными просвечивающимися сквозь кожный покров сосудами. Кожа спинки розового цвета с выраженным кожным рисунком, а на подошве, разделённой бороздками на ромбовидные участки, небольшое скопление роговых масс, коготки – прозрачно-белесоватые. Дважды в месяц проводилась повторная дерматоскопия вышеуказанных участков, а также оценивалась интенсивность зуда животных.

Каждые 14-15 дней проводилось клинико-инструментальное обследование животных, а результаты вносились в соответствующий каждой группе журнал. Так, в табл. 1 представлены результаты эксперимента, проведённого в группе «Демитан».

Из табл. 1 следует, что клинически видимые симптомы манифестировали на втором месяце наблюдения в виде дерматита в области мордочки, а потребность в расчёсах, оцениваемая в 7-8 баллов на третьем месяце, отразилась на появлении экскориаций в области ушной раковины. Дерматоскопическая картина была представлена нарушением укладки волос хвостовой части тела (рис. 1), гиперкератозом и шелушением подошвенной области (рис. 2).

Тяжесть зуда сохранялась на протяжении всего шестимесячного эксперимента и сопровождалась тяжёлыми инвалидизирующими осложнениями: псевдосиндактилией, опухолевидной отёчностью суставов конечностей и хвостовой части (четвёртый месяц, рис. 3-5), разрушением выступающей части уха (пятый месяц) и распространённым облысением нижней части тела (шестой месяц, рис. 6).

Клинико-инструментальное изучение группы «Титул» в течение шести месяцев отражено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в этой группе сроки появления дерматита мордочки, а также интенсивного зуда, гиперкератоза подошвы и диффузного облысения области брюшка были идентичны группе «Демитан».

В группе «АС» патологическая потребность в расчёсах появилась также на третьем месяце (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в те же сроки, что и в группах «Демитан» и «Титул», отмечались дерматит мордочки и патологическое ороговение подошвенной поверхности, которые сохранялись на период всего эксперимента. Их можно интерпретировать, как раннюю и постоянную реакцию макроорганизма на воздействие токсических веществ, возникающих при отсутствии симптомов патологического зуда. В первый же месяц эксперимента на коже ладоней появился гиперкератоз и обильное шелушение. Это можно объяснить, как одну из ранних ответных реакций организма мышей на токсическое воздействие затравки. Вышеуказанный

**Statistical analysis.** Statistical processing of the data was performed using the “BIOSTAT 4.03” software, with proportions (%) determined. Qualitative indicators were compared using Fisher’s exact test. We considered differences statistically significant at p<0.05.

## Results

Different parts of healthy rodent bodies have characteristic dermoscopic appearances, which we used as the baseline. On the tail, the hair coat is whitish, with all hairs oriented in the same direction (toward the tip of the tail), and pink skin is visible through them. The auricle is pink, with sparse hair and branching vessels visible through the skin. The skin of the back is pink with a pronounced skin pattern, while on the sole, divided by grooves into diamond-shaped areas, there is a small accumulation of horny material; the claws are transparently whitish. We repeated dermoscopy of the above-mentioned areas twice a month and also assessed itching intensity in the animals.

Every 14-15 days, we performed clinical and instrumental examinations and entered the results into the corresponding journal for each group. Thus, Table 1 presents the results of the experiment conducted in the “Demitan” group.

As shown in Table 1, clinically visible symptoms manifested during the second month of observation in the form of dermatitis in the facial area, while the need to scratch, assessed at 7-8 points during the third month, was reflected in the appearance of excoriations in the auricular area. Dermoscopy showed disruption of the normal hair orientation in the tail region (Fig. 1), hyperkeratosis, and scaling of the plantar area (Fig. 2).

The itching persisted throughout the six-month experiment. It was accompanied by severe, disabling complications: pseudosyndactyly, tumor-like swelling of the limb joints and tail area (fourth month, Figs. 3-5), destruction of the protruding part of the ear (fifth month), and extensive alopecia of the lower part of the body (sixth month, Fig. 6).

Table 2 presents the clinical and instrumental findings for the “Titul” group over six months.

As shown in Table 2, in this group, the timing of the onset of facial dermatitis, intense itching, plantar hyperkeratosis, and diffuse alopecia of the abdominal area was identical to that in the “Demitan” group.

In the “AS” group, the pathological urge to scratch also appeared in the third month (Table 3).

As shown in Table 3, dermatitis of the facial area and pathological keratinization of the plantar surface were observed at the same time points as in the “Demitan” and “Titul” groups and persisted throughout the entire experiment. These findings can be interpreted as an early and persistent response of the macroorganism to exposure to toxic substances, occurring in the absence of symptoms of pathological itching. As early as the first month of the experiment, hyperkeratosis and profuse scaling appeared on the palmar skin. This may be explained as one of the early response reactions of the mice to the toxic effects of the test substance. The above-mentioned finding may be considered a diagnostic sign of the dermotoxic effects of chemical compounds. The plantar area is regularly traumatized, and under the influence of plant protection products and chemical fertilizers, keratinization processes are disrupted, leading to hyperkeratosis.

***Таблица 1*** *Выраженность зуда, клиника и дерматоскопическая картина в группе «Демитан»*

***Table 1*** *Severity of itching, clinical manifestations, and dermoscopic appearance in the "Demitan" group*

| Показатель<br>Indicator | Месяц эксперимента<br>Month | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | III | IV | V | VI |
| **Клиника/Clinical manifestations** | | | | | | |
| | Интенсивность зуда в баллах/Itching intensity, points | | | | | |
| | 1-2 | 1-2 | 7-8 | 7-8 | 7-8 | 7-8 |
| Периорбитальный дерматит (экскориации, воспаление)<br>Periorbital dermatitis (excoriations, inflammation) | | + | + | + | + | + |
| Экскориации ушной раковины<br>Excoriations of the auricle | | | + | + | + | + |
| Периокулярный дерматит<br>Periocular dermatitis | | + | + | + | + | + |
| Псевдосиндактилия<br>Pseudosyndactyly | | | | + | + | + |
| Деформации, выпадения когтей<br>Deformities and loss of claws | | | | + | | + |
| Отёк, инфильтрация суставов<br>Swelling and infiltration of joints | | | | | | |
| Экзематизация кожи<br>Eczematization of the skin | | | | | | |
| Инфильтрация подошвы<br>Infiltration of the sole | | | | + | + | + |
| Опухолевидная инфильтрация хвоста<br>Tumor-like infiltration of the tail | | | | + | + | + |
| Мутиляция ушных раковин<br>Mutilation of the auricles | | | | | + | + |
| Диффузная алопеция брюшка<br>Diffuse alopecia of the abdomen | | | | | | + |
| **Дерматоскопическая картина/Dermoscopic appearance** | | | | | | |
| Экскориации и нагноение ушной раковины<br>Excoriations and suppuration of the auricle | | | + | + | + | + |
| Чешуйки, гиперкератоз подошвы лапок<br>Scales and hyperkeratosis of the paw soles | + | | + | + | + | + |
| Разнонаправленность волосков хвоста<br>Disordered orientation of tail hairs | | | + | + | + | + |
| Отсутствие рельефа кожи в области опухолевидной инфильтрации (подошва)<br>Loss of the skin relief in the area of tumor-like infiltration (sole) | | | | + | + | + |
| Корочки в области хвоста<br>Crusts in the tail area | | | | + | + | + |

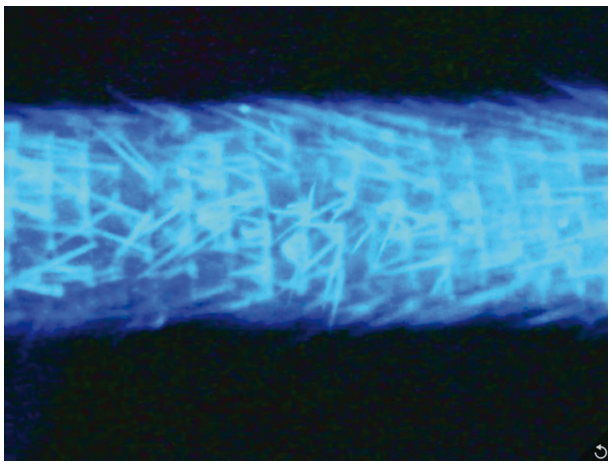


***Рис. 1*** *Дерматоскопия области хвоста: разнонаправленное расположение волосков области хвоста («взъерошенность»). Дерматоскоп ASL-100, линза ×30 UV (ультрафиолетовый диапазон)*

***Fig. 1*** *Dermoscopy of the tail area: multidirectional arrangement of hairs in the tail area ("ruffled" appearance). ASL-100 dermatoscope, ×30 UV lens (ultraviolet range)*

The parameters studied in the "KmZt" group are presented in Table 4.

Animals in this group did not develop severe complications deforming the joints. However, edema of the plantar surface of the paw and tumor-like swelling of areas of the tail with disappearance of the skin pattern were observed (Fig. 7) in the fourth and sixth months, respectively.



***Рис. 2*** *Дерматоскопия подошвенной поверхности передней правой лапки: кожа подошвы сухая, складки грубые, резко выраженный гиперкератоз, множественные чешуйки. Дерматоскоп ASL-100, линза ×30 NL (видимый диапазон)*

***Fig. 2*** *Dermoscopy of the plantar surface of the right forepaw: the plantar skin is dry; the skin folds are coarse, with pronounced hyperkeratosis and multiple scales. ASL-100 dermatoscope, ×30 NL lens (visible-light range).*



***Рис. 3*** *Фотоизображение передней правой лапки мыши: деформация и псевдосиндактилия лапки*

***Fig. 3*** *Photograph of the right forepaw of a mouse: deformity and pseudosyndactyly of the paw*



***Рис. 4*** *Фотоизображение задних лапок мыши: отёк и инфильтрация в области суставов и обеих стоп*

***Fig. 4*** *Photograph of the hind paws of a mouse: edema and infiltration in the area of the joints and both feet*



***Рис. 5*** *Фотоизображение хвоста мыши: опухолевидные образования и деформация хвоста*

***Fig. 5*** *Photograph of the tail of a mouse: tumor-like formations and deformity of the tail*

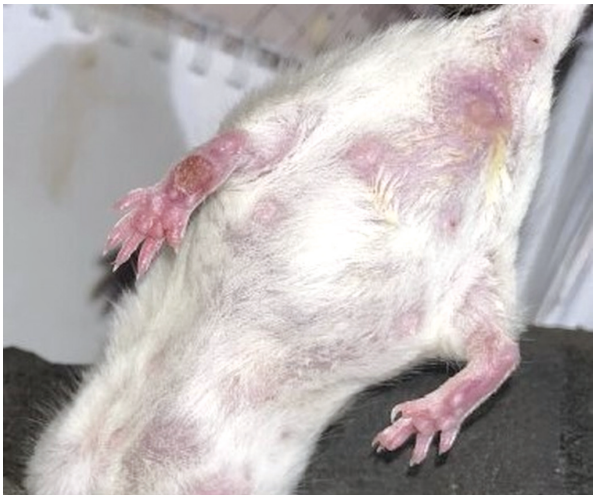


***Рис. 6*** *Фотоизображение области брюшка мыши: диффузная аллопеция*

***Fig. 6*** *Photograph of the abdominal area of a mouse: diffuse alopecia*

***Таблица 2*** *Выраженность зуда, клиника и дерматоскопическая картина в группе «Титул»*

***Table 2*** *Severity of itching, clinical manifestations, and dermoscopic findings in the "Titul" group*

| Показатель<br>Indicator | Месяц эксперимента<br>Month | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | III | IV | V | VI |
| **Клиника/Clinical manifestations** | | | | | | |
| | Интенсивность зуда в баллах/Intensity of itching, points | | | | | |
| | 1-2 | 1-2 | 7-8 | 7-8 | 7-8 | 7-8 |
| Периорбитальный дерматит (экскориации, воспаление)<br>Periorbital dermatitis (excoriations, inflammation) | | + | + | + | + | + |
| Экскориации ушной раковины<br>Excoriations of the auricle | | | | | | |
| Периокулярный дерматит<br>Periocular dermatitis | | + | + | + | + | + |
| Псевдосиндактилия<br>Pseudosyndactyly | | | | | | |
| Деформации, выпадения когтей<br>Deformities and loss of claws | | | | | | + |
| Отёк, инфильтрация суставов<br>Swelling and infiltration of joints | | | | | | |
| Экзематизация кожи<br>Eczematization of the skin | | | | | | |
| Инфильтрация подошвы<br>Infiltration of the sole | | | | | | |
| Опухолевидная инфильтрация хвоста<br>Tumor-like infiltration of the tail | | | | | | |
| Мутиляция ушных раковин<br>Mutilation of the auricles | | | | | | |
| Диффузная алопеция брюшка<br>Diffuse alopecia of the abdomen | | | | | | + |
| **Дерматоскопическая картина/Dermoscopic findings** | | | | | | |
| Экскориации и нагноение ушной раковины<br>Excoriations and suppuration of the auricle | | | | | | |
| Чешуйки, гиперкератоз подошвы лапок<br>Scales and hyperkeratosis of the paw soles | + | + | + | + | + | + |
| Разнонаправленность волосков хвоста<br>Disordered orientation of tail hairs | | | | | | |
| Отсутствие рельефа кожи в области опухолевидной инфильтрации (подошва)<br>Loss of the skin relief in the area of tumor-like infiltration (sole) | | | | | | |
| Корочки в области хвоста<br>Crusts in the tail area | + | | | | + | + |

признак можно считать диагностическим симптомом дерматотоксичного воздействия химических соединений. Область подошв регулярно травмируется, а под воздействием средств защиты растений и химических удобрений процессы кератинизации нарушаются, что ведёт к гиперкератозу.

Изученные показатели в группе «КмЗт» представлены в табл. 4.

У животных этой группы не было тяжёлых осложнений, деформирующих суставы. Однако, наблюдались отёк подошвенной поверхности лапки и опухоль участков хвостовой части тела с исчезновением рисунка кожи (рис. 7), на четвёртом и шестом месяцах соответственно.

У одной особи из группы «КмЗт» с третьего месяца наблюдения сформировался очаг сухой экземы, который сохранялся до завершения эксперимента (рис. 8).

Антропогенные факторы, протестированные на экспериментальных моделях, продемонстрировали токсико-аллергиче-

In one animal in the "KmZt" group, a focus of dry eczema developed from the third month of observation and persisted through the end of the experiment (Fig. 8).

The anthropogenic factors tested in experimental models demonstrated a toxic-allergic effect, which manifested as symptoms of perioral (periocular) dermatitis and itching. The latter, as observed in the experiment, decreased as the mice adapted to the chemical irritants. In view of the above, it was of interest to study the condition of the skin and the intensity of itching in patients with DEB (Table 5).

As shown in Table 5, when skin defects regenerated early (within 1 month), only 10% (n=1) of cases had permanent intense itching. Among the 25 patients with prolonged healing of secondary efflorescences, constant severe itching was observed more frequently – in 64% (n=16) of cases; the difference was statistically significant by two-sided Fisher's exact test (p=0.007). There-

***Таблица 3*** *Выраженность зуда, клиника и дерматоскопическая картина в группе «АС»*

***Table*** *3.....*

| Показатель<br>Indicator | Месяц эксперимента<br>Month | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | III | IV | V | VI |
| **Клиника/Clinical manifestations** | | | | | | |
| | Интенсивность зуда в баллах/Intensity of itching, points | | | | | |
| | 1-2 | 1-2 | 5-6 | 7-8 | 7-8 | 5-6 |
| Периорбитальный дерматит (экскориации, воспаление)<br>Periorbital dermatitis (excoriations, inflammation) | | | + | + | + | + |
| Экскориации ушной раковины<br>Excoriations of the auricle | | | | | | |
| Периокулярный дерматит<br>Periocular dermatitis | | + | + | + | + | + |
| Псевдосиндактилия<br>Pseudosyndactyly | | | | | | |
| Деформации, выпадения когтей<br>Deformities and loss of claws | | | | + | + | + |
| Отёк, инфильтрация суставов<br>Swelling and infiltration of joints | | | | | | |
| Экзематизация кожи<br>Eczematization of the skin | | | | | | |
| Инфильтрация подошвы<br>Infiltration of the sole | | | | | | |
| Опухолевидная инфильтрация хвоста<br>Tumor-like infiltration of the tail | | | | | | |
| Мутиляция ушных раковин<br>Mutilation of the auricles | | | | | | |
| Диффузная алопеция брюшка<br>Diffuse alopecia of the abdomen | | | + | + | + | |
| **Дерматоскопическая картина/Dermoscopic findings** | | | | | | |
| Экскориации и нагноение ушной раковины<br>Excoriations and suppuration of the auricle | | | | | | |
| Чешуйки, гиперкератоз подошвы лапок<br>Scales and hyperkeratosis of the paw soles | + | + | + | + | + | + |
| Разнонаправленность волосков хвоста<br>Disordered orientation of tail hairs | | | | | | |
| Отсутствие рельефа кожи в области опухолевидной инфильтрации (подошва)<br>Loss of the skin relief in the area of tumor-like infiltration (sole) | | | | + | + | + |
| Корочки в области хвоста<br>Crusts in the tail area | | | | + | + | + |

ский эффект, который проявлялся симптомами периорального (периокулярного) дерматита и зуда. Последний, как наблюдалось в эксперименте, снижался при адаптации мышей к химическим раздражителям. В связи с вышеизложенным, интересным представлялось изучение состояния наружных покровов и интенсивности зуда у больных ДБЭ (табл. 5).

Из табл. 5 видно, что при ранних сроках регенерации дефектов кожи (до 1 месяца), лишь в 10% (n=1) случаев имел место перманентный интенсивный зуд. Среди 25 больных с длительным периодом заживления вторичных эффлоресценций постоянно сильный зуд отмечался чаще – 64% (n=16) случаев, при этом различие по двустороннему варианту точного критерия Фишера было статистически значимо (p=0,007). Поэтому можно сделать вывод о том, что постоянный зуд кожи сопровождает длительный эрозивно-язвенный дефект кожи у больных ДБЭ. В то же время, обращает внимание то, что при ранних сроках регенерации кожи (до 1 месяца) в 80% случаев зуд вообще отсутствовал, тогда как

fore, persistent skin itching accompanies prolonged erosive-ulcerative skin defects in patients with DEB. At the same time, it is noteworthy that when skin regeneration occurred early (within 1 month), itching was completely absent in 80% of cases, whereas in the group of patients with a prolonged healing period, itching was absent in only 20% of cases; this difference was also statistically significant (p=0.002).

We found that the clinical picture of DEB and the symptom of itching changed dramatically in patients from the environmental-stress zone after a short-term trip to a region with favorable environmental conditions (Table 6).

As shown in Table 6, two patients traveled to settlements with unfavorable environmental conditions (agro-industrial areas), and no positive change in the epithelialization time of the morphological lesions was recorded. The remaining patients showed a different picture, as they periodically stayed (14 to 90

***Таблица 4*** *Выраженность зуда, клиника и дерматоскопическая картина в группе «КмЗт»*

***Table 4*** *Severity of itching, clinical manifestations, and dermoscopic findings in the "KmZt" group*

| Показатель<br>Indicator | Месяц эксперимента<br>Month | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | III | IV | V | VI |
| **Клиника/Clinical manifestations** | | | | | | |
| | Интенсивность зуда в баллах / Intensity of itching, points | | | | | |
| | 1-2 | 1-2 | 5-6 | 7-8 | 7-8 | 7-8 |
| Периорбитальный дерматит (экскориации, воспаление)<br>Periorbital dermatitis (excoriations, inflammation) | | + | + | + | + | + |
| Экскориации ушной раковины<br>Excoriations of the auricle | | | + | + | + | + |
| Периокулярный дерматит<br>Periocular dermatitis | | + | + | + | + | + |
| Псевдосиндактилия<br>Pseudosyndactyly | | | | | | |
| Деформации, выпадения когтей<br>Deformities and loss of claws | | | | + | + | + |
| Отёк, инфильтрация суставов<br>Swelling and infiltration of joints | | | | | | |
| Экзематизация кожи<br>Eczematization of the skin | | | + | + | + | + |
| Инфильтрация подошвы<br>Infiltration of the sole | | | | + | + | + |
| Опухолевидная инфильтрация хвоста<br>Tumor-like infiltration of the tail | | | | | | + |
| Мутиляция ушных раковин<br>Mutilation of the auricles | | | | | | |
| Диффузная алопеция брюшка<br>Diffuse alopecia of the abdomen | | | | | | |
| **Дерматоскопическая картина/Dermoscopic findings** | | | | | | |
| Экскориации и нагноение ушной раковины<br>Excoriations and suppuration of the auricle | | | + | + | + | + |
| Чешуйки, гиперкератоз подошвы лапок<br>Scales and hyperkeratosis of the paw soles | + | + | + | + | + | + |
| Разнонаправленность волосков хвоста<br>Disordered orientation of tail hairs | | | | | | |
| Отсутствие рельефа кожи в области опухолевидной инфильтрации (подошва)<br>Loss of the skin relief in the area of tumor-like infiltration (sole) | | | | | | + |
| Корочки в области хвоста<br>Crusts in the tail area | | | | | + | + |

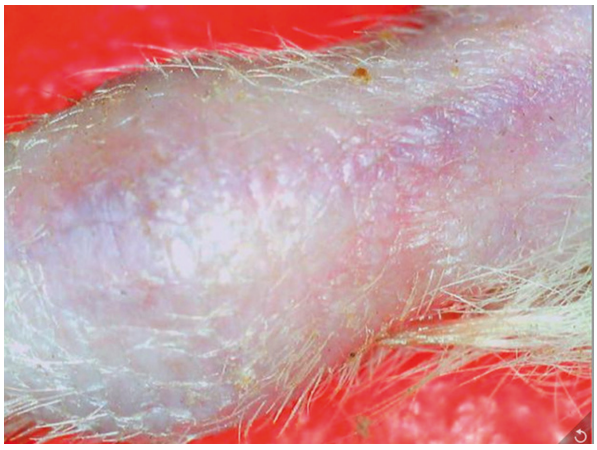


***Рис. 7*** *Дерматоскопия опухолевидного образования в области хвоста: кожа над опухолевидным образованием атрофична, кожный рисунок отсутствует. Дерматоскоп ASL-100, линза ×30 NL (видимый диапазон)*

***Fig. 7*** *Dermoscopy of a tumor-like formation in the tail area: the skin overlying the tumor-like formation is atrophic, and the skin pattern is absent. ASL-100 dermatoscope, ×30 NL lens (visible-light range)*



***Рис. 8*** *Фотоизображение области левой лопаточной области: сухая экзема в ультрафиолетовом диапазоне освещения*

***Fig. 8*** *Photograph of the left scapular region: dry eczema under ultraviolet illumination*

***Таблица 5*** *Выраженность зуда и сроки эпителизации эрозивно-язвенных эффлоресценций у больных ДБЭ, % (n)*

***Table 5*** *Severity of itching and time to epithelialization of erosive-ulcerative efflorescences in patients with DEB, % (n)*

| Время регенерации эрозии/язвы кожи<br>Time to regeneration of skin erosion/ulcer | Характеристика зуда/Characteristic of itching | | | | Всего<br>Total |
|---|---|---|---|---|---|
| | Постоянно сильный<br>Constantly severe | Постоянно слабый<br>Constantly mild | Эпизодический<br>Episodic | Отсутствует<br>Absent | |
| Не регенерирует 2-3 месяца<br>Does not regenerate for 2-3 months | 12 (3) | – | – | 4 (1) | 16 (4) |
| Не регенерирует 3-6 месяцев<br>Does not regenerate for 3-6 months | 20 (5) | 4 (1) | – | – | 24 (6) |
| Не регенерирует свыше 6 месяцев<br>Does not regenerate for more than 6 months | 32 (8) | – | 12 (3) | 16 (4) | 60 (15) |
| Итого<br>Total | 64 (16) | 4 (1) | 12 (3) | 20 (5) | 100 (25) |
| Регенерирует в течение 1 месяца, n=10<br>Regenerates within 1 month, n=10 | 10 (1) | – | 10 (1) | 80 (8) | 100 (10) |
| p | =0.007 | – | >0.05 | =0.002 | |

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между значениями в группе с ранней регенерацией и всеми вместе взятыми нерегенерирующими группами (по точному критерию Фишера)

Note: p – statistical significance of differences between the values in the group with early regeneration and all groups with non-regenerating lesions taken together (Fisher's exact test)

в группе больных с длительным периодом заживления зуд отсутствовал лишь в 20% наблюдений, что также имело статистическую значимость (p=0,002).

Нами установлено, что клиническая картина манифестных проявлений ДБЭ и симптом зуда кардинально менялись у больных из зоны экострессе при кратковременном выезде в регион с благополучной экологией (табл. 6).

Как следует из табл. 6, два пациента выезжали в населённые пункты с неблагополучной экологией (агропромышленные районы), и положительной динамики в сроках эпителизации морфологических элементов не зафиксировано. Иная картина отмечена у остальных пациентов, которые периодически пребывали (от 14 до 90 дней) на территориях экологического комфорта. Так, 9 человек жаловались на отсутствие регенерации свыше полугода. Эти вторичные высыпания у них эпителизировались в течение 14-30 дней. У двух пациентов язвенные дефекты в этот период не рецидивировали, и необходимость в симптоматической терапии отпала. Постоянный и эпизодический зуд беспокоил семерых, который на новом месте у них отсутствовал. У двух пациентов местом временного переезда был город Санкт-Петербург, и у них также исчезла потребность в расчёсах, а регенерация вторичных эффлоресценций происходила в короткие сроки (до 1 месяца).

По возвращении на постоянное место жительство клиническая картина рецидивировала в течение одной-полутора недель, а BEBS, измеряемый ежегодно, вырос у девяти больных из когорты наблюдения, у четверых не изменился и у одного с доминантной формой снизился с 10,75 до 10,45. Данный пациент страдал лёгкой формой ДБЭ и, следовательно, имел более низкую чувствительность к внешним факторам. Средний показатель BEBS поднялся в этой группе наблюдения за год на 2,0 балла. Исследование позволяет сделать вывод о целесообразности проживания больных ДБЭ в зоне экологического комфорта в течение длительного периода, так как кратковременное воздействие санаторно-курортных факторов неэффективно в долгосрочной перспективе.

В отдельную группу наблюдения были определены 14 пациентов с ДБЭ, которые не выезжали из зоны экострессе (табл. 7).

Как следует из табл. 7, снижение Бирмингемского индекса тяжести и уменьшение площади поражения кожных покровов достигнуты лишь у двух пациентов в результате диспансерного на-

days) in areas of environmental comfort. Thus, 9 patients complained that their lesions had not regenerated for more than six months. In these patients, the secondary lesions became epithelialized within 14-30 days. In two patients, the ulcerative defects did not recur during this period, and the need for symptomatic therapy disappeared. Constant and episodic itching bothered seven patients but disappeared after they relocated to a new environment. Two patients temporarily relocated to the city of Saint Petersburg, and in these patients the urge to scratch also disappeared. At the same time, the secondary efflorescences regenerated within a short period (up to 1 month).

After returning to their permanent place of residence, the clinical manifestations recurred within one to one and a half weeks, and the BEBS, measured annually, increased in nine patients from the observed cohort, remained unchanged in four, and decreased in one patient with the dominant form from 10.75 to 10.45. This patient had a mild form of DEB and therefore had lower sensitivity to external factors. The mean BEBS in this observation group increased by 2.0 points over one year. The study suggests that long-term residence in an environmentally favorable area is advisable for patients with DEB, since short-term exposure to health-resort environmental factors is ineffective in the long term.

A separate observation group consisted of 14 patients with DEB who did not leave the environmental-stress zone (Table 7).

As shown in Table 7, only two patients achieved a reduction in the Birmingham severity index and a decrease in the area of skin involvement as a result of dispensary follow-up and treatment. Both patients had the mild dominant form of DEB, in which the external integument of the macroorganism is stable and resistant to provoking toxic-mechanical agents. In three patients, the condition stabilized, and disease progression was prevented, which, under the pressure of an unfavorable living environment, can be interpreted as a successful outcome. In the remaining nine patients with DEB, the genodermatosis progressed by several BEBS units; the mean BEBS in this cohort increased by 1.2 points, compared with 1.8 points in the previous group. Thus, a short-term stay in a health-resort setting among

***Таблица 6*** *Тяжесть течения и клинические проявления ДБЭ при кратковременном переезде из зоны экостресса*

***Table 6*** *Severity and clinical manifestations of DEB following a short-term relocation from an environmental-stress zone*

| 14 пациентов с диагнозом ДБЭ<br>14 patients with DEB | Клиника в населённом пункте постоянного проживания<br>Clinic at the place of permanent residence | | | Клиника в населённом пункте временного пребывания<br>Clinic at the place of temporary stay | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Время регенерации язвенных дефектов кожи<br>Time to regeneration of skin erosions/ulcers | Ощущение потребности в расчёсах<br>Sensation of an urge to scratch | Средний BEBS – 54.6<br>Mean BEBS – 54.6 | Экология<br>Ecology | Время регенерации язвенных дефектов кожи<br>Time to regeneration of skin erosions/ulcers | Ощущение потребности в расчёсах<br>Sensation of an urge to scratch | Средний BEBS через год – 56.4<br>Mean BEBS after 1 year – 56.4 |
| No. 1 | Не регенерируют 3-6 месяцев<br>Do not regenerate for 3-6 months | Сильное<br>Strong | 64.5 | Благоприятная<br>Favorable | Регенерируют<br>Regenerate | Слабое<br>Mild | 66.5 |
| No. 2 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Отсутствует<br>Absent | 67.5 | Благоприятная<br>Favorable | Регенерируют<br>Regenerate | Нет<br>None | 69.5 |
| No. 3 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Отсутствует<br>Absent | 67.0 | Неблагоприятная<br>Unfavorable | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Нет<br>None | 74.0 |
| No. 4 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Эпизодически<br>Episodic | 82.0 | Благоприятная<br>Favorable | Регенерируют<br>Regenerate | Нет<br>None | 85.0 |
| No. 5 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Сильное<br>Strong | 51.0 | Благоприятная<br>Favorable | Регенерируют<br>Regenerate | Нет<br>None | 51.0 |
| No. 6 | Не регенерируют 2-3 месяца<br>Do not regenerate for 2-3 months | Сильное<br>Strong | 34.5 | Благоприятная<br>Favorable | Регенерируют в течение 1 месяца<br>Regenerate within 1 month | Нет<br>None | 36.5 |
| No. 7 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Сильное<br>Strong | 63.0 | Благоприятная<br>Favorable | Регенерируют<br>Regenerate | Нет<br>None | 65.0 |
| No. 8 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Отсутствует<br>Absent | 11.5 | Благоприятная<br>Favorable | Регенерируют<br>Regenerate | Нет<br>None | 12.5 |
| No. 9 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Отсутствует<br>Absent | 64.5 | Неблагоприятная<br>Unfavorable | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Нет<br>None | 66.5 |
| No. 10 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Сильное<br>Strong | 49.5 | Благоприятная<br>Favorable | Регенерируют<br>Regenerate | Нет<br>None | 52.5 |
| No. 11 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Сильное<br>Strong | 68.0 | Благоприятная<br>Favorable | Регенерируют<br>Regenerate | Нет<br>None | 68.0 |
| No. 12 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Сильное<br>Strong | 76.0 | Санкт-Петербург<br>Saint Petersburg | Регенерируют в течение 1 месяца<br>Regenerate within 1 month | Нет<br>None | 76.0 |
| No. 13 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Сильное<br>Strong | 10.7 | Санкт-Петербург<br>Saint Petersburg | Регенерируют в течение 1 месяца<br>Regenerate within 1 month | Нет<br>None | 10.4 |
| No. 14 | Регенерируют 2-3 месяца<br>Regenerate within 2-3 months | Сильное<br>Strong | 29.5 | Благоприятная<br>Favorable | Регенерируют в течение 1 месяца<br>Regenerate within 1 month | Нет<br>None | 29.5 |

блюдения и лечения. Оба страдали лёгкой доминантной формой ДБЭ, при которой наружные покровы макроорганизма стабильны и устойчивы к провоцирующим токсико-механическим агентам. У трёх больных состояние стабилизировалось, и удалось предотвратить прогрессирование заболевания, что в условиях прессинга неблагополучной экологии среды проживания можно интерпретировать, как успешный результат. У остальных девяти больных ДБЭ манифестные проявления генодерматоза прогрессировали на несколько единиц BEBS, причём средний его показатель в этой когорте вырос на 1,2 балла, а в предыдущей группе – на 1,8. Таким образом, непродолжительное пребывание в санаторно-курортных условиях больных ДБЭ, проживающих на постоянной основе в условиях экостресса, никак не повлияло на тяжесть течения генодерматоза в среднем по группе. Пациенты испытывали облегчение, значительный регресс симптомов и проявлений заболевания только на момент непосредственного присутствия в зоне экокомфорта. Из вышеизложенного сделан вывод о необходимости по медицинским показаниям больным, страдающим ДБЭ, постоянного проживания на экологически благополучных территориях.

Нами также изучены течение ДБЭ и результат терапии у четверых пациентов, которые не выезжали из экологически благополучного населённого пункта (табл. 8).

Анализ табл. 8 позволяет констатировать, что у всех больных ДБЭ из зоны экокомфорта эрозивно-язвенные дефекты кожи регенерировали в течение короткого времени: 1 неделя/месяц. Слабый зуд присутствовал у одного из них, а у другого полуторогодовалого ребёнка лёгкое желание почёсывания провоцировалось потоотделением. Результаты двенадцатимесячной терапии дали положительную динамику, либо стабилизировали процесс. Так, первый и второй в списке пациенты перенесли операции по поводу псевдосиндактилии и сужения пищевода, что оставило неизменным значение BEBS через год, хотя проявления генодерматоза на коже значительно регрессировали. Итак, в целом средний индекс тяжести заболевания за год в этой группе снизился с 45,25 до 44,13, а комплекс лечебно-профилактических мероприятий в условиях экологического комфорта позволил добиться положительных результатов в коррекции осложнений ДБЭ.

Пациенты с ДБЭ из зоны экокомфорта, периодически выезжавшие из неё, выделены для наблюдения в группу из 3 человек (табл. 9).

Из табл. 9 видно, что для всех троих больных ДБЭ был характерен быстрый регресс вторичных высыпаний и, кроме того, их не беспокоило чувство потребности в почёсывании. Пациент первый в списке выезжал в другую страну с благополучной экологией населённого пункта и демонстрировал стабильное снижение показателей BEBS. Интересными нам представляются следующие больные. Второй в списке выезжал периодически в высокогорное родовое село с благополучной экологией, но с разрежённым воздухом. Его общее состояние ухудшилось, появился сильный зуд кожи (ранее беспокоил лишь при травмировании), а поражения наружных покровов тела там носили распространённый характер. Организм данного пациента тяжело адаптировался к условиям высокогорья и реагировал ухудшением основного процесса. Третья в списке пациентка страдала лёгкой доминантной формой ДБЭ. Её состояние на фоне лечения улучшилось, зуд не беспокоил. Надо отметить, что своё детство она провела в селе, испытывающим высокую агропромышленную нагрузку, и постоянно страдала от сильного зуда. Последний исчез при переезде (вышла замуж) на территорию с благополучной экологией.

Результаты исследования, отражённые в двух последних таблицах, позволяют сделать вывод о том, что совокупность мер,

patients with DEB who permanently reside under environmental stress did not affect the severity of the genodermatosis on average across the group. Patients experienced relief and significant regression of disease symptoms and manifestations only while they were actually present in an environmentally comfortable area. Based on this, we concluded that, for medical reasons, patients with DEB should permanently reside in environmentally favorable areas.

We also studied the course of DEB and the treatment outcomes in four patients who did not leave an environmentally favorable settlement (Table 8).

Analysis of Table 8 shows that in all patients with DEB from the environmentally favorable area, erosive-ulcerative skin defects regenerated within a short period: 1 week to 1 month. One patient had mild itching, while another, a one-and-a-half-year-old child, had a slight urge to scratch triggered by sweating. Twelve months of therapy showed positive dynamics or stabilization of the disease process. Thus, the first and second patients on the list underwent surgery for pseudosyndactyly and esophageal stricture, respectively, which left the BEBS value unchanged after one year. However, skin manifestations of the genodermatosis had significantly regressed. Overall, the mean disease severity index in this group decreased from 45.25 to 44.13 over the year, and the comprehensive therapeutic and preventive measures implemented under environmentally favorable conditions achieved positive results in correcting DEB complications.

We selected patients with DEB from the environmentally favorable area who periodically traveled outside it for observation (n=3; Table 9).

Table 9 shows that all three patients with DEB had rapid regression of secondary lesions and did not experience an urge to scratch. The first patient traveled to another country with a favorable environment and showed a stable decrease in BEBS values. The following patients are of particular interest. The second patient periodically traveled to his ancestral highland village, which had a favorable environment but low air density. His general condition deteriorated, severe skin itching appeared (previously occurring only following skin trauma), and the lesions of the external integument were widespread. The patient's body adapted poorly to the high-altitude conditions and responded with a worsening of the underlying disease process. The third patient on the list had the mild dominant form of DEB. Her condition improved during treatment, and she was not troubled by itching. It should be noted that she spent her childhood in a village experiencing a high level of agro-industrial exposure and constantly suffered from severe itching. The latter disappeared after she moved (following marriage) to an area with a favorable environmental setting.

The results of the study presented in the two most recent tables allow us to conclude that a combination of measures, including timely treatment and prevention of exacerbations, contributes to a reduction in BEBS in patients with DEB only under environmentally favorable living conditions.

## Discussion

The experimental part of the study suggests that the intensity of itching in laboratory mice exposed to pesticides and agrochemicals reflects the severity of the skin process. We also found a similar dependence of itching severity on environmental condi-

***Таблица 7*** *Тяжесть течения и клинические проявления ДБЭ при безвыездном проживании в зоне экострессса*

***Table 7*** *Severity and clinical manifestations of DEB in patients continuously residing in an environmental-stress zone*

| 14 пациентов с диагнозом ДБЭ<br>14 patients with DEB | Клиника в населённом пункте постоянного местопребывания<br>Clinic at the place of permanent residence | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Время регенерации язвенных дефектов кожи<br>Time to regeneration of skin erosions | Ощущение потребности в расчёсах<br>Sensation of an urge to scratch | Средний BEBS – 49.9<br>Mean BEBS – 49.9 | Средний BEBS через год – 51.1<br>Mean BEBS after 1 year – 51.1 |
| No. 1 | Не регенерируют 3-6 месяцев<br>Do not regenerate for 3-6 months | Сильное<br>Strong | 73.0 | 76.0 |
| No. 2 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Эпизодически<br>Episodic | 38.0 | 44.0 |
| No. 3 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Сильное<br>Strong | 73.5 | 77.0 |
| No. 4 | Не регенерируют 3-6 месяцев<br>Do not regenerate for 3-6 months | Сильное<br>Strong | 38.0 | 40.0 |
| No. 5 | Не регенерируют 3-6 месяцев<br>Do not regenerate for 3-6 months | Сильное<br>Strong | 42.7 | 45.0 |
| No. 6 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Сильное<br>Strong | 43.7 | 45.0 |
| No. 7 | Регенерируют в течение 1 месяца<br>Regenerate within 1 month | Сильное<br>Strong | 29.5 | 29.5 |
| No. 8 | Не регенерируют 2-3 месяца<br>Do not regenerate for 3-6 months | Сильное<br>Strong | 71.5 | 73.5 |
| No. 9 | Не регенерируют 3-6 месяцев<br>Do not regenerate for 3-6 months | Сильное<br>Strong | 29.2 | 27.2 |
| No. 10 | Не регенерируют 2-3 месяца<br>Do not regenerate for 3-6 months | Сильное<br>Strong | 44.2 | 46.2 |
| No. 11 | Регенерируют в течение 1 месяца<br>Regenerate within 1 month | Нет<br>None | 68.0 | 68.0 |
| No. 12 | Регенерируют в течение 1 месяца<br>Regenerate within 1 month | Нет<br>None | 58.0 | 58.0 |
| No. 13 | Не регенерируют свыше 6 месяцев<br>Do not regenerate for more than 6 months | Сильное<br>Strong | 76.0 | 77.0 |
| No. 14 | Регенерируют в течение 1 недели<br>Regenerate within 1 week | Нет<br>None | 13.0 | 10.0 |

включающих своевременное лечение и профилактику обострений, для больных ДБЭ способствует снижению BEBS только в условиях экологически благополучной среды проживания.

## Обсуждение

Проведённый анализ экспериментальной части работы позволяет утверждать, что интенсивность симптома зуда у лабораторных мышей на фоне потребления ядо- и агрохимикатов отражает тяжесть кожного процесса. Подобная зависимость тяжести зуда от экологии среды проживания и состояния наружных покровов установлена и в популяции больных ДБЭ.

Генерализованный хронический зуд, токсикодермия, обострение дерматозов – наиболее частая реакция макроорганизма на многочисленные экологические стимулы [3, 4], при этом дерма реагирует полиморфными эффлоресценциями, а симптом зуда резистентен к симптоматической терапии [5, 16]. Довольно часто в исследованиях этот симптом изучается на грызунах, в том числе с модулированным ДБЭ: подходы к его лечению, питанию и реакцию на экзогенные раздражители, жизнестойкость [26, 28].

tions of residence and the condition of the external integument in patients with DEB.

Generalized chronic itching, toxicoderma, and exacerbation of dermatoses are the most common reactions of the macroorganism to numerous environmental stimuli [3, 4]. At the same time, the dermis responds with polymorphic efflorescences, and itching is resistant to symptomatic therapy [5, 16]. This symptom is often studied in experimental rodents, including those with modulated DEB, with investigations addressing treatment approaches, nutrition, responses to exogenous irritants, and viability [26, 28].

The study established that chemical compounds provoke itching of varying intensity in healthy mouse models, as well as disabling lesions in the form of pseudosyndactyly and mutilation of the auricle. The latter occurred in the fourth month of exposure against a background of itching rated at 7-8 points (on the 10-point VAScat scale). Dermoscopy as early as the first month made it possible to identify pronounced hyperkeratosis and dense scales on the plantar surfaces of the mice's paws. These findings may represent early signs of the toxic effects of mine-

***Таблица 8*** *Тяжесть течения и клинические проявления ДБЭ при безвыездном проживании в зоне экологического комфорта*

***Table 8*** *Severity and clinical manifestations of deb in patients permanently residing in an environmentally favorable area*

| **4 пациента с диагнозом ДБЭ 4 patients with DEB** | **Клиника в населённом пункте постоянного местопребывания Clinic at the place of permanent residence** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Время регенерации язвенных дефектов кожи Time to regeneration of skin erosions** | **Ощущение потребности в расчёсах Sensation of an urge to scratch** | **Средний BEBS – 45.2 Mean BEBS – 45.2** | **Средний BEBS через год – 44.1 Mean BEBS after 1 year – 44.1** |
| No. 1 | Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month | Нет None | 65.5 | 65.5 |
| No. 2 | Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month | Нет None | 46.0 | 46.0 |
| No. 3 | Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month | Слабое Mild | 45.5 | 43.0 |
| No. 4 | Регенерируют в течение 1 недели Regenerate within 1 week | Нет (появляется при потоотделении) None (occurs with sweating) | 24.0 | 22.0 |

***Таблица 9*** *Тяжесть течения и клинические проявления ДБЭ у пациентов, выезжающих из зоны экологического комфорта*

***Table 9*** *Severity and clinical manifestations of DEB in patients traveling outside the environmentally favorable area*

| **3 пациента с диагнозом ДБЭ 3 patients with DEB** | **Клиника в населённом пункте постоянного проживания Clinic at the place of permanent residence** | | | **Клиника в населённом пункте временного пребывания Clinic at the place of temporary stay** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Время регенерации язвенных дефектов кожи Time to regeneration of skin erosions** | **Ощущение потребности в расчёсах Sensation of an urge to scratch** | **Средний BEBS – 39.7 Mean BEBS – 39.7** | **Экология Ecology** | **Время регенерации язвенных дефектов кожи Time to regeneration of skin erosions** | **Ощущение потребности в расчёсах Sensation of an urge to scratch** | **Средний BEBS через год – 38.4 Mean BEBS after 1 year – 38.4** |
| No. 1 | Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month | Нет None | 59.0 | Благоприятная (Киргизия) Favorable (Kyrgyzstan) | Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month | Нет None | 56.0 |
| No. 2 | Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month | Нет (может возникнуть при травмировании кожи) None (may occur when the skin is traumatized) | 53.5 | Благоприятная (Кулинский район) Favorable (Kulinsky District) | Резкое обострение, изъязвление кожи распространённое Severe exacerbation, widespread skin ulceration | Сильное Severe | 53.5 |
| No. 3 | Регенерируют в течение 1 недели Regenerate within 1 week | Нет (ранее проживала в Хасавюртовском районе, и зуд был сильный) None (previously lived in Khasavyurt District, where itching was severe) | 6.7 | Благоприятная (Мекка) Favorable (Mecca) | Не появляются эрозивно-язвенные эффлоресценции No erosive-ulcerative efflorescences developed | Нет None | 5.7 |

В исследовании установлено, что химические соединения провоцируют у здоровых мышиных моделей зуд различной интенсивности, а также инвалидизирующие поражения в виде псевдосиндактилии и мутиляции ушной раковины. Последние имели место на 4-ом месяце воздействия затравкой на фоне 7-8 балль-

ral fertilizer and plant-protection products on rodents, along with perioral and periorbital dermatitis, which manifested in the second month of the experiment. This dermatitis represents a mild involvement of the external integument in the pathological process and is accompanied by mild itching (1-2 points). Thus, itching

ного зуда (по 10 балльной шкале VAScat). Дерматоскопия уже на 1-ом месяце позволила установить выраженный гиперкератоз и плотные чешуйки на подошвенной поверхности лапок мышей. Их можно отнести к ранним признакам токсического влияния минерального удобрения и СЗР на грызунов, наряду с периоральным и периорбитальным дерматитами, которые манифестировали на 2-ом месяце эксперимента. Вышеуказанные дерматиты являются лёгкой степенью вовлечения наружных покровов мышей в патологический процесс, которые сопровождаются слабо выраженным зудом (1-2 балла). Таким образом, выраженность зуда и кожного процесса являются индикаторами токсико-аллергического состояния организма белых мышей.

В коже пациентов, страдающих ДБЭ, нарушены интраэпидермальные связи, и поэтому они высокочувствительны к агрессивным агентам окружающей среды [19], что усугубляется при ДБЭ врождёнными пороками развития органов и систем [20]. Кожные покровы и слизистые пациентов, страдающих этим генодерматозом, демонстрируют высокую чувствительность к аллергенам, травме и экологическим раздражителям, а механизм зуда у них остаётся неясным [6]. В то же время, в исследовании зафиксировано, что потребность в расчёсах у больных ДБЭ резко уменьшается, либо исчезает на территориях экологического комфорта. При этом регенерация кожных дефектов протекает в значительно более короткие сроки, а повторного их рецидива может не наблюдаться, либо вновь возникшие элементы более поверхностны. Также и Бирмингемский индекс тяжести снижается на фоне комплекса диспансерных мероприятий только у пациентов, проживающих на постоянной основе в зоне экологического комфорта. Прессинг экологических раздражителей вызывает его рост, либо, в лучшем случае, показатель сохраняется на том же уровне, несмотря на проводимую терапию. Таким образом, экология среды проживания оказывает существенное влияние на результаты симптоматической терапии у больных ДБЭ.

Обобщение итогов научной работы позволяет предположить ведущую роль экологических поллютантов (агро- и ядохимикаты) в этиопатогенезе тяжёлых инвалидизирующих осложнений у больных ДБЭ. Так, у лабораторных моделей химические раздражители способствовали развитию псевдосиндактилии, деформации суставов, разрушению пальцев и ушной раковины на четвёртом месяце эксперимента. Таким образом, больным ДБЭ крайне нежелательно проживание на экологически опасной территории, агенты которой нивелируют эффект лечебно-профилактических мероприятий и способствуют прогрессированию заболевания.

## Заключение

В эксперименте антропогенные химические агенты вызывают у белых мышей зуд кожи, дерматиты и тяжёлые осложнения. На фоне воздействия на организм больных ДБЭ антропогенных агентов окружающей среды зафиксированы рост Бирмингемского индекса тяжести, пролонгация регенерации вторичных эффлоресценций, ощущения кожного зуда, а симптоматическая терапия эффективна в случае благополучной экосреды проживания. Каждому из региональной популяции больных ДБЭ (35 человек) установлен населённый пункт с благоприятной для его макроорганизма экологией. Пациентам, безвыездно проживающим в условиях экологического стресса, даны рекомендации по минимизации негативного эффекта окружающей среды.

severity and the skin process indicate the toxic-allergic state in white mice.

In the skin of patients with DEB, intraepidermal connections are impaired, making them highly sensitive to aggressive environmental agents [19], a condition further aggravated in DEB by congenital malformations of organs and systems [20]. The skin and mucous membranes of patients with this genodermatosis show high sensitivity to allergens, trauma, and environmental irritants, while the mechanism of itching remains unclear [6]. At the same time, the present study documented that the need to scratch in patients with DEB markedly decreases or disappears in environmentally comfortable areas. In addition, skin defects regenerate in significantly shorter periods, and recurrence may not occur, or newly arising lesions may be more superficial. The Birmingham severity index likewise decreases against the background of comprehensive dispensary measures only in patients permanently residing in an environmentally comfortable area. Environmental irritant pressure causes the index to increase or, at best, remain unchanged despite ongoing therapy. Thus, residential environmental conditions substantially influence the outcomes of symptomatic therapy in patients with DEB.

Overall, this study's findings suggest a leading role for environmental pollutants (agrochemicals and pesticides) in the etiopathogenesis of severe disabling complications in patients with DEB. Thus, in laboratory models, chemical irritants contributed to the development of pseudosyndactyly, joint deformities, and destruction of the digits and auricle in the fourth month of the experiment. Therefore, patients with DEB should strongly avoid living in environmentally hazardous areas, as the agents present there negate the effects of therapeutic and preventive measures and contribute to disease progression.

## Conclusion

In the experiment, anthropogenic chemical agents caused skin itching, dermatitis, and severe complications in white mice. In patients with DEB exposed to anthropogenic environmental agents, we documented an increase in the Birmingham severity index, prolonged regeneration of secondary efflorescences, and skin itching. At the same time, symptomatic therapy was effective when environmental conditions were favorable. For each patient in the regional population with DEB (35 individuals), we identified a settlement with environmental conditions favorable for their macroorganism. Patients permanently residing under environmental stress received recommendations to minimize adverse environmental effects.

## Литература

1. Villa-Arango AM, Velásquez-Lopera MM, Cardona R. Chronic pruritus. ***Rev Alerg Mex.*** 2019;66(1):85-98. https://doi.org/10.29262/ram.v66i1.345
2. Roh YS, Choi J, Sutaria N, Kwatra SG. Itch: Epidemiology, clinical presentation, and diagnostic workup. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):1-14. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.076
3. Murota H, Katayama I. Evolving understanding on the aetiology of thermally provoked itch. ***Eur J Pain.*** 2016;20(1):47-50. https://doi.org/10.1002/ejp.777
4. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: Getting the itch out? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):263-92. https://doi.org/10.1007/s12016-015-8488-5
5. Paul JC. Wound itch: An update. *Adv Skin Wound Care.* 2024;37(9):463-9. https://doi.org/10.1097/ASW.0000000000000200
6. Papanikolaou M, Onoufriadis A, Mellerio JE, Nattkemper LA, Yosipovitch G, Steinhoff M, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):816-25. https://doi.org/10.1111/bjd.19496.
7. Yang DY, Jing WW, Liu X, Li L, Lu T, Li XL. Pruritus anesis in dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa with Dupilumab. *Adv Skin Wound Care.* 2024;37(2):1-4. https://doi.org/10.1097/ASW.0000000000000096
8. Lee SG, Kim SE, Jeong IH, Lee SE. Mechanism underlying pruritus in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Role of interleukin-31 from mast cells and macrophages. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(5):895-903. https://doi.org/10.1111/jdv.19738
9. Speldewinde PC, Slaney D, Weinstein P. Is restoring an ecosystem good for your health? *Sci Total Environ.* 2015;502:276-9. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.09.028
10. Sailaukhanuly Y, Carlsen L, Tulegenov A, Nurzhanova A, Kenessov B, Kamysbayev D. Distribution and risk assessment of selected organochlorine pesticides in Kyzyl Kairat village from Kazakhstan. *Environ Monit Assess.* 2016;188(6):358. https://doi.org/10.1007/s10661-016-5353-9
11. Ku T, Tan X, Liu Y, Wang R, Fan L, Ren Z, et al. Triazole fungicides exert neural differentiation alteration through H3K27me3 modifications: In vitro and in silico study. *J Hazard Mater.* 2023;459:132225. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132225
12. Abou Diwan M, Lahimer M, Bach V, Gosselet F, Khorsi-Cauet H, Candela P. Impact of pesticide residues on the gut-microbiota-blood-brain barrier axis: A narrative review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6147. https://doi.org/10.3390/ijms24076147
13. Scorza FA, Beltramim L, Bombardi LM. Pesticide exposure and human health: Toxic legacy. *Clinics (Sao Paulo).* 2023;78:100249. https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2023.100249
14. Lowe ME, Akhtari FS, Potter TA, Fargo DC, Schmitt CP, Schurman SH, et al. The skin is no barrier to mixtures: Air pollutant mixtures and reported psoriasis or eczema in the Personalized Environment and Genes Study (PEGS). *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2023;33(3):474-81. https://doi.org/10.1038/s41370-022-00502-0
15. Bose S, Senthil Kumar P, Rangasamy G, Prasannamedha G, Kanmani S. A review on the applicability of adsorption techniques for remediation of recalcitrant pesticides. *Chemosphere*. 2023;313:137481. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137481
16. Gu X, Li Z, Su J. Air pollution and skin diseases: A comprehensive evaluation of the associated mechanism. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2024;278:116429. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116429
17. Welz-Kubiak K, Reszke R, Szepietowski JC. Pruritus as a sign of systemic disease. *Clin Dermatol*. 2019;37(6):644-56. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.031
18. Альбанова ВИ. *Врождённый буллёзный эпидермолиз: клиника, диагностика, лечение. Краткое руководство для врачей.* Москва, РФ: Национальная академия микологии; 2024. 358 с.
19. Леонова МА, Мурашкин НН. Пруригинозная форма дистрофического буллезного эпидермолиза: клинический случай. *Педиатрическая фармакология.* 2022;19(6):479-83. https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2476
20. Скворцов ВВ, Ерёмина ГВ, Белякова ЕВ, Ерёменко АА, Ясько НВ. Врождённый буллёзный эпидермолиз в медицинской практике. *Медицинская сестра.* 2021;3:31-5. https://doi.org/10.29296/25879979-2021-03-06
21. Papanikolaou M, Onoufriadis A, Mellerio JE, Nattkemper LA, Yosipovitch G, Steinhoff M, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch

## References

1. Villa-Arango AM, Velásquez-Lopera MM, Cardona R. Chronic pruritus. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(1):85-98. https://doi.org/10.29262/ram.v66i1.345
2. Roh YS, Choi J, Sutaria N, Kwatra SG. Itch: Epidemiology, clinical presentation, and diagnostic workup. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):1-14. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.076
3. Murota H, Katayama I. Evolving understanding on the aetiology of thermally provoked itch. *Eur J Pain.* 2016;20(1):47-50. https://doi.org/10.1002/ejp.777
4. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: Getting the itch out? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):263-92. https://doi.org/10.1007/s12016-015-8488-5
5. Paul JC. Wound itch: An update. *Adv Skin Wound Care*. 2024;37(9):463-9. https://doi.org/10.1097/ASW.0000000000000200
6. Papanikolaou M, Onoufriadis A, Mellerio JE, Nattkemper LA, Yosipovitch G, Steinhoff M, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):816-25. https://doi.org/10.1111/bjd.19496.
7. Yang DY, Jing WW, Liu X, Li L, Lu T, Li XL. Pruritus anesis in dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa with Dupilumab. *Adv Skin Wound Care.* 2024;37(2):1-4. https://doi.org/10.1097/ASW.0000000000000096
8. Lee SG, Kim SE, Jeong IH, Lee SE. Mechanism underlying pruritus in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Role of interleukin-31 from mast cells and macrophages. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(5):895-903. https://doi.org/10.1111/jdv.19738
9. Speldewinde PC, Slaney D, Weinstein P. Is restoring an ecosystem good for your health? *Sci Total Environ.* 2015;502:276-9. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.09.028
10. Sailaukhanuly Y, Carlsen L, Tulegenov A, Nurzhanova A, Kenessov B, Kamysbayev D. Distribution and risk assessment of selected organochlorine pesticides in Kyzyl Kairat village from Kazakhstan. *Environ Monit Assess.* 2016;188(6):358. https://doi.org/10.1007/s10661-016-5353-9
11. Ku T, Tan X, Liu Y, Wang R, Fan L, Ren Z, et al. Triazole fungicides exert neural differentiation alteration through H3K27me3 modifications: In vitro and in silico study. *J Hazard Mater.* 2023;459:132225. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132225
12. Abou Diwan M, Lahimer M, Bach V, Gosselet F, Khorsi-Cauet H, Candela P. Impact of pesticide residues on the gut-microbiota-blood-brain barrier axis: A narrative review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6147. https://doi.org/10.3390/ijms24076147
13. Scorza FA, Beltramim L, Bombardi LM. Pesticide exposure and human health: Toxic legacy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023;78:100249. https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2023.100249
14. Lowe ME, Akhtari FS, Potter TA, Fargo DC, Schmitt CP, Schurman SH, et al. The skin is no barrier to mixtures: Air pollutant mixtures and reported psoriasis or eczema in the Personalized Environment and Genes Study (PEGS). *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2023;33(3):474-81. https://doi.org/10.1038/s41370-022-00502-0
15. Bose S, Senthil Kumar P, Rangasamy G, Prasannamedha G, Kanmani S. A review on the applicability of adsorption techniques for remediation of recalcitrant pesticides. *Chemosphere*. 2023;313:137481. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137481
16. Gu X, Li Z, Su J. Air pollution and skin diseases: A comprehensive evaluation of the associated mechanism. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024;278:116429. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116429
17. Welz-Kubiak K, Reszke R, Szepietowski JC. Pruritus as a sign of systemic disease. *Clin Dermatol.* 2019;37(6):644-56. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.031
18. Albanova VI. *Vrozhdyonnyy bullyoznyy epidermoliz: klinika, diagnostika, lechenie. Kratkoe rukovodstvo dlya vrachey [Congenital bullous epidermolysis: Clinic, diagnostics, treatment. A brief guide for physicians].* Moscow, RF: Natsional'naya akademiya mikologii; 2024. 358 p.
19. Leonova MA, Murashkin NN. Pruriginoznaya forma distroficheskogo bullyoznogo epidermoliza: klinicheskiy sluchay [Pruriginous form of dystrophic epidermolysis bullosa: A clinical case]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2022;19(6):479-83. https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2476
20. Skvortsov VV, Eryomina GV, Belyakova EV, Eryomenko AA, Yasko NV. Vrozhdyonnyy bullyoznyy epidermoliz v meditsinskoy praktike [Congenital epidermolysis bullosa in medical practice]. *Meditsinskaja sestra.* 2021;3:31-5. https://doi.org/10.29296/25879979-2021-03-06
21. Papanikolaou M, Onoufriadis A, Mellerio JE, Nattkemper LA, Yosipovitch G, Steinhoff M, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epider-

in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):816-25. https://doi.org/10.1111/bjd.19496

22. Asefa EM, Damtew YT, Ober J. Pesticide water pollution, human health risks, and regulatory evaluation: A nationwide analysis in Ethiopia. *J Hazard Mater.* 2024;478:135326. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.135326
23. Snauwaert JJ, Yuen WY, Jonkman MF, Moons P, Naulaers G, Morren MA. Burden of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2014;171(1):73-8. https://doi.org/10.1111/bjd.12885
24. Кубанов АА, Чикин ВВ, Карамова АЭ, Мончаковская ЕС. Наружная терапия больных врождённым буллёзным эпидермолизом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021;97(6):6-19. https://doi.org/10.25208/vdv1290
25. Jaber BM, Petroianu GA, Rizvi SA, Borai A, Saleh NA, Hala SM, et al. Protective effect of metoclopramide against organophosphate-induced apoptosis in the murine skin fibroblast L929. *J Appl Toxicol.* 2018;38(3):329-40. https://doi.org/10.1002/jat.3543
26. Yassky D, Kim BS. Mouse Models of Itch. *J Invest Dermatol.* 2024;144(12):2634-44. https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.08.018
27. Kawai R, Ichimasu N, Katagiri K. IL-4 and IL-13 are not involved in IL-31-induced itch-associated scratching behaviour in mice. *Exp Dermatol.* 2024;33(6):e15115. https://doi.org/10.1111/exd.1
28. Strege CL, Miller WC, Eide C, Hubbard J, Tolar J. Methods for decreasing preweaning mortality in a fragile mouse model of hypomorphic collagen VII deficiency. *Comp Med.* 2024;74(2):99-104. https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-23-000087
29. Popis MC, Wagner RE, Constantino-Casas F, Blanco S, Frye M. Considerations for skin carcinogenesis experiments using inducible transgenic mouse models. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):67. https://doi.org/10.1186/s13104-018-3182-3
30. Palmieri MA, Molinari BL. Effect of sodium arsenite on mouse skin carcinogenesis. *Toxicol Pathol.* 2015;43(5):704-14. https://doi.org/10.1177/0192623314566240
31. Zrelski MM, Kustermann M, Winter L. Muscle-related plectinopathies. *Cells.* 2021;10(9):2480. https://doi.org/10.3390/cells10092480
32. Тумалаева ОМ, Магомедов МГ. Федеральная служба по интеллектуальной собственности. Патент № 2732873 С1 от 24.09.2020 г. «Способ моделирования неразвивающейся беременности у крыс в условиях эксперимента», бюллетень № 27.
33. Xu HS, Chen Y, Lin YJ, Eldefrawy F, Kramer NE, Siracusa JS, et al. Nanocellulose dysregulated glucose homeostasis in female mice on a Western diet: The role of gut microbiome. *Life Sci.* 2025;370:123567. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123567
34. Коломбо С, Сартори Р, Скьевано К, Борио С. Разработка и проверка визуальной аналоговой шкалы для оценки тяжести зуда у кошек владельцами (VAScat). *Российский ветеринарный журнал.* 2023;1:47-53.
35. Danial C, Adeduntan R, Gorell ES, Lucky AW, Paller AS, Bruckner A, et al. Prevalence and characterization of pruritus in epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(1):53-9. https://doi.org/10.1111/pde.12391
36. Гаджимурадова КМ, Магомедова МЗ. *Экологический паспорт городов и районов Республики Дагестан (дерматологический блок) (самоучитель). Самоучитель для врачей курсантов.* Махачкала, РФ: ИПЦ ДГМУ; 2024. 168 с.

molysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):816-25. https://doi.org/10.1111/bjd.19496

22. Asefa EM, Damtew YT, Ober J. Pesticide water pollution, human health risks, and regulatory evaluation: A nationwide analysis in Ethiopia. *J Hazard Mater.* 2024;478:135326. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.135326
23. Snauwaert JJ, Yuen WY, Jonkman MF, Moons P, Naulaers G, Morren MA. Burden of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2014;171(1):73-8. https://doi.org/10.1111/bjd.12885
24. Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Monchakovskaya ES. Naruzhnaya terapiya bol'nykh vrozhdyonnym bullyoznym epidermolizom [External therapy for patients with congenital bullous epidermolysis]. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2021;97(6):6-19. https://doi.org/10.25208/vdv1290
25. Jaber BM, Petroianu GA, Rizvi SA, Borai A, Saleh NA, Hala SM, et al. Protective effect of metoclopramide against organophosphate-induced apoptosis in the murine skin fibroblast L929. *J Appl Toxicol.* 2018;38(3):329-40. https://doi.org/10.1002/jat.3543
26. Yassky D, Kim BS. Mouse Models of Itch. *J Invest Dermatol.* 2024;144(12):2634-44. https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.08.018
27. Kawai R, Ichimasu N, Katagiri K. IL-4 and IL-13 are not involved in IL-31-induced itch-associated scratching behaviour in mice. *Exp Dermatol.* 2024;33(6):e15115. https://doi.org/10.1111/exd.1
28. Strege CL, Miller WC, Eide C, Hubbard J, Tolar J. Methods for decreasing preweaning mortality in a fragile mouse model of hypomorphic collagen VII deficiency. *Comp Med.* 2024;74(2):99-104. https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-23-000087
29. Popis MC, Wagner RE, Constantino-Casas F, Blanco S, Frye M. Considerations for skin carcinogenesis experiments using inducible transgenic mouse models. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):67. https://doi.org/10.1186/s13104-018-3182-3
30. Palmieri MA, Molinari BL. Effect of sodium arsenite on mouse skin carcinogenesis. *Toxicol Pathol.* 2015;43(5):704-14. https://doi.org/10.1177/0192623314566240
31. Zrelski MM, Kustermann M, Winter L. Muscle-related plectinopathies. *Cells.* 2021;10(9):2480. https://doi.org/10.3390/cells10092480
32. Tumalaeva OM, Magomedov MG. Federal'naya sluzhba po intellektual'noy sobstvennosti. Patent № 2732873 S1 ot 24.09.2020 god «Sposob modelirovaniya nerazvivayushcheysya beremennosti u krys v usloviyakh eksperimenta», byulleten' № 27 ["A method for modeling an undeveloped pregnancy in rats under experimental conditions", Bulletin No. 27].
33. Xu HS, Chen Y, Lin YJ, Eldefrawy F, Kramer NE, Siracusa JS, et al. Nanocellulose dysregulated glucose homeostasis in female mice on a Western diet: The role of gut microbiome. *Life Sci.* 2025;370:123567. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123567
34. Kolombo S, Sartori R, Skevano K, Borio S. Razrabotka i proverka vizual'noy analogovoy shkaly dlya otsenki tyazhesti zuda u koshek vladel'tsami (VAScat) [Development and validation of a visual analog scale for assessing the severity of itching in cats by owners (VAScat)]. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal.* 2023;1:47-53.
35. Danial C, Adeduntan R, Gorell ES, Lucky AW, Paller AS, Bruckner A, et al. Prevalence and characterization of pruritus in epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(1):53-9. https://doi.org/10.1111/pde.12391
36. Gadzhimuradova KM, Magomedova MZ. *Ekologicheskiy pasport gorodov i rayonov Respubliki Dagestan (dermatologicheskiy blok) (samouchitel'). Samouchitel' dlya vrachey kursantov [Ecological passport of the cities and districts of the Republic of Dagestan (dermatological unit) (self-help guide). A self-help guide for cadet doctors].* Makhachkala, RF: IPC DGMU; 2024. 168 p.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шерматова Милана Маратовна,** аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии, Дагестанский государственный медицинский университет
Researcher ID: OAL-0523-2025
Scopus ID: 58165379500
ORCID ID: 0000-0002-5119-5210
SPIN-код: 9376-8335
Author ID: 1228999
E-mail: xakerov72@mail.ru

## AUTHORS' INFORMATION

**Shermatova Milana Maratovna,** Postgraduate Student at the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Dagestan State Medical University

Researcher ID: OAL-0523-2025
Scopus ID: 58165379500
ORCID ID: 0000-0002-5119-5210
SPIN: 9376-8335
Author ID: 1228999
E-mail: xakerov72@mail.ru

**Гаджимурадов Марат Нурмагомедович,** доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Дагестанский государственный медицинский университет
Researcher ID: OAJ-6496-2025
Scopus ID: 57208885644
ORCID ID: 0000-0002-3663-3235
SPIN-код: 9611-5619
Author ID: 132811
E-mail: gabenu@mail.ru

**Торшина Ирина Евгеньевна,** доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней с курсом медицинской косметологии, Смоленский государственный медицинский университет
Researcher ID: ABE-8437-202
Scopus ID: 57214321337
ORCID ID: 0000-0002-6562-0556
SPIN-код: 1222-6560
Author ID: 736731
E-mail: irina-torsina@ya.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

**Gadzhimuradov Marat Nurmagomedovich,** Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Dagestan State Medical University
Researcher ID: OAJ-6496-2025
Scopus ID: 57208885644
ORCID ID: 0000-0002-3663-3235
SPIN: 9611-5619
Author ID: 132811
E-mail: gabenu@mail.ru

**Torshina Irina Evgenievna,** Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases with the Course of Medical Cosmetology, Smolensk State Medical University
Researcher ID: ABE-8437-202
Scopus ID: 57214321337
ORCID ID: 0000-0002-6562-0556
SPIN: 1222-6560
Author ID: 736731
E-mail: irina-torsina@ya.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Гаджимурадов Марат Нурмагомедович**
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Дагестанский государственный медицинский университет

367000, Российская Федерация, г. Махачкала, пл. Ленина, 1
Тел.: +7 (903) 4283764
E-mail: gabenu@mail.ru

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Gadzhimuradov Marat Nurmagomedovich**
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Dagestan State Medical University

367000, Russian Federation, Makhachkala, Lenin Sq.,1
Tel.: +7 (903) 4283764
E-mail: gabenu@mail.ru

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ГМН, ТИЕ
Сбор материала: ШММ
Статистическая обработка данных: ШММ
Анализ полученных данных: ШММ, ГМН, ТИЕ
Подготовка текста: ШММ
Редактирование: ГМН, ТИЕ
Общая ответственность: ШММ, ГМН, ТИЕ

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: GMN, TIE
Data collection: ShMM
Statistical analysis: ShMM
Analysis and interpretation: ShMM, GMN, TIE
Writing the article: ShMM
Critical revision of the article: GMN, TIE
Overall responsibility: ShMM, GMN, TIE

*Поступила* *19.08.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *19.08.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-624-637

# АНАЛИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ УСЛУГ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

Д.А. АБДУЛЛОЗОДА[1], С. Д. ЮСУФИ[1], Г.М. МУХСИНЗОДА[1], Ш.З. ШАРИПОВ[1], Ю.Ю. МИРЗОАЛИЕВ[2], Д.А. ОЛИМЗОДА[1], О.М. МАННОНОВ[1], С.Р. САМИЕВ[1], М.М. ХАКИМОВА[3], С.Н. МАВЛОНОВА[4]

[1] Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, Душанбе, Таджикистан

[2] Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины, Душанбе, Таджикистан

[3] Глобальный механизм финансирования по охране здоровья женщин, детей и подростков (ГМФ), Всемирный банк, Душанбе, Таджикистан

[4] Городской центр здоровья № 13, Душанбе, Таджикистан

**Цель исследования**: комплексная аналитическая оценка показателей предоставления услуг (ППУ) в системе первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) Республики Таджикистан на основе анализа инфраструктуры, ресурсов, оказания медицинских услуг и результатов для определения приоритетных направлений повышения их качества и доступности.

**Материал и методы**: методом простой случайной выборки проведено национальное исследование 490 учреждений ПМСП, из них 36 – городских, 52 – районных, 210 – сельских центров здоровья и 192 – домов здоровья с участием 1266 медицинских работников и 2479 пациентов (сентябрь 2024 – январь 2025 гг.). Использованы стандартизированные инструменты оценки, включающие анализ структуры, процессов и результатов оказания медицинской помощи.

**Результаты**: установлено, что 52,7% учреждений предоставляют лабораторные услуги, при этом 99,5% имеют доступ к лекарственным средствам. Только 10,1% учреждений обладают полным потенциалом экстренной транспортировки. Средняя обеспеченность врачами составила 0,34 на 1000 населения. Ограничения выявлены в области информационно-коммуникационных технологий (ИКТ), водоснабжения и стабильности электроснабжения. Управленческие практики развиты, однако требуют усиления на уровне сельских учреждений.

**Заключение**: ППУ являются эффективным инструментом оценки системы здравоохранения. Выявленные диспропорции требуют целевых управленческих решений, направленных на повышение доступности, качества и устойчивости ПМСП.

**Ключевые слова**: *первичная медико-санитарная помощь, показатели предоставления услуг, качество медицинской помощи, система здравоохранения, Таджикистан.*

**Для цитирования:** Абдуллозода ДА, Юсуфи СД, Мухсинзода ГМ, Шарипов ШЗ, Мирзоалиев ЮЮ, Олимзода ДА, Маннонов ОМ, Самиев СР, Хакимова ММ, Мавлонова СН. Аналитическая оценка показателей предоставления услуг в системе здравоохранения Республики Таджикистан. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):624-37. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-624-637

# ANALYTICAL ASSESSMENT OF HEALTHCARE SERVICE DELIVERY INDICATORS IN THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN

J.A. ABDULLOZODA[1], S.J. YUSUFI[1], G.M. MUHSINZODA[1], SH.Z. SHARIPOV[1], Y.Y. MIRZOALIEV[2], D.A. OLIMZODA[1], O.M. MANNONOV[1], S.R. SAMIEV[1], M.M. KHAKIMOVA[3], S.N. MAVLONOVA[4]

[1] Ministry of Health and Social Protection of Population of Republic of Tajikistan, Dushanbe, Tajikistan
[2] Tajik Research Institute of Preventive Medicine, Dushanbe, Tajikistan
[3] Global Financing Facility for Women, Children and Adolescents (GFF), the World Bank, Dushanbe, Tajikistan
[4] City Health Center No. 13, Dushanbe, Tajikistan

**Objective**: To conduct a comprehensive analytical assessment of service delivery indicators (SDIs) in the primary health care (PHC) system of the Republic of Tajikistan based on an analysis of infrastructure, resources, health service delivery, and outcomes, to identify priority areas for improving the quality and accessibility of care.

**Methods**: A national study of 490 PHC facilities was conducted using simple random sampling, including 36 urban health centers, 52 district health centers, 210 rural health centers, and 192 health houses. The study included 1,266 health care workers and 2,479 patients and was conducted from September 2024 to January 2025. Standardized assessment tools were used to evaluate the structure, processes, and outcomes of health care delivery.

**Results**: Laboratory services were available in 52.7% of facilities, while 99.5% had access to medicines. Only 10.1% of facilities had full emergency transportation capacity. The average physician density was 0.34 per 1,000 population. Limitations were identified in information and communication technologies (ICT), water supply, and electricity reliability. Management practices were generally well developed but require further strengthening at rural health facilities.

**Conclusion**: SDIs are an effective tool for assessing health system performance. The identified disparities require targeted managerial interventions to improve the accessibility, quality, and sustainability of PHC services.

**Keywords**: *Primary health care, service delivery indicators, quality of health care, health system, Tajikistan.*

**For citation:** Abdullozoda JA, Yusufi SJ, Muhsinzoda GM, Sharipov ShZ, Mirzoaliev YY, Olimzoda DA, Mannonov OM, Samiev SR, Khakimova MM, Mavlonova SN. Analiticheskaya otsenka pokazateley predostavleniya uslug v sisteme zdravookhraneniya Respubliki Tadzhikistan [Analytical assessment of healthcare service delivery indicators in the Republic of Tajikistan]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):624-37. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-624-637

## Введение

В условиях трансформации систем здравоохранения и реализации стратегий, направленных на достижение всеобщего охвата услугами здравоохранения, первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) рассматривается как ключевое звено, обеспечивающее доступность, непрерывность и результативность медицинской помощи населению [1-3]. Эффективное функционирование ПМСП требует применения объективных, стандартизированных и сопоставимых показателей, позволяющих всесторонне оценивать процессы оказания помощи, качество услуг и их влияние на показатели здоровья населения [4-7].

Показатели предоставления услуг (ППУ) широко используются в международной практике в качестве инструмента мониторинга эффективности систем здравоохранения, формирования доказательной базы и поддержки управленческих решений [2, 7, 8]. Методологические подходы Всемирной организации здравоохранения, Всемирного банка, Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) и инициативы по оценке эффективности ПМСП подчёркивают необходимость комплексной оценки ППУ, включающей анализ ресурсов, процессов оказания медицинской помощи и ориентированных на пациента результатов [6, 9, 10-14]. Данные подходы обеспечивают сопоставимость результатов во времени и между странами, а также повышают их практическую значимость для разработки и корректировки мер государственной политики [8, 15, 16].

В Республике Таджикистан вопросы оценки эффективности предоставления медицинских услуг приобретают особую актуальность в контексте реализации Национальной стратегии здравоохранения на 2021-2025 годы и усилий Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (МЗСЗН РТ), направленных на повышение качества и расширение спектра медицинских услуг [17, 18]. Национальные исследования последних лет отражают отдельные аспекты функционирования системы здравоохранения, включая кадровое обеспечение, профилактические вмешательства, качество медицинской помощи и поведенческие характеристики населения [19-22]. Вместе с тем, комплексные аналитические исследования ППУ, основанные на стандартизированных индикаторах и официальных источниках данных, остаются ограниченными.

Настоящее исследование направлено на аналитическую оценку показателей предоставления услуг в системе здравоохранения Республики Таджикистан на основе данных рутинной медицинской статистики, официальных публикаций Агентства по статистике при Президенте Республики Таджикистан и международных методологических подходов [7, 12, 17, 22, 23]. Использование унифицированных показателей обеспечивает достоверность и сопоставимость результатов, а также формирует доказательную основу для принятия управленческих решений, направленных на совершенствование организации и качества ПМСП и улучшение показателей здоровья населения.

## Цель исследования

Комплексная аналитическая оценка ППУ в системе ПМСП Республики Таджикистан на основе анализа инфраструктуры, ресурсов, оказания медицинских услуг и результатов для определения приоритетных направлений повышения их качества и доступности.

## Introduction

In the context of ongoing health system transformation and strategies to achieve universal health coverage, primary health care (PHC) is a key component in ensuring the accessibility, continuity, and effectiveness of health care services for the population [1-3]. Effective PHC requires objective, standardized, and comparable indicators that enable a comprehensive assessment of care delivery processes, service quality, and their impact on population health outcomes [4-7].

Service delivery indicators (SDIs) are widely used internationally to monitor health system performance, build an evidence base, and support managerial decision-making [2, 7, 8]. Methodological approaches developed by the World Health Organization, the World Bank, the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), and initiatives focused on PHC performance assessment emphasize the need for a comprehensive evaluation of SDIs, including the analysis of resources, health care delivery processes, and patient-centered outcomes [6, 9, 10-14]. These approaches ensure comparability of results over time and across countries and enhance their practical relevance for developing and adjusting public health policies [8, 15, 16].

In the Republic of Tajikistan, assessment of the effectiveness of health service delivery is particularly relevant in the context of the implementation of the National Health Strategy for 2021-2025 and the efforts of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan (MHSPP RT) aimed at improving the quality and expanding the range of health services [17, 18]. Recent national studies have addressed individual aspects of health system functioning, including health workforce capacity, preventive interventions, quality of care, and population behavioral characteristics [19-22]. However, comprehensive analytical studies of SDIs based on standardized indicators and official data sources remain limited.

The present study was designed to provide an analytical assessment of service delivery indicators in the health care system of the Republic of Tajikistan using routine health statistics, official publications of the Agency on Statistics under the President of the Republic of Tajikistan, and internationally recognized methodological approaches [7, 12, 17, 22, 23]. Using standardized indicators ensures reliable, comparable findings and provides an evidence base for managerial decision-making aimed at improving the organization and quality of PHC and enhancing population health outcomes.

## Purpose of the study

To conduct a comprehensive analytical assessment of service delivery indicators (SDIs) in the primary health care (PHC) system of the Republic of Tajikistan based on an analysis of infrastructure, resources, health service delivery, and outcomes, to identify priority areas for improving the quality and accessibility of services.

## Methods

The analysis of SDIs in the health care system of the Republic of Tajikistan was conducted under the leadership of the MHSPP RT, with financial and technical support from the Global Financing Facility for Women, Children and Adolescents (GFF) and the World Bank. Data collection was carried out from September

## Материал и методы

Анализ ППУ в здравоохранении Республики Таджикистан проводилось под руководством МЗСЗН РТ при финансовой и технической поддержке Глобального механизма финансирования по охране здоровья женщин, детей и подростков (ГМФ) и Всемирного Банка. В ходе сбора данных в период с сентября 2024 года по январь 2025 года анализ ППУ здравоохранения в РТ включал в себя опросы в 490 учреждениях ПМСП, из них 36 – городских центров здоровья (ГЦЗ), 52 – районных центров здоровья (РЦЗ), 210 – сельских центров здоровья (СЦЗ) и 192 – домов здоровья (ДЗ) и интервью с 1266 медицинскими работниками и 2479 пациентами в этих учреждениях.

Учреждения уровня СЦЗ и ДЗ были отобраны на основе вероятности, пропорциональной размеру их зарегистрированного населения. Выборка была укреплена таким образом, что ответы на полную выборку имели относительную погрешность 7,7% для СЦЗ и 6,0% – для ДЗ. Погрешность оценок на уровне областей для показателей полной выборки была рассчитана на получение относительной погрешности не более 10,0%. Анализ предполагал максимальную дисперсию с вероятностью, равной 0,5, и уровнем достоверности 90,0%. Аналитические данные в основном основывались на типе учреждений (далее обозначаются как отделения семейной медицины (ОСМ) в ГЦЗ/РЦЗ, СЦЗ и ДЗ) и области (упоминаются как г. Душанбе, Согдийская и Хатлонская области, Горно-Бадахшанская автономная область – ГБАО и районы республиканского подчинения – РРП). Пациенты, обращавшиеся за медицинской помощью во все учреждения, соответствовавшие критериям, были отобраны методом простой случайной выборки.

В СЦЗ и ОСМ ГЦЗ/РЦЗ были опрошены как врачи (до 2), так и медицинские сёстры (до 4). Аналогично, для собеседования были отобраны до 3 медицинских сестёр в ГЦЗ/РЦЗ и СЦЗ, и 2 медицинские сестры в ДЗ, в среднем; при нехватке/отсутствии врачебного персонала на интервью были приглашены медсёстры. А, если штат позволял, то отбор на интервью проводился методом слепого отбора. Оценка пациент-ориентированных результатов проводилась с использованием стандартизированного опросника SDI для интервьюирования пациентов после получения медицинской помощи. В рамках опроса оценивались удовлетворённость пациентов полученными медицинскими услугами и их готовность повторно обратиться к тому же медицинскому работнику при необходимости. Ответы пациентов использовались для расчёта соответствующих долей и характеризовали восприятие качества оказанной помощи, а также степень принятия и приемлемости медицинских услуг пациентами.

Данные были собраны из амбулаторных учреждений ПМСП во всех областях страны и в г. Душанбе. ОМС ГЦЗ и РЦЗ были опрошены в полном объёме в формате переписи, а СЦЗ и ДЗ были опрошены в рамках репрезентативной выборки. Интервью с поставщиками услуг и пациентами проводились в учреждениях каждого типа.

Анализ ППУ был структурирован на основе трёх вопросников, каждый из которых был предназначен для отдельного респондента, которые оценивали процессы оказания медицинской помощи и результаты, ориентированные на пользователя услуг, а также структурные данные для получения комплексной картины эффективности систем ПМСП.

Анализ ППУ здравоохранения отличается от других подобных оценок тем, что ориентирован на перспективу получателя услуг и комплексную, трёхстороннюю оценку оказания услуг ПМСП:

2024 to January 2025. The SDI assessment covered 490 PHC facilities, including 36 urban health centers (UHCs), 52 district health centers (DHCs), 210 rural health centers (RHCs), and 192 health houses (HHs). It included interviews with 1,266 health care workers and 2,479 patients attending these facilities.

RHCs and HHs were selected using probability proportional to the size of their registered populations. The sample was designed so that estimates for the full sample had relative margins of error of 7.7% for RHCs and 6.0% for HHs. At the regional level, the margin of error for full-sample indicators was no greater than 10.0%. The analysis assumed maximum variance, a probability of 0.5, and a 90.0% confidence level. Analytical data were primarily stratified by facility type (hereinafter referred to as family medicine departments (FMDs) within UHCs/DHCs, RHCs, and HHs) and by region (Dushanbe, Sughd Region, Khatlon Region, the Gorno-Badakhshan Autonomous Region (GBAO)], and the Districts of Republican Subordination (DRS)). Patients seeking medical care at all eligible facilities were selected using simple random sampling.

At RHCs and FMDs of UHCs/DHCs, we surveyed physicians (up to 2) and nurses (up to 4). Similarly, up to 3 nurses at UHCs/DHCs and RHCs and an average of 2 nurses at HHs were selected for interviews. Where physician staffing was insufficient or physicians were unavailable, nurses were invited to participate instead. When staffing levels permitted, interview participants were selected using a blinded random selection procedure. Patient-centered outcomes were assessed using a standardized SDI questionnaire administered to p atients after they had received medical care. The survey assessed patient satisfaction with the health services received and their willingness to return to the same health care provider if necessary. Patient responses were used to calculate the corresponding proportions and reflected perceived quality of care as well as the degree of acceptance and acceptability of the services provided.

Data were collected from outpatient PHC facilities in all regions of the country and in Dushanbe. FMDs of UHCs and DHCs were surveyed comprehensively using a census approach, whereas RHCs and HHs were assessed using a representative sample. Interviews with health care providers and patients were conducted in each facility.

The SDI assessment used three questionnaires, each designed for a different respondent group. These questionnaires assessed care delivery processes, user-centered outcomes, and structural characteristics to provide a comprehensive picture of PHC system performance.

The health care SDI assessment differs from other similar evaluations in that it adopts the perspective of service users and provides a comprehensive three-dimensional assessment of PHC service delivery:

1. **Foundations of service delivery:** Assessment of health system structure and accessibility, staff qualifications and job satisfaction, availability of medicines and equipment, and supporting information systems.
2. **Processes of care delivery:** Assessment of health worker competence, coordination and continuity of care, emergency preparedness, compliance with infection prevention and control measures, and accessibility and respectful treatment of patients.
3. **People-centered outcomes:** Focus on patient satisfaction, factors influencing service uptake and retention, and direct and indirect costs associated with obtaining health care.

1. **Основы предоставления услуг:** оцениваются структура и доступность системы здравоохранения, квалификация и удовлетворённость кадров, наличие лекарств, оборудования и поддерживающих информационных систем.
2. **Процессы оказания помощи:** анализируется компетентность медицинских работников, координация и непрерывность оказания услуг, готовность к чрезвычайным ситуациям, соблюдение инфекционного контроля, а также доступность и уважение к пациентам.
3. **Человеко-ориентированные результаты:** фокус на удовлетворённости пациентов, факторах принятия и удержания, а также прямых и косвенных расходах на получение медицинской помощи.

**Этическое заявление.** Этическое одобрение исследования получено на основании распоряжения МЗСЗН РТ № 3-38 от 05.04.2024 года.

**Статистический анализ.** Обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения Stata 17, а визуализация и дополнительный анализ – в среде R (RStudio). Описательная статистика включала себя выявление долей и их 95% доверительного интервала (% (95% ДИ)), а также расчёт медиан и их межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]).

## Результаты

В соответствии с распоряжением МЗСЗН РТ № 212 от 12.04.2024 года в республике был проведён анализ показателей ППУ в системе здравоохранения Республики Таджикистан. В обследовании приняли участие 490 учреждений ПМСП; было проведено интервью с 1266 медицинскими работниками и 2479 пациентами по республике. Полученные результаты анализа показали следующее:

**Связанность с лабораторной службой**. Связь клинических служб с лабораторными и аптечными подразделениями играет ключевую роль в обеспечении ориентированной на пациента медицинской помощи, упрощая обмен информацией и создавая «единую точку» доступа к услугам. В ходе обследования установлено, что примерно 52,7% (41,9-63,3%) учреждений, за исключением ДЗ, предоставляли, по крайней мере, одну лабораторную услугу.

Доступность лекарственных средств также была высокой: 99,5% учреждений (97,9-99,9%) имели в наличии хотя бы один препарат с действующим сроком годности и правильной дозировкой, вне зависимости от типа учреждения или региона. Детальное изучение глубины и широты лабораторных возможностей будет представлено в следующем подразделе, посвящённом набору предоставляемых услуг и охватываемым случаям заболеваний.

**Возможности для экстренной транспортировки.** Готовность транспортных средств для экстренной транспортировки оценивалась по наличию следующих компонентов на момент обследования: хотя бы одного транспортного средства (15,0%), его функционирования (14,0%), заправки топливом (10,4%) и наличия уполномоченного персонала для управления им (13,5%).

В целом, только 10,1% учреждений (6,3-15,8%) обладали полным потенциалом для экстренной транспортировки. Потенциал транспортировки был существенно ниже в СЦЗ – 7,7% (4,0-14,1%) по сравнению с ГЦЗ и РЦЗ.

Региональный анализ показал значительные различия: наибольший охват был зарегистрирован в г. Душанбе (53,3%), что объясняется тем, что все опрошенные учреждения в столице

**Ethical statement.** Ethical approval for the study was granted pursuant to Order No. 3-38 of the MHSPP RT dated April 5, 2024.

**Statistical analysis.** Data were processed using Stata 17, and visualization and additional analyses were performed in R (RStudio). Descriptive statistics included proportions with their 95% confidence intervals (% (95% CI)) and medians with interquartile ranges (Me [Q1; Q3]).

## Results

In accordance with Order No. 212 of the MHSPP RT dated April 12, 2024, an analysis of service delivery indicators (SDIs) in the health care system of the Republic of Tajikistan was conducted. The survey included 490 PHC facilities, with interviews conducted with 1,266 health care workers and 2,479 patients nationwide. The analysis yielded the following results:

**Linkage with laboratory services.** Integration of clinical services with laboratory and pharmacy units plays a key role in ensuring patient-centered care by facilitating information exchange and creating a “single point” of access to services. The survey showed that approximately 52.7% (41.9-63.3%) of facilities, excluding health houses, provided at least one laboratory service.

Medicine availability was also high: 99.5% of facilities (97.9-99.9%) had at least one unexpired medicine available in the correct dosage, regardless of facility type or region. The following subsection presents a more detailed assessment of the scope and range of laboratory capacity, focusing on the package of services provided and the disease conditions covered.

**Emergency transportation capacity.** Readiness for emergency transportation was assessed based on the availability of the following components at the time of the survey: at least one vehicle (15.0%), vehicle functionality (14.0%), fuel availability (10.4%), and availability of authorized personnel to operate the vehicle (13.5%).

Overall, only 10.1% of facilities (6.3-15.8%) had full emergency transportation capacity. Transportation capacity was substantially lower in rural health centers (7.7%; 4.0-14.1%) than in urban and district health centers.

Regional analysis revealed considerable variation. Dushanbe recorded the highest coverage (53.3%), likely because all surveyed facilities in the capital were urban health centers, whereas in other regions this indicator was below the national average (Fig. 1).

**Number of outpatients.** The research team verified the estimated average number of weekly outpatient visits to health care facilities, as well as outreach and home-call visits, using data provided by facility managers for a consecutive reporting period from May to July 2024 across all surveyed facilities. Health care providers reported the number of outpatient visits for each mode of service delivery during the week preceding the assessment. In addition, information on the population assigned to each facility was combined with a simple annual projection of outpatient volume (multiplying the observed three-month volume by four) to estimate the annual number of visits per member of the assigned population, similarly disaggregated by mode of service delivery. The estimated mean number of facility-based outpatient visits per physician was 40.0 visits. The estimated mean number of facility visits per nurse was 21.0 visits. Overall, the estimated annual number of facility visits per member of the assigned population was 8.0.

представляли собой ГЦЗ, тогда как в других областях показатель был ниже среднего значения по стране (рис. 1).

**Количество амбулаторных пациентов.** Среднее число предполагаемых общих еженедельных амбулаторных посещений в медицинских учреждениях, а также по патронажу и вызову на дом были уточнены исследовательской группой на основе данных, предоставленных руководителем учреждения, и охватывавших последовательный отчётный период с мая по июль 2024 года для всех опрошенных учреждений. Поставщикам услуг был задан вопрос о количестве амбулаторных визитов по каждой форме оказания услуг в течение недели, предшествующей анализу. Кроме того, информация о прикреплённом населении учреждений была объединена с простым прогнозированием объёма амбулаторных пациентов (умножение наблюдаемого объёма за трёхмесячный период в 4 раза) для определения годового коэффициента посещений на одного представителя прикреплённого населения, аналогично дезагрегированного по методу предоставления услуг. Расчётное среднее количество амбулаторных посещений учреждения на одного врача составило 40,0 посещений. Расчётное среднее количество посещений учреждения на каждую медицинскую сестру составило 21,0 посещение. В целом, среднегодовое расчётное количество посещений учреждения составило – 8,0.

Расчётное среднее количество еженедельных патронажных визитов составило около 12,0 для врачей и 20,0 – для медицинских сестёр, в то время как годовое соотношение патронажных визитов в отношении прикреплённого населения составило 0,3. Соотношение еженедельных и годовых посещений по патронажу было самым высоким в г. Душанбе и Согдийской области по всем типам учреждений. Что касается посещений на дому по вызову, то расчётное среднее количество еженедельных посещений составило примерно 8,0 для врачей и 10,0 – для медицинских сестёр, при этом годовое соотношение посещений на основе вызова на дом составило 0,2 на одного представителя прикреплённого населения.

**Прикреплённое население учреждения.** Средняя численность прикреплённого населения по типам учреждений и областям получена из записей, предоставленных медицинскими учреждениями, в отношении которых официальный запрос был

The estimated mean number of weekly outreach visits was approximately 12.0 for physicians and 20.0 for nurses, while the annual ratio of outreach visits to the assigned population was 0.3. Dushanbe and Sughd Region had the highest weekly and annual outreach visit ratios across all facility types. For home-call visits, the estimated mean weekly number of visits was approximately 8.0 for physicians and 10.0 for nurses, while the annual ratio of home-call visits was 0.2 per member of the assigned population.

**Population assigned to the facility.** Facility records provided the average population size assigned to facilities by facility type and region. An official request for these records had been submitted before the initial interview date in order to provide facility managers with sufficient time to locate and prepare the documentation for verification at the start of the assessment.

The median assigned population across facilities was 2,171 [1,473; 4,402], with the highest figure observed in FMDs of UHCs/DHCs (22,501), followed by RHCs at 3,784 [1,936; 6,331] and HHs at 1,802 [1,081; 2,633]. The survey also assessed the number of physicians and nurses per 1,000 members of the assigned population. Across all facilities, the median staffing level was 0.34 physicians [0.00; 0.62] and 1.44 nurses [1.00; 2.55] per 1,000 assigned population. The mean number of physicians per 1,000 assigned population was 0.61 in FMDs of UHCs/DHCs and 0.32 in RHCs [0.00; 0.62]. The mean number of nurses per 1,000 assigned population did not differ significantly by facility type or region.

Assessment of the proportion of facilities operating throughout the week, excluding standard public holidays, showed that almost all facilities (91.3%) were open from Monday to Friday, with reduced working hours on Saturdays and only rare operation on Sundays (0.3%). However, in Dushanbe, several facilities (13.3%) reported being open on Sundays. Among open facilities, the average operating time was 9 hours on weekdays and 6 hours on weekends.

**Access to facilities.** Another essential component of service delivery organization is the availability of physical infrastructure through which the population can access health care facilities. Accordingly, to assess physical access to health facilities, the sur-

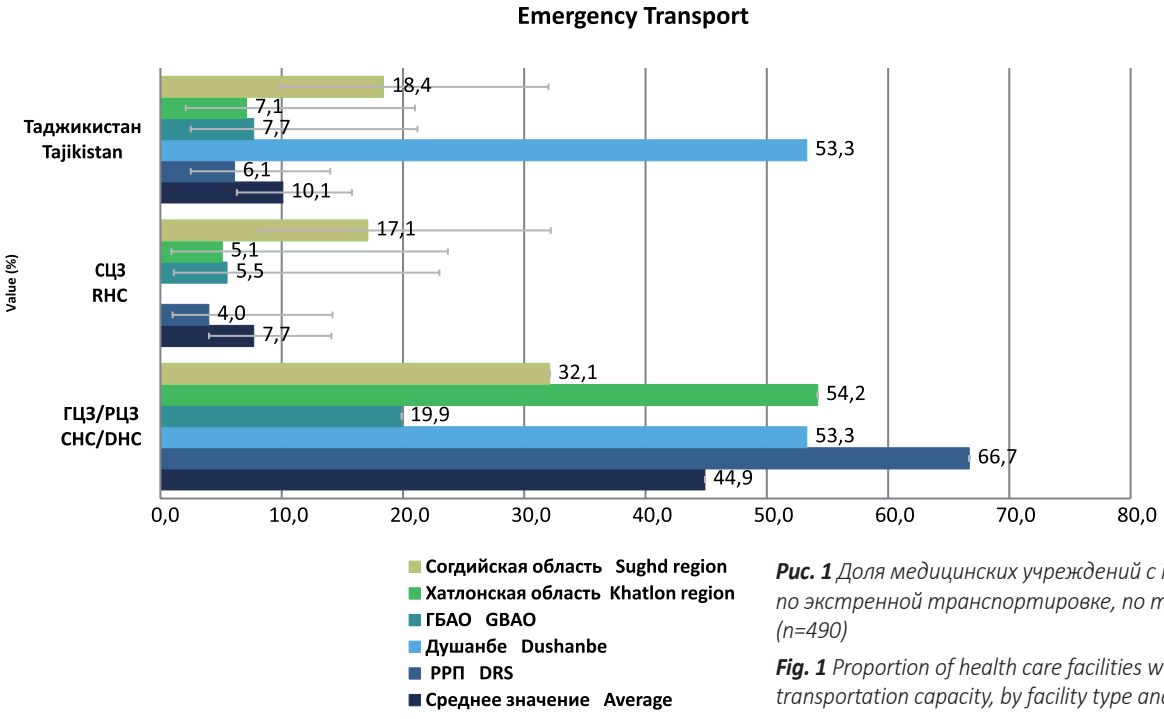



***Рис. 1*** *Доля медицинских учреждений с потенциалом по экстренной транспортировке, по типу и области (n=490)*

***Fig. 1*** *Proportion of health care facilities with emergency transportation capacity, by facility type and region (n=490)*

подан до даты первоначального собеседования, чтобы дать руководителям учреждений время для поиска и подготовки документации для проверки в начале анализа.

Медиана прикреплённого населения по учреждениям составила 2171 человек [1473; 4402], что является самым высоким показателем в ОСМ ГЦЗ/РЦЗ (22501), за ним следуют СЦЗ – 3784 [1936-6331] и ДЗ – 1802 [1081; 2633]. В рамках опроса также оценивалось среднее количество врачей и медицинских сестёр на 1000 жителей прикреплённого населения, при этом медиана прикреплённого населения составила 0,34 врача [0,00; 0,62] и 1,44 медицинской сестры [1,00; 2,55] на 1000 человек прикреплённого населения по всем учреждениям. Средняя численность врачей на 1000 человек прикреплённого населения составила 0,61 в ОСМ ГЦЗ/РЦЗ и 0,32 – в СЦЗ [0,00; 0,62]. Средняя численность медицинских сестёр на 1000 прикреплённого населения не показало статистически значимого различия по типам учреждений или регионам.

Изучение доли учреждений, работающих в течение всей недели, за исключением стандартных праздничных дней, показало, что, в целом, почти все учреждения (91,3%) были открыты с понедельника по пятницу с сокращённым рабочим временем в субботу и редкой работой по воскресеньям (0,3%). Однако в г. Душанбе было несколько учреждений (13,3%), заявивших, что они работают по воскресеньям. Среди открытых учреждений среднее количество часов работы в будние дни составляло 9 часов, а в выходные дни – 6 часов.

**Доступ к учреждениям.** Ещё одним важнейшим компонентом организации предоставления услуг является наличие физической инфраструктуры, через которую население может получить доступ к медицинским учреждениям. Соответственно, чтобы понять состояние доступа к медицинским учреждениям, в анализ были включены вопросы о связанности и расстоянии до медицинских учреждений в Республике Таджикистан. Изучение доли учреждений, связанных с автомобильными дорогами и расположенных в пределах 10 минут ходьбы от станций/остановок общественного транспорта, по данным руководителя учреждения (что было визуально подтверждено сборщиками данных на момент проведения анализа), показало следующее.

В целом, 94,0% (87,0-98,0%) объектов в Республике Таджикистан связаны с автомобильными дорогами. На уровне ГЦЗ/РЦЗ связь с автомобильными дорогами была практически повсеместной (99,0%). В то же время, хотя доступ к автомобильным дорогам был относительно высоким, близость к общественному транспорту была невысокой, и только 55,0% (47,0-62,0%) учреждений в выборке сообщили, что у них есть станция/остановка общественного транспорта в пределах 10 минут ходьбы от медицинского учреждения. Тем не менее, были заметны различия между типами учреждений: большинство ГЦЗ/РЦЗ сообщило о близости общественного транспорта (83,0%) в то время, как только около 64,0% СЦЗ (51,0-75,0%) и 46,0% ДЗ (37,0-55,0%) сообщили о доступе к общественному транспорту в пределах 10 минут ходьбы от медицинского учреждения.

Учреждениям, сообщившим о получении отзывов от прикреплённого населения, были заданы дополнительные вопросы о частоте рассмотрения ими таких отзывов, а также о том, делятся ли они этими данными внутри учреждения или за его пределами (рис. 2).

**Управление и надзор.** Эффективность ПМСП во многом зависит от качества внутреннего управления и контроля. В 94,0% учреждений проводилась оценка работы поставщиков услуг, в 90,0% – вспомогательного персонала. Профильное высшее образование имели 63,0% руководителей, а 54,0% прошли обучение

vey included questions concerning road connectivity and distance to public transport in the Republic of Tajikistan. The proportion of facilities connected to road networks and located within a 10-minute walk of a public transport station or stop was assessed based on facility managers' reports, which data collectors visually verified during the assessment.

Overall, 94.0% (87.0-98.0%) of health facilities in the Republic of Tajikistan were connected to road networks. At the UHC/DHC level, road connectivity was nearly universal (99.0%). At the same time, although road access was relatively high, proximity to public transport was more limited: only 55.0% (47.0-62.0%) of facilities in the sample reported having a public transport station or stop within a 10-minute walk. Nevertheless, facility types differed substantially. Most UHCs/DHCs reported proximity to public transport (83.0%), whereas only approximately 64.0% of RHCs (51.0-75.0%) and 46.0% of HHs (37.0-55.0%) reported access to public transport within a 10-minute walk of the facility.

Facilities that reported receiving feedback from their assigned populations were asked additional questions about how often they reviewed that feedback and whether they shared it within the facility or with external stakeholders (Fig. 2).

**Management and supervision.** The effectiveness of PHC largely depends on the quality of internal management and oversight. Performance assessments were conducted in 94.0% of facilities and in 90.0% of support staff. A relevant higher education qualification was held by 63.0% of facility managers, while 54.0% had received management skills training. These indicators were higher in UHCs/DHCs (79.0% and 71.0%, respectively) than in HHs and RHCs (approximately 62.0–58.0%). No differences in staff behavior were identified across facility types, indicating relatively stable internal oversight.

Continuing professional development is an important component of personnel management. Only 7.0% of facilities lacked a formal process for selecting staff for training. The main selection criteria were equitable distribution of training opportunities and alignment between the employee's specialty and the training course subject. However, priorities differed by facility type: in UHCs/DHCs, professional specialization and relevance of the training topic were most commonly considered (51.0%); in RHCs, the corresponding proportion was 39.0%, whereas HHs more frequently applied the principle of equitable distribution of training opportunities (29.0%).

Overall, most facilities had formalized mechanisms for staff performance assessment and professional development. At the same time, strengthening the managerial competencies of facility managers, particularly in HHs and RHCs, and improving targeted staff selection for continuing professional development remain important areas for increasing PHC efficiency.

**Electricity supply and infrastructure.** Reliable electricity supply is a key prerequisite for the effective functioning of health care facilities. According to the assessment results, 99.0% (96.0-99.0%) of facilities had a primary electricity source. However, only 63.0% (55.0-70.0%) had a functioning main power source available throughout the day at the time of the survey, while 52.0% (45.0-59.0%) had an uninterrupted electricity supply from May to July 2024.

**Differences by facility type were substantial.** Among UHCs/DHCs, 98.0% had an available main power source and 67.0% reported uninterrupted electricity supply. Among RHCs, 68.0% had a functioning power source on the day of the survey, and 51.0% had uninterrupted supply over the preceding three

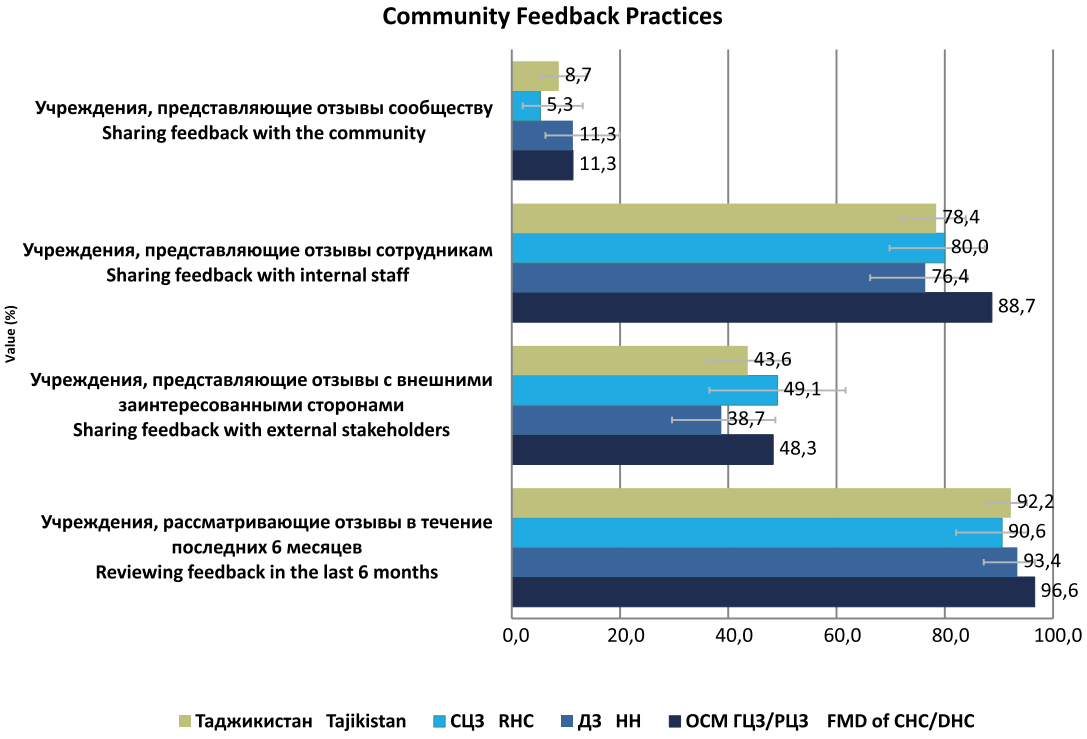



***Рис. 2*** *Доля медицинских учреждений, которые рассматривают и обмениваются данными отзывов сообществ по типу учреждений (%, n=445)*

***Fig. 2*** *Proportion of health care facilities that review and share community feedback data, by facility type (%, n=445)*

управленческим навыкам; в ГЦЗ/РЦЗ эти показатели были выше (79,0% и 71,0% соответственно), чем в ДЗ и СЦЗ (около 62,0-58,0%). Различий в поведении сотрудников по типам учреждений не выявлено, что свидетельствует об относительно стабильном уровне внутреннего контроля.

Важным компонентом управления персоналом является повышение квалификации. Только 7,0% учреждений не имели формального процесса отбора сотрудников для обучения. Основными критериями являлись равномерное распределение возможностей обучения и соответствие специальности и тематике курса. При этом приоритеты различались по типам учреждений: в ГЦЗ/РЦЗ преимущественно учитывались профессиональная специализация и тематика обучения (51,0%), в СЦЗ – 39,0%, тогда как в ДЗ чаще применялся принцип равномерного распределения курсов (29,0%).

В целом, большинство учреждений располагало формализованными механизмами оценки деятельности и развития персонала. Вместе с тем, укрепление управленческих компетенций руководителей, особенно в ДЗ и СЦЗ, и совершенствование целевого отбора сотрудников для повышения квалификации остаются важными направлениями повышения эффективности ПМСП.

**Электроснабжение и инфраструктура.** Наличие стабильного электроснабжения является ключевым фактором обеспечения функционирования медицинских учреждений. По результатам анализа, 99,0% (96,0-99,0%) учреждений имели первичный источник электроэнергии. При этом только 63,0% (55,0-70,0%) имели функционирующий основной источник питания, доступный в течение всего дня на момент проведения опроса, а 52,0% (45,0-59,0%) обеспечивали бесперебойное электроснабжение в период с мая по июль 2024 года.

Различия по типам учреждений были значительными: ГЦЗ/РЦЗ – 98,0% имели доступный основной источник энергии, 67,0% обеспечивали бесперебойное электроснабжение; СЦЗ – 68,0% имели функционирующий источник в день опроса, 51,0% – бесmonths. Among HHs, 57.0% had a functioning source on the day of the survey, and 51.0% reported uninterrupted electricity supply.

For most facilities, the national electricity grid (“Barqi Tojik”) was the primary power source (98.0%); the remaining facilities used solar panels, generators, or the “Pamir Energy” supply system (1.0%). Only 5.0% of facilities had a secondary electricity source (3.4-7.1%), most often in UHCs/DHCs (38.2%), and less often in RHCs – 5.1% (2.7-9.4%) and HHs – 3.0% (1.5-6.0%). Facilities that experienced electricity interruptions between May and July 2024 reported an average of 5 power outages over the three months, with each outage lasting approximately 8 hours.

**Water, sanitation, and hygiene (WASH) infrastructure.** Another important component of facility infrastructure is the availability of adequate WASH services. At the most basic level, facilities were assessed to determine whether they had: (I) an improved water source[1], (II) a water source verified by data collectors as functional, (III) a water source located on the premises of the facility (i.e., inside the facility building or within its grounds), and (IV) no interruptions in water supply during the reporting period from May to July 2024.

In the Republic of Tajikistan, 74.8% (67.6-80.9%) of facilities had an improved water source, 63.0% (55.6-69.9%) had an improved water source that was accessible and functioning on the day of the survey, and 36.6% (30.1-43.6%) had such a water source inside the facility building. Overall, 24.4% (18.8-30.9%) of facilities had a water source that met all criteria and experienced no interruptions in water supply from May to July 2024. This pattern was consistent across all facility types. In general, indicators of water availability, functionality, on-premises location, and continuity were highest in UHCs/DHCs, followed by RHCs and HHs. Facilities that experienced any interruptions in water supply

1 *Improved water sources include piped water supply (including piped water towers), tube wells/boreholes, public taps/standpipes, protected dug wells/springs, and rainwater*

перебойный в течение трёх месяцев; ДЗ – 57,0% имели источник в день опроса, 51,0% – бесперебойный.

Основным источником энергии для большинства учреждений была национальная электросеть («Барки Точик») – 98,0%, остальные использовали солнечные панели, генераторы или компанию «Памир Энерджи» (1,0%). Наличие вторичного источника энергии фиксировалось лишь в 5,0% (3,4-7,1%) учреждений, преимущественно в ГЦЗ/РЦЗ (38,2%), реже – в СЦЗ 5,1% (2,7-9,4%) и ДЗ 3,0% (1,5-6,0%). Учреждения, испытывавшие перебои с электроснабжением в период с мая по июль 2024 года, в среднем сталкивались с 5 отключениями за три месяца, продолжительность каждого – около 8 часов.

**Инфраструктура водоснабжения, санитария и гигиена (ВСГ).** Ещё одним важным компонентом инфраструктуры учреждения является наличие инфраструктуры ВСГ в учреждении. На самом базовом уровне объекты оценивались с целью определения того, имеются ли у них (I) улучшенный источник водоснабжения1, (II) что этот источник воды был подтверждён сборщиками данных как функциональный, (III) что источник воды был проверен в учреждении (т.е. в здании учреждения или на территории объекта) и (IV) что в учреждении не было никаких перебоев в водоснабжении в течение отчётного периода с мая по июль 2024 г.

На рис. 3 показана доля учреждений с каждой из этих характеристик, представляющая каскад водообеспеченности на основе последовательного сложения перечисленных выше критериев.

В Республике Таджикистан 74,8% (67,6-80,9%) учреждений обладают улучшенным источником воды, 63,0% (55,6-69,9%) имеют улучшенный источник воды, который был доступен и функционировал на день опроса, ещё 36,6% (30,1-43,6%) учреждений имели этот источник воды внутри здания, а 24,4% (18,8-30,9) имели источник воды, который соответствовал всем вышеуказанным критериям, а также не испытывали перебоев в период с мая по июль 2024 года. Эта закономерность была одинаковой для всех типов учреждений. В целом, показатели доступности воды, функциональности, местоположения на территории и постоянства были самыми высокими в ГЦЗ/РЦЗ, за ними следовали СЦЗ и ДЗ. Учреждения, в которых наблюдались какие-либо перебои в подаче воды, сообщили в среднем о 3 перебоях в течение трёхмесячного отчётного периода, при этом каждый перерыв длился в среднем 3 часа.

**Инфраструктура информационно-коммуникационных технологий (ИКТ).** Инфраструктура ИКТ, оценённая как доступная и функционирующая на день проведения обследования, включала телефон (стационарный/мобильный телефон/смартфон), подключение к Интернету, компьютер и принтер. В Республике Таджикистан 27,0% (21,0-33,0%) учреждений имели функционирующий компьютер на день обследования. 17,0% (13,0-31,0%) имели функционирующий доступ к интернету в день обследования. В каждом четвёртом 25,0% (19,0-31,0%) имелся исправный принтер в день обследования. 31,0% (25,0-38,0%) имели функциональный телефон (стационарный/мобильный телефон/смартфон) в день обследования.

96,0% опрошенных в ГЦЗ/РЦЗ сообщили о наличии функционального компьютера в день обследования в то время, как только 7,0% (4,0-13,0%) из ДЗ сообщили то же самое. Высокая оснащённость среди крупных учреждений ГЦЗ/РЦЗ нивелировалась превалирующим большинством учреждений периферического уровня. Аналогичным образом, 55,0% ОСМ в ГЦЗ/РЦЗ имели

reported an average of 3 interruptions during the three-month reporting period, with each interruption lasting an average of 3 hours.

**Information and communication technology (ICT) infrastructure.** ICT infrastructure assessed as available and functioning on the day of the survey included a telephone (landline/mobile phone/smartphone), an Internet connection, a computer, and a printer. In the Republic of Tajikistan, 27.0% (21.0-33.0%) of facilities had a functioning computer on the day of the survey. A functioning Internet connection was available in 17.0% (13.0-31.0%) of facilities. One in four facilities, 25.0% (19.0-31.0%), had a functioning printer, while 31.0% (25.0-38.0%) had a functioning telephone (landline/mobile phone/smartphone).

Among surveyed UHCs/DHCs, 96.0% reported having a functioning computer on the day of the assessment, whereas only 7.0% (4.0-13.0%) of HHs reported the same. The predominance of peripheral-level facilities in the overall sample offset the high level of equipment in larger UHC/DHC facilities. Similarly, 55.0% of FMDs in UHCs/DHCs had a functioning Internet connection on the day of the survey, compared with only 16.0% (11.0-23.0%) of HHs. A functioning printer was available in 89.0% of FMDs in UHCs/DHCs compared with 6.0% (3.0-11.0%) of HHs. Among surveyed FMDs in UHCs/DHCs, 74.0% reported having a functioning telephone (landline/mobile phone/smartphone) on the day of the survey. In contrast, only 29.0% (22.0-38.0%) of HHs reported having a functioning telephone, representing the lowest proportion among facility types.

**Policies and protocols.** The survey showed that, at the time of the assessment, approximately 71.5% (64.2-77.8%) of facilities in the Republic of Tajikistan had a paper copy of the clinical protocols for diagnosing and treating patients at the PHC network level[2]. This document was most widely available in FMDs of UHCs/DHCs (94.4%), followed by RHCs (75.6%; 64.0-84.4%) and HHs (67.2%; 57.1-75.9%). Approximately 7.4% (3.8-13.6%) of facilities had an outdated version of this collection. Among FMDs of UHCs/DHCs and RHCs that did not have any copy of the collection (34 facilities in total), the most commonly available separate guidelines were those on infection prevention and control, 46.3% (22.7-71.7%); management of drug-resistant tuberculosis, 41.1% (19.5-66.8%); and antimicrobial resistance, 47.6% (23.7-72.6%). In the same subgroup of facilities, guidelines related to the diagnosis and treatment of breast cancer, 24.3% (8.3-53.3%), and cervical cancer, 23.9% (8.0-53.1%), were the least commonly available.

## Discussion

The results of the national SDI assessment show considerable heterogeneity in PHC system functioning in the Republic of Tajikistan. Alongside the high availability of certain basic resources, we identified limitations in human resources, diagnostics, infrastructure, and organization. This highlights the need to assess PHC not only by the presence of resources, but also by their actual availability and functionality.

High medicine availability (99.5%) is a strength of the system; however, laboratory capacity remains limited, with only 52.7% of facilities providing at least one laboratory service. This indicates a mismatch between pharmaceutical availability and di-

*1 Улучшенные источники воды включают водопроводное снабжение (в том числе водонапорные башни с водопроводом), трубчатые колодцы / скважины, общественные водопроводные краны / колонки, защищенные вырытые колодцы / родники и дождевую воду.*

*2 Approved by the MHSPP RT, this collection includes one hundred and fourteen (114) clinical protocols for diagnosis and treatment at the PHC level, which serve as clinical guidelines to ensure standardized and high-quality care in PHC facilities (MHSPP RT Order No. 456 dated June 19, 2020)*

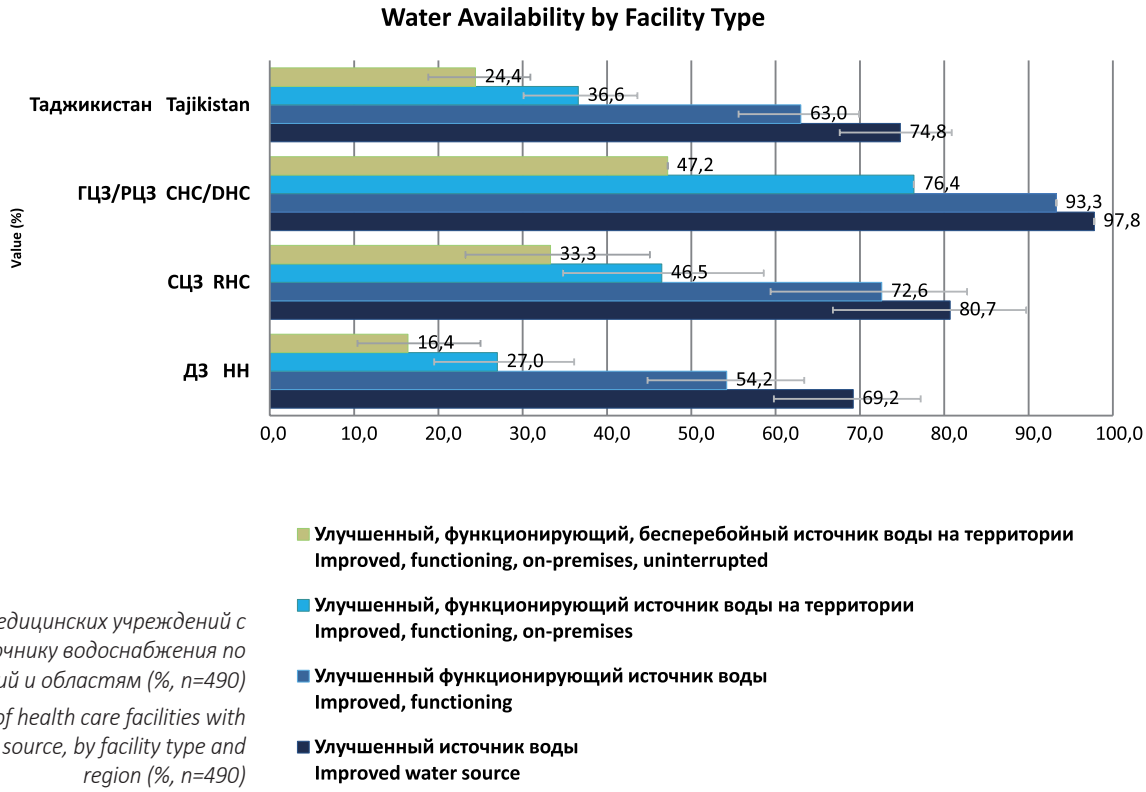



***Рис. 3*** *Доля медицинских учреждений с доступом к источнику водоснабжения по типу учреждений и областям (%, n=490)*

***Fig. 3*** *Proportion of health care facilities with access to a water source, by facility type and region (%, n=490)*

функционировавшее подключение к интернету в день обследования, но только 16,0% (11,0-23,0%) ДЗ сообщили об этом. 89,0% ОСМ ГЦЗ/РЦЗ имели функциональный принтер в день обследования по сравнению с 6,0% (3,0-11,0%) с ДЗ. 74,0% опрошенных ОСМ ГЦЗ/РЦЗ сообщили, что в день опроса у них был функциональный телефон (стационарный/мобильный телефон/смартфон), в то время как у 29,0% (22,0-38,0%) ДЗ был функциональный телефон, что является наиболее редким ответом.

**Меры политики и протоколы.** Опрос показал, что в Республике Таджикистан на момент проведения анализа примерно 71,5% (64,2-77,8%) учреждений имели в наличии сборник клинических протоколов по диагностике и лечению пациентов на уровне сети учреждений ПМСП[2] на бумажном носителе. Наиболее доступным этот документ оказался в ОСМ ГЦЗ/РЦЗ (94,4%), за ним следовали СЦЗ – 75,6% (64,0-84,4%) и ДЗ – 67,2% (57,1-75,9%). Примерно в 7,4% (3,8-13,6%) учреждений данный сборник был в устаревшей версии. Среди ОСМ ГЦЗ/РЦЗ и СЦЗ, не имевших ни одного экземпляра этой книги (всего 34 учреждения), наиболее распространёнными были рекомендации по профилактике инфекций и инфекционному контролю 46,3% (22,7-71,7%), ведению лекарственно-устойчивого туберкулёза 41,1% (19,5-66,8%) и устойчивости к противомикробным препаратам 47,6% (23,7-72,6%). Среди той же подгруппы учреждений реже всего встречались рекомендации, связанные с диагностикой и лечением рака молочной железы 24,3% (8,3-53,3%) и рака шейки матки 23,9% (8,0-53,1%).

## Обсуждение

Результаты национального анализа ППУ демонстрируют неоднородность функционирования системы ПМСП в Республике

agnostic capacity and may limit opportunities for timely diagnosis at the PHC level.

Substantial limitations were identified in emergency transportation capacity: only 10.1% of facilities had full emergency transportation capacity, and among rural health centers this proportion was only 7.7%. Thus, the availability of individual components of the transportation system does not necessarily ensure its actual readiness. This problem is particularly important in rural areas, where access to higher-level health facilities may be limited.

Health workforce availability showed marked territorial disparities. The median staffing level was 0.34 physicians and 1.44 nurses per 1,000 assigned population, while physician availability in urban facilities was almost twice that in rural facilities (0.61 vs. 0.32 per 1,000 population). These disparities may limit access to and continuity of care in rural areas and indicate a need to improve mechanisms for distributing and retaining health care personnel.

Limitations were also identified in basic and digital infrastructure. Only 63% of facilities had functioning electricity and water supply sources. Digital infrastructure also differed significantly: 55.0% of FMDs in UHCs/DHCs had a functioning Internet connection, compared with 16.0% of HHs, while 89.0% of FMDs in UHCs/DHCs had a functioning printer, compared with 6.0% of HHs. These findings indicate insufficient digital readiness at the peripheral level and may restrict electronic documentation, exchange of medical information, and quality monitoring.

The availability of clinical protocols in 71.5% of facilities, with substantial differences across PHC levels (94.4% in UHCs/DHCs and 67.2% in HHs), indicates a gap between regulatory provision and the practical implementation of clinical requirements. Therefore, improving care quality requires not only access to up-to-date protocols, but also regular training for health care workers, practical application, and monitoring of adherence to recommendations.

2 *Принятое со стороны МЗСЗН РТ, данный сборник включает в себя сто четырнадцать (114) клинических протоколов по диагностике и лечению на уровне ПМСП, которые служат в качестве клинических руководств для обеспечения стандартизированной и качественной помощи на уровне ПМСП (Приказ МЗСЗН РТ №456 от 19 июня 2020 г.).*

Таджикистан. Наряду с высокой доступностью отдельных базовых ресурсов, выявлены ограничения кадрового, диагностического, инфраструктурного и организационного характера. Это подчёркивает необходимость оценки ПМСП не только по наличию ресурсов, но и по их фактической доступности и функциональности.

Высокая доступность лекарственных средств (99,5%) является одной из сильных сторон системы, однако лабораторные возможности остаются ограниченными: только 52,7% учреждений предоставляли хотя бы одну лабораторную услугу. Это свидетельствует о несоответствии между лекарственным обеспечением и диагностической доступностью и может ограничивать возможности своевременной диагностики на уровне ПМСП.

Существенные ограничения выявлены в обеспечении экстренной транспортировки: полный потенциал для неё имели только 10,1% учреждений, а среди сельских центров здоровья – 7,7%. Таким образом, наличие отдельных компонентов транспортной системы не обеспечивает её фактической готовности. Проблема особенно значима для сельской местности, где доступ к учреждениям следующего уровня может быть ограничен.

Кадровое обеспечение характеризовалось выраженными территориальными различиями. Медианная обеспеченность составила 0,34 врача и 1,44 медицинской сестры на 1000 прикреплённого населения; при этом обеспеченность врачами в городских учреждениях была почти вдвое выше, чем в сельских (0,61 по сравнению с 0,32 на 1000 населения). Такая диспропорция может ограничивать доступность и непрерывность медицинской помощи в сельской местности и указывает на необходимость совершенствования механизмов распределения и удержания кадров.

Ограничения выявлены также в базовой и цифровой инфраструктуре. Только 63% учреждений имели функционирующие источники электроэнергии и водоснабжения. Существенные различия отмечены в цифровом обеспечении: функционирующее интернет-соединение имели 55,0% ОСМ ГЦЗ/РЦЗ и 16,0% ДЗ, а исправный принтер – 89,0% и 6,0%, соответственно. Это свидетельствует о недостаточной цифровой готовности периферического звена и может ограничивать электронный документооборот, обмен медицинской информацией и мониторинг качества.

Наличие клинических протоколов в 71,5% учреждений при значительных различиях между уровнями ПМСП (94,4% в ГЦЗ/РЦЗ и 67,2% в ДЗ) указывает на разрыв между нормативной обеспеченностью и практической реализацией клинических требований. Поэтому повышение качества помощи требует не только доступности актуальных протоколов, но и регулярного обучения медицинских работников, их практического применения и мониторинга соблюдения рекомендаций.

Несмотря на относительно высокую общую удовлетворённость пациентов, оценка состояния оборудования, чистоты помещений и соблюдения конфиденциальности была ниже 60%. Это показывает, что удовлетворённость пациентов не может рассматриваться как самостоятельный показатель качества и должна оцениваться в сочетании со структурными показателями и характеристиками процессов оказания помощи.

В международном контексте результаты могут быть сопоставлены с исследованиями, выполненными по методике Service Delivery Indicators (SDI) [25]. В Армении в 2021-2022 гг. соблюдение клинических рекомендаций составило 33%, диагностическая точность – 47%, доля отсутствующих медицинских работников – 10%, а адекватный инфекционный контроль был обеспечен в 99% учреждений [26]. В Молдове аналогичное национальное SDI-исследование было направлено на комплексную оценку качества

Despite relatively high overall patient satisfaction, assessments of equipment condition, cleanliness of premises, and respect for confidentiality were below 60%. This suggests that patient satisfaction should not be considered an independent indicator of quality and should be evaluated alongside structural indicators and characteristics of care delivery processes.

In the international context, the findings may be compared with studies conducted using the Service Delivery Indicators (SDI) methodology [25]. In Armenia in 2021-2022, adherence to clinical guidelines was 33%, diagnostic accuracy was 47%, the proportion of absent health care workers was 10%, and 99% of facilities ensured adequate infection prevention and control [26]; in Moldova, a similar national SDI assessment aimed to provide a comprehensive evaluation of the quality of essential health services [27]. Using a standardized approach makes it possible to interpret the findings from Tajikistan within a broader international context.

Overall, the main challenges in PHC relate to uneven resource distribution and differences in functionality, particularly between urban and rural facilities. Priority areas include improving the distribution and retention of health care personnel, expanding laboratory diagnostic capacity, strengthening emergency transportation, improving the reliability of electricity and water supplies, developing digital infrastructure, and improving the conditions under which medical care is delivered.

Thus, further improvements in the quality and accessibility of PHC require a comprehensive approach integrating human resource development, infrastructure, diagnostic capacity, digital technologies, and quality assurance mechanisms. Standardized SDIs may serve as a tool for monitoring changes and evaluating the effectiveness of managerial decisions.

**Study limitations.** This study has several limitations.

Temporal and seasonal factors. Data collection was conducted from September 2024 to January 2025, which may have affected electricity and water supply indicators because of seasonal pressure on infrastructure during winter, as well as patterns of morbidity and the number of patient visits.

**Subjectivity and social desirability.** Data on the number of visits, completion of outreach visits, and management practices were partly based on verbal responses from facility managers and health care personnel, which may introduce social desirability bias.

**Geographical accessibilit**y. In remote rural areas, data collection in HHs may have been limited, so caution is needed when extrapolating individual indicators from small HHs.

## Conclusion

The results of the study of health service delivery indicators in the Republic of Tajikistan confirmed their importance as a tool for generating an evidence base to assess the performance of the health care system and PHC. A comprehensive analysis of SDIs, including the foundations of service delivery, care delivery processes, and person-centered outcomes, made it possible to identify both achievements and problem areas within the system. Standardized indicators enable monitoring progress over time and cross-country comparisons, increasing the practical value of the findings for developing and adjusting public health policies. The data may serve as a basis for targeted recommendations, managerial decision-making, and further in-depth analyses aimed at improving the organization and quality of health care and population health outcomes.

основных медицинских услуг [27]. Использование стандартизированного подхода позволяет рассматривать результаты Таджикистана в более широком международном контексте.

В целом, основные проблемы ПМСП связаны преимущественно с неравномерностью распределения ресурсов и различиями в их фактической функциональности, особенно между городскими и сельскими учреждениями. Приоритетными направлениями являются улучшение распределения и удержания медицинских кадров, расширение лабораторной диагностики, укрепление экстренной транспортировки, повышение надёжности электро- и водоснабжения, развитие цифровой инфраструктуры и совершенствование условий оказания медицинской помощи.

Таким образом, дальнейшее повышение качества и доступности ПМСП требует комплексного подхода, объединяющего развитие кадрового потенциала, инфраструктуры, диагностических возможностей, цифровых технологий и механизмов обеспечения качества. Стандартизированные ППУ могут использоваться как инструмент последующего мониторинга изменений и оценки эффективности управленческих решений.

**Ограничения исследования.** Настоящее исследование имеет ряд ограничений.

**Временные и сезонные факторы.** Сбор данных проводился в период с сентября 2024 г. по январь 2025 г., что могло повлиять на показатели энерго- и водоснабжения из-за сезонных нагрузок на инфраструктуру в зимний период, а также на структуру заболеваемости и количество посещений.

**Субъективность и социальная желательность.** Данные о количестве посещений, выполнении патронажных визитов и управленческих практиках частично опирались на устные ответы руководителей и медперсонала, что не исключает риска социальной желательности ответов.

**Географическая доступность.** В отдалённых сельских районах сбор данных в ДЗ мог быть ограничен, что требует осторожности при экстраполяции единичных показателей мелких ДЗ.

## Заключение

Результаты исследования показателей предоставления услуг здравоохранения в Республике Таджикистан подтвердили их значимость, как инструмента формирования доказательной базы для оценки эффективности системы здравоохранения и ПМСП. Комплексный анализ ППУ, включающий основы предоставления услуг, процессы оказания помощи и личностно-ориентированные результаты, позволил выявить достижения и проблемные зоны в системе. Использование стандартизированных показателей обеспечило мониторинг прогресса во времени и межстрановое сопоставление, повышая практическую ценность результатов для формирования и корректировки мер государственной политики. Полученные данные могут служить основой для разработки целевых рекомендаций, принятия управленческих решений и дальнейшего углублённого анализа, направленного на совершенствование организации и качества медицинской помощи и улучшение показателей здоровья населения.

## Литература

1. Preker AS, Cotlear D, Kwon S, Atun R, Avila C. Universal health coverage in middle-income countries. *The Lancet.* 2013;382:933-46. https://doi.org/10.7189/jogh.11.16004
2. Kruk ME, Gage AD, Arsenault C, Jordan K, Leslie HH, Roder-DeWan S. High-quality health systems in the Sustainable Development Goals era. *The Lancet Global Health.* 2018;6:1196-252. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30386-3
3. Starfield B, Shi L, Macinko J. Contribution of primary care to health systems and health. *The Milbank Quarterly.* 2005;83(3):457-502. https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2005.00409.x
4. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *The Milbank Quarterly.* 2005;83(4):691-729. https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2005.00397.x
5. Langlois EV, McKenzie A, Schneider H, Mecaskey JW. Measures to strengthen primary health-care systems in low- and middle-income countries. *The Lancet Global Health.* 2018;6:781-92. https://doi.org/10.2471/BLT.20.252742
6. OECD. *Health Care Quality Indicators: Primary Care.* Paris: OECD Publishing; 2022.
7. World Bank. *Service Delivery Indicators (SDI): Measuring Quality of Health Services.* Washington, DC; 2018.
8. World Bank Group. *Tracking Universal Health Coverage: Global Monitoring Report.* Washington, DC; 2021.
9. WHO Regional Office for Europe. *Primary Health Care Performance Initiative (PHCPI) Framework.* Copenhagen; 2021.
10. World Health Organization (WHO). *Handbook on Health System Performance Assessment.* Geneva; 2022.
11. World Health Organization (WHO). *Operational Framework for Primary Health Care.* Geneva; 2020.
12. World Health Organization (WHO). *Primary Health Care: Monitoring and Evaluation Framework.* Geneva; 2020.
13. World Health Organization (WHO). *Quality of Care in Primary Health Care Settings.* Geneva; 2018.
14. World Health Organization; UNICEF. *Primary Health Care Measurement and Improvement.* Geneva; 2021.

## References

1. Preker AS, Cotlear D, Kwon S, Atun R, Avila C. Universal health coverage in middle-income countries. *The Lancet.* 2013;382:933-46. https://doi.org/10.7189/jogh.11.16004
2. Kruk ME, Gage AD, Arsenault C, Jordan K, Leslie HH, Roder-DeWan S. High-quality health systems in the Sustainable Development Goals era. *The Lancet Global Health.* 2018;6:1196-252. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30386-3
3. Starfield B, Shi L, Macinko J. Contribution of primary care to health systems and health. *The Milbank Quarterly.* 2005;83(3):457-502. https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2005.00409.x
4. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *The Milbank Quarterly.* 2005;83(4):691-729. https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2005.00397.x
5. Langlois EV, McKenzie A, Schneider H, Mecaskey JW. Measures to strengthen primary health-care systems in low- and middle-income countries. *The Lancet Global Health.* 2018;6:781-92. https://doi.org/10.2471/BLT.20.252742
6. OECD. *Health Care Quality Indicators: Primary Care.* Paris: OECD Publishing; 2022.
7. World Bank. *Service Delivery Indicators (SDI): Measuring Quality of Health Services.* Washington, DC; 2018.
8. World Bank Group. *Tracking Universal Health Coverage: Global Monitoring Report.* Washington, DC; 2021.
9. WHO Regional Office for Europe. *Primary Health Care Performance Initiative (PHCPI) Framework.* Copenhagen; 2021.
10. World Health Organization (WHO). *Handbook on Health System Performance Assessment.* Geneva; 2022.
11. World Health Organization (WHO). *Operational Framework for Primary Health Care.* Geneva; 2020.
12. World Health Organization (WHO). *Primary Health Care: Monitoring and Evaluation Framework.* Geneva; 2020.
13. World Health Organization (WHO). *Quality of Care in Primary Health Care Settings.* Geneva; 2018.
14. World Health Organization; UNICEF. *Primary Health Care Measurement and Improvement.* Geneva; 2021.

15. Papanicolas I, Smith PC. *Health System Performance Comparison: An Agenda for Policy, Information and Research.* Copenhagen: WHO; 2013.
16. UNICEF. *Measuring Coverage and Quality of Primary Health Care.* New York; 2020.
17. Ministry of Health and Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan. *Annual Health Statistical Reports 2024.* Dushanbe; 2024.
18. Republic of Tajikistan. *National Health Strategy 2021-2025.* Dushanbe: Ministry of Health; 2021.
19. Абдуллозода ДА, Саидзода ФБ, Муродзода АИ, Мухсинзода НА, Турсунзода РА. Эффективность и клиническая безопасность вакцинации против вируса папилломы человека. *Здравоохранение Таджикистана.* 2025;3:11-9. https://doi.org/10.52888/0514-2515-2025-366-3-11-19
20. Абдуллозода ДА, Юсуфи СД, Нанди С, Бустаманте ДП. Использование анализа рынка труда в сфере здравоохранения для формирования политики с целью повышения доступности семейных врачей в Таджикистане. *Human Resources for Health.* 2024;22:63-8. https://doi.org/10.1186/s12960-024-00946-5
21. Мухсинзода ГМ, Рузиев ММ, Мирзоалиев ЮЮ, Джафаров НД, Турсунов РА. Оценка знаний, отношения и поведения населения Республики Таджикистан относительно COVID-19. *Общественное здоровье РФ.* 2024;4(3):78-89. https://doi.org/10.21045/2782-1676-2024-4-3-78-89
22. Олимов ДА, Ходжамурадов ГМ, Турсунов РА. Анализ причин смерти среди взрослого населения при оказании некачественных медицинских услуг в государственных учреждениях здравоохранения Республики Таджикистан. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2024;68(2):109-15. https://doi.org/10.47470/0044-197X-2024-68-2-109-115
23. Agency on Statistics under the President of the Republic of Tajikistan. *Health and Population Indicators of Tajikistan.* Dushanbe; 2024.
24. World Health Organization (WHO). *World Health Statistics 2024.* Geneva; 2024.
25. World Bank Group. *Health Service Delivery Indicators.* Washington, DC: World Bank. Available from: https://www.worldbank.org/en/programs/service-delivery-indicators/health/methodology
26. World Bank. *Armenia Primary Health Care Assessment Report.* Washington, DC: World Bank; 2024.
27. World Bank Group. *Survey Report: Service Delivery Indicators Health Survey for Moldova;* 2024.

15. Papanicolas I, Smith PC. *Health System Performance Comparison: An Agenda for Policy, Information and Research.* Copenhagen: WHO; 2013.
16. UNICEF. *Measuring Coverage and Quality of Primary Health Care.* New York; 2020.
17. Ministry of Health and Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan. *Annual Health Statistical Reports 2024.* Dushanbe; 2024.
18. Republic of Tajikistan. *National Health Strategy 2021-2025.* Dushanbe: Ministry of Health; 2021.
19. Abdullozoda JA, Saidzoda FB, Murodzoda AI, Muhsinzoda NA, Tursunzoda RA. Effektivnost i klinicheskaya bezopastnost' vaktsinatsii protiv virusa papillomy cheloveka [Effectiveness and clinical safety of vaccination against human papillomavirus]. *Zdravookhranenie Tadzhikistana.* 2025;3:11-9. https://doi.org/10.52888/0514-2515-2025-366-3-11-19
20. Abdullozoda JA, Yusufi SJ, Nandi S, Bustamante JP. Ispol'zovanie analiza rynka truda v sfere zdravookhraneniya dlya formirovaniya politiki s tsel'yu povysheniya dostupnosti semeynykh vrachey v Tadzhikistane [Use of health labour market analysis to inform policy aimed at improving access to family physicians in Tajikistan]. *Human Resources for Health.* 2024; 22:63. https://doi.org/10.1186/s12960-024-00946-5
21. Mukhsinzoda GM, Ruziev MM, Mirzoaliev YuYu, Jafarov NJ, Tursunov RA. Otsenka znaniy, otnosheniya i povedeniya naseleniya Respubliki Tadzhikistan otnositel'no COVID-19 [Assessment of knowledge, attitudes, and practices of the population of the Republic of Tajikistan regarding COVID-19]. *Obshestvennoe zdorov'e RF.* 2024;4(3):78-89. https://doi.org/10.21045/2782-1676-2024-4-3-78-89
22. Olimov DA, Khodzhamuradov GM, Tursunov RA. Analiz prichin smerti sredi vzroslogo naseleniya pri okazanii nekachestvennykh meditsinskikh uslug v gosudarstvennykh uchrezhdeniyakh zdravookhraneniya Respubliki Tadzhikistan [Analysis of causes of death among the adult population associated with the provision of poor-quality medical services in public health-care institutions of the Republic of Tajikistan]. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii.* 2024;68(2):109-15. https://doi.org/10.47470/0044-197X-2024-68-2-109-115
23. Agency on Statistics under the President of the Republic of Tajikistan. *Health and Population Indicators of Tajikistan.* Dushanbe; 2024.
24. World Health Organization (WHO). *World Health Statistics 2024.* Geneva; 2024.
25. World Bank Group. *Health Service Delivery Indicators.* Washington, DC: World Bank. Available from: https://www.worldbank.org/en/programs/service-delivery-indicators/health/methodology
26. World Bank. *Armenia Primary Health Care Assessment Report.* Washington, DC: World Bank; 2024.
27. World Bank Group. *Survey Report: Service Delivery Indicators Health Survey for Moldova;* 2024.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Абдуллозода Джамолиддин Абдулло,** доктор медицинских наук, профессор, министр здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
ORCID ID: 0000-0002-8509-4231
SPIN-код: 9268-0866
Author ID: 960954
E-mail: abdullozoda0jamoliddin@mail.ru

**Юсуфи Саломудин Джаббор,** академик Национальной академии наук Таджикистана, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель министра, Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
ORCID ID: 0000-0002-1442-9508
SPIN-код: 3689-5974
Author ID: 1018522
E-mail: salomudin@mail.ru

**Мухсинзода Гафур Мухсин,** доктор медицинских наук, советник Группы анализа здравоохранения, Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
ORCID ID: 0000-0002-7095-792X
SPIN-код: 1726-7169
E-mail: gafur@tojikiston.com

## AUTHORS' INFORMATION

**Abdullozoda Jamoliddin Abdullo,** Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Ministry of Health and Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan
ORCID ID: 0000-0002-8509-4231
SPIN: 9268-0866
Author ID: 960954
E-mail: abdullozoda0jamoliddin@mail.ru

**Yusufi Salomudin Jabbor,** Academician of the National Academy of Sciences of Tajikistan, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, First Deputy Minister, Ministry of Health and Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan
ORCID ID: 0000-0002-1442-9508
SPIN: 3689-5974
Author ID: 1018522
E-mail: salomudin@mail.ru

**Muhsinzoda Gafur Muhsin,** Doctor of Medical Sciences, Adviser of the Health Analyses Group, Ministry of Health and Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan
ORCID ID: 0000-0002-7095-792X
SPIN: 1726-7169
E-mail: gafur@tojikiston.com

**Мирзоалиев Юнусджон Юсуфалиевич,** кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, Таджикский НИИ профилактической медицины
ORCID ID: 0009-0000-7300-5513
SPIN-код: 6201-1885
Author ID: 1315193
E-mail: yunus.mirzoaliev@gmail.com

**Шарипов Шайдулло Зайдуллоевич,** руководитель Группы анализа здравоохранения, Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
ORCID ID: 0009-0003-5083-6498
E-mail: headofhau@gmail.com

**Олимзода Давлатмурод Абдулхалил,** заместитель руководителя Службы государственного надзора здравоохранения и социальной защиты населения, Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
ORCID ID: 0000-0002-1958-8655
SPIN-код: 2592-3012
Author ID: 1208608
E-mail: drdavlatmurod@gmail.com

**Маннонов Олимджон Мирзоумедович,** начальник Отдела реформы и первичной медико-санитарной помощи Управления реформы, ПМСМ и международных связей, Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
ORCID ID: 0009-0009-4466-4136
E-mail: olimjonmannonov@mail.ru

**Самиев Сухроб Рустамович,** Главный специалист по мониторингу и оценке, аналитик программ здравоохранения, Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
ORCID ID: 0009-0001-0699-6887
E-mail: meal.analyst.hau@gmail.com

**Хакимова Малика Максуджоновна,** магистр общественного здравоохранения; страновой координатор Глобального механизма финансирования по охране здоровья женщин, детей и подростков (ГМФ), Всемирный банк
ORCID ID: 0009-0008-1669-7208
E-mail: malikajon@gmail.com

**Мавлонова Садорат Ниёзалиевна,** кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог, Городской центр здоровья № 13 г. Душанбе
ORCID ID: 0009-0002-5781-7102
SPIN-код: 6441-7356
Author ID: 1054704
E-mail: sadijon55@inbox.ru

**Информация об источниках поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Работа выполнялась в рамках Проекта «Здоровая нация Таджикистана», финансируемого за счёт Всемирного банка через Центр реализации проекта Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов**: отсутствует

**Благодарность**

*Результаты, представленные в данной статье, получены из готовящегося к публикации отчёта Всемирного банка «Показатели качества предоставления услуг (SDI) в сфере здравоохранения Таджикистана за 2024-2025 годы». Техническую группу, проводившую это исследование, возглавляли Кэтрин Эндрюс, Джигьяса Шарма, Ручика Бхатия и Джозеф Миллуорд, а также Свен Нельсен, Мутриба Латыпова, Нилмини Виджемунige, Натали Эзем, Седрик Батионо, Сееми Кайзер, Эшли Шеффел, Фируза Сафарова, Марифат Абдуллаева, Таваб Хашеми, Сон Нам Нгуен, Кристоф Рокмор и Реха Менон.*

**Mirzoaliev Yunusjon Yusufalievich,** Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher, Tajik Research Institute of Preventive Medicine

ORCID ID: 0009-0000-7300-5513
SPIN: 6201-1885
Author ID: 1315193
E-mail: yunus.mirzoaliev@gmail.com

**Sharipov Shaydullo Zaydulloevich,** Head of the Health Analyses Group, Ministry of Health and Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Tajikistan
ORCID ID: 0009-0003-5083-6498
E-mail: headofhau@gmail.com

**Olimzoda Davlatmurod Abdulhalil,** Deputy Head of the State Supervision Service for Health and Social Protection of the Population, Ministry of Health and Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan

ORCID ID: 0000-0002-1958-8655
SPIN: 2592-3012
Author ID: 1208608
E-mail: drdavlatmurod@gmail.com

**Mannonov Olimjon Mirzoumedovich,** Head of the Unit of Reform and PHC Department of Reform, PHC and International Relations, Ministry of Health and Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan

ORCID ID: 0009-0009-4466-4136
E-mail: olimjonmannonov@mail.ru

**Samiev Suhrob Rustamovich,** Senior Monitoring and Evaluation Specialist, Health Programmes Analyst, Ministry of Health and Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan
ORCID ID: 0009-0001-0699-6887
E-mail: meal.analyst.hau@gmail.com

**Khakimova Malika Maksudzhonovna,** Master of Public Health, Country Coordinator, Global Financing Facility for Women, Children and Adolescents (GFF), The World Bank
ORCID ID: 0009-0008-1669-7208
E-mail: malikajon@gmail.com

**Mavlonova Sadorat Niyozalievna,** Candidate of Medical Sciences, Obstetrician-Gynecologist, City Health Center No. 13, Dushanbe
ORCID ID: 0009-0002-5781-7102
SPIN: 6441-7356
Author ID: 1054704
E-mail: sadijon55@inbox.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The study was conducted within the framework of the "Healthy Nation of Tajikistan" Project, financed by the World Bank through the Project Implementation Center of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan. The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest**: The authors have no conflicts of interest

**Acknowledgement**

*The results presented in this article were derived from the forthcoming World Bank report entitled "Service Delivery Indicators (SDI) for Health Care Quality in Tajikistan, 2024-2025". The technical team for this research was led by Kathryn Andrews, Jigyasa Sharma, Ruchika Bhatia, and Joseph Millward, with contributions from Sven Neelsen, Mutriba Latypova, Nilmini Wijemunige, Natalie Ezem, Cedric Bationo, Seemi Qaiser, Ashley Sheffel, Firuza Safarova, Marifat Abdullaeva, Tawab Hashemi, Son Nam Nguyen, Christophe Rockmore, and Rekha Menon.*

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Мирзоалиев Юнусджон Юсуфалиевич**
кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, Таджикский НИИ профилактической медицины

734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Шевченко, 61
Тел.: +992 (939) 999026
E-mail: yunus.mirzoaliev@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Mirzoaliev Yunusjon Yusufalievich**
Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher, Tajik Scientific Research Institute of Preventive Medicine

734025, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Shevchenko str., 61
Tel.: +992 (939) 999026
E-mail: yunus.mirzoaliev@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: АДА, ЮСД, МГМ, ШШЗ
Сбор материала: МЮЮ, ОДА, МОМ, ССР, ХММ, МСМ
Статистическая обработка данных: МЮЮ, ОДА, МОМ, ССР, ХММ, МСМ
Анализ полученных данных: ЮСД, МГМ, ШШЗ
Подготовка текста: МЮЮ, ОДА, МОМ, ССР, ХММ, МСМ
Редактирование: ЮСД, МГМ, ШШЗ
Общая ответственность: АДА, ЮСД, МГМ, ШШЗ, МЮЮ, ОДА, МОМ, ССР, ХММ, МСМ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: AJA, YuSJ, MGM, ShShZ
Data collection: MYuYu, ODA, MOM, SSR, KhMM, MSM
Statistical analysis: MYuYu, ODA, MOM, SSR, KhMM, MSM
Analysis and interpretation: YuSJ, MGM, ShShZ
Writing the article: MYuYu, ODA, MOM, SSR, KhMM, MSM
Critical revision of the article: YuSJ, MGM, ShShZ
Overall responsibility: AJA, YuSJ, MGM, ShShZ, MYuYu, ODA, MOM, SSR, KhMM, MSM

*Поступила* *02.02.26*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *02.02.26*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ORIGINAL RESEARCH

**Общественное здоровье и здравоохранение, социология и история медицины** **Public Health**

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-638-648

# ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЙ В СЕСТРИНСКОЙ ПРАКТИКЕ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Л.Д. АЛИБЕКОВА[1], Б.К. АБДИМУРАТОВА[2], М.Н.НУРЛЫБАЕВА[2], У.Д. ШОКАЙ[2], К. КЫЗАЙКЫЗЫ[2], М.Х. МАКСУДОВА[2]

[1] Высший медицинский колледж, Алматы, Республика Казахстан
[2] Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

**Цель исследования**: выявить способность медсестры принимать решения и определить влияние факторов на принятие решений в сестринской практике в Республике Казахстан.
**Материал и методы**: в качестве метода исследования использован описательный поперечный дизайн. Онлайн-анкета была распространена среди 500 медицинских сестёр, соответсвующих критериям отбора, получено 465 заполненных анкет. Данные собраны в ноябре-декабре 2023 года. Для анализа данных использовались методы описательной статистики, корреляционный и дисперсионный анализы.
**Результаты**: медианный возраст респондентов составил 38 лет в диапазоне от 21 до 64 лет. Степень академического бакалавра получили 32,5% респондентов. Факторный анализ выявил влияние возраста на уровень знаний об управлении лидерством (F=4,690; p=0,003) и способность принимать точные решения (F=2,826; p=0,038). Опыт работы респондентов влияет на уровень знаний о лидерстве и управлении в сестринском деле (F=3,023; p=0,018).
**Заключение**: в результате проведения исследования определено влияние возраста и опыта работы на уровень знания о руководстве и лидерстве в области сестринского дела, а также возможность принятия решений в сестринской практике с учётом их морально-этических последствий в будущем.
**Ключевые слова**: *сестринская практика, сестринское лидерство, принятие решений, управление, лидерские компетенции.*

**Для цитирования:** Алибекова ЛД, Абдимуратова БК, Нурлыбаева МН, Шокай УД, Кызайкызы К, Максудова МХ. Факторы, влияющие на принятие решений в сестринской практике в Республике Казахстан. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):638-48. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-638-648

# FACTORS INFLUENCING DECISION-MAKING IN NURSING PRACTICE IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

L.D. ALIBEKOVA[1], B.K. ABDIMURATOVA[2], M.N. NURLYBAYEVA[2], U.D. SHOKAY[2], K. KYZAIKYZY[2], M.KH. MAKSUDOVA[2]

[1] Higher Medical College of the Public Health Department of Almaty, Almaty, Republic of Kazakhstan
[2] al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan

**Objective**: To assess nurses' decision-making ability and determine the influence of various factors on decision-making in nursing practice in the Republic of Kazakhstan.
**Methods**: A descriptive cross-sectional study design was used. An online questionnaire was distributed among 500 nurses who met the eligibility criteria and received 465 completed questionnaires. Data were collected in November-December 2023. Descriptive statistics, correlation analysis, and analysis of variance were used for data analysis.
**Results**: The median age of respondents was 38 years (range: 21-64 years); 32.5% held a bachelor's degree. Analysis of variance revealed an effect of age on knowledge of leadership and management (F=4.690; p=0.003) and on the ability to make accurate decisions (F=2.826; p=0.038). Respondents' work experience influenced their level of knowledge of leadership and management in nursing (F=3.023; p=0.018).
**Conclusion**: The study showed that age and work experience influence knowledge of nursing management and leadership, as well as the ability to make decisions in nursing practice while considering potential moral and ethical consequences.
**Keywords**: *Nursing practice, nursing leadership, decision-making, management, leadership competencies.*

**For citation:** Alibekova LD, Abdimuratova BK, Nurlybayeva MN, Shokay UD, Kyzaikyzy K, Maksudova MKh. Faktory, vliyayushchie na prinyatie resheniy v sestrinskoy praktike v Respublike Kazakhstan [Factors influencing decision-making in nursing practice in the Republic of Kazakhstan]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):638-48. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-638-648

## Введение

Качество медицинской помощи достигается ответственным выполнением своих профессиональных обязанностей всех сотрудников в системе здравоохранения, в том числе и медсестёр [1]. Отмечено, что качество сестринского ухода напрямую связано с эффективным управлением и проявлением лидерских качеств со стороны менеджеров сестринской службы [2]. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) определила лидерство и управление в сестринском деле приоритетным направлением для развития кадровых ресурсов[1].

Ряд авторов подчёркивает, что в настоящее время сестринская практика представляет собой не просто традиционный уход за пациентами, но и включает в себя такие функции как руководство, лидерство и управление[2] [3]. Эти направления признаны механизмами создания благоприятных условий развития передовой сестринской практики. Одной из составляющих сестринского лидерства является способность принимать самостоятельные решения и осознавать ответственность за их последствия [3]. Научная литература указывает, что процесс принятия рещений в сестринской практике является сложным и динамичным процессом, напрямую влияющим на результаты лечения пациентов [4]. Способность принимать решения зависит от таких факторов как опыт, знания, окружающая среда, команда, поддержка руководителя и профессионализм медсестры [5].

В Республике Казахстан с 2016 года реализуются реформы в сестринском деле. Изменения коснулись подготовки молодых специалистов, а также внедрения новых должностей и функциональных обязанностей медицинских сестёр в организациях[3]. Эти преобразования согласуются с глобальными приоритетами развития сестринского дела в мире, обозначенными ВОЗ[4], в которых особое внимание уделяется развитию управленческих и лидерских компетенций специалистов сестринской службы [6-8]. В этой связи, важным является определить способность медсестёр на различных уровнях принимать решения и изучить факторы, оказывающие влияние на процесс принятия решения в сестринской практике именно в условиях реформирования сестринской службы Казахстана.

## Цель исследования

Выявить способность медсестры принимать решения и определить влияние факторов на принятие решений в сестринской практике в Республике Казахстан.

## Introduction

Quality medical care depends on all healthcare personnel, including nurses, performing their professional duties responsibly [1]. Nursing care quality is directly linked to effective management and nursing service managers' demonstrated leadership [2]. The World Health Organization (WHO) has identified nursing leadership and management as a priority area for health workforce development[1].

Several authors emphasize that contemporary nursing practice is no longer limited to traditional patient care but also includes functions such as supervision, leadership, and management[2] [3]. These areas are recognized as mechanisms for creating favorable conditions for developing advanced nursing practice. One component of nursing leadership is the ability to make independent decisions and recognize responsibility for their consequences [3]. The scientific literature indicates that decision-making in nursing practice is a complex and dynamic process that directly affects patient outcomes [4]. Decision-making depends on factors such as experience, knowledge, the work environment, the team, managerial support, and nurses' professionalism [5].

The Republic of Kazakhstan has implemented nursing reforms since 2016. These changes have affected the training of young professionals, as well as the introduction of new nursing positions and professional responsibilities in healthcare organizations[3]. These transformations are consistent with the global priorities for nursing development outlined by the WHO[4], with particular emphasis placed on strengthening the management and leadership competencies of nursing professionals [6-8]. In this context, it is important to assess nurses' decision-making abilities at different levels and to investigate the factors influencing decision-making in nursing practice specifically within the ongoing reform of nursing services in Kazakhstan.

## Purpose of the study

To assess nurses' decision-making ability and determine the influence of various factors on decision-making in nursing practice in the Republic of Kazakhstan.

## Methods

**Study design, setting, and participants.** This study is based on a partial analysis of data obtained from a sociological survey conducted as part of a study investigating leadership competencies among nurses in the Republic of Kazakhstan. The study had a cross-sectional design and was conducted from November to

*1 World Health Organization. State of the world's nursing 2020: investing in education, jobs and leadership. Geneva: World Health Organization; 2020. Available online: https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240003279 (accessed on 10 January 2025)*

*2 World Health Organization. Regional Office for Europe. Nurses and midwives: a vital resource for health. European compendium of good practices in nursing and midwifery towards Health 2020 goals. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2015. Available online: https://iris.who.int/handle/10665/353563 (accessed on 10 January 2025)*

*3 National Scientific Center for Health Development named after Salidat Kairbekova. Development of nursing. 2019. Available online: https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-14/razvitie-sestrinskogo-dela (accessed on 18 January 2025)*

*4 World Health Organization. State of the world's nursing 2020: investing in education, jobs and leadership. Geneva: World Health Organization; 2020. Available online: https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240003279 (accessed on 10 January 2025)*

*1 World Health Organization. State of the world's nursing 2020: investing in education, jobs and leadership. Geneva: World Health Organization; 2020. Available online: https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240003279 (accessed on 10 January 2025)*

*2 World Health Organization. Regional Office for Europe. Nurses and midwives: a vital resource for health. European compendium of good practices in nursing and midwifery towards Health 2020 goals. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2015. Available online: https://iris.who.int/handle/10665/353563 (accessed on 10 January 2025)*

*3 National Scientific Center for Health Development named after Salidat Kairbekova. Development of nursing. 2019. Available online: https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-14/razvitie-sestrinskogo-dela (accessed on 18 January 2025)*

*4 World Health Organization. State of the world's nursing 2020: investing in education, jobs and leadership. Geneva: World Health Organization; 2020. Available online: https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240003279 (accessed on 10 January 2025)*

## Материал и методы

**Дизайн исследования, условия и участники.** Настоящее исследование базируется на частичном анализе данных социологического опроса, проведённого в рамках исследования, посвящённого изучению лидерских компетенций медицинских сестёр Республики Казахстан. Исследование имело поперечный дизайн и проведено в период с ноября по декабрь 2023 года среди медицинских сестёр, имеющих стаж работы по специальности не менее трёх лет. Критериями исключения явились отсутствие трёхлетнего стажа работы по специальности и отказ от участия в исследовании.

Анкета была распространена среди 500 медицинских сестёр, отвечающих критериям отбора. Общее количество респондентов, заполнивших анкеты, составило 465 медсестёр. Расчёт размера выборки подготовлен при использовании онлайн калькулятора Sample Size Calculator от Creative Research Systems[5]. Общее количество медсестёр в Республике Казахстан, по данным 2023 года, составило 188000[6]. Согласно расчётам размер минимальной выборки составляет 383 респондента.

**Измерение и сбор данных.** Первоначальный опросник состоял из нескольких разделов, сгруппированных по тематике: социо-демографические характеристики, оценка стрессоустойчивости, уровень эмоционального выгорания, определение стиля лидерства и самооценка на лидерские способности медицинских сестёр. Полная версия анкеты была предварительно апробирована в сентябре 2023 г. при участии 50 респондентов и показала высокий уровень внутренней согласованности, который составил 0,97. В данной статье представлены результаты 14 вопросов, касающихся аспектов руководства медицинской сестры и изучения возможности принятия решений на рабочем месте. Внутренняя согласованность выбранных вопросов составила 0,753, что является допустимым значением. Анкетирование проведено в онлайн-формате.

Опросник создан посредством Google Forms. Ссылка на приглашение к участию в исследовании разослана потенциальным респондентам посредством мессенджера WhatsApp с информацией о цели и задачах проводимого исследования, а также правах участников согласно Хельсинской декларации о проведении исследования с участием человека[6] [9]. Участие основано на добровольной основе, полностью анонимное, полученные данные обезличены и сохранены в закрытом доступе.

**Этические соображения.** Данное исследование проведено в рамках подготовки докторской работы по развитию лидерских компетенций у медицинских сестёр в Республике Казахстан. Протокол проведения исследования, дизайн исследования одобрены на заседании локальной комиссии по биоэтике Западно-Казахстанского медицинского университета им. Марата Оспанова (протокол № 1.6 от 24.01.2023).

**Статистический анализ** данных выполнен с использованием статистического пакета Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 23 (IBM SPSS Statistics, USA). Методы описательной статистики включали в себя расчёт частотных распределений, медианы, минимальных и максимальных значений. Методы аналитической статистики: проведение корреляционного (по критерию Пирсона) и дисперсионного (по ANOVA) анализов. Критерии значимости во

*5 Creative Research Systems Sample Size Calculator. Available online: www.surveysystem.com (Accessed on 17 January 2025)*

*6 World Medical Association. All intellectual property rights in the Declaration of Helsinki are vested in the World Medical Association. 2024. Available online: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/ (accessed on 13 January 2025)*

December 2023 among nurses with at least three years of professional experience. The exclusion criteria were less than three years of professional experience and refusal to participate in the study.

The questionnaire was distributed among 500 nurses who met the eligibility criteria. A total of 465 nurses completed the questionnaire. The sample size was calculated using the Sample Size Calculator developed by Creative Research Systems[5]. According to 2023 data, the total number of nurses in the Republic of Kazakhstan was 188,000[6]. Based on the calculation, the minimum required sample size was 383 respondents.

**Measurement and data collection.** The original questionnaire consisted of several thematic sections covering sociodemographic characteristics, assessment of stress resistance, level of emotional burnout, identification of leadership style, and nurses' self-assessment of leadership abilities. The full version of the questionnaire was pilot-tested in September 2023 with 50 respondents and showed high internal consistency, with a Cronbach's alpha of 0.97. This article reports results from 14 questions on aspects of nursing leadership and decision-making in the workplace. The internal consistency of the selected questions was 0.753, which is considered acceptable.

The survey was conducted online using a questionnaire created in Google Forms. An invitation link to participate in the study was distributed via WhatsApp, along with information about the study's aims and objectives and participants' rights, in accordance with the Declaration of Helsinki on research involving human participants[6] [9]. Participation was entirely voluntary and anonymous. The collected data were de-identified and stored with restricted access.

**Ethical considerations.** This study was conducted as part of a doctoral dissertation on developing leadership competencies among nurses in the Republic of Kazakhstan. The study protocol and study design were approved by the Local Bioethics Committee of Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University (Protocol No. 1.6 dated 24 January 2023).

**Statistical analysis.** Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 23 (IBM SPSS Statistics, USA). Descriptive statistical methods included calculation of frequency distributions, medians, minimum values, and maximum values. Analytical statistical methods included Pearson correlation analysis and analysis of variance (ANOVA). Statistical significance was set at $p<0.05$ for all analyses.

## Results

Women accounted for 99.1% of the nurses who participated in the study (Table 1). The respondents ranged in age from 21 to 64 years, with a median age of 38 years. Higher and postgraduate education was reported by 151 respondents (32.5%), 31.6% held an applied bachelor's degree, and 35.9% had technical and vocational education.

Among the respondents, 75.3% held staff nurse positions, 8.6% were advanced practice nurses, and 16.1% were nursing service managers, including 14.6% who were senior nurses (Table 2). The median length of professional experience was 15 years,

*5 Creative Research Systems Sample Size Calculator. Available online: www.surveysystem.com (Accessed on 17 January 2025)*

*6 World Medical Association. All intellectual property rights in the Declaration of Helsinki are vested in the World Medical Association. 2024. Available online: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/ (accessed on 13 January 2025)*

стики включали в себя расчёт частотных распределений, медианы, минимальных и максимальных значений. Методы аналитической статистики: проведение корреляционного (по критерию Пирсона) и дисперсионного (по ANOVA) анализов. Критерии значимости во всех анализах использованы на уровне $p<0,05$.

## Результаты

В исследовании приняли участие 99,1% медсестёр женского пола (табл. 1). Возраст респондентов находился в диапазоне от 21 до 64 лет, медиана возраста составила 38 лет. Высшее и послевузовское образование имел 151 респондент (32,5%), диплом прикладного бакалавриата имелся у 31,6%, диплом технического и профессионального образования –35,9% респондентов.

Должность медсестры занимали 75,3% респондентов, медсестры расширенной практики – 8,6%, менеджерами сестринской службы являлись 16,1%, в том числе старшие медсёстры составили 8,6%, медсестры расширенной практики – 14,6%, главные медсестры – 0,4%, заместители директора по сестринской службе – 1,1%.

Among the respondents, 75.3% held staff nurse positions, 8.6% were advanced practice nurses, and 16.1% were nursing service managers, including 14.6% who were senior nurses (Table 2). The median length of professional experience was 15 years, ranging from 1 to 35 years.

Most respondents worked in hospitals (61.1%) and outpatient clinics (24.9%) in the Republic of Kazakhstan (Table 3). Other types of healthcare institutions were represented less frequently. Overall, 87.5% of nurses worked in public healthcare organizations. Most organizations were located in urban areas (85.8%), while 9.0% were located in rural areas and 5.2% in district centers.

Respondents described themselves as friendly and approachable (77.9%), able to make accurate decisions (69.5%), knowledgeable about leadership in nursing (58.1%), and able to consider the moral and ethical consequences of their decisions (66.5%) (Fig. 1).

When knowledge of leadership management in nursing was assessed, weak correlations were found with respondents' work experience and position (Table 4).

***Таблица 1*** *Демографические данные респондентов (n=465)*

***Table 1*** *Demographic characteristics of the respondents (n=465)*

| Переменная<br>Variable | Признак<br>Category | n | % |
|---|---|---|---|
| Пол<br>Sex | Мужской/Male | 4 | 0.9 |
| | Женский/Female | 461 | 99.1 |
| | Всего/Total | 465 | 100.0 |
| Возраст, лет<br>Age, years | 21-30 | 94 | 20.2 |
| | 31-40 | 132 | 28.4 |
| | 41-50 | 158 | 34.0 |
| | 51-60 | 81 | 17.4 |
| Образование<br>Education | Техническое и профессиональное образование<br>Technical and vocational education | 167 | 35.9 |
| | Прикладной бакалавриат<br>Applied bachelor's degree | 147 | 31.6 |
| | Академический бакалавриат<br>Academic bachelor's degree | 145 | 31.2 |
| | Магистратура<br>Master's degree | 5 | 1.1 |
| | Докторантура<br>Doctoral degree | 1 | 0.2 |

***Таблица 2*** *Должность и опыт работы респондентов (n=465)*

***Table 2*** *Position and work experience of the respondents (n=465)*

| Переменная<br>Variable | Признак<br>Category | n | % |
|---|---|---|---|
| Занимаемая должность<br>Position | Медсестра<br>Nurse | 350 | 75.3 |
| | Медсестра расширенной практики<br>Advanced practice nurse | 40 | 8.6 |
| | Старшая медсестра<br>Senior nurse | 68 | 14.6 |
| | Главная медсестра<br>Chief nurse | 2 | 0.4 |
| | Заместитель директора по сестринской службе<br>Deputy Director for Nursing Services | 5 | 1.1 |
| Опыт работы, лет<br>Work experience, years | 0-10 | 156 | 33.5 |
| | 11-20 | 148 | 31.8 |
| | 21-30 | 113 | 24.3 |
| | 31-40 | 41 | 8.8 |
| | >40 | 7 | 1.5 |

ли 14,6% (табл. 2). Медианный стаж работы составил 15 лет, в диапазоне от 1 до 35 лет.

Большая часть респондентов работала в больницах (61,1%) и поликлиниках (24,9%) Республики Казахстан (табл. 3). Остальные медицинские учреждения, в которых работали респонденты, представлены с меньшей частотой. При этом 87,5% медсестёр работали в государственных медицинских организациях. В черте города расположены 85,8% организаций, в сельской местности – 9,0%, а в районных центрах работали 5,2% респондентов.

Респонденты оценивали себя как дружелюбных и доступных к общению сотрудников (77,9%), способных принимать точные решения (69,5%), имеющих знания о лидерстве в сестринском деле (58,1%) и рассматривающих морально-этические последствия принимаемых решений (66,5%) (рис. 1).

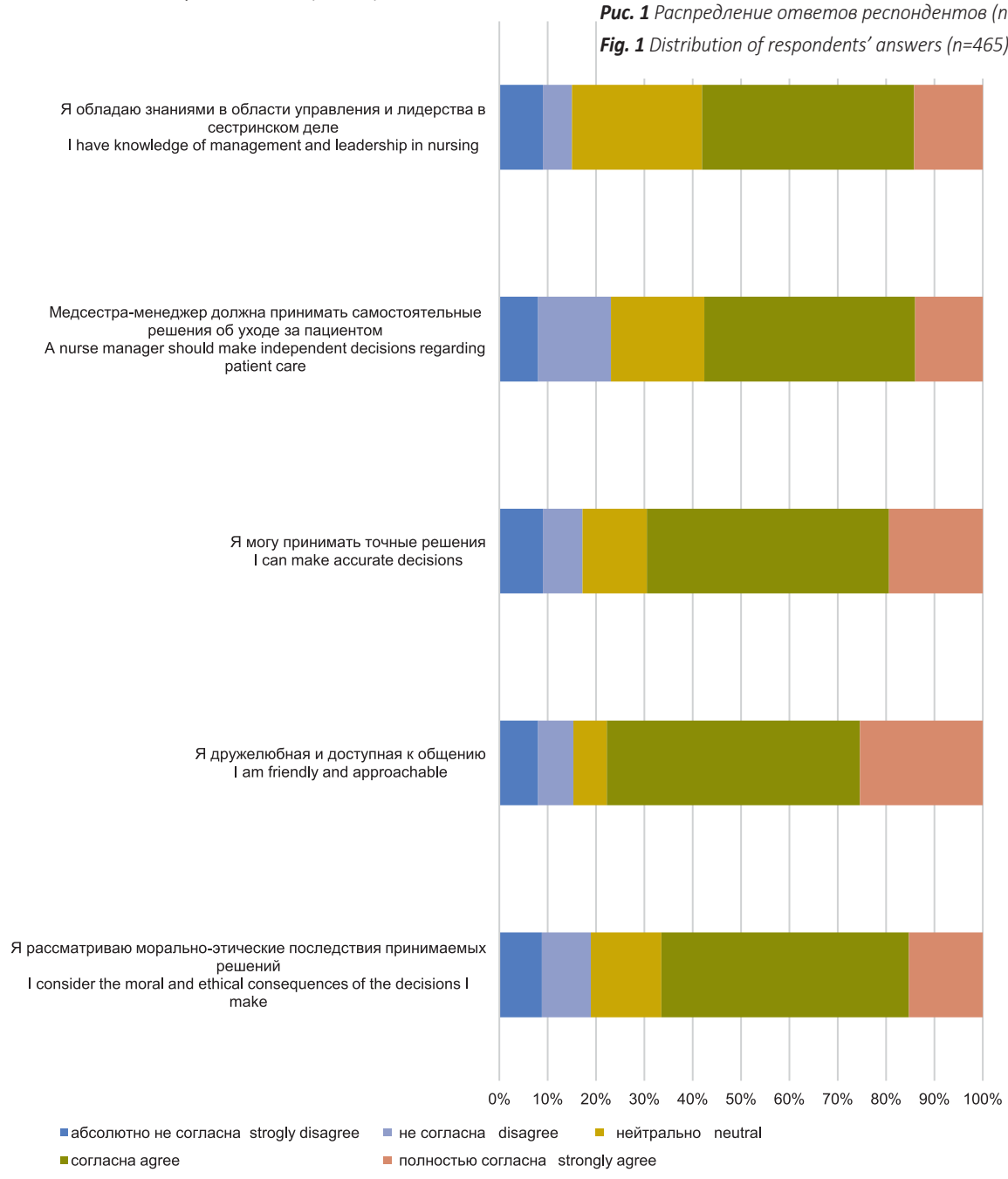
При оценке знаний об управлении лидерством в сестринском деле отмечена слабая взаимосвязь с опытом работы и занимаемой должностью респондентов (табл. 4).

A strong positive correlation (Table 5) was observed between consideration of the moral and ethical consequences of decisions and the ability to make accurate decisions. Nurses recognized their workplace responsibilities and considered the consequences of their decisions when making decisions. A moderate positive correlation was found between consideration of moral and ethical consequences and the view that nursing managers should make independent decisions regarding patient care.

Analysis of variance showed that respondents' age influenced their level of knowledge of management and their ability to make accurate decisions (Table 6). When the effect of work experience on the level of knowledge of leadership and management in nursing was examined, a statistically significant Fisher's F value was also identified (F=3.023; p=0.018), indicating an effect of work experience on these aspects. No statistically significant effects were identified for respondents' position.

***Рис. 1*** *Распределение ответов респондентов (n=465)*

***Fig. 1*** *Distribution of respondents' answers (n=465)*



Сильная прямая корреляционная связь (табл. 5) отмечена при изучении морально-этических последствий принимаемых решений и способности принимать точные решения. Медсёстры осознавали свою ответственность на рабочем месте и при принятии решения учитывали их последствия. Средней силы прямая корреляция выявлена при изучении необходимости руководителю сестринской службы принимать самостоятельные решения об уходе за пациентом.

При проведении факторного анализа определено, что возраст респондентов влияет на уровень знаний об управлении и возможность принятия точных решений (табл. 6). При изучении влияния опыта работы на уровень знаний о лидерстве и управлении в сестринском деле также выявлен значимый критерий Фишера F=3,023 при p=0,018, свидетельствующий о влиянии опыта работы на данные аспекты. При изучении влияния должности респондента не выявлено статистически значимых коэффициентов.

## Discussion

The present study demonstrated how sociodemographic factors influence nurses' knowledge of management, leadership, and decision-making. Nurses reported knowledge of leadership in nursing (58.1%), demonstrated decision-making ability (69.5%) while considering moral and ethical consequences (66.5%), and recognized the importance of autonomy in patient care. The main factors contributing to the development of this ability were nurses' age and professional experience.

These findings align with other research showing that work experience, knowledge, professionalism, team cohesion, managerial support, and the work environment influence clinical decision-making in nursing practice [5].

Another study reported similar conclusions, showing that professional experience, management training, and knowledge of nursing science enable nurses to make decisions. At the same time, work effectiveness directly depends on nursing service managers and their interaction with nurses. Listening to and con-

***Таблица 3*** *Характеристики медицинских организаций, где работали респонденты (n=465)*

***Table 3*** *Characteristics of the healthcare organizations where the respondents worked (n=465)*

| Переменная<br>Variable | Признак<br>Category | n | % |
|---|---|---|---|
| Тип медицинской организации<br>Type of healthcare organization | Больница<br>Hospital | 284 | 61.1 |
| | Поликлиника<br>Outpatient clinic | 116 | 24.9 |
| | Самостоятельный центр семейной медицины<br>Independent family medicine center | 13 | 2.8 |
| | Врачебная амбулатория<br>Medical outpatient clinic | 15 | 3.2 |
| | Диспансер<br>Dispensary | 6 | 1.3 |
| | НИИ<br>Research institute | 24 | 5.2 |
| | Хоспис<br>Hospice | 2 | 0.4 |
| | Клинико-диагностическая лаборатория<br>Clinical diagnostic laboratory | 2 | 0.4 |
| | Другое<br>Other | 3 | 0.6 |
| Форма собственности медицинской организации<br>Ownership of healthcare organization | Государственная<br>Public | 407 | 87.5 |
| | Частная<br>Private | 58 | 12.5 |
| Местность расположения медицинской организации<br>Location of healthcare organization | Город<br>Urban area | 399 | 85.8 |
| | Село<br>Rural area | 42 | 9.0 |
| | Районный центр<br>District center | 24 | 5.2 |

***Таблица 4*** *Корреляция между знаниями в области управления лидерством, должностью и опытом работы (n=465)*

***Table 4*** *Correlation between knowledge of leadership management, position, and work experience (n=465)*

| Переменные<br>Variable | Должность<br>Position | Опыт работы<br>Work experience |
|---|---|---|
| Я знаю об управлении лидерством в сестринском деле<br>I am knowledgeable about leadership management in nursing | r=0.115<br>p=0.013 | r=0.142<br>p=0.002 |

Примечания: r – уровень корреляции по критерию Пирсона; p – статистическая значимость корреляции
Notes: r – Pearson correlation coefficient; p – statistical significance of the correlation

## Обсуждение

В проведённом исследовании показано влияние социо-демографических факторов на уровень знаний медицинских сестёр в области управления, лидерства и принятия решений. Медсёстры имели знания о лидерстве в сестринском деле (58,1%), показали свою способность принимать решения (69,5%) с учётом морально-этических последствий (66,5%), а также важность автономности при уходе за пациентами. При этом ведущими факторами, которые способствовали развитию данной способности, определены возраст медицинской сестры и ее профессиональный опыт.

Полученные результаты исследования согласуются с данными, исследователей, которые также показали влияние опыта работы, уровня знаний, профессионализма, сплочённости команды, поддержки со стороны руководства и влияние окружающей среды на принятие клинических решений в сестринской практике [5].

Аналогичные выводы представлены и в другом исследовании, где профессиональный опыт работы, управленческая подготовка и знания в области сестринской науки дают медсёстрам возможность принимать решения. При этом эффективность рассматривания предложений, направленных на оптимизацию ухода за пациентами, позволяет менеджерам сестринского дела своевременно принимать решения, необходимые для улучшения качества сестринской помощи [10].

One study found that nurses with less than 15 years of experience made decisions less frequently than those with more than 30 years (p=0.008) [11]. Our findings are fully consistent with these results and confirm the influence of professional experience on decision-making ability in nursing practice.

An integrative literature review found that factors such as practical experience and teamwork influenced the decision-making process. At the same time, educational level did not significantly affect decision-making. Work experience also influenced nurses' professional autonomy [12]. Our study likewise highlights professional experience and nurses' professionalism as major factors influencing decision-making ability. Therefore, nursing professionals require continuous professional development and regular knowledge updates, including experienced specialists, since the authors of the integrative review particularly emphasized that professional experience may also negatively influence decision-making in nursing practice. For ex-

***Таблица 5*** *Взаимосвязь между принятыми решениями и учётом их последствий (n=465)*

***Table 5*** *Relationship between decision-making and consideration of its consequences (n=465)*

| Переменные<br>Variable | Я могу принимать точные решения<br>I can make accurate decisions | Медсестра-менеджер должна принимать самостоятельные решения об уходе за пациентом<br>A nurse manager should make independent decisions regarding patient care |
|---|---|---|
| Я рассматриваю морально-этические последствия принимаемых решений<br>I consider the moral and ethical consequences of the decisions I make | r=0.733<br>p=0.01 | r=0.634<br>p=0.01 |

Примечания: r – уровень корреляции по критерию Пирсона; p – статистическая значимость корреляции
Notes: r – Pearson correlation coefficient; p – statistical significance of the correlation

***Таблица 6*** *Факторный анализ параметров опросника методом ANOVA (n=465)*

***Table 6*** *ANOVA of questionnaire parameters (n=465)*

| Переменные<br>Variables | | Сумма квадратов<br>Sum of squares | n | Средний квадрат<br>Mean square | F | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Я рассматриваю морально-этические последствия принимаемых решений<br>I consider the moral and ethical consequences of the decisions I make | Между группами<br>Between groups | 12.757 | 3 | 4.252 | 3.352 | 0.019 |
| | Внутри групп<br>Within groups | 584.757 | 461 | 1.268 | | |
| Я дружелюбный и доступный к общению<br>I am friendly and approachable | Между группами<br>Between groups | 8.508 | 3 | 2.836 | 2.209 | >0.05 |
| | Внутри групп<br>Within groups | 591.892 | 461 | 1.284 | | |
| Я могу принимать точные решения<br>I can make accurate decisions | Между группами<br>Between groups | 11.141 | 3 | 3.714 | 2.826 | 0.038 |
| | Внутри групп<br>Within groups | 605.749 | 461 | 1.314 | | |
| Медсестра-менеджер должна принимать самостоятельные решения об уходе за пациентом<br>A nurse manager should make independent decisions regarding patient care | Между группами<br>Between groups | 13.141 | 3 | 4.380 | 3.416 | 0.017 |
| | Внутри групп<br>Within groups | 591.040 | 461 | 1.282 | | |
| Я знаю об управлении лидерством в сестринском деле<br>I am knowledgeable about leadership management in nursing | Между группами<br>Between groups | 16.470 | 3 | 5.490 | 4.690 | 0.003 |
| | Внутри групп<br>Within groups | 539.625 | 461 | 1.171 | | |

Примечания: F – коэффициент критерия Фишера; p – статистическая значимость коэффициента критерия Фишера
Notes: F – Fisher's F statistic; p – statistical significance of the Fisher's F statistic

боты напрямую зависит от менеджеров сестринской службы, их взаимодействия с медсёстрами. Умение слушать и воспринимать предложения по оптимизации ухода даёт возможность руководителям сестринской службы своевременно принимать необходимые решения для повышения качества сестринской помощи [10].

В одной из работ определено, что медсёстры с опытом работы менее 15 лет реже принимают решения по сравнению с теми, кто проработал по специальности более 30 лет (p=0,008) [11]. Полученные нами данные полностью согласуются с этими результатами, подтверждая влияние опыта работы на способность принятия решений в сестринской практике.

В проведённом интегративном литературном обзоре выявлено, что на процесс принятия решения имели влияние такие факторы, как практический опыт и взаимодействие в команде. При этом уровень образования не имел особого влияния на принятие решений. Опыт работ также влиял и на автономность работы медицинских сестёр [12]. Наше исследование также подчёркивает опыт работы и профессионализм медсестры, как основной фактор, влияющий на способность принятия решения. Поэтому специалистам сестринской службы необходимо постоянное профессиональное развитие, а также актуализация своих знаний, даже у опытных специалистов, так как авторы интегративного обзора особенно подчеркнули наличие негативного влияния профессионального опыта на принятие решений в сестринской практике. Так, опытные медсёстры иногда могут решить отказаться от применения клинических протоколов, основанных на доказательствах, что может иметь негативные последствия в будущем [12].

В одной из работ лидерство и управление рассматриваются как ключевые моменты в продвинутой сестринской практике. При этом они основаны на использовании принципов доказательности для повышения эффективности сестринского ухода. Такие навыки продвинутой сестринской практики способствуют удовлетворению потребностей пациентов и повышению качества сестринской помощи. Поэтому лидерские компетенции необходимо развивать среди всех специалистов сестринской службы [13]. Наше исследование подтверждает эти результаты, показав готовность медицинских сестёр к принятию решению и ответственности за свои решения. Доказательная сестринская практика способствует развитию самостоятельности медицинских сестёр и позволяет им принимать решения, подкреплённые доказательной базой. Это позволяет повысить качество ухода и сделать лечение пациентов более безопасным [14].

В ходе реализации проекта Promoting the Innovation Capacity of Higher Education in Nursing during Health Services Transition (ProInCa) в 2017-2021 гг. рекомендовано поддержать развитие сестринских исследований, направленных на развитие доказательного сестринского дела[8] [15], лидерства, высшего образования и исследовательского потенциала сестринского дела [16] в Республике Казахстан. Результаты проекта раскрыли необходимость дальнейшего изучения управленческих и лидерских качеств среди медсестёр и руководителей сестринской службы, а также трансформации организационной структуры [17, 18]. Таким образом, наше исследование подтверждает важность и необходимость последующего укрепления управленческих и лидерских

ample, experienced nurses may sometimes decide not to follow evidence-based clinical protocols, which may have adverse consequences in the future [12].

One study identified leadership and management as key components of advanced nursing practice. These components are based on applying evidence-based principles to improve the effectiveness of nursing care. These advanced nursing practice skills help meet patients' needs and improve the quality of nursing care. Therefore, all nursing professionals should develop leadership competencies [13]. Our study supports these findings by demonstrating nurses' readiness to make decisions and assume responsibility for them. Evidence-based nursing practice promotes nurses' autonomy and enables them to make decisions supported by scientific evidence. This, in turn, can improve care quality and enhance patient safety [14].

During the implementation of the Promoting the Innovation Capacity of Higher Education in Nursing during Health Services Transition (ProInCa) project in 2017-2021, recommendations were made to support the development of nursing research aimed at strengthening evidence-based nursing practice[8] [15], leadership, higher education, and nursing research capacity [16] in the Republic of Kazakhstan. The project findings highlighted the need for further investigation of management and leadership qualities among nurses and nursing managers, as well as for transformation of the organizational structure [17, 18]. Thus, our study confirms the importance of further strengthening nurses' management and leadership skills as a basis for developing evidence-based and autonomous nursing practice.

**Study limitations.** The present study has several limitations related to its design and data collection instrument. The study used a questionnaire survey, which may have introduced subjective factors related to respondents' perceptions and understanding of the questions. Participation in the survey was voluntary; therefore, nurses who were particularly interested in the study topic may have been more likely to participate, creating a potential risk of selection bias. The cross-sectional design does not allow tracking changes over time or establishing causal relationships. In addition, only a portion of the questions from the full questionnaire was included in the present analysis, which may limit the depth of interpretation of the findings and the completeness of the assessment of factors influencing decision-making in nursing practice. Nevertheless, the findings have empirical value and may serve as a basis for further research in this area.

## Conclusion

This study identified the influence of sociodemographic factors, particularly age and length of professional experience, on nurses' knowledge of management, leadership, and decision-making. Professional experience contributed to more informed and confident decision-making in nursing practice. Younger nursing professionals had greater difficulty assessing the moral and ethical consequences of their decisions. The findings confirm the need to strengthen management and leadership competencies among nursing professionals to develop clinical

*8 Zhetmekova Zh, Zuchek ML, Bakhun M. Recommendations for the development of evidence-based nursing practice for the Ministry of Health of Kazakhstan. WP2.2. Efficiency and quality through evidence-based nursing. PROINCA; 2021. Available online: https://proinca-nursing.kz/wp-content/uploads/2021/02/5.-rekomendaczii-po-vnedreniyu-dsp.pdf (accessed on 25 January 2025)*

*8 Zhetmekova Zh, Zuchek ML, Bakhun M. Recommendations for the development of evidence-based nursing practice for the Ministry of Health of Kazakhstan. WP2.2. Efficiency and quality through evidence-based nursing. PROINCA; 2021. Available online: https://proinca-nursing.kz/wp-content/uploads/2021/02/5.-rekomendaczii-po-vnedreniyu-dsp.pdf (accessed on 25 January 2025).*

навыков медицинских сестёр, как основы для развития доказательной и автономной практики.

**Ограничения исследования.** Представленное исследование имеет ряд ограничений, обусловленных дизайном исследования и инструментом сбора данных. Дизайн исследования базируется на опросной методике, что может влиять на наличие субъективных факторов, связанных с личным восприятием и пониманием респондентами представленных вопросов. Анкетирование проведено на добровольной основе, в результате в исследовании могли принять участие преимущественно медсёстры, заинтересованные в тематике исследования, что создаёт риск систематической ошибки отбора. Исследование имеет поперечный дизайн, что не даёт возможности отследить динамику изменений во времени и установить причинно-следственные связи. В представленный анализ включена лишь часть вопросов из общей анкеты, что, в свою очередь, может ограничить глубину интерпретации результатов и полноту представления о влияющих на принятие решений факторов в сестринской практике. Однако полученные результаты имеют эмпирическую ценность в качестве основы для дальнейших исследований в этой области.

## Заключение

В ходе проведённого исследования выявлено влияние социально-демографических факторов (возраст и стаж работы) на уровень знаний медицинских сестёр в области управления, лидерства и принятия решений. Определено, что опыт профессиональной деятельности способствует обоснованному и уверенному принятию решений в сестринской практике. Молодые специалисты в области сестринского дела испытывают трудности в оценке морально-этических последствий своих решений. Полученные результаты подтверждают необходимость развития управленческих и лидерских компетенций среди специалистов сестринской службы для дальнейшего развития клинического лидерства и ответственности за принимаемые решения. Результаты исследования расширяют понимание механизмов профессионального поведения медицинских сестёр и могут служить основой для совершенствования образовательных и управленческих практик в сестринском деле. Рекомендуется продолжить дальнейшее комплексное изучение управления и лидерства в сестринском деле, в том числе и факторов, влияющих на принятие решений в сестринской практике.

leadership and decision-making responsibility further. The study results contribute to a better understanding of the mechanisms underlying nurses' professional behavior and may serve as a basis for improving educational and management practices in nursing. Further comprehensive research on nursing management and leadership is recommended, including investigation of the factors influencing decision-making in nursing practice.

## Литература

1. Oldland E, Botti M, Hutchinson AM, Redley B. A framework of nurses' responsibilities for quality healthcare - Exploration of content validity. *Collegian.* 2020;27(2):150-63. https://doi.org/10.1016/j.colegn.2019.07.007
2. Jack K, Bianchi M, Costa RDP, Grinberg K, Harnett G, Luiking ML, et al. Clinical leadership in nursing students: A concept analysis. *Nurse Educ Today.* 2022;108:105173. https://doi.org/10.1016/j.nedt.2021.105173
3. Heinen M, van Oostveen C, Peters J, Vermeulen H, Huis A. An integrative review of leadership competencies and attributes in advanced nursing practice. *J Adv Nurs*. 2019;75(11):2378-92. https://doi.org/10.1111/jan.14092
4. Johansen ML, O'Brien JL. Decision-making in nursing practice: A concept analysis. *Nurs Forum*. 2016;51(1):40-8. https://doi.org/10.1111/nuf.12119
5. Sholehah B, Astari AM, Kapti RE. Factors influencing in clinical decision making of nurse: A systematic review. *Int J Sci Soc.* 2020;2(3):135-45. https://doi.org/10.54783/ijsoc.v2i3.141

## References

6. Heikkilä J, Tiittanen H, Valkama K. Stages of reforming the nursing service in the Republic of Kazakhstan: Plans and prospects. *J Health Dev.* 2018;2(27 Suppl):3-6.
7. Abzalova RA. Innovative medical and social approaches in the Republic of Kazakhstan PHC nurses practice. *J Health Dev.* 2018;2(27 Suppl):7-9.
8. Kivinen E, Lehto S, Heikkilä J. Evidence-based nursing clinical guidelines to ensure the quality and safety of nursing practices: The process of developing guidelines in the Republic of Kazakhstan. *J Health Dev*. 2018;2(27 Suppl):10-4.
9. Bierer BE. Declaration of Helsinki - Revisions for the 21st century. *JAMA*. 2025;333(1):18-9. https://doi.org/10.1001/jama.2024.22281
10. Silva GTRD, Santos IARD, Conceição MMD, Góis RMO, Santos AS, Amestoy SC, et al. Influencing factors in the nurses' decision-making process in Ibero-American university hospitals. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2022;30:3563. https://doi.org/10.1590/1518-8345.5648.3563

11. Vujanić J, Prlić N, Lovrić R. Nurses' self-assessment of caring behaviors in nurse-patient interactions: A cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(14):5255. https://doi.org/10.3390/ijerph17145255
12. Nibbelink CW, Brewer BB. Decision-making in nursing practice: An integrative literature review. *J Clin Nurs.* 2018;27(5-6):917-28. https://doi.org/10.1111/jocn.14151
13. Wood C. Leadership and management for nurses working at an advanced level. *Br J Nurs.* 2021;30(5):282-6. https://doi.org/10.12968/bjon.2021.30.5.282
14. Kassym LT, Kussainova AA, Karazhigitova PA, Kussainov AA, Imanbayeva AD, Dzhakubaliyev TM, et al. Evidence-based nursing practice: Literature review. *Sci Healthc.* 2023;25(5):241-52. https://doi.org/10.34689/SH.2023.25.5.030
15. Zhunussova DK, Derbissalina GA, Umbetzhanova AT, Bekbergenova ZhB, Batarbekova ShK, Belyatko AV. Development and adaptation of clinical nursing guidelines in the Republic of Kazakhstan. *West Kazakhstan Medical Journal.* 2020;62(4):215-19.
16. Järvinen S, Heikkilä J, Meyermanova I, Kuanysh Z, Molotov-Luchanskiy V. Improvements in the infrastructure for nursing research in universities in Kazakhstan. *Int Nurs Rev.* 2023;70(1):10-7. https://doi.org/10.1111/inr.12791
17. Tiittanen H, Heikkilä J, Baigozhina Z. Development of management structures for future nursing services in the Republic of Kazakhstan requires change of organizational culture. *J Nurs Manag.* 2021;29(8):2565-72. https://doi.org/10.1111/jonm.13416
18. Huotari P, Tiittanen H. Nursing leadership competence assessment and development in healthcare in Kazakhstan. *J Health Dev.* 2020;4(39):17-25. https://doi.org/10.32921/2225-9929-2020-4-39-17-25

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алибекова Ляззат Джанибековна,** магистр медицинских наук, заместитель директора по учебно-воспитательной работе, Высший медицинский колледж Управления общественного здоровья г. Алматы
ORCID ID: 0009-0000-6109-0175
E-mail: alilyaza@mail.ru

**Абдимуратова Бибинур Кожакелдикызы,** магистр медицинских наук, преподаватель кафедры сестринского дела, Казахский национальный университет им. аль-Фараби
ORCID ID: 0009-0008-9847-0970
E-mail: bibi-nur95@mail.ru

**Нурлыбаева Макбал Нурлыбайкызы,** магистр медицинских наук, старший преподаватель кафедры сестринского дела, Казахский национальный университет им. аль-Фараби
ORCID ID: 0009-0002-6722-3113
E-mail: makbalnurlybaeva@gmail.com

**Шокай Улбосын Дуйсенказыкызы,** магистр медицинских наук, старший преподаватель кафедры сестринского дела, Казахский национальный университет им. аль-Фараби
ORCID ID: 0009-0006-5202-2035
E-mail: Shokai_ulbosyn@mail.ru

**Кызайкызы Калия,** магистр медиицнских наук, преподаватель кафедры сестринского дела, Казахский национальный университет им. аль-Фараби
ORCID ID: 0009-0009-6467-5975
E-mail: kaliya_98@bk.ru

**Максудова Махигуль Халмурзаевна,** доктор PhD, старший преподаватель кафедры сестринского дела, Казахский национальный университет им. аль-Фараби
Researcher ID: GVU-4509-2022
Scopus ID: 59492619800
ORCID ID: 0009-0004-5354-7007
E-mail: maksudova63@gmail.com

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

## AUTHORS' INFORMATION

**Alibekova Lyazzat Dzhanibekovna,** Master of Medical Sciences, Deputy Director for Educational and Training Work, Higher Medical College, Public Health Department of Almaty
ORCID ID: 0009-0000-6109-0175
E-mail: alilyaza@mail.ru

**Abdimuratova Bibinur Kozhakeldikyzy,** Master of Medical Sciences, Lecturer, Department of Nursing, al-Farabi Kazakh National University

ORCID ID: 0009-0008-9847-0970
E-mail: bibi-nur95@mail.ru

**Nurlybayeva Makbal Nurlybaykyzy,** Master of Medical Sciences, Senior Lecturer, Department of Nursing, al-Farabi Kazakh National University

ORCID ID: 0009-0002-6722-3113
E-mail: makbalnurlybaeva@gmail.com

**Shokay Ulbossyn Duysenkazykyzy,** Master of Medical Sciences, Senior Lecturer, Department of Nursing, al-Farabi Kazakh National University

ORCID ID: 0009-0006-5202-2035
E-mail: Shokai_ulbosyn@mail.ru

**Kyzaikyzy Kaliya,** Master of Medical Sciences, Lecturer, Department of Nursing, al-Farabi Kazakh National University
ORCID ID: 0009-0009-6467-5975
E-mail: kaliya_98@bk.ru

**Maksudova Makhigul Khalmurzayevna,** PhD, Senior Lecturer, Department of Nursing, al-Farabi Kazakh National University

Researcher ID: GVU-4509-2022
Scopus ID: 59492619800
ORCID ID: 0009-0004-5354-7007
E-mail: maksudova63@gmail.com

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Максудова Махигуль Халмурзаевна**
доктор PhD, старший преподаватель кафедры сестринского дела, Казахский национальный университет им. аль-Фараби

050035, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 71
Тел.: +7 (702) 5676201
E-mail: maksudova63@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Maksudova Makhigul Khalmurzayevna**
PhD, Senior Lecturer, Department of Nursing, al-Farabi Kazakh National University

050035, Republic of Kazakhstan, Almaty, al-Farabi Ave., 71
Tel.: +7 (702) 5676201
E-mail: maksudova63@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: АЛД, ММХ
Сбор материала: АБК, ШУД
Статистическая обработка данных: НМН, КК
Анализ полученных данных: АБК, ММХ
Подготовка текста: ШУД, КК
Редактирование: АЛД
Общая ответственность: АЛД, АБК, НМН, ШУД, КК, ММХ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ALD, MMKh
Data collection: ABK, ShUD
Statistical analysis: NMN, KK
Analysis and interpretation: ABK, MMKh
Writing the article: ShUD, KK
Critical revision of the article: ALD
Overall responsibility: ALD, ABK, NMN, ShUD, KK, MMKh

*Поступила* *07.04.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *07.04.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ORIGINAL RESEARCH

**Общественное здоровье и здравоохранение, социология и история медицины** **Public Health**

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-649-663

# РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ДЕПРЕССИИ, ТРЕВОГИ, СТРЕССА И МЕХАНИЗМЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ СТРЕССА СРЕДИ СТУДЕНТОВ БАКАЛАВРИАТА

Д.П. НГАДАН1, П.П. ПАУЛИНУС[1], В.М.Х. ВАН АБДУЛ РАХИМ[1], Ш. ДУРАСАМИ[1], М.М. НУР АМИРИЯ[1], М. КАПИТОНОВА[1,2]

[1] Факультет Медицины и Здравоохранения, Университет Малайзии Саравак, Малайзия
[2] Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

**Введение**: депрессия, тревожность и стресс становятся все более распространёнными среди студентов университетов и могут оказывать неблагоприятное влияние на академическую успеваемость, психологическое благополучие и общее качество жизни.
**Цель исследования**: определить распространённость депрессии, тревожности и стресса среди студентов бакалавриата Университета Малайзии Саравак (Universiti Malaysia Sarawak, UNIMAS), а также выявить стратегии совладания, связанные с психологическим дистрессом.
**Материал и методы**: проведено одномоментное (поперечное) исследование с участием 395 студентов бакалавриата семи факультетов Университета Малайзии Саравак. Сбор данных осуществлялся с использованием структурированной онлайн-анкеты, включавшей социально-демографические характеристики, шкалу депрессии, тревожности и стресса DASS-21 (Depression Anxiety Stress Scale-21) и опросник COPE (краткая версия). Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики, t-критерий Стьюдента для независимых выборок и корреляционный анализ Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.
**Результаты**: среди 395 респондентов наиболее распространённым состоянием оказалась тревожность (73,2%), за которой следовали депрессия (55,7%) и стресс (44,6%). Крайне тяжёлая степень тревожности была выявлена у 30,9% студентов. Наиболее часто используемой стратегией совладания являлось эмоционально-ориентированное совладание (32,0±8,0), далее следовали избегающее и проблемно-ориентированное совладания. Выявлены статистически значимые положительные корреляции между избегающим совладанием и депрессией ($r=0,623$), тревожностью ($r=0,625$) и стрессом ($r=0,633$) ($p<0,01$). У студентов в возрасте 23-27 лет показатели депрессии ($p=0,007$) и стресса ($p=0,003$) были статистически значимо выше, чем у более молодых студентов.
**Заключение**: психологический дистресс широко распространён среди студентов бакалавриата, при этом тревожность является наиболее выраженной проблемой психического здоровья. Несмотря на частое использование адаптивных стратегий совладания, избегающее совладание было тесно связано с более высокими уровнями депрессии, тревожности и стресса. Для снижения бремени психологического дистресса среди студентов необходимы университетские программы, направленные на раннее выявление нарушений, развитие психологической устойчивости и формирование адаптивных стратегий совладания.
**Ключевые слова**: *депрессия, тревожность, стресс, копинг-механизмы, студенты бакалавриата, DASS-21, COPE (краткая версия).*

**Для цитирования:** Нгадан ДП, Паулинус ПП, Ван Абдул Рахим ВМХ, Дурасами Ш, Нур Амирия ММ, Капитонова М. Распространённость депрессии, тревоги, стресса и механизмы преодоления стресса среди студентов бакалавриата. *Вестник Авиценны*. 2026;28(3):649-63. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-649-663

# PREVALENCE OF DEPRESSION, ANXIETY, STRESS AND COPING MECHANISM AMONG UNDERGRADUATE STUDENTS

D.P. NGADAN[1], P.P. PAULINUS[1], W.M.H. WAN ABDUL RAHIM[1], S. DURASAMY[1], M.M. NUR AMIRYA[1], M. KAPITONOVA[1,2]

[1] Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak, Malaysia
[2] Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

**Background**: Depression, anxiety and stress are increasingly prevalent among university students and may adversely affect academic performance, wellbeing and overall quality of life.
**Objective**: This study aimed to determine the prevalence of depression, anxiety and stress among undergraduate students at Universiti Malaysia Sarawak (UNIMAS) and to identify coping mechanisms associated with psychological distress.
**Methods**: A cross-sectional study was conducted among 395 undergraduate students from seven faculties at Universiti Malaysia Sarawak. Data were collected using a structured online questionnaire comprising sociodemographic characteristics, the Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS-21), and the Brief COPE Inventory. Data were analysed using descriptive statistics, independent sample t-tests and Pearson correlation analysis. Statistical significance was set at $p<0.05$.
**Results**: Among 395 respondents, anxiety was the most prevalent condition (73.2%), followed by depression (55.7%) and stress (44.6%). Extremely severe anxiety was reported by 30.9% of students. Emotion-focused coping was the most commonly utilised coping strategy (M=32.0, SD=8.0), followed by avoidant coping and problem-focused coping. Significant positive correlations were observed between avoidant coping and depression ($r=0.623$), anxiety ($r=0.625$), and stress ($r=0.633$) ($p<0.01$). Students aged 23-27 years demonstrated significantly higher depression ($p=0.007$) and stress scores ($p=0.003$) than younger students.

**Conclusion**: Psychological distress is highly prevalent among undergraduate students, with anxiety representing the dominant mental health concern. Although adaptive coping strategies were commonly reported, avoidant coping showed a strong association with depression, anxiety and stress. University-based interventions focusing on early detection, resilience-building and adaptive coping skills are necessary to reduce the burden of psychological distress among students.

**Keywords**: *Depression, anxiety, stress, coping mechanisms, undergraduate students, DASS-21, Brief COPE.*

**For citation:** Ngadan DP, Paulinus PP, Wan Abdul Rahim VMH, Durasamy S, Nur Amirya MM, Kapitonova M. Rasprostranennost' depressii, trevogi, stressa i mekhanizmy preodoleniya stressa sredi studentov bakalavriata [Prevalence of depression, anxiety, stress and coping mechanism among undergraduate students]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):649-63. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-649-663

## Введение

Психическое здоровье является одним из фундаментальных прав человека и важнейшей основой его социального, эмоционального и когнитивного функционирования. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), психическое здоровье представляет собой не просто отсутствие психических расстройств, а динамическое состояние благополучия, при котором человек способен реализовать свой потенциал, эффективно справляться с повседневными жизненными трудностями, продуктивно работать и вносить вклад в жизнь общества. Во всём мире распространённость психических расстройств среди молодых людей значительно возросла, при этом наиболее частые нарушения психического здоровья – депрессия, тревожность и стресс – стали одними из ведущих причин глобального бремени болезней и инвалидизации населения [1, 2].

Переход к обучению в университете сопровождается воздействием комплекса академических, социальных, психологических и финансовых факторов стресса. Студенты бакалавриата сталкиваются с высокой учебной нагрузкой, напряжённым графиком экзаменов, необходимостью социальной адаптации, финансовыми трудностями и неопределённостью профессиональных перспектив. Длительный психологический дистресс отрицательно влияет на когнитивные функции, снижает академическую успеваемость, нарушает повседневное психосоциальное функционирование и ухудшает качество жизни. При отсутствии своевременной поддержки эмоциональное истощение может привести к развитию синдрома выгорания, снижению внутренней мотивации и формированию стойких психических нарушений [3, 4].

Данные, полученные в странах Юго-Восточной Азии, свидетельствуют о том, что психологический дистресс среди студентов университетов приобрёл характер значимой проблемы общественного здравоохранения. По результатам крупных исследований, проведённых в странах АСЕАН, симптомы депрессии выявляются у 29,4% студентов, клинически выраженная тревожность – у 42,4%, а повышенный уровень стресса – у 16,4% обучающихся [5].

Малайзия, являясь одной из наиболее динамично развивающихся стран Азиатско-Тихоокеанского региона, сталкивается с аналогичными проблемами в системе высшего образования. Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, более половины студентов малайзийских университетов имеют умеренный или высокий уровень психологического дистресса, при этом распространённость депрессии достигает 30,0%, а тревожности – 60,0% [6-8]. Результаты сравнительных исследований свидетельствуют о существенных различиях в уровне психологического дистресса между студентами различных направлений подготовки. Показано, что как обучающиеся по естественно-научным и медицинским специальностям, так и студенты экономических и коммерческих программ испытывают различные уровни

## Introduction

Mental health represents a fundamental human right and a core pillar of individual social, emotional, and cognitive functioning. The World Health Organization defines mental health not merely as the absence of mental disorders, but as a dynamic state of well-being enabling individuals to realize their baseline potential, cope effectively with typical life stressors, work productively, and actively contribute to their communities. Globally, psychiatric morbidity among young adults has escalated significantly, with common mental health disorders – namely depression, anxiety, and stress – emerging as leading causes of the global disability burden [1, 2].

Within higher education frameworks, the transition to university life introduces a complex web of academic, social, psychological, and financial pressures. Undergraduate students frequently experience highly elevated academic workloads, rigorous examination schedules, social adjustment challenges, financial instability, and career-related uncertainties. When sustained, excessive psychological distress severely impairs cognitive capacities, compromises academic performance, damages daily psychosocial functioning, and diminishes overall quality of life. If unaddressed, early emotional exhaustion can precipitate long-term clinical burnout, decreased intrinsic motivation, and persistent psychological disorders [3, 4].

Morbidity rates recorded across Southeast Asian higher learning institutions confirm that psychological distress among undergraduates has reached critical public health thresholds. Large-scale regional assessments across ASEAN nations indicate that 29.4% of university students suffer from depressive symptoms, 42.4% experience clinical anxiety, and 16.4% experience elevated stress [5].

Malaysia, as a rapidly developing nation in the Asia-Pacific region, faces matching challenges within its domestic higher education sector. Recent epidemiological studies reveal that over half of Malaysian university undergraduates present with moderate-to-high levels of psychological distress, with reported local prevalence rates reaching up to 30.0% for depression and up to 60.0% for anxiety [6-8]. Prior comparative studies demonstrate widespread variability across distinct academic disciplines, showing that students in both rigorous science-based tracks and highly competitive commercial or economic programs experience varying levels of psychological distress depending on academic demands and learning environments [3, 9].

The eventual trajectory of an undergraduate student's mental health depends heavily on the efficacy of their adopted coping mechanisms. Coping encompasses the specific cognitive, emotional, and behavioral adjustments utilized by individuals to manage internal or external demands evaluated as taxing or exceeding

психологического напряжения в зависимости от особенностей учебной нагрузки и образовательной среды [3, 9].

Состояние психического здоровья студентов во многом определяется эффективностью используемых ими стратегий совладания (копинг-стратегий). Под совладанием понимают совокупность когнитивных, эмоциональных и поведенческих усилий, направленных на преодоление внутренних или внешних требований, воспринимаемых человеком как превышающие его адаптационные ресурсы. Традиционно стратегии совладания подразделяют на адаптивные (проблемно-ориентированные и эмоционально-ориентированные) и неадаптивные (избегающие). К адаптивным стратегиям относятся активное решение проблемы, планирование, позитивная переоценка ситуации и обращение за социальной поддержкой, которые способствуют сохранению психологического благополучия и формированию устойчивости к стрессу [10-12]. Напротив, неадаптивные стратегии избегания, такие как отрицание, поведенческое дистанцирование, самообвинение и злоупотребление психоактивными веществами, хотя и обеспечивают кратковременное снижение эмоционального напряжения, в долгосрочной перспективе усиливают психологический дистресс и ухудшают состояние психического здоровья [11-14].

Несмотря на возрастающее число исследований, посвящённых психическому здоровью студентов в Малайзии, данные о распространённости психологического дистресса и используемых стратегиях совладания среди студентов Восточной Малайзии остаются ограниченными. Большинство опубликованных работ посвящено отдельным образовательным программам либо отдельным аспектам психического здоровья, что не позволяет получить целостное представление о распространённости психологических нарушений среди студентов различных факультетов. Изучение распространённости депрессии, тревожности и стресса в сочетании с анализом используемых стратегий совладания имеет важное значение для разработки целенаправленных профилактических мероприятий и совершенствования системы психолого-психиатрической поддержки студентов в университетах.

## Цель исследования

Определить распространённость депрессии, тревожности и стресса среди студентов бакалавриата Университета Малайзии Саравак (Universiti Malaysia Sarawak, UNIMAS), а также изучить взаимосвязь между стратегиями совладания и психологическим дистрессом.

## Материал и методы

**Дизайн исследования и место проведения.** Проведено аналитическое одномоментное (поперечное) исследование среди студентов бакалавриата Университета Малайзии Саравак (Universiti Malaysia Sarawak, UNIMAS) – государственного университета, расположенного в Восточной Малайзии. В исследование были включены студенты семи факультетов, представляющих как естественно-научные, так и гуманитарные направления подготовки: факультета медицины и здравоохранения, факультета наук о природных ресурсах и технологий, инженерного факультета, факультета экономики и бизнеса, факультета языков и коммуникации, факультета социальных и гуманитарных наук, а также факультета архитектуры и искусственной среды. Сбор данных проводился в течение шести недель с использованием структурированной онлайн-анкеты, размещённой на платформе Google Forms. Набор участников осуществлялся через информационные

personal resources. These behavioral adaptations are conventionally split into adaptive (problem-focused or emotion-focused) and maladaptive (avoidant) coping categories. Adaptive strategies, including active planning, positive reframing, and seeking practical social support, generally safeguard psychological well-being and foster long-term resilience [10-12]. Conversely, maladaptive avoidant behaviors, such as denial, behavioral disengagement, self-blame, and substance misuse, typically provide immediate emotional numbness but profoundly compound underlying psychological strain over time, escalating psychological distress and adverse mental health outcomes [11-14].

Despite the increasing body of literature on student mental health in Malaysia, evidence examining both psychological distress and coping mechanisms among undergraduate students in East Malaysia remains limited. Most available studies have focused on specific academic programmes or individual mental health outcomes, thereby limiting comprehensive understanding of mental health patterns across diverse university populations. Understanding the prevalence of depression, anxiety and stress together with coping strategies is essential for developing targeted interventions and strengthening institutional mental health support systems.

## Purpose of the study

To determine the prevalence of depression, anxiety and stress among undergraduate students at Universiti Malaysia Sarawak and to examine the association between coping mechanisms and psychological distress.

## Methods

**Study design and setting.** This analytical cross-sectional study was conducted among undergraduate students at Universiti Malaysia Sarawak (UNIMAS), a public university located in East Malaysia. The study involved students from seven faculties representing both science-based and non-science disciplines: the Faculty of Medicine and Health Sciences, Faculty of Resource Science and Technology, Faculty of Engineering, Faculty of Economics and Business, Faculty of Language and Communication, Faculty of Social Sciences and Humanities, and Faculty of Built Environment. Data were collected over a six-week period using a structured online questionnaire administered through Google Forms. Recruitment was facilitated through faculty communication channels, QR-code distribution, and direct engagement in common student areas.

**Study population and eligibility criteria.** The study population comprised full-time undergraduate students enrolled in the selected faculties. Students were eligible to participate if they were aged 18 years or older, enrolled as full-time undergraduates, and able to understand English. Students who self-reported current psychiatric treatment, postgraduate students, and students from faculties not included in the study were excluded. Electronic informed consent was obtained from all participants prior to data collection.

**Sample size determination and sampling procedure.** The minimum sample size was calculated using Cochran's formula for estimating population proportions with finite population correction. Based on an estimated undergraduate population of 12,200 students across the selected faculties, a 95% confidence level, 5% margin of error, and an assumed prevalence of 50%, the min-

каналы факультетов, посредством распространения QR-кодов и непосредственного информирования студентов на площадках общего пользования университета.

**Исследуемая популяция и критерии включения.** В исследование были включены студенты, обучавшиеся по программам бакалавриата на дневной форме обучения в указанных факультетах. Критериями включения являлись возраст 18 лет и старше, обучение по программе бакалавриата на очной форме и владение английским языком в объёме, достаточном для заполнения анкеты. Из исследования исключались студенты, сообщившие о прохождении психиатрического лечения на момент исследования, аспиранты и обучающиеся в магистратуре, а также студенты факультетов, не включённых в исследование. До начала опроса все участники предоставили электронное информированное добровольное согласие.

**Расчёт объёма выборки и метод отбора.** Минимальный объём выборки рассчитывался по формуле Кокрана для оценки доли в генеральной совокупности с поправкой на конечную численность популяции. При расчётной численности студентов бакалавриата, обучающихся на выбранных факультетах, равной 12200 человек, доверительной вероятности 95%, допустимой ошибке 5% и предполагаемой распространённости изучаемого признака 50% минимально необходимый объём выборки составил 373 человека. Для компенсации возможного отказа от участия и неполного заполнения анкет расчётный объём выборки был увеличен на 10%. Для обеспечения представительства студентов всех факультетов использовалась пропорциональная стратифицированная выборка. В окончательный анализ были включены данные 395 полностью заполненных анкет.

**Инструменты исследования и изучаемые показатели.** Анкета состояла из трёх разделов.

1. **Социально-демографические и академические характеристики.** Собиралась информация о возрасте, поле, этнической принадлежности, факультете и курсе обучения. По возрасту участники были распределены на две группы: 18-22 года и 23-27 лет.
2. **Шкала депрессии, тревожности и стресса DASS-21 (Depression Anxiety Stress Scale-21).** Для оценки психологического дистресса использовали валидизированную шкалу DASS-21, содержащую 21 пункт. Опросник включает три субшкалы (депрессия, тревожность и стресс), каждая из которых содержит семь вопросов. Ответы оценивались по четырёхбалльной шкале Лайкерта от 0 («Совсем ко мне не относилось») до 3 («Относилось ко мне очень часто или большую часть времени»). Для обеспечения сопоставимости с классификацией степени выраженности симптомов по полной версии DASS-42 суммарные баллы каждой субшкалы умножались на два. Валидность и надёжность DASS-21 ранее были подтверждены в исследованиях среди населения Малайзии [13].
3. **Опросник способов совладания Brief COPE (Brief Coping Orientation to Problems Experienced), краткая версия.** Стратегии совладания оценивались с помощью опросника Brief COPE, содержащего 28 пунктов [10]. Методика позволяет оценить 14 стратегий совладающего поведения, которые в настоящем исследовании были объединены в три укрупнённые категории: проблемно-ориентированное, эмоционально-ориентированное и избегающее совладания. Ответы регистрировались по четырёхбалльной шкале Лайкерта от 1 («Я совсем

imum required sample size was 373 participants. To account for potential non-response and incomplete questionnaires, an additional 10% was added to the estimated sample size. A proportionate stratified sampling approach was employed to ensure representation from all participating faculties. A total of 395 completed questionnaires were obtained and included in the final analysis.

**Survey instruments and variables.** The questionnaire consisted of three sections:

1. **Sociodemographic and academic profiling:** Information on age, gender, ethnicity, faculty affiliation, and year of study was collected. Age was categorized into two groups: 18-22 years and 23-27 years.
2. **Depression, Anxiety, and Stress Scale-21 (DASS-21):** Psychological distress was assessed using the validated 21-item Depression, Anxiety, Stress Scale (DASS-21). The instrument comprises three subscales measuring depression, anxiety, and stress, each consisting of seven items. Responses were scored on a four-point Likert scale ranging from 0 (“Did not apply to me at all”) to 3 (“Applied to me very much or most of the time”). Subscale scores were multiplied by two to maintain comparability with conventional DASS-42 severity classifications. The DASS-21 has demonstrated good psychometric properties among Malaysian populations [13].
3. **Brief Coping Orientation to Problems Experienced (Brief COPE):** Coping strategies were assessed using the 28-item Brief COPE Inventory [10]. The instrument evaluates 14 coping dimensions, which were grouped into three higher-order coping categories: problem-focused coping, emotion-focused coping, and avoidant coping. Participants responded using a four-point Likert scale ranging from 1 (“I haven't been doing this at all”) to 4 (“I've been doing this a lot”). Previous studies have demonstrated acceptable reliability and validity of the instrument among university student populations [10-12].

**Ethical considerations.** Ethical approval was obtained from the Universiti Malaysia Sarawak Research Ethics Committee (Approval No: UNIMAS/TNC(PI)/09-65/01 Jld.5 (72) dated 25 February 2026). Participation was voluntary and anonymous, and all respondents provided informed consent prior to completing the questionnaire.

**Statistical analysis.** Data were analysed using IBM SPSS Statistics software. Data were screened for completeness and coding accuracy prior to analysis. Continuous variables were assessed for normality using skewness and kurtosis statistics, with values between −2 and +2 considered acceptable for normal distribution. Descriptive statistics were used to summarize the data. Continuous variables were presented as means and standard deviations (SD), whereas categorical variables were reported as frequencies and percentages.

Depression, anxiety, and stress scores were classified according to established DASS-21 severity categories. Analyses were conducted using composite subscale and total scores derived from multiple items. Such summed psychometric scores are commonly treated as continuous variables in the literature. Given the robustness of the Student's t-test to modest departures from normality and the comparable age-group distributions in this study, results were presented as mean ± SD and comparisons were performed using independent-samples t-tests. Pearson's

этого не делал(а)») до 4 («Я делал(а) это очень часто»). Предыдущие исследования продемонстрировали удовлетворительную надёжность и валидность данной методики при обследовании студентов университетов [10-12].

**Этические аспекты.** Исследование было одобрено Комитетом по этике научных исследований Университета Малайзии Саравак (Universiti Malaysia Sarawak Research Ethics Committee; протокол № UNIMAS/TNC(PI)/09-65/01 Jld.5 (72) от 25 февраля 2026 года). Участие в исследовании было добровольным и анонимным. До заполнения анкеты все респонденты предоставили информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics. Перед анализом проводилась проверка полноты данных и корректности кодирования. Нормальность распределения количественных показателей оценивалась по коэффициентам асимметрии и эксцесса; значения в диапазоне от −2 до +2 считались соответствующими нормальному распределению. Для описания результатов использовались методы описательной статистики. Количественные данные были представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), качественные показатели – в виде абсолютных значений и процентов.

Степень выраженности депрессии, тревожности и стресса классифицировалась в соответствии со стандартными категориями шкалы DASS-21. Анализ проводился с использованием суммарных баллов по отдельным субшкалам и общего суммарного балла, рассчитанных на основе нескольких пунктов. Такие суммарные психометрические показатели в научной литературе обычно рассматриваются как непрерывные переменные. Учитывая устойчивость t-критерия Стьюдента к умеренным отклонениям от нормального распределения, а также сопоставимость распределения участников по возрастным группам в данном исследовании, результаты были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD), а межгрупповые сравнения проводились с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки взаимосвязи между стратегиями совладания и показателями психологического дистресса использовался корреляционный анализ Пирсона. Сила корреляционной связи интерпретировалась следующим образом: слабая – r<0,30, умеренная – r=0,30-0,49, сильная – r≥0,50. Статистически значимыми считались различия при p<0,05.

Перед проведением основного исследования была выполнена пилотная апробация анкеты с участием 30 студентов бакалавриата. Внутренняя согласованность шкал оценивалась с использованием коэффициента α Кронбаха. Для опросника DASS-21 была получена высокая общая надёжность (α=0,951); значения α Кронбаха для субшкал депрессии, тревожности и стресса составили 0,890, 0,885 и 0,871 соответственно. Опросник Brief COPE также продемонстрировал хорошую внутреннюю согласованность (α=0,886), что свидетельствует о его надёжности при использовании в настоящем исследовании.

## Результаты

**Социально-демографическая характеристика респондентов.** В исследовании приняли участие 395 студентов бакалавриата, обучающихся по очной форме. Среди респондентов преобладали женщины – 63,3% (n=250), тогда как мужчин было 36,7% (n=45). Большинство участников исследования относились к возрастной группе 18-22 лет – 73,4% (n=290), а 26,6% (n=105) студентов были в возрасте 23-27 лет.

correlation coefficients were used to examine associations between coping strategies and psychological distress scores. Correlation coefficients were interpreted as weak (r<0.30), moderate (r=0.30-0.49), and strong (r≥0.50). Statistical significance was established at p<0.05.

Prior to the main study, the questionnaire was pilot-tested among 30 undergraduate students. Internal consistency reliability was assessed using Cronbach's alpha coefficients. The DASS-21 demonstrated excellent overall reliability, with good internal consistency the all subscales. The Brief COPE Inventory also demonstrated good reliability, indicating satisfactory internal consistency for use in the present study.

## Results

**Socio-demographic characteristics of respondents.** A total of 395 full-time undergraduate students participated in the study. The sample was predominantly female 63.3% (n=250), while males comprised 36.7% (n=145). Most respondents were aged between 18 and 22 years 73.4% (n=290), with the remaining 26.6% (n=105) aged 23-27 years.

Regarding ethnicity, Malay students constituted the largest proportion of respondents 30.6% (n=121), followed by Dayak students 29.4% (n=116). Representation across faculties was relatively diverse, with the Faculty of Medicine and Health Sciences contributing the largest proportion of respondents 22.3% (n=88), closely followed by the Faculty of Economics and Business 21.8% (n=86). In terms of academic standing, Year 1 students formed the largest subgroup 39.0% (n=154), followed by Year 2 students 38.5% (n=152). The sociodemographic and academic characteristics of the respondents are presented in Table 1.

**Reliability analysis of study instruments.** Reliability testing was conducted using responses obtained from the pilot study (n=30, Table 2).

These findings support the reliability of the instruments used in the study.

High Cronbach's alpha in the pilot study demonstrated excellent internal consistency of DASS-21 results its subscales. The Brief COPE Inventory also demonstrated good internal consistency.

**Prevalence of psychological distress.** Psychological distress was assessed using the DASS-21 and categorized according to established severity classifications (Table 3).

Thus, more than half of the study participants were classified as having a normal stress level. At the same time, a normal level of anxiety was observed in approximately one-quarter of the respondents, indicating a high prevalence of anxiety symptoms in the study population. Extremely severe anxiety was identified in approximately one-third of the students, whereas extremely severe depression was reported in one-sixth of the respondents and extremely severe stress in approximately one-twentieth.

Distribution of psychological distress according to age group. The distribution of depression, anxiety, and stress severity categories was examined across age groups. Overall, students aged 23-27 years demonstrated a greater proportion of moderate to extremely severe psychological symptoms than those aged 18-22 years (Table 4).

These findings suggest that older undergraduate students may experience a greater psychological burden than their younger counterparts.

Comparison of psychological distress scores by age group. Independent-samples t-tests were conducted to compare mean

По этническому составу наибольшую долю составили малайцы – 30,6% (n=121) человек, за которыми следовали представители народов даяк – 29,4% (n=116) человек. Представительство студентов различных факультетов было относительно равномерным. Наибольшее число респондентов обучалось на факультете медицины и наук о здоровье – 22,3% (88 человек), несколько меньше – на факультете экономики и бизнеса – 21,8% (86 человек). По году обучения наиболее многочисленной группой были студенты первого курса – 39,0% (154 человека), за которыми следовали студенты второго курса – 38,5% (152 человека). Социально-демографические и академические характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

**Надёжность используемых методик.** Оценка надёжности использованных инструментов проводилась на основании результатов пилотного исследования с участием 30 студентов (табл. 2).

Как следует из табл. 2, коэффициент α Кронбаха продемонстрировал высокую внутреннюю согласованность по опроснику DASS-21, для отдельных субшкал также были получены высокие показатели надёжности. Краткий опросник способов совладания Brief COPE также показал хорошую внутреннюю согласованность.

**Распространённость психологического дистресса.** Оценка психологического дистресса проводилась с использованием шкалы DASS-21 с последующей классификацией результатов в соответствии со стандартными категориями степени выраженности симптомов. Распределение участников исследования по категориям выраженности депрессии, тревожности и стресса, согласно классификации DASS-21, представлено в табл. 3.

depression, anxiety, and stress scores between students aged 18-22 years and those aged 23-27 years (Table 5).

The analysis revealed that older students reported significantly higher depression scores than younger students ($p<0.01$). Similarly, stress scores were significantly higher among students aged 23-27 years ($p<0.01$). Although anxiety scores were higher among older students, the difference did not reach conventional statistical significance. The observed differences in depression and stress were associated with small effect sizes.

**Types of coping mechanisms.** Descriptive analyses were performed to examine the coping mechanisms utilized by undergraduate students (Table 6). Because the coping domains comprise different numbers of items and score ranges, direct comparisons between domain scores should be interpreted with caution.

The highest mean score was observed for emotion-oriented coping, followed by avoidance-oriented coping and problem-oriented coping. These findings indicate that students employ a variety of coping strategies when faced with psychological stress, with emotion-oriented coping being the most commonly used strategy.

**Correlation analyses between coping mechanism and psychological distress scores.** Pearson's product-moment correlation analysis was conducted to examine the relationships between coping mechanisms and psychological distress scores (Table 7).

Based on established interpretive guidelines, correlation coefficients between 0.10 and 0.29 were considered weak, coef-

***Таблица 1*** *Социально-демографическая характеристика респондентов (n=395)*

***Table 1*** *Sociodemographic and academic profile of the respondents (n=395)*

| Характеристика/Characteristic | % | n |
|---|---|---|
| **Пол/Gender** | | |
| Женский/Female | 63.3 | 250 |
| Мужской/Male | 36.7 | 145 |
| **Возрастная группа (годы)/Age group (years)** | | |
| 18-22 | 73.4 | 290 |
| 23-27 | 26.6 | 105 |
| **Этническая группа/Ethnicity** | | |
| Малайцы/Malay | 30.6 | 121 |
| Даяки/Dayak | 29.4 | 116 |
| Коренное население Сабаха/Bumiputera Sabah | 12.2 | 48 |
| Китайцы/Chinese | 11.6 | 46 |
| Представители племён, не относящиеся к даякам/Non-Dayak | 10.9 | 43 |
| Другие/Others | 5.3 | 21 |
| **Факультет/Faculty** | | |
| Медицины и здравоохранения/Faculty of Medicine and Health Sciences | 22.3 | 88 |
| Экономики и бизнеса/Faculty of Economics and Business | 21.8 | 86 |
| Социальных и гуманитарных наук/Faculty of Social Sciences and Humanities | 16.7 | 66 |
| Инженерный/Faculty of Engineering | 16.5 | 65 |
| Языков и коммуникаций/Faculty of Engineering Faculty of Language and Communication | 11.6 | 46 |
| Наук о природных ресурсах и технологий/Faculty of Resource Science and Technology | 7.8 | 31 |
| Архитектуры и искусственной среды/Faculty of Built Environment | 3.3 | 13 |
| **Год обучения/ Year of Study** | | |
| 1-й/Year 1 | 39.0 | 154 |
| 2-й/Year 2 | 38.5 | 152 |
| 3-й/Year 3 | 17.2 | 68 |
| 4-й/Year 4 | 4.6 | 18 |
| 5-й/Year 5 | 0.8 | 3 |

Таким образом, более половины участников исследования были отнесены к категории с нормальным уровнем стресса. В то же время, нормальный уровень тревожности был зарегистрирован у примерно четверти опрошенных, что свидетельствует о высокой распространённости тревожных симптомов в исследуемой популяции. Крайне тяжёлая степень тревожности была выявлена у около трети студентов, тогда как крайне тяжёлая депрессия отмечалась 1/6 опрошенных, а крайне тяжёлый стресс – у около 1/20.

Распределение категорий психологического дистресса в зависимости от возрастной группы. Распределение категорий выраженности депрессии, тревожности и стресса было проанализировано в зависимости от возраста участников исследования. В целом, у студентов в возрасте 23-27 лет чаще выявлялись симптомы умеренной, тяжёлой и крайне тяжёлой степени, чем у студентов 18-22 лет (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что студенты старших возрастных групп испытывают более выраженный психологический дистресс по сравнению с более молодыми обучающимися.

Сравнение показателей психологического дистресса в различных возрастных группах. Для сравнения средних значений показателей депрессии, тревожности и стресса между студентами в возрасте 18-22 лет и 23-27 лет использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок (табл. 5).

Таким образом, студенты старшей возрастной группы имели статистически значимо более высокие показатели депрессии по сравнению со студентами 18-22 лет ($p<0,01$). Аналогично, показатели стресса также были статистически значимо выше у студентов в возрасте 23-27 лет ($p<0,01$). Несмотря на то, что средний уровень тревожности был выше у студентов старшей возрастной группы, различия не достигли общепринятого уровня статистической значимости. Выявленные различия по показателям депрессии и стресса характеризовались небольшой величиной эффекта.

**Стратегии совладания.** Для изучения используемых студентами стратегий совладания был проведён описательный статистический анализ (табл. 6). Поскольку категории стратегий совладания

ficients between 0.30 and 0.49 were considered moderate, and coefficients of 0.50 or greater were considered strong.

Problem-focused coping demonstrated weak positive correlations with depression, anxiety and stress. Emotion-focused coping showed significant positive correlations with depression, anxiety and stress, indicating weak-to-moderate associations between greater use of emotional coping strategies and higher levels of psychological distress.

The strongest relationships were observed between avoidant coping and psychological distress outcomes. Avoidant coping was strongly and positively correlated with depression. These findings suggest that greater reliance on avoidant coping strategies, such as denial, behavioural disengagement, and self-distraction, is associated with higher levels of depression, anxiety, and stress among undergraduate students.

Overall, anxiety was the most prevalent form of psychological distress among the respondents, while older students reported significantly higher levels of depression and stress. Emotion-focused coping represented the most frequently used coping domain, whereas avoidant coping demonstrated the strongest association with higher levels of psychological distress.

## Discussion

The present study demonstrated a substantial burden of psychological distress among undergraduate students at Universiti Malaysia Sarawak (UNIMAS), with anxiety emerging as the most prevalent condition, followed by depression and stress. These findings underscore the growing concern regarding mental health among university students and support evidence that undergraduate populations represent a particularly vulnerable group during the transition from adolescence to adulthood. Psychological distress during university years has been associated with impaired academic performance, reduced social functioning, poorer quality of life, and increased risk of long-term mental health problems [1, 2, 5].

***Таблица 2*** *Надёжность используемых методик*

***Table 2*** *Reliability analysis of study instruments*

| Инструмент<br>Instrument | α Кронбаха<br>Cronbach's Alpha |
|---|---|
| DASS-21 (в целом)/DASS-21 (Overall) | 0.951 |
| Подшкала депрессии/Depression Subscale | 0.890 |
| Подшкала тревожности/Anxiety Subscale | 0.885 |
| Подшкала стресса/Stress Subscale | 0.871 |
| Brief COPE/Brief COPE Inventory | 0.886 |

***Таблица 3*** *Распространённость и выраженность депрессии, тревожности и стресса*

***Table 3*** *Prevalence and severity of depression, anxiety and stress*

| Категория<br>Category | Депрессия, % (n)<br>Depression, % (n) | Тревожность, % (n)<br>Anxiety, % (n) | Стресс, % (n)<br>Stress, % (n) |
|---|---|---|---|
| Нормальная/Normal | 44.3 (175) | 26.8 (106) | 55.4 (219) |
| Лёгкая/Mild | 12.7 (50) | 5.1 (20) | 14.7 (58) |
| Умеренная/Moderate | 20.3 (80) | 23.8 (94) | 12.7 (50) |
| Тяжёлая/Severe | 8.9 (35) | 13.4 (53) | 11.4 (45) |
| Крайне тяжёлая/Extremely severe | 13.9 (55) | 30.9 (122) | 5.8 (23) |
| M±SD | 6.53±5.53 | 7.48±5.34 | 7.42±5.21 |
| Me | 5.0 | 7.0 | 7.0 |

Примечание: категории распространённости определялись в соответствии со стандартной классификацией степени выраженности симптомов, предусмотренной для шкалы DASS-21

Note: Prevalence categories defined according to the 21-item Depression Anxiety Stress Scale (DASS-21) clinical severity scoring metrics

включают различное количество пунктов и имеют неодинаковые диапазоны возможных значений, прямое сравнение абсолютных баллов между ними следует интерпретировать с осторожностью.

Наиболее высокое среднее значение было зарегистрировано для эмоционально-ориентированного совладания, за которым следовали избегающее совладание и проблемно-ориентированное совладание. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при столкновении с психологическим стрессом студенты используют различные стратегии совладания, при этом наиболее часто применяемой является эмоционально-ориентированное совладание.

The prevalence of anxiety observed in this study was notably higher than the median prevalence reported in a systematic review of university students in Southeast Asia, which estimated anxiety, depression, and stress prevalence at 42.4%, 29.4%, and 16.4%, respectively [5]. Similarly, anxiety, depression, and stress were identified as among the most common psychological concerns affecting university students globally and highlighted academic pressures, financial difficulties, poor sleep quality, and limited social support as major contributing factors [2]. The higher prevalence observed in the present study may reflect increasing

***Таблица 4*** *Распределение психологического дистресса в зависимости от возрастной группы (n=395)*

***Table 4*** *Distribution of depression, anxiety, and stress categories by age group (n=395)*

| Показатель<br>Variable | Категория<br>Category | 18-22, % (n) | 23-27, % (n) | Всего<br>Total, % (n) |
|---|---|---|---|---|
| **Депрессия<br>Depression** | Нормальная/Normal | 47.2 (137) | 36.2 (38) | 44.3 (175) |
| | Лёгкая/Mild | 13.4 (39) | 10.5 (11) | 12.7 (50) |
| | Умеренная/Moderate | 19.0 (55) | 23.8 (25) | 20.3 (80) |
| | Тяжёлая/Severe | 8.6 (25) | 9.5 (10) | 8.9 (35) |
| | Крайне тяжёлая/Extremely severe | 11.7 (34) | 20.0 (21) | 13.9 (55) |
| **Тревожность<br>Anxiety** | Нормальная/Normal | 29.3 (85) | 20.0 (21) | 26.8 (106) |
| | Лёгкая/Mild | 4.1 (12) | 7.6 (8) | 5.1 (20) |
| | Умеренная/Moderate | 23.4 (68) | 24.8 (26) | 23.8 (94) |
| | Тяжёлая/Severe | 13.8 (40) | 12.4 (13) | 13.4 (53) |
| | Крайне тяжёлая/Extremely severe | 29.3 (85) | 35.2 (37) | 30.9 (122) |
| **Стресс<br>Stress** | Нормальная/Normal | 57.9 (168) | 48.6 (51) | 55.4 (219) |
| | Лёгкая/Mild | 14.8 (43) | 14.3 (15) | 14.7 (58) |
| | Умеренная/Moderate | 12.1 (35) | 14.3 (15) | 12.7 (50) |
| | Тяжёлая/Severe | 10.7 (31) | 13.3 (14) | 11.4 (45) |
| | Крайне тяжёлая/Extremely severe | 4.5 (13) | 9.5 (10) | 5.8 (23) |

Примечания: n – абсолютное число наблюдений; % – доля респондентов; категории выраженности депрессии, тревожности и стресса определялись в соответствии со шкалой DASS-21; процентные значения рассчитывались внутри каждой возрастной группы; возраст участников был разделён на две категории: 18-22 года и 23-27 лет

Note: n – frequency; % – percentage. Depression, anxiety, and stress categories were classified according to the DASS-21 severity scale. Percentages are calculated within each age group. Age groups were categorized as 18-22 years and 23-27 years

***Таблица 5*** *Сравнение показателей психологического дистресса в зависимости от возрастной группы*

***Table 5*** *Comparison of psychological distress score by age group*

| Показатель<br>Variable | t | df | p | Среднее различие<br>Mean difference | 95% CI | d Коэна<br>Cohen's d |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Депрессия/Depression** | –2.73 | 393 | =0.007 | –1.70 | (–2.93, –0.47) | –0.31 |
| **Тревожность/Anxiety** | –1.96 | 393 | =0.050 | –1.20 | (–2.40, 0.00) | –0.22 |
| **Стресс/Stress** | –2.97 | 393 | =0.003 | –1.75 | (–2.90, –0.59) | –0.34 |

Примечание: для всех сравнений было выполнено предположение о равенстве дисперсий (критерий Левена: p>0,5); доверительные интервалы представлены на уровне 95%

Note: Equal variances were assumed for all comparisons (Levene's test p>0.5). Confidence intervals are reported at 95%

***Таблица 6*** *Описательные статистические показатели категорий стратегий совладания*

***Table 6*** *Summary statistics of coping mechanism categories*

| Стратегии совладания<br>Coping mechanism category | M±SD | Me | Диапазон<br>Metric range |
|---|---|---|---|
| **Эмоционально-ориентированное<br>Emotion-focused coping** | 32.0±8.0 | 33.0 | 12-48 |
| **Избегающее<br>Avoidant coping** | 21.0±6.3 | 20.0 | 10-40 |
| **Проблемно-ориентированное<br>Problem-based coping** | 16.2±4.5 | 16.0 | 6-24 |

Примечания: SD – стандартное отклонение; диапазоны значений рассчитывались на основе подшкал опросника Brief COPE, объединённых в три категории: проблемно-ориентированное, эмоционально-ориентированное и избегающее совладания

Note: SD – standard deviation. Score ranges were derived from Brief COPE subscales grouped into problem-focused, emotion-focused, and avoidant coping domains

**Корреляционный анализ взаимосвязи между стратегиями совладания и показателями психологического дистресса.** Для оценки взаимосвязи между стратегиями совладания и показателями психологического дистресса был проведён корреляционный анализ Пирсона (табл. 7).

Согласно общепринятым критериям интерпретации коэффициентов корреляции, значения r от 0,10 до 0,29 расценивались как слабая связь, от 0,30 до 0,49 – как умеренная, а 0,50 и выше – как сильная корреляционная связь.

Проблемно-ориентированное совладание продемонстрировало слабые положительные корреляционные связи с депрессией, тревожностью и стрессом.

Эмоционально-ориентированное совладание также статистически значимо положительно коррелировало с депрессией, тревожностью и стрессом. Полученные коэффициенты свидетельствуют о наличии слабой или умеренной положительной связи между более частым использованием эмоционально-ориентированных стратегий совладания и более высокими уровнями психологического дистресса.

Наиболее тесные взаимосвязи были выявлены между избегающим совладанием и показателями психологического дистресса. Избегающее совладание имело сильную положительную корреляцию с депрессией, тревожностью и стрессом. Эти результаты свидетельствуют о том, что более выраженная склонность к использованию избегающих стратегий совладания, таких как отрицание, поведенческое дистанцирование и отвлечение внимания, ассоциируется с более высокими уровнями депрессии, тревожности и стресса у студентов бакалавриата.

В целом, тревожность оказалась наиболее распространённой формой психологического дистресса среди участников исследования. Студенты старшей возрастной группы продемонстрировали статистически значимо более высокие уровни депрессии и стресса по сравнению с более молодыми студентами. Среди стратегий совладания наиболее часто использовалось эмоционально-ориентированное совладание, тогда как избегающее совладание продемонстрировало наиболее сильную связь с более высокими уровнями психологического дистресса.

## Обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой распространённости психологического дистресса среди студентов. Полученные данные согласуются с исследованиями, проведёнными среди студентов Малайзии. Распространённость тревожности составила 66,2%, депрессии – 53,9%, а стресса – 44,6% среди студентов университетов Селангора [15]. Другие исследования показали, что тревожность наблюдалась у 61% студентов малайзийских университетов [16]. Аналогично, сообщалось, что приблизительно 72,7% студентов малайзийских университетов испытывали умеренно-высокую тревожность, в то время как депрессия и психологический дистресс затрагивали значительную часть студентов [17]. Аналогичные результаты были получены среди студентов медицинских специальностей, где тревожность последовательно выступала как наиболее распространённое психологическое состояние [9]. Совпадение данных, полученных в различных малайзийских университетах, указывает на то, что выявленные проблемы психического здоровья среди студентов UNIMAS не уникальны для одного учреждения, а отражают более широкую национальную тенденцию, затрагивающую студентов высших учебных заведений.

Важный результат настоящего исследования заключается в том, что студенты в возрасте 23-27 лет демонстрировали значительно более высокие показатели депрессии и стресса, чем студенты в возрасте 18-22 лет. Хотя исследования часто сообщают о более выраженных психологических трудностях среди младших студентов, адаптирующихся к университетской жизни, несколько исследований показали, что психологический дистресс может усиливаться по мере прохождения студентами академических программ [9, 14, 18]. Студенты старших курсов часто сталкиваются с множественными стрессорами, включая требования выпускного года, стажировки, исследовательские проекты, финансовые обязательства и вопросы, связанные с трудоустройством и готовностью к карьере. Было подчёркнуто, что академическая нагрузка, вопросы будущего трудоустройства и жизненные переходы являются одними из наиболее часто упоминаемых стрессоров, влияющих на студентов университетов [14]. Более высокие уровни депрессии и стресса, наблюдаемые среди студентов старших курсов в настоящем исследовании, могут отражать кумулятивное воздействие этих факторов. Полученные данные указывают на то, что вмешательства в области психического здоровья не должны быть направлены исключительно на студентов первого года обучения, но должны также охватывать студентов, приближающихся к выпуску, которые могут испытывать возрастающие психологические требования.

academic demands, career-related uncertainties, economic pressures, and evolving psychosocial challenges faced by contemporary students. Nevertheless, the consistently elevated prevalence across regional and international studies reinforces the need for mental health promotion to be prioritised within higher education institutions [2, 5].

The findings are also consistent with studies conducted among Malaysian university students. Prevalence of 66.2% was reported for anxiety, 53.9% – for depression, and 44.6% – for stress among university students in Selangor [15], while anxiety was found affecting 61% of Malaysian university students [16]. Likewise, it was reported that approximately 72.7% of Malaysian university students experienced moderate-to-high anxiety symptoms, while depression and psychological distress affected a substantial proportion of students [17]. Similar findings were observed among health sciences undergraduates, where anxiety consistently emerged as the most prevalent psychological condition [9]. The convergence of findings across different Malaysian universities suggests that the mental health challenges identified among UNIMAS students are not unique to a single institution but reflect a broader national trend affecting higher education populations.

An important finding of the present study was that students aged 23-27 years exhibited significantly higher depression and stress scores than students aged 18-22 years. Although studies frequently report greater psychological difficulties among younger students adapting to university life, several studies have demonstrated that psychological distress may increase as students progress through their academic programmes [9, 14, 18]. Older students are often confronted with multiple stressors, including final-year academic requirements, internships, research projects, financial responsibilities, and concerns related to employment and career readiness. It was highlighted that academic workload, concerns regarding future employment, and life transitions are among the most frequently reported stressors affecting university students [14]. The higher levels of depression and stress observed among older students in the present study may therefore reflect cumulative exposure to these challenges. These findings suggest that mental health interventions should not solely focus on first-year students but should also target students approaching graduation who may experience increasing psychological demands.

***Таблица 7*** *Корреляционная связь между стратегиями совладания и показателями психологического дистресса*

***Table 7*** *Correlation between coping mechanisms and psychological distress*

| No. | Показатели<br>Variables | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Проблемно-ориентированное совладание<br>Problem-Based Coping | – | | | | | |
| 2 | Эмоционально-ориентированное совладание<br>Emotion-Focused Coping | 0.312 | – | | | | |
| 3 | Избегающее совладание<br>Avoidant Coping | 0.154 | 0.289 | – | | | |
| 4 | Уровень депрессии<br>Depression Scores | 0.117* | 0.390** | 0.623** | – | | |
| 5 | Уровень тревожности<br>Anxiety Scores | 0.268** | 0.481** | 0.625** | 0.802** | – | |
| 6 | Уровень стресса<br>Stress Scores | 0.261** | 0.480** | 0.633** | 0.862** | 0.869** | – |

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; значения корреляции представлены в виде коэффициента линейной корреляции Пирсона (r)
Note: * – p<0.05; ** – p<0.01; correlation values expressed via Pearson's product-moment correlation coefficient (r)

дентов бакалавриата Университета Малайзии Саравак (Universiti Malaysia Sarawak, UNIMAS). Наиболее распространённым психоэмоциональным нарушением оказалась тревожность, за которой следовали депрессия и стресс. Полученные данные подтверждают возрастающую актуальность проблемы психического здоровья среди студентов высших учебных заведений и согласуются с результатами исследований, указывающих на особую уязвимость студентов в период перехода от подросткового возраста к взрослой жизни. Психологический дистресс в годы обучения в университете ассоциируется со снижением академической успеваемости, ухудшением социального функционирования, качества жизни и повышением риска развития хронических психических расстройств [1, 2, 5].

Распространённость тревожности, выявленная в настоящем исследовании, существенно превысила медианные показатели, приведённые в систематическом обзоре исследований студентов университетов стран Юго-Восточной Азии, согласно которому распространённость тревожности, депрессии и стресса составляет соответственно 42,4%, 29,4% и 16,4% [5]. Аналогично, в другом исследовании тревожность, депрессия и стресс были отнесены к наиболее распространённым психологическим проблемам студентов университетов во всём мире. При этом, в качестве основных факторов риска были указаны высокая учебная нагрузка, финансовые трудности, нарушения сна и недостаточная социальная поддержка. Более высокая распространённость психологического дистресса, выявленная в настоящем исследовании, вероятно, отражает усиление академических требований, неопределённость профессиональных перспектив, экономические трудности и изменение психосоциальных условий, с которыми сталкиваются современные студенты [2]. Вместе с тем, стабильно высокие показатели распространённости, полученные в региональных и международных исследованиях, свидетельствуют о необходимости признания охраны психического здоровья одним из приоритетных направлений деятельности высших учебных заведений [2, 5].

Полученные результаты также согласуются с данными исследований, проведённых среди студентов университетов Малайзии. Так, сообщается о распространённости тревожности, депрессии и стресса на уровне 66,2%, 53,9% и 44,6% соответственно среди студентов университетов штата Селангор [15], тогда как в другой работе тревожность была выявлена у 61% студентов малайзийских университетов [16]. В одном из исследований было установлено, что около 72,7% студентов испытывали тревожность умеренной или высокой степени выраженности, а депрессия и психологический дистресс также были широко распространены [17]. Аналогичные результаты были получены среди студентов медицинских и смежных специальностей, где тревожность последовательно занимала первое место среди нарушений психического здоровья [9]. Совпадение результатов, полученных в различных университетах Малайзии, позволяет предположить, что выявленные проблемы не ограничиваются одним образовательным учреждением, а отражают общенациональную тенденцию.

Важным результатом настоящего исследования стало выявление более высоких показателей депрессии и стресса у студентов в возрасте 23-27 лет по сравнению со студентами 18-22 лет. Хотя многие исследования указывают на более выраженные психологические трудности у студентов младших курсов в период адаптации к университетской среде, ряд авторов показал, что уровень психологического дистресса может возрастать по мере продвижения по образовательной программе [9, 14, 18]. Студенты старших курсов сталкиваются с дополнительными стрессовыми факторами, включая подготовку выпускных квалификационных работ,

With regard to coping mechanisms, emotion-focused coping emerged as the most frequently utilised coping domain among respondents. This finding is consistent with previous Malaysian studies reporting that university students often rely on emotional regulation, acceptance, religious coping, and social support to manage stressful situations [19, 20]. The preference for emotion-focused coping may be influenced by sociocultural characteristics of Malaysian society, including strong family relationships, collectivist values, and the importance of spirituality and religious practices. Such coping strategies may provide emotional comfort, facilitate acceptance, and promote psychological adjustment when students perceive stressors as difficult to modify directly. Similar trends have also been reported internationally, where emotional support and acceptance are commonly employed by students facing academic stress [12, 14].

The strongest associations observed in this study were between avoidant coping and all dimensions of psychological distress. Avoidant coping demonstrated strong positive correlations with depression, anxiety, and stress, indicating that students who relied more heavily on maladaptive coping behaviours tended to report poorer psychological wellbeing. This finding is consistent with previous Malaysian research demonstrating that behavioural disengagement, self-blame, denial, and other avoidant coping strategies are significantly associated with higher levels of depression, anxiety, and stress [16, 20]. Similar findings have been reported internationally. It was found that escape-avoidance behaviours were positively associated with psychological distress among higher education students [21], while recent reviews have consistently identified avoidance-based coping as a risk factor for adverse mental health outcomes [2, 14]. Although avoidance may provide temporary relief from emotional discomfort, it does not address the underlying causes of stress and may contribute to the persistence or exacerbation of psychological symptoms over time. Consequently, the current findings support existing theoretical frameworks that identify maladaptive coping as an important determinant of emotional vulnerability among university students.

Interestingly, weak positive correlations were also found between problem-focused coping and psychological distress. At first glance, this finding appears inconsistent with the traditional view that problem-focused coping is adaptive and protective. However, similar observations have been reported in other university populations [11, 12, 22]. Students experiencing higher levels of distress may actively engage in planning, information-seeking, and problem-solving efforts in response to stressors. Therefore, greater utilisation of problem-focused coping may simply reflect increased coping efforts among students experiencing substantial psychological strain. Because the present study employed a cross-sectional design, the direction of the observed associations cannot be established. It is therefore more likely that students experiencing greater psychological distress engaged in more frequent coping attempts rather than problem-focused coping contributing to the development of distress. Longitudinal studies are required to further explore these temporal relationships.

The findings of this study contribute to a growing international body of evidence demonstrating the vulnerability of university students to mental health problems. It was reported that common mental disorders are highly prevalent among college students across multiple countries and frequently remain untreated despite their significant impact on functioning and academic success [23]. Similarly, academic pressures, interpersonal

прохождение производственной практики, выполнение исследовательских проектов, финансовые обязательства и неопределённость, связанную с будущим трудоустройством. Так, отмечено, что учебная нагрузка, тревога по поводу будущей профессиональной деятельности и жизненные перемены относятся к числу наиболее значимых источников стресса у студентов [14]. Следовательно, более высокие уровни депрессии и стресса у студентов старшей возрастной группы могут отражать накопительное воздействие перечисленных факторов. Эти данные свидетельствуют о необходимости ориентировать программы психолого-психиатрической поддержки не только на первокурсников, но и на студентов выпускных курсов.

При анализе стратегий совладания было установлено, что наиболее часто используемой категорией являлось эмоционально-ориентированное совладание. Данный результат соответствует выводам предыдущих исследований, проведённых в Малайзии, согласно которым студенты нередко используют эмоциональную саморегуляцию, принятие ситуации, религиозные практики и социальную поддержку для преодоления стрессовых ситуаций [19, 20]. Предпочтение эмоционально-ориентированных стратегий может быть обусловлено социокультурными особенностями малайзийского общества, включая тесные семейные связи, коллективистские ценности, а также значимую роль духовности и религиозных убеждений. Такие стратегии способны обеспечивать эмоциональную поддержку, способствовать принятию сложившейся ситуации и облегчать психологическую адаптацию в условиях, когда стрессоры трудно изменить непосредственно. Аналогичные тенденции отмечены и в международных исследованиях, где эмоциональная поддержка и принятие ситуации являются наиболее распространёнными способами преодоления академического стресса [12, 14].

Наиболее тесные взаимосвязи в настоящем исследовании были выявлены между избегающим совладанием и всеми показателями психологического дистресса. Избегающее совладание продемонстрировало сильные положительные корреляции с депрессией, тревожностью и стрессом, что свидетельствует о более низком уровне психологического благополучия у студентов, чаще использующих неадаптивные стратегии совладания. Полученные результаты согласуются с данными предыдущих исследований, выполненных в Малайзии, согласно которым поведенческое дистанцирование, самообвинение, отрицание и другие избегающие стратегии статистически значимо связаны с более высокими уровнями депрессии, тревожности и стресса [16, 20]. Аналогичные результаты представлены и в зарубежной литературе. Так, была показана положительная связь между стратегиями избегания и психологическим дистрессом у студентов высших учебных заведений [21], а современные систематические обзоры рассматривают избегающее совладание, как один из ключевых факторов риска неблагоприятных психических исходов [2, 14]. Несмотря на то, что избегание может временно снижать эмоциональное напряжение, оно не устраняет причины стресса и в долгосрочной перспективе способствует сохранению или усилению психологических нарушений. Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают современные теоретические представления о неадаптивных стратегиях совладания, как важном факторе эмоциональной уязвимости студентов.

Интересно отметить, что между проблемно-ориентированным совладанием и показателями психологического дистресса также были выявлены слабые положительные корреляции. На первый взгляд, данный результат противоречит традиционным представлениям о защитной роли проблемно-ориентированного

difficulties, financial concerns, and uncertainty regarding future careers were identified as major contributors to student stress across diverse educational settings [24]. At the regional level, persistent barriers to student mental health were highlighted, including stigma, inadequate mental health literacy, delayed help-seeking behaviour, and underutilisation of available support services [5]. These challenges may prevent students from obtaining timely psychological assistance and contribute to worsening mental health outcomes.

The present findings have important implications for university policy and practice. Given the high prevalence of psychological distress observed in this study, universities should strengthen mental health promotion initiatives through comprehensive and evidence-based approaches. Interventions may include routine mental health screening, peer-support programmes, resilience training, stress management workshops, psychoeducation, and improved access to professional counselling services. Particular attention should be directed towards identifying students who demonstrate maladaptive coping patterns, especially avoidant coping behaviours, as these students may be at greater risk of developing severe psychological difficulties. Furthermore, programmes aimed at enhancing emotional regulation, problem-solving skills, and adaptive coping strategies may contribute to improved student resilience and psychological wellbeing [14, 22].

Overall, the present study highlights the high prevalence of psychological distress among undergraduate students, particularly anxiety, and emphasises the important role of coping behaviours in shaping mental health outcomes. The strong association between avoidant coping and psychological distress suggests that interventions designed to strengthen adaptive coping strategies and resilience may be effective in improving student mental health and reducing the burden of psychological distress within university communities.

**Strengths and limitations.** A major strength of this study is the inclusion of undergraduate students from multiple faculties and academic years, providing a broad assessment of psychological distress and coping patterns within the university population.

Several limitations should be considered when interpreting the findings of this study. First, the cross-sectional design precludes the establishment of causal relationships between coping mechanisms and psychological distress. Second, the use of self-administered online questionnaires may have introduced reporting, recall, and social desirability biases. Third, as the study was conducted in a single public university, the findings may not be fully generalisable to undergraduate students in other higher education institutions or geographical settings.

In addition, several factors known to influence mental health among university students, including financial burden, academic performance, sleep quality, social support, and pre-existing mental health conditions, were not examined in the present study. These unmeasured variables may have influenced the observed levels of psychological distress and coping behaviours.

Future multicentre longitudinal studies incorporating a broader range of psychosocial and academic factors are recommended to better understand the determinants and temporal relationships of psychological distress among university students.

совладания. Однако аналогичные наблюдения описаны и в других исследованиях студенческих популяций [11, 12, 22]. Вероятно, студенты, испытывающие более выраженный психологический дистресс, активнее используют планирование, поиск информации и решение проблем, как ответную реакцию на стрессовые ситуации. Следовательно, более высокая частота применения проблемно-ориентированных стратегий может отражать не их неблагоприятное влияние, а более интенсивные попытки преодоления значительного психологического напряжения. Поскольку настоящее исследование имеет одномоментный (поперечный) дизайн, установить причинно-следственные связи невозможно. Вероятнее всего, именно высокий уровень психологического дистресса способствует более частому использованию стратегий совладания, а не наоборот. Для уточнения временных взаимосвязей необходимы проспективные лонгитюдные исследования.

Полученные результаты дополняют растущий объём международных данных, свидетельствующих о высокой уязвимости студентов университетов к нарушениям психического здоровья. Было показано, что распространённые психические расстройства широко встречаются среди студентов колледжей и университетов различных стран и нередко остаются без необходимой медицинской помощи, несмотря на существенное влияние на академическую успешность и повседневное функционирование [23]. В одном из исследований академическая нагрузка, межличностные трудности, финансовые проблемы и неопределённость будущего профессионального пути были определены, как основные источники стресса студентов, независимо от страны обучения [24]. На региональном уровне были выделены сохраняющиеся препятствия для сохранения психического здоровья студентов, включая стигматизацию психических расстройств, недостаточную осведомлённость в вопросах психического здоровья, позднее обращение за помощью и недостаточное использование доступных служб психологической поддержки [5]. Эти факторы могут препятствовать своевременному получению квалифицированной помощи и способствовать ухудшению психического состояния студентов.

Результаты настоящего исследования имеют важное практическое значение для формирования политики университетов в области охраны психического здоровья. Высокая распространённость психологического дистресса свидетельствует о необходимости внедрения комплексных научно обоснованных программ профилактики и поддержки психического здоровья студентов. Такие программы могут включать регулярный скрининг психического здоровья, развитие программ взаимопомощи студентов, обучение навыкам психологической устойчивости (резильентности), проведение тренингов по управлению стрессом, психообразовательных мероприятий и расширение доступности профессиональной психологической помощи. Особое внимание следует уделять раннему выявлению студентов, склонных к использованию неадаптивных стратегий совладания, прежде всего избегающего поведения, поскольку именно эта категория студентов имеет наиболее высокий риск развития выраженных психоэмоциональных нарушений. Кроме того, программы, направленные на развитие эмоциональной саморегуляции, навыков решения проблем и формирования адаптивных стратегий совладания, могут способствовать укреплению психологической устойчивости и улучшению психического здоровья студентов [14, 22].

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой распространённости психологического дистресса среди студентов бакалавриата, при этом наиболее частым его проявлением является тревожность. Установленная

## Conclusion

This study demonstrated a high prevalence of psychological distress among undergraduate students at Universiti Malaysia Sarawak (UNIMAS), with anxiety emerging as the most prevalent condition, followed by depression and stress. Older students reported significantly higher levels of depression and stress than younger students. Emotion-focused coping was the most commonly utilised coping domain, whereas avoidant coping showed strong positive associations with depression, anxiety, and stress.

These findings highlight the substantial mental health burden experienced by undergraduate students and underscore the important role of coping behaviours in influencing psychological wellbeing. Strategies aimed at promoting adaptive coping skills and reducing reliance on avoidant coping may contribute to improved mental health outcomes and resilience among university students.

## Recommendations

Based on the findings of this study, universities should adopt a comprehensive and preventive approach to student mental health. Routine psychological screening using validated instruments such as the DASS-21 may facilitate early identification of students at risk of psychological distress. Mental health promotion initiatives, including stress-management programmes, resilience-building interventions, coping-skills training, peer-support networks, and accessible counselling services, should be strengthened across university settings.

Particular attention should be directed towards older undergraduate students who may be more vulnerable to depression and stress. A whole-university approach involving students, academic staff, university management, counselling services, and healthcare providers is recommended to support psychological wellbeing, enhance academic success, and foster long-term resilience among students.

**Acknowledgements**

The authors would like to thank all undergraduate students who participated in this study and the faculty administrators who assisted in participant recruitment.

тесная связь между избегающим совладанием и повышенными уровнями депрессии, тревожности и стресса позволяет предположить, что мероприятия, направленные на развитие адаптивных стратегий совладания и психологической устойчивости, способны повысить уровень психического благополучия студентов и снизить распространённость психологического дистресса в университетской среде.

**Сильные стороны и ограничения исследования.** К сильным сторонам настоящего исследования относится включение студентов бакалавриата различных факультетов и курсов обучения, что позволило получить комплексную оценку распространённости психологического дистресса и особенностей использования стратегий совладания среди студентов университета.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ряд ограничений. Во-первых, одномоментный (поперечный) дизайн исследования не позволяет установить причинно-следственные связи между используемыми стратегиями совладания и психологическим дистрессом. Во-вторых, использование самостоятельно заполняемых онлайн-анкет могло привести к информационной ошибке, ошибке воспоминания и систематической ошибке, обусловленной стремлением респондентов давать социально одобряемые ответы. В-третьих, исследование проводилось только в одном государственном университете, что может ограничивать возможность экстраполяции полученных результатов на студентов других высших учебных заведений и регионов Малайзии.

Кроме того, в настоящем исследовании не оценивались факторы, которые, согласно литературным данным, оказывают существенное влияние на психическое здоровье студентов, включая финансовую нагрузку, академическую успеваемость, качество сна, уровень социальной поддержки и наличие ранее диагностированных психических расстройств. Эти неизученные факторы могли оказывать влияние как на уровень психологического дистресса, так и на выбор стратегий совладания.

В дальнейшем целесообразно проведение многоцентровых лонгитюдных исследований с включением более широкого спектра психосоциальных и академических факторов, что позволит более полно изучить детерминанты психологического дистресса и проследить их влияние во времени.

## Заключение

Настоящее исследование продемонстрировало высокую распространённость психологического дистресса среди студентов бакалавриата Университета Малайзии Саравак (Universiti Malaysia Sarawak, UNIMAS). Наиболее распространённым нарушением оказалась тревожность, за которой следовали депрессия и стресс. У студентов старшей возрастной группы были выявлены статистически значимо более высокие уровни депрессии и стресса по сравнению с более молодыми студентами. Среди стратегий совладания наиболее часто использовалось эмоционально-ориентированное совладание, тогда как избегающее совладание продемонстрировало наиболее сильную положительную связь с депрессией, тревожностью и стрессом.

Полученные результаты свидетельствуют о значительном бремени нарушений психического здоровья среди студентов бакалавриата и подтверждают важную роль стратегий совладания в формировании психологического благополучия. Разработка и внедрение мероприятий, направленных на развитие адаптивных стратегий совладания и снижение использования избегающего поведения, могут способствовать улучшению психического здоровья, повышению психологической устойчивости (резильентности) и снижению распространённости психологического дистресса среди студентов университетов.

## Практические рекомендации

На основании результатов настоящего исследования университетам рекомендуется внедрять комплексный профилактический подход к сохранению психического здоровья студентов. Регулярный скрининг с использованием валидизированных инструментов, таких как DASS-21, позволит своевременно выявлять студентов, находящихся в группе риска по развитию психологического дистресса. Следует расширять программы укрепления психического здоровья, включающие обучение методам управления стрессом, развитие психологической устойчивости, формирование адаптивных стратегий совладания, организацию программ взаимной поддержки студентов, а также обеспечение доступности квалифицированной психологической помощи.

Особое внимание целесообразно уделять студентам старших курсов, которые, согласно результатам настоящего исследования, более подвержены развитию депрессии и стресса. Для эффективной профилактики нарушений психического здоровья рекомендуется реализация общеуниверситетского подхода с участием студентов, профессорско-преподавательского состава, администрации университета, служб психологического консультирования и специалистов системы здравоохранения. Такой междисциплинарный подход будет способствовать укреплению психологического благополучия студентов, повышению их академической успешности и формированию устойчивости к стрессовым воздействиям.

**Благодарности**

Авторы выражают искреннюю благодарность всем студентам бакалавриата, принявшим участие в исследовании, а также администрациям факультетов Университета Малайзии Саравак, оказавшим содействие в привлечении участников.

## Литература

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858. https://doi.org:10.1016/S0140-6736(18)32279-7

## References

2. Roy S, Biswas AK, Sharma M. Stress, anxiety, and depression as psychological distress among college and undergraduate students: A scoping review of reviews guided by the socio-ecological model. *Healthcare (Basel).* 2025;13(16):1948. https://doi.org:10.3390/healthcare13161948

3. Barbayannis G, Bandari M, Zheng X, Baquerizo H, Pecor KW, Ming X. Academic stress and mental well-being in college students: Correlations, affected groups, and COVID-19. *Front Psychol.* 2022;13:886344. https://doi.org:10.3389/fpsyg.2022.886344
4. Chong LZ, Foo LK, Chua SL. Student burnout: A review on factors contributing to burnout across different student populations. *Behav Sci (Basel).* 2025;15(2):170. https://doi.org:10.3390/bs15020170
5. Dessauvagie AS, Dang HM, Nguyen TAT, Groen G. Mental health of university students in Southeastern Asia: A systematic review. *Asia Pac J Public Health.* 2022;34(2-3):172-81. https://doi.org:10.1177/10105395211055545
6. Arifin S. Depression, anxiety, and stress levels among Malaysian university students. *Malays J Med Health Sci.* 2023;19(Suppl 1):62-9.
7. Mohd Azlan S, Mohamad F, Dahlan R, Ismail IZ, Shahar HK, Kamaruddin KN, et al. Self-system and mental health status among Malaysian youth attending higher educational institutions: A nationwide cross-sectional study. *Malays Fam Physician.* 2024;19:12. https://doi.org:10.51866/oa.341
8. Asif S, Muddassar A, Shahzad TZ, Raouf M, Pervaiz T. Frequency of depression, anxiety and stress among university students. *Pak J Med Sci.* 2020;36(5):971-6. https://doi.org:10.12669/pjms.36.5.1873
9. Fauzi MF, Anuar TS, Teh LK, Lim WF, James RJ, Ahmad R, et al. Stress, anxiety and depression among a cohort of health sciences undergraduate students: The prevalence and risk factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(6):3269. https://doi.org:10.3390/ijerph18063269
10. Carver CS. You want to measure coping but your protocol's too long: Consider the Brief COPE. *Int J Behav Med.* 1997;4(1):92-100. https://doi.org:10.1207/s15327558ijbm0401_6
11. Crego A, Carrillo-Diaz M, Armfield JM, Romero M. Stress and academic performance in dental students: The role of coping strategies and examination-related self-efficacy. *J Dent Educ.* 2016;80(2):165-72.
12. Freire C, Ferradás MDM, Regueiro B, Rodríguez S, Valle A, Núñez JC. Coping strategies and self-efficacy in university students: A person-centered approach. *Front Psychol.* 2020;11:841. https://doi.org:10.3389/fpsyg.2020.00841
13. Thiyagarajan A, James TG, Marzo RR. Psychometric properties of the 21-item Depression, Anxiety, and Stress Scale (DASS-21) among Malaysians during COVID-19: A methodological study. *Humanit Soc Sci Commun.* 2022;9(1):220. https://doi.org:10.1057/s41599-022-01229-x
14. Waterhouse P, Samra R. University students' coping strategies to manage stress: A scoping review. *Educ Rev.* 2025;77(2):1-41. https://doi.org:10.1080/00131911.2024.2438888
15. Wong SS, Wong CC, Ng KW, Bostanudin MF, Tan SF. Depression, anxiety, and stress among university students in Selangor, Malaysia during COVID-19 pandemics and their associated factors. *PLoS One.* 2023;18(1):280680. https://doi.org:10.1371/journal.pone.0280680
16. Das P, Krishnan PK. Cross sectional study: Stress, depression, anxiety and coping styles among Malaysian university students. *J Health Transl Med.* 2022;25(1):242-50. https://doi.org:10.22452/jummec.vol25no1.25
17. Arifin S, Abdullah SS, Omar NE. The prevalence of mental health among Malaysian university students. *Int J Acad Res Bus Soc Sci.* 2023;13(12):1-15. https://doi.org:10.6007/IJARBSS/v13-i12/19796
18. Mohd Idrus IA, Robinson F. Factors associated with stress, anxiety, and depression among first-year undergraduate students at Universiti Malaysia Sabah. *Malays J Public Health Med.* 2024;24(3). https://doi.org:10.37268/mjphm/vol.24/no.3/art.2596
19. Mustafa SMS, Hamzah LM, Alias NF. Stress coping strategies among university students in Malaysia. *Int J Acad Res Progress Educ Dev.* 2023;12(3):3317-30. https://doi.org:10.6007/IJARPED/v12-i3/19176
20. Abdul Halim B, Fuzi SF, Jama SR. Depression, anxiety, stress and its association with coping strategies among Malaysian university students. *Inf Manag Bus Rev.* 2024;16(4):1-15. https://doi.org:10.22610/imbr.v16i4(S)I.4308
21. Deasy C, Coughlan B, Pironom J, Jourdan D, Mannix-McNamara P. Psychological distress and coping amongst higher education students: A mixed method enquiry. *PLoS One.* 2014;9(12):115193. https://doi.org:10.1371/journal.pone.0115193
22. Ruiz-Camacho C, Gozalo M, Sánchez-Casado I. The mediating role of active coping strategies in the relationship between academic stressors and stress responses among university students. *Healthcare (Basel).* 2025;13(14):1674. https://doi.org:10.3390/healthcare13141674
23. Auerbach RP, Alonso J, Axinn WG. Mental disorders among college students in the WHO World Mental Health Surveys. *Psychol Med.* 2016;46(14):2955-70. https://doi.org:10.1017/S0033291716001665
24. Karyotaki E, Cuijpers P, Albor Y. Sources of stress and their associations with mental disorders among college students: Results of the World Health Organization World Mental Health International College Student Initiative. *Front Psychol.* 2020;11:1759. https://doi.org:10.3389/fpsyg.2020.01759

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Нгадан Дебурра Пик,** доктор медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья, факультет медицины и здравоохранения, Университет Малайзии Саравак (ЮНИМАС)
Researcher ID: IYS-1112-2023
Scopus ID: 56111985600
ORCID ID: 0009-0001-4270-6090
E-mail: pndeburra@unimas.my

**Паулинус Приска Петрус,** студентка, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак (ЮНИМАС)
ORCID ID: 0009-0009-7523-8527
E-mail: 106063 @siswa.unimas.my

**бин Ван Абдул Рахим Ван Мохамад Хафизуддин,** студент, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак (ЮНИМАС)
ORCID ID: 0009-00003401-7490
E-mail: 103016@siswa.unimas.my

**Дурасами Шрания,** студентка, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак (ЮНИМАС)
ORCID ID: 0009-0006-5054-7559
E-mail: 106328@siswa.unimas.my

**Нур Амирия бинти Марк Масдзлан,** студентка, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак (ЮНИМАС)
ORCID ID: 0009-0001-0319-2648
E-mail: 102823@siswa.unimas.my

## AUTHORS' INFORMATION

**Deburra Peak Ngadan,** MD, MPH, DrPH, Community Medicine and Public Health, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak (UNIMAS)
Researcher ID: IYS-1112-2023
Scopus ID: 56111985600
ORCID ID: 0009-0001-4270-6090
E-mail: pndeburra@unimas.my

**Priska Petrus Paulinus,** Graduate Student, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak (UNIMAS)
ORCID ID: 0009-0009-7523-8527
E-mail: 106063@siswa.unimas.my

**Wan Mohamad Hafizuddin Bin Wan Abd Rahim,** Graduate Student, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak (UNIMAS)
ORCID ID: 0009-0006-5054-7559
E-mail: 103016@siswa.unimas.my

**Shranya Durasamy,** Graduate Student, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak (UNIMAS)
ORCID ID: 0009-0009-3925-3447
E-mail: 106328@siswa.unimas.my

**Nur Amirya Binti Marc Masdzlan,** Graduate Student, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak (UNIMAS)
ORCID ID: 0009-0001-0319-2648
E-mail: 102823@siswa.unimas.my

**Капитонова Марина,** доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фундаментальных медицинских наук, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак (ЮНИМАС); профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет
Researcher ID 8854275100
ORCID ID: 0000-0001-6055-3123
E-mail: kmarina@unimas.my

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**
Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

**Marina Kapitonova,** MD, PhD, Full Professor, Professor of Anatomy, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak (UNIMAS); Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Volgograd State Medical University

Researcher ID: 8854275100
ORCID ID: 0000-0001-6055-3123
E-mail: kmarina@unimas.my

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Капитонова Марина**
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фундаментальных медицинских наук, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак (ЮНИМАС); профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет

94300, Малайзия, Саравак, Кота Самарахан, Кампус Университета Малайзии Саравак
Тел.: +60 (176) 243699
E-mail: kmarina@unimas.my

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Marina Kapitonova,** MD, PhD
Full Professor, Professor of Anatomy, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak (UNIMAS); Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Volgograd State Medical University

94300, Malaysia, Sarawak, Kota Samarahan, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak, UNIMAS campus
Tel.: +60 (176) 243699
E-mail: kmarina@unimas.my

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: НДП, КМ
Сбор материала: ППП, ВАРВМХ, ДШ, НАММ
Статистическая обработка данных: НДМ, ППП, ВАРВМХ, ДШ, НАММ
Анализ полученных данных: НДП, КМ
Подготовка текста: ППП, ВАРВМХ, ДШ, НАММ
Редактирование: НДП, КМ
Общая ответственность: НДП, ППП, ВАРВМХ, ДШ, НАММ, КМ

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: DPN, MK
Data collection: PPP, WMHWR, SD, NAMM
Statistical analysis: DPN, PPP, WMHWR, SD, NAMM
Analysis and interpretation: DPN, MK
Writing the article: PPP, WMHWR, SD, NAMM
Critical revision of the article: DPN, MK
Overall responsibility: DPN, PPP, WMHWR, SD, NAMM, MK

*Поступила* *04.06.26*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *04.06.26*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-664-674

# ОЦЕНКА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЛЕЧЕНИЯ ПОРОГОВЫХ СТАДИЙ И ЗАДНЕЙ АГРЕССИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

С.В. ЛЕСОВОЙ[1,2], О.С. КРИВОВЯЗ[1,2], Ю.Д. КУЗНЕЦОВА[1,2], Е.А. БОГОМОЛОВА[3], К.Е. ЧЕРЕНКОВА[3], Ж.М. САЛМАСИ[3], Л.М. БАЛАШОВА[2]

[1] Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

[2] Международный научно-практический центр пролиферации тканей, Москва, Российская Федерация

[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

**Цель исследования**: изучить постнатальные патогенетические факторы, влияющие на течение и исход активной фазы ретинопатии недоношенных (РН), и их зависимость от подходов к лечению.

**Материал и методы**: проведён ретроспективный анализ медицинской документации 88 пациентов (176 глаз) с пороговыми стадиями РН и задней агрессивной РН (ЗАРН). Все пациенты имели сходные критерии включения, а именно срок гестации на момент рождения меньше 32 недель, вес при рождении менее 1500 г, течение болезни характеризовалось развитием пороговых стадий РН. В зависимости от применённой лечебной тактики сформированы 4 группы:

- I группа – 23 ребёнка (26%), получавшие интравитреальные инъекции ранибизумаба;
- II группа – 23 ребёнка (26%), в лечении которых применялись интравитреальные инъекции афлиберцепта;
- III группа – 22 ребёнка (25%), перенёсшие лазеркоагуляцию сетчатки;
- IV группа – 19 детей (22%), которым потребовалось комбинированное лечение (анти-VEGF + лазер/хирургия).

**Результаты**: наиболее неблагоприятное течение наблюдалось в группе комбинированного лечения, где чаще встречались анемия, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и неонатальные судороги, увеличивалась длительность высокочастотной вентиляции лёгких, чаще применялись переливания тромбоцитарной массы и инъекции эритропоэтина (p=0,01), что имело высокую статистическую значимость. В группе лазерного лечения отмечалось преимущественное распределение пациентов с пороговой II стадией (38%), тогда как в группе афлиберцепта этот показатель составил лишь 4%. У детей, получавших анти-VEGF-терапию, средняя длительность ИВЛ составила 55 суток, что сопоставимо с пациентами комбинированной группы.

**Заключение**: выявленные постнатальные патогенетические факторы (анемия, ВЖК, неонатальные судороги, длительная кислородная поддержка, потребность в переливаниях и введении эритропоэтина) играют ключевую роль в прогрессировании РН и определяют исход лечения. Их своевременное выявление и коррекция позволяют прогнозировать тяжесть заболевания и выбирать оптимальную тактику терапии уже на ранних этапах.

**Ключевые слова**: *ретинопатия недоношенных, активная фаза, пороговые стадии, факторы риска прогрессирования, прогностические факторы течения, задняя агрессивная ретинопатия недоношенных.*

**Для цитирования:** Лесовой СВ, Кривовяз ОС, Кузнецова ЮД, Богомолова ЕА, Черенкова КЕ, Салмаси ЖМ, Балашова ЛМ. Оценка патогенетических факторов, влияющих на течение и исход лечения пороговых стадий и задней агрессивной ретинопатии недоношенных. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):664-74. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-664-674

# EVALUATION OF POSTNATAL PATHOGENETIC FACTORS INFLUENCING THE COURSE AND TREATMENT OUTCOMES OF THRESHOLD-STAGE AND AGGRESSIVE POSTERIOR RETINOPATHY OF PREMATURITY

S.V. LESOVOY[1,2], O.S. KRIVOVYAZ[1,2], YU.D. KUZNETSOVA[1,2], E.A. BOGOMOLOVA[3], K.E. CHERENKOVA[3], ZH.M. SALMASI[3], L.M. BALASHOVA[2]

[1] Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[2] International Scientific and Practical Center for Tissue Proliferation, Moscow, Russian Federation
[3] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Objective**: To evaluate postnatal pathogenetic factors influencing the clinical course and treatment outcomes of the active phase of retinopathy of prematurity (ROP), and to assess their relationship with specific management strategies.

**Methods**: A retrospective analysis was conducted on the medical records of 88 patients (176 eyes) diagnosed with threshold-stage ROP or aggressive posterior ROP (AP-ROP). All patients met the same inclusion criteria: gestational age (GA) at birth of less than 32 weeks, birth weight under 1,500 g, and disease progression leading to threshold-stage ROP. Depending on the management strategy utilized, patients were divided into four groups:

- Group 1: 23 children (26%) who received intravitreal injections of ranibizumab.
- Group 2: 23 children (26%) who received intravitreal injections of aflibercept.

- Group 3: 22 children (25%) who underwent retinal laser photocoagulation.
- Group 4: 19 children (22%) who required combination therapy (anti-VEGF + laser photocoagulation and/or surgery).

**Results**: The most unfavorable clinical course was observed in the combination therapy group, which showed a statistically significant (p=0.01) prevalence of anemia, intraventricular hemorrhage (IVH), and neonatal seizures. This group also had a longer duration of high-frequency oscillatory ventilation, along with more frequent platelet transfusions and erythropoietin (EPO) injections. In the laser photocoagulation group, most patients had threshold stage II disease (38%), whereas only 4% of the aflibercept group had this stage. In children receiving anti-VEGF monotherapy, the average duration of mechanical ventilation was 55 days, which was comparable to that of the combination therapy group.

**Conclusion**: Postnatal pathogenetic factors including anemia, IVH, neonatal seizures, prolonged respiratory support, and the subsequent need for blood product transfusions and EPO therapy may actively drive ROP progression and adversely affect treatment outcomes. Early identification and clinical optimization of these systemic factors may improve the prediction of disease severity and help guide targeted treatment choices.

**Keywords**: *Retinopathy of prematurity, active phase, threshold-stage ROP, risk factors for progression, prognostic factors, aggressive posterior retinopathy of prematurity.*

**For citation:** Lesovoy SV, Krivovyaz OS, Kuznetsova YuD, Bogomolova EA, Cherenkova KE, Salmasi ZhM, Balashova LM. Otsenka patogeneticheskikh faktorov, vliyayushchikh na techenie i iskhod lecheniya porogovykh stadiy i zadney agressivnoy retinopatii nedonoshennykh [Evaluation of postnatal pathogenetic factors influencing the course and treatment outcomes of threshold-stage and aggressive posterior retinopathy of prematurity]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):664-74 https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-664-674

## Введение

Ретинопатия недоношенных (РН) составляет весомую долю среди причин инвалидности по зрению у детей. Увеличение количества пациентов данной категории связано с успехами в выхаживании глубоко недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. РН – заболевание многофакторное, возникающее в результате нарушения развития сетчатки и ретинальной сосудистой сети, признанную роль в формировании которых играет кислородзависимость и изменения различных факторов гомеостаза.

Золотым стандартом лечения активной РН остаётся лазерная коагуляция сетчатки. Однако, в последнее десятилетие отмечается увеличение частоты тяжёлых прогрессирующих форм РН, активный процесс при которых локализуется не на периферии сетчатки, а в центральных зонах глазного дна – задняя агрессивная РН (ЗАРН) и РН I зоны, зачастую резистентных в отношении метода лазеркоагуляции аваскулярных зон сетчатки [1, 2].

В связи с этим, активное внедрение патогенетически обоснованного лечения – интравитреального введения препаратов – ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (анти-VEGF (Vascular endothelial growth factor)) на протяжении данного периода времени является приоритетным методом достижения регрессии и контроля РН, что отражают современные многоцентровые исследования [3]. Наиболее активно используемыми в общемировой практике на настоящий момент являются препараты с действующими веществами: бевацизумаб, ранибизумаб и афлиберцепт [1-5]. Наименьший процент ранних реактиваций и преимущественную эффективность из которых показал афлиберцепт [6, 7]. Все перечисленные выше методики и их комбинации можно сочетать с хирургическим вмешательством на поздних стадиях.

Всё вышесказанное, позволяет предположить, что тактика выхаживания пациентов с РН должна носить профилактический характер, включая строгий контроль кислородной терапии, своевременной коррекции общесоматических и контроля гематологических нарушений у недоношенных детей. РН требует междисциплинарного подхода, который включает систематический скрининг, соответствующее лечение и долгосрочное наблюдение в соответствии с факторами риска [8].

## Цель исследования

Изучить постнатальные патогенетические факторы, влияющие на течение и исход активной фазы РН, и их зависимость от подходов к лечению.

## Introduction

Retinopathy of prematurity (ROP) accounts for a significant proportion of childhood visual impairment. The growing population of patients with this condition is driven by advancements in neonatal care and the improved survival rates of very preterm infants with low and extremely low birth weights. ROP is a multifactorial disorder resulting from the impaired development of the retina and its vasculature, with oxygen exposure and homeostatic disruptions playing well-established pathogenetic roles.

While laser photocoagulation remains the gold standard treatment for active ROP, the past decade has seen a rising incidence of severe, progressive forms of the disease. In these cases, the active disease process is localized to the posterior fundus rather than the retinal periphery, manifesting as aggressive posterior ROP (AP-ROP) and Zone I ROP, which are often resistant to conventional laser photocoagulation of avascular retinal zones [1, 2].

Consequently, targeted pathogenetic therapies – specifically intravitreal administration of vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF agents) – have emerged as a crucial approach to achieving disease regression and control, as validated by modern multicenter clinical trials [3]. The most widely used anti-VEGF agents in global clinical practice include bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept [1-5]. Among these, aflibercept has shown the lowest rates of early reactivation and the highest therapeutic efficacy [6, 7]. When needed, these pharmacotherapies and laser techniques can be used alone, in combination, or alongside vitreoretinal surgery in advanced disease.

These insights indicate that care strategies for infants at risk of ROP must prioritize prevention. Prevention includes stringent monitoring of oxygen therapy, timely management of concurrent systemic disorders, and close tracking of hematological parameters in preterm neonates. Ultimately, managing ROP requires a multidisciplinary approach that includes structured screening protocols, timely interventions, and long-term, risk-factor-based monitoring [8].

## Purpose of the study

To evaluate the postnatal pathogenetic factors influencing the clinical course and outcomes of the active phase of ROP, and to assess their relationship with specific therapeutic management strategies.

## Материал и методы

В исследование всего было включено 88 детей (176 глаз). Критериями включения пациентов в исследование, послужили: младенцы, рождённые на сроке меньше 32 недели с весом менее 1500 г, с пороговыми стадиями РН – II стадия, зона 1-2 «плюс-болезнь»; III стадия, зона 1-2 «плюс-болезнь» и ЗАРН, потребовавших тех или иных методов лечения для достижения контроля – индуцированного регресса РН. В качестве методик лечения применялись: интравитреальное введение препаратов анти-VEGF, лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки (ЛКС), микроинвазивные эндовитреальные вмешательства – витрэктомия, витреошвартэктомия и/или комбинации перечисленных методов лечения РН.

Все дети получили лечение в офтальмологическом отделении Российской детской клинической больницы – филиала Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова в период с августа 2015 г. по февраль 2025 г. Постконцептуальный возраст (ПКВ) на момент начала лечения составлял от 25 до 34 недель (в среднем – 29,5 недель). По полу среди пациентов преобладали девочки – 48 детей, мальчиков было 40. До офтальмологического лечения все дети выхаживались, получали лечение ассоциированных с недоношенностью состояний и заболеваний других профилей в перинатальных центрах и отделениях патологии новорождённых и недоношенных по месту проживания.

Нами был проведён ретроспективный анализ медицинской документации пациентов, включённых в исследование. С целью оценки тяжести состояния пациентов на момент рождения учитывались следующие параметры: срок гестации; вес при рождении; кислородзависимость и количество суток, проведённых на респираторной поддержке – искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), высокочастотной вентиляции лёгких (ВЧВЛ), CPAP-терапии; наличие сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности (ДН); потребность в коррекции гематологических нарушений – переливании компонентов крови и инъекции эритропоэтина (ЭП).

Кроме того, оценивался спектр сопутствующих патологий, а именно такие диагнозы в картах недоношенных детей, как: перинатальное ишемическое или ишемическо-геморрагическое поражение центральной нервной системы (ППЦНС); внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК); неонатальные судороги; внутриутробная и другие инфекции; некротизирующий энтероколит; анемия недоношенных; бронхолёгочная дисплазия (БЛД) и сопутствующие ей пневмония, эмфизема и/или ателектаз лёгких; конъюгационная и другие виды желтухи; гемангиомы кожи и другие пороки развития; транзиторные гормональные нарушения.

Каждому ребёнку перед лечением проводился рутинный офтальмологический осмотр в объёме биомикроскопии переднего отрезка глаза, осмотра глазного дна с широким зрачком бинокулярным офтальмоскопом, эхография, обследования под наркозом с использованием ретинальной педиатрической камеры (RetCam III).

**Статистическая обработка данных** проводилась с применением пакета программ Statistica 10.0 и Analysis ToolPak для Microsoft Excel. Для количественной характеристики групп пациентов вычислялись медиана и межквартильный размах – Me [Q1; Q3], а для качественных – доли (%). Для оценки различий между несколькими группами использовался критерий Краскела-Уоллиса, а для качественных показателей – критерий хи-квадрат для произвольных таблиц. Значение p<0,0125, с учётом поправки Бонферрони, считалось статистически значимым.

## Methods

This study included 88 children (176 eyes). The inclusion criteria were: preterm infants born at less than 32 weeks of gestation with a birth weight under 1,500 g, diagnosed with threshold stages of ROP – specifically Stage II (Zone I or II) with "plus" disease, Stage III (Zone I or II) with "plus" disease, or aggressive posterior ROP (AP-ROP) – requiring therapeutic intervention to induce disease regression. Interventions included intravitreal anti-VEGF injections, retinal laser photocoagulation of avascular zones, microinvasive endovitreal procedures (pars plana vitrectomy or vitreous aspiration), or a combination of these modalities.

All patients received treatment in the Ophthalmology Department of the Russian Children's Clinical Hospital, a branch of the Pirogov Russian National Research Medical University, between August 2015 and February 2025. At the initiation of ophthalmic treatment, the infants' postmenstrual age (PMA) ranged from 25 to 34 weeks (mean: 29.5 weeks). The cohort consisted of 48 girls and 40 boys. Prior to receiving ophthalmic interventions, all infants were managed for complications of prematurity and concurrent systemic illnesses at regional perinatal centers or neonatal intensive care units (NICUs).

We conducted a retrospective review of medical records for all included patients. To evaluate clinical severity at birth, the following parameters were extracted: GA, birth weight, total oxygen exposure, duration (in days) of respiratory support – including conventional mechanical ventilation, high-frequency oscillatory ventilation (HFOV), and continuous positive airway pressure (CPAP) therapy – the presence of cardiovascular or respiratory failure (RF), and the requirement for hematological correction (blood component transfusions or erythropoietin (EPO) injections).

Additionally, the presence of neonatal comorbidities recorded in the patients' medical histories was evaluated, including: perinatal hypoxic-ischemic or hemorrhagic central nervous system lesions (PCNSL), intraventricular hemorrhage (IVH), neonatal seizures, intrauterine and systemic infections, necrotizing enterocolitis, anemia of prematurity, bronchopulmonary dysplasia (BPD) with or without concurrent pneumonia, emphysema, or atelectasis, neonatal hyperbilirubinemia, cutaneous hemangiomas, other congenital malformations, and transient endocrine disorders.

Prior to treatment, each infant underwent a comprehensive ophthalmological examination. This baseline evaluation included anterior segment biomicroscopy, binocular indirect ophthalmoscopy under pupillary dilation, B-scan ultrasonography, and fundus imaging under anesthesia using a RetCam III pediatric retinal camera.

**Statistical analysis** was performed using Statistica 10.0 and the Analysis ToolPak for Microsoft Excel. Quantitative variables are expressed as median and interquartile range (Me [Q1; Q3]), while categorical variables are presented as absolute numbers and proportions (%). Intergroup differences for quantitative variables were analyzed using the Kruskal-Wallis test, and categorical distributions were evaluated using the chi-square ($\chi 2$) test for contingency tables. To account for multiple comparisons, a Bonferroni correction was applied, and a p-value of <0.0125 was considered statistically significant.

## Results

To evaluate risk factors for further ROP progression and assess clinical outcomes, patients were categorized into four groups based on their management strategy:

## Результаты

С целью оценки факторов риска дальнейшего прогрессирования РН и результатов лечения, пациенты были дифференцированы по группам в зависимости от типа лечения.

В первую группу (n=23) вошли недоношенные, получившие монотерапию препаратом ранибизумаб (луцентис) в количестве от 1 до 3 процедур, при этом в полость стекловидного тела при каждой процедуре вводилось 0,2 мг препарата, что составило 0,02 мл раствора.

Вторую группу (n=23) составили пациенты, которым проводилась монотерапия препаратом афлиберцепт (эйлеа), согласно протоколу «Off-Lable Use», в количестве от 1 до 2 процедур, в вводимой дозировке 0,5 мг, что составило 0,0125 мл раствора.

Третья группа (n=22) включала пациентов, получивших ЛКС с помощью диодного лазера 810 нм по стандартной методике с параметрами мощности от 80 до 350 Вт.

К четвёртой группе (n=19) были отнесены недоношенные дети с пороговыми стадиями РН, лечение которых потребовало комбинации перечисленных выше методик, включая витреоретинальную хирургию по показаниям.

Статистически значимых различий по срокам гестации и полу в исследуемых группах не наблюдалось. ГВ на момент рождения во всех группах был распределён в пределах от 23 до 31 недель, медиана (Me) составила 26 недель. ПКВ на момент лечения был незначительно выше у пациентов из группы лазерного лечения от 27,5 до 34 недель (Me=30,5 недель), в отличии от остальных групп, где ПКВ на момент лечения колебался от 25 до 32 недель, Me была равна 28,5 недель. При этом раннее лечение пациентов в ПКВ 25 недель у 2 пациентов из данной группы было начато в связи с молниеносным развитием ЗАРН с экссудативно-геморрагическим компонентом. Отмечено, что в группе недоношенных, которым проводилась только ЛКС для полного регресса вазопролиферативной активности было достаточно однократного вмешательства, тогда как в остальных группах потребовались повторные вмешательства в пределах от 1 до 1,5 месяцев после первичного. Данные зависимости представлены в виде комбинированной диаграммы на рис. 1.

Group 1 (n=23): Preterm infants who received monotherapy with intravitreal ranibizumab (Lucentis). Patients underwent 1 to 3 procedures, with a dose of 0.2 mg (0.02 mL) injected into the vitreous cavity per procedure.

Group 2 (n=23): Patients who received monotherapy with intravitreal aflibercept (Eylea) via an off-label protocol. Treatment consisted of 1 to 2 procedures at an administered dose of 0.5 mg (0.0125 mL).

Group 3 (n=22): Patients who underwent retinal laser photocoagulation using an 810-nm diode laser via a standard technique, with power parameters ranging from 80 to 350 mW.

Group 4 (n=19): Preterm infants with threshold-stage ROP whose disease management required a combination of the aforementioned modalities, including vitreoretinal surgery when clinically indicated.

There were no statistically significant differences in GA and gender in the study groups. Across the entire cohort, GA at birth ranged from 23 to 31 weeks, with an overall median (Me) of 26 weeks. PMA at the time of initial treatment was slightly higher in the laser photocoagulation group (Group 3), ranging from 27.5 to 34 weeks (Me=30.5 weeks), than in the anti-VEGF monotherapy groups, where it ranged from 25 to 32 weeks (Me=28.5 weeks). Notably, early intervention was initiated at 25 weeks in two patients from the anti-VEGF cohorts due to the fulminant development of aggressive posterior retinopathy of prematurity (AP-ROP) characterized by a severe exudative-hemorrhagic component. In the cohort managed solely with laser photocoagulation (Group 3), a single intervention was sufficient to achieve complete regression of vasoproliferative activity. In contrast, patients in the anti-VEGF monotherapy and combination therapy groups frequently required repeat interventions within 1 to 1.5 months following the primary procedure. Fig. 1 summarizes these relationships in a combined diagram.

As shown in Fig. 1, PMA at the time of intervention did not differ significantly among treatment groups (p>0.05).

Fig. 2 illustrates the distribution of patients according to ROP stage, revealing that while no significant heterogeneity was

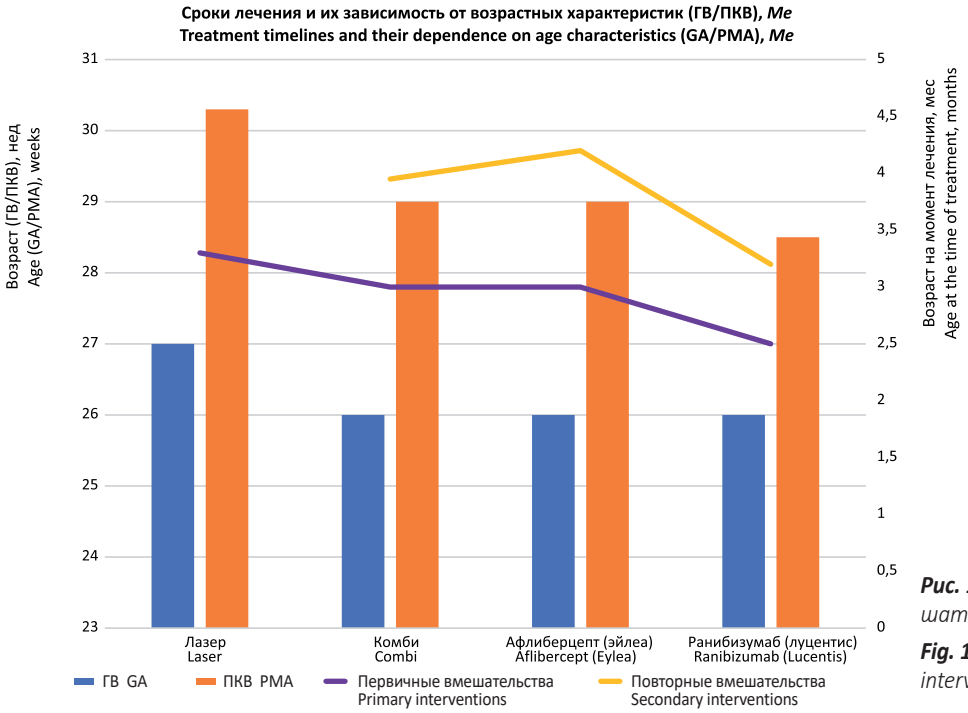



***Рис. 1*** *Зависимость ГВ/ПКВ и сроков вмешательств от групп лечения РН*

***Fig. 1*** *GA, PMA, and timing of initial interventions across ROP treatment groups*

Как видно из рис. 1, статистически значимых различий между группами по ПКВ и не выявлено (p>0,05).

Распределение пациентов в зависимости от стадии РН в каждой из групп отражено на рис. 2. Значительной разнородности по процентному соотношению пациентов с ЗАРН в группах не отмечено. Однако, наблюдалось преобладание недоношенных детей с пороговой II стадией 1-2 зоны «плюс-болезнь» в группе пациентов, получивших только лазерное лечение (38%), в отличии от группы пациентов, лечение которым проводилось путём интравитреального введения препарата афлиберцепт (эйлеа), где процент детей с вышеуказанными стадиями РН оказался на порядок ниже (4%).

Наиболее маловесные на момент рождения пациенты встречались в I группе (от 380 г до 1490 г, Me=680 г), что, вероятно, связано с наиболее активным внедрением и использованием ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (иСЭФР) на современном этапе, в совокупности с развитыми навыками выхаживания младенцев с критически низкой массой тела при рождении.

Частота встречаемости сочетанных с недоношенностью общих патологий в группах представлена на рис. 3 в виде линейной диаграммы с таблицей. Так, наиболее частыми во всех группах были ППЦНС, БЛД, ДН и анемия, при этом относительно других групп в меньшей степени данные патологии встречались у пациентов из группы лазерного лечения.

Статистически незначимые различия (p=0,04) отмечались у пациентов из группы комбинированного лечения по частоте встречаемости анемии, ВЖК и неонатальных судорог в сторону увеличения, в сравнении с остальными группами. В группах с применением в качестве лечения монотерапии иСЭФР (луцентис или эйлеа), хотя статистически незначимо, но чаще чем в других, у недоношенных детей наблюдались врождённые пороки сердца и сосудистые мальформации (гемангиомы кожи различной локализации), а также гормональные нарушения (p>0,05).

С учётом тяжести общего состояния, наличию БЛД, ДН и других дыхательных нарушений всем пациентам проводилась респи-

observed regarding AP-ROP, a higher proportion of threshold Stage II (Zone I or II, "plus" disease) occurred in the isolated laser photocoagulation group (38%) compared to the intravitreal aflibercept (Eylea) group (4%). Using standardized terms for AP-ROP and PMA, the findings show distinct stage distributions between treatment cohorts.

The patients with the lowest birth weights were concentrated in Group 1 (range: 380-1,490 g; Me=680 g). This distribution likely reflects the increasing adoption and clinical utility of vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) inhibitors in contemporary neonatal care, along with advanced protocols for managing infants with extremely low birth weight.

Fig. 3 illustrates the incidence of common neonatal comorbidities across the treatment cohorts. Hypoxic-ischemic central nervous system lesions, BPD, RF, and anemia of prematurity were the most prevalent conditions across all groups. Notably, these systemic pathologies were less common in the isolated laser photocoagulation group (Group 3) than in the anti-VEGF and combination therapy cohorts.

The combination treatment group (Group 4) had a higher incidence of anemia, intraventricular hemorrhage (IVH), and neonatal seizures than the other cohorts; however, these differences did not reach statistical significance under the multi-group correction methodology (p=0.04). In the cohorts receiving anti-VEGF monotherapy (ranibizumab or aflibercept), there was a higher, though statistically non-significant (p>0.05), prevalence of congenital heart defects, cutaneous vascular malformations (hemangiomas of various locations), and transient endocrine disorders.

Given the clinical severity of their systemic condition and the presence of BPD, RF, and other respiratory disorders, all patients required respiratory support. Management included conventional mechanical ventilation, HFOV, and CPAP, administered as sequential or monotherapy. Fig. 4 displays the distribution of respiratory support duration across the cohorts as a boxplot.

In the combination treatment group (Group 4), the clinical course was characterized by disease reactivation following pri-

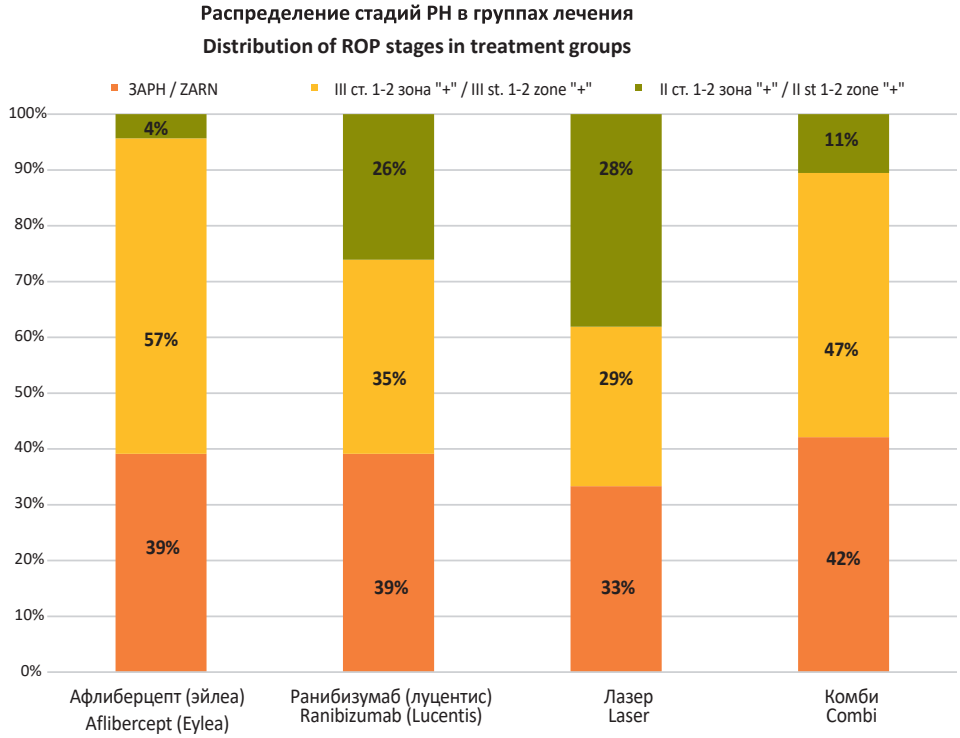
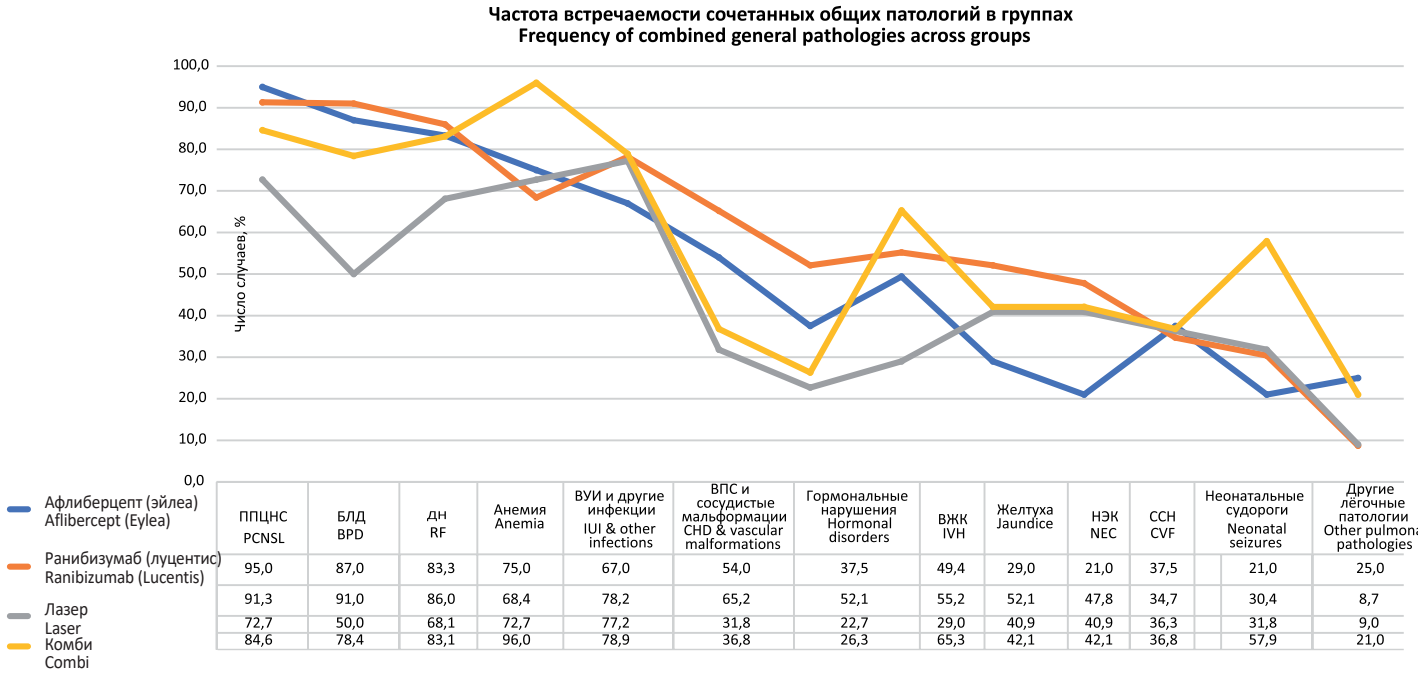



***Рис. 2*** *Распределение пациентов в зависимости от стадии РН в каждой из групп лечения*

***Fig. 2*** *Distribution of patients by ROP stage within each treatment cohort*




| | ППЦНС PCNSL | БЛД BPD | ДН RF | Анемия Anemia | ВУИ и другие инфекции IUI & other infections | ВПС и сосудистые мальформации CHD & vascular malformations | Гормональные нарушения Hormonal disorders | ВЖК IVH | Желтуха Jaundice | НЭК NEC | ССН CVF | Неонатальные судороги Neonatal seizures | Другие лёгочные патологии Other pulmonary pathologies |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Афлиберцепт (эйлеа) Aflibercept (Eylea) | 95,0 | 87,0 | 83,3 | 75,0 | 67,0 | 54,0 | 37,5 | 49,4 | 29,0 | 21,0 | 37,5 | 21,0 | 25,0 |
| Ранибизумаб (луцентис) Ranibizumab (Lucentis) | 91,3 | 91,0 | 86,0 | 68,4 | 78,2 | 65,2 | 52,1 | 55,2 | 52,1 | 47,8 | 34,7 | 30,4 | 8,7 |
| Лазер Laser | 72,7 | 50,0 | 68,1 | 72,7 | 77,2 | 31,8 | 22,7 | 29,0 | 40,9 | 40,9 | 36,3 | 31,8 | 9,0 |
| Комби Combi | 84,6 | 78,4 | 83,1 | 96,0 | 78,9 | 36,8 | 26,3 | 65,3 | 42,1 | 42,1 | 36,8 | 57,9 | 21,0 |

***Рис. 3*** *Частота встречаемости сочетанных с недоношенностью общих патологий. ППЦНС – перинатальное поражение ЦНС; БЛД – бронхолёгочная дисплазия; ДН – дыхательная недостаточность; ВУИ – внутриутробная инфекция; ВПС – врождённые пороки сердца; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; НЭК – некротизирующий энтероколит; ССН – сердечно-сосудистая недостаточность*

***Fig. 3*** *Incidence of major neonatal comorbidities associated with prematurity across the four treatment groups. PCNSL – perinatal central nervous system lesions; BPD – bronchopulmonary dysplasia; RF – respiratory failure; IUI – intrauterine infection; CHD – congenital heart disease; IVH – intraventricular hemorrhage; NEC – necrotizing enterocolitis; CVF – cardiovascular failure*

раторная поддержка в объёме – ИВЛ, ВЧВЛ, CPAP – как в рамках комбинированных последовательных, так и моновоздействий. Распределение данных по группам в зависимости от типа кислородной поддержки показана на рис. 4 в виде диаграмм boxplot.

Наряду с этим, у пациентов из группы комбинированного лечения, у которых течение заболевания характеризовалось реактивацией процесса после первичных вмешательств (лазеркоагуляции сетчатки и/или интравитрельного введения иСЭФР), продолжающейся вазопролиферацией и развитием осложнений в виде отслойки сетчатки, швартообразования и гемофтальма, не выявлено статистически значимых различий процессе выхаживания ВЧВЛ (p=0,05).

В группах недоношенных пациентов, лечение РН которым осуществлялось путём интравитреальных инъекций иСЭФР, в частности препарата афлиберцепт (эйлеа), отмечен значительный разброс диапазона и максимальные показатели длительности пребывания на ИВЛ, однако средние значения данных сроков со-

mary interventions (retinal laser photocoagulation and/or intravitreal anti-VEGF therapy), persistent vasoproliferation, and the development of advanced complications such as tractional retinal

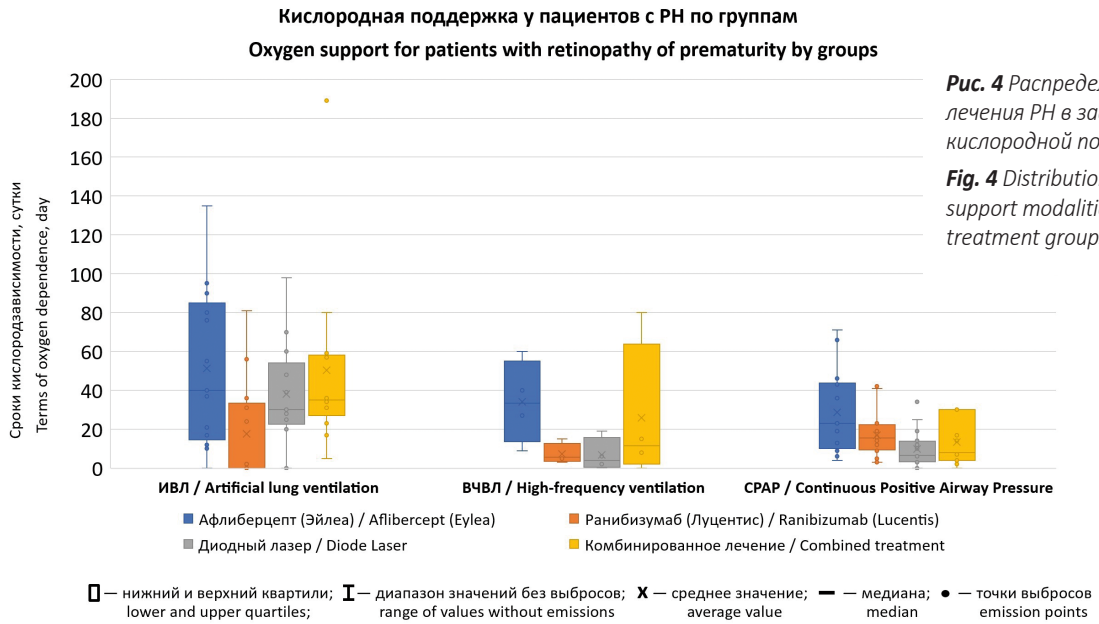



***Рис. 4*** *Распределение данных по группам лечения РН в зависимости от типа кислородной поддержки*

***Fig. 4*** *Distribution and duration of respiratory support modalities across the four ROP treatment groups*

ставили 55 суток, не отличающиеся от таковых у пациентов, которым потребовался комбинированный подход к лечению РН.

Как известно, гематологические нарушения, к которым относится не только анемия недоношенных, но и тромбоцитопения, геморрагический синдром является относительно распространённой проблемой у недоношенных детей, весомая доля данных нарушений требует коррекции [9]. В проведённом нами ретроспективном анализе тяжесть гематологических нарушений определялась по потребности в переливании компонентов крови – ЭМ и ТМ, плазмы крови и инъекций ЭП в период выхаживания недоношенных пациентов, что отражено на рис. 5 в виде линейчатой диаграммы с группировкой.

Так, в каждой из групп более чем в 47% случаев недоношенным детям потребовалось переливание ЭМ от 47,3 до 72,7% пациентов; в меньшем числе случаев плазмы крови – от 4,3 до 31,6%. Отмечено, что в группе пациентов с продолжающейся вазопролиферацией и реактивацией РН, потребовавших комбинации различных методик лечения РН, включая витреоретинальную хирургию, более чем в 2 раза чаще в процессе выхаживания выполнялось переливание ТМ – до 10,4%, в отличии от 4,3% пациентов в других группах. Стоит отметить, что в этой же группе пациентов для профилактики и лечения ранней анемии недоношенных статистически значимо чаще (p=0,01) осуществлялись инъекции ЭП – до 15,7% против 4,3% в группе пациентов, которым выполнялось интравитреальное введение афлиберцепта (эйлеа), а в остальных группах ЭП не применялся ни у одного из пациентов.

## Обсуждение

Некоторые исследователи отмечают, что риск дальнейшего прогрессирования РН и, соответственно, риск развития отслойки сетчатки при краткосрочном наблюдении ниже у пациентов, которым вводили интравитреально бевацизумаб, чем в глазах, где была проведена ЛКС [10]. Однако, в последующих публикациях при анализе более обширных когорт пациентов и при более длительных сроках наблюдениях ряд авторов иллюстрирует обратное – с учётом риска, как ранней, так и поздней реактивации РН после интравитреальных инъекций анти-VEGF от 6 до 64%, проспективdetachment, fibrous bands, and vitreous hemorrhage. Despite this severe ocular progression, the groups showed no statistically significant differences in total duration of HFOV (p=0.05).

In cohorts receiving intravitreal anti-VEGF monotherapy, particularly aflibercept (Eylea), conventional mechanical ventilation duration varied widely, with a high maximum. However, the mean duration of conventional mechanical ventilation in these anti-VEGF groups was 55 days, which did not differ significantly from that observed in patients requiring a combination treatment strategy.

It is well established that hematological disorders encompassing not only anemia of prematurity but also thrombocytopenia and hemorrhagic syndrome represent a common challenge in preterm infants, with a significant proportion requiring clinical correction [9]. In our retrospective analysis, we defined hematological disorder severity by the need for blood component transfusions – including packed red blood cells, platelets, and fresh frozen plasma – as well as EPO injections during neonatal care. Fig. 5 summarizes these data by treatment cohort in the grouped bar chart.

Across all cohorts, more than 47% of preterm infants required packed red blood cells transfusions (range: 47.3% to 72.7%), whereas a smaller proportion required plasma transfusions (range: 4.3% to 31.6%). Notably, patients exhibiting persistent vasoproliferation and ROP reactivation who ultimately required combination therapy – including vitreoretinal surgery (Group 4) – received platelet transfusions more than twice as frequently (10.4%) compared to the other groups (4.3%). Furthermore, within this same high-risk group (Group 4), EPO injections to prevent and treat early anemia of prematurity were administered at a statistically significantly higher frequency (15.7%; p=0.01) than in the intravitreal aflibercept monotherapy group (4.3%). In the remaining treatment cohorts, no patients received EPO therapy.

## Discussion

Some researchers note that the risk of further ROP progression and, consequently, the risk of developing retinal detachment during short-term follow-up is lower in patients who receive in-

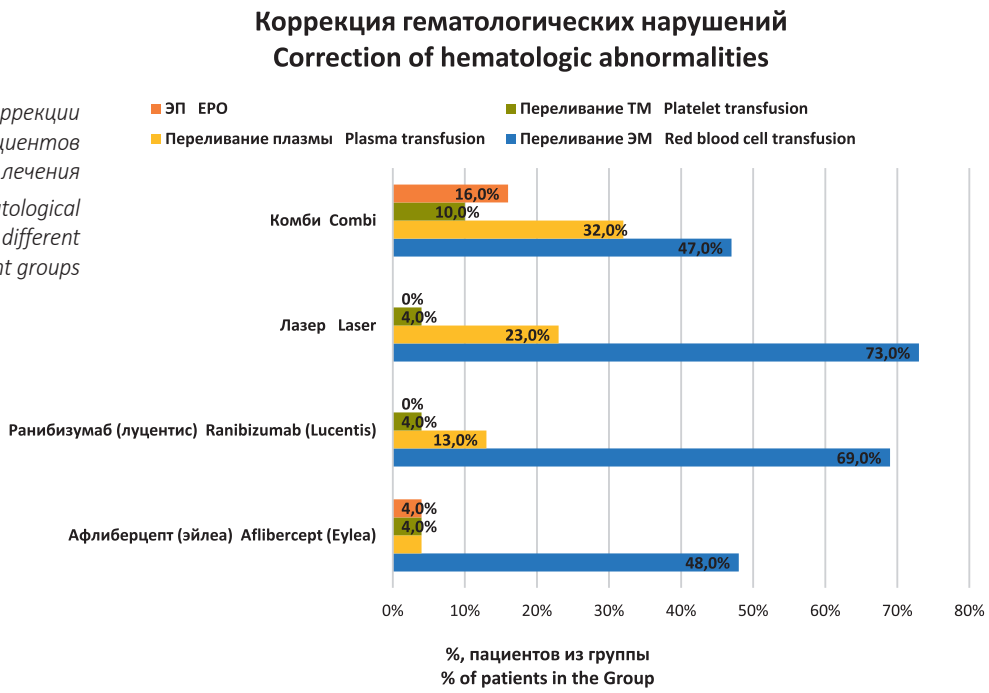



***Рис. 5*** *Частота коррекции гематологических нарушений у пациентов с РН в различных группах лечения*

***Fig. 5*** *Frequency of correction of hematological disorders in patients with ROP across different treatment groups*

ная оценка показывает лучший контроль за течением РН после проведения ЛКС [4-7].

Замечено, что при многофакторном анализе постнатальных факторов, таких как оксигенотерапия и масса тела, продолжительность инвазивной вентиляции лёгких, неинвазивная вентиляция лёгких, введение сурфактанта и поздний сепсис были связаны с развитием и прогрессированием РН [11, 12], ряд из которых был подтверждён в нашем исследовании и значительно расширен, особенно с учётом спектра соматических патологий, включённых в анализ. Выделенные нами факторы риска при коррекции дыхательных нарушений, как и по данным нескольких исследовательских групп [13-16], в виде учёта продолжительности инвазивной вентиляции лёгких, перевод на ВЧВЛ были напрямую связаны с увеличением риска неблагоприятного течения РН и требовали дополнительных лечебных манипуляций с комбинацией методик. Более короткая же продолжительность инвазивной кислородной терапии во время ухода за новорождёнными (менее 55 суток), скорый перевод на CPAP и инъекции препаратов анти-VEGF в качестве основного метода лечения РН с меньшей вероятностью приводят к дальнейшему прогрессированию РН, лечение имеет благоприятный исход.

Среди патогенетических факторов риска прогрессирования и реактивации РН, связанных с гематологическими нарушениями, превалирующими выступили: 1) состояние тромбоцитопении, потребовавшей переливания ТМ, и 2) инъекции ЭП при резистентных формах анемии недоношенных, полноценно не корректируемых с помощью переливаний ЭМ. Данные патогенетические механизмы, как показали проанализированные источники литературы, вероятно, связаны с тем, что тромбоциты локально стимулируют или подавляют ангиогенез. При их низком содержании в периферической крови тормозится нормальный васкулогенез периферических зон сетчатки, тогда как при переливании донорской тромбоцитарной массы и частичном гемолизе из гранул тромбоцитов происходит выброс биологически активных веществ – регуляторов ангиогенеза, в том числе VEGF и HIF (Hypoxia-inducible factors – гипоксией индуцируемые факторы), из-за чего происходит патологически ненормированный вазопролиферативный процесс. Ряд авторов показал, что низкий уровень тромбоцитов у недоношенных детей во время фазы неоваскуляризации РН значительно связан с развитием тяжёлых прогрессирующих форм заболевания [17, 18].

Инъекции ЭП показали обратную зависимость, выражающуюся в увеличении риска прогрессирования РН, однако в публикациях описано, что превалирующую роль в прогрессировании заболевания играет дефицит ЭП на начальной фазе РН. Ввиду этого, авторы рекомендуют его активное применение в этом периоде для предотвращения развития ишемии, а вот применение его на поздних фазах усугубляет течение РН [19, 20]. В связи с этим, встаёт вопрос о своевременности назначения ЭП у пациентов в исследуемых нами группах.

## Заключение

Наблюдательный анализ, основанный на данных нашего ретроспективного клинического исследования, показал, что определение патогенетических факторов, играющих роль в течении и прогрессировании РН является прогностическим, позволяющими судить о возможной тяжести течения РН. К тому же, выявленные факторы позволяют с точки зрения патогенеза заболевания применять в более ранние сроки методы коррекции возникающих нарушений и выбирать адекватную первичную тактику лечения.

travitreal bevacizumab than in eyes undergoing laser photocoagulation [10]. However, subsequent publications analyzing larger patient cohorts with longer observation periods demonstrate the opposite. Given that the risk of both early and late ROP reactivation following intravitreal anti-VEGF injections ranges from 6% to 64%, long-term assessments indicate superior control of the ROP clinical course after laser photocoagulation [4-7].

Prior multivariate analyses have shown that postnatal factors, including oxygen therapy, birth weight, duration of invasive and non-invasive mechanical ventilation, surfactant administration, and late-onset sepsis, are significantly associated with ROP development and progression [11, 12]. Our study confirmed and expanded several of these findings, particularly regarding the spectrum of systemic comorbidities evaluated. The respiratory risk factors identified in our cohort, along with data from several other research groups [13-16], show that prolonged invasive mechanical ventilation and the need for HFOV are directly associated with an increased risk of an unfavorable ROP course, often requiring multimodal combination treatment. Conversely, shorter invasive oxygen therapy (less than 55 days), prompt transition to CPAP, and anti-VEGF injections as the primary intervention are less likely to lead to ROP progression, resulting in more favorable therapeutic outcomes.

Among the pathogenetic risk factors for ROP progression and reactivation linked to hematological disorders, the most prominent were severe thrombocytopenia requiring platelet transfusions and EPO therapy for refractory forms of anemia of prematurity that packed red blood cell transfusions could not fully correct. As described in the literature, these pathogenetic mechanisms likely involve platelets' role in locally modulating angiogenesis. When peripheral platelet counts are critically depleted, physiological vasculogenesis in the peripheral retina is inhibited. In contrast, donor platelet transfusion, accompanied by partial hemolysis, triggers the release of biologically active angiogenic regulators from platelet alpha-granules – including VEGF and hypoxia-inducible factors – that can drive pathologically abnormal vasoproliferation. Accordingly, several authors have demonstrated that low platelet levels in preterm infants during the neovascularization phase of ROP are significantly associated with the development of severe, progressive forms of the disease [17, 18].

Exogenous EPO administration has shown a complex relationship with the risk of ROP progression. Literature reports describe early EPO deficiency as a predominant driver of disease progression during the initial phase of ROP. Consequently, some authors recommend its active administration during this early period to mitigate retinal ischemia. In contrast, its use during the later, proliferative phases can severely exacerbate the clinical course of ROP [19, 20]. This dual phase-dependent mechanism highlights the critical importance of optimal timing regarding EPO administration within our studied cohorts.

## Conclusion

This retrospective clinical study demonstrates that identifying the postnatal pathogenetic factors influencing the clinical course and progression of ROP provides valuable prognostic insights for predicting disease severity. Furthermore, a comprehensive understanding of these pathogenetic mechanisms allows for earlier clinical stabilization of emerging systemic disorders and helps clinicians select the most appropriate initial therapeutic management strategies.

## Литература

1. Сайдашева ЭИ. К вопросу о новой редакции международной классификации ретинопатии недоношенных. Часть 2. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2024;19(3):171-5. https://doi.org:10.17816/rpoj635454
2. Катаргина ЛА, Демченко ЕН, Коголева ЛВ. Особенности клинического течения активной ретинопатии недоношенных и результаты анти-VEGF терапии. *Офтальмология*. 2021;18(1):136-42. https://doi.org:10.18008/1816-5095-2021-1-136-142
3. Marlow N, Reynolds JD, Lepore D, Fielder AR, Stahl A, Hao H, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): Five-year outcomes of a randomised trial. *EClinicalMedicine.* 2024;71:102567. https://doi.org:10.1016/j.eclinm.2024.102567
4. Filippi L, Dal Monte M. A safety review of drugs used for the treatment of retinopathy of prematurity. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(11):1409-18. https://doi.org:10.1080/14740338.2020.1826927
5. Lajoie JE, Pacheco RR, Shah V, Tauber KA, Binenbaum G, Barry GP. A comparison of primary laser versus laser after anti-vascular endothelial growth factor for type 1 retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2022;26(4):191.e1-191.e4. https://doi.org:10.1016/j.jaapos.2022.05.006
6. Sukgen EA, Koçluk Y. Comparison of clinical outcomes of intravitreal ranibizumab and aflibercept treatment for retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(1):49-55. https://doi.org:10.1007/s00417-018-4168-5
7. Ortiz-Seller A, Martorell P, Barranco H, Pascual-Camps I, Morcillo E, Ortiz JL. Comparison of different agents and doses of anti-vascular endothelial growth factors (aflibercept, bevacizumab, conbercept, ranibizumab) versus laser for retinopathy of prematurity: A network meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2024;69(4):585-605. https://doi.org:10.1016/j.survophthal.2024.02.005
8. Ryu J. New aspects on the treatment of retinopathy of prematurity: Currently available therapies and emerging novel therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8529. https://doi.org:10.3390/ijms23158529
9. Tang W, Zhang Y, Zhang H, Li K, Zhao Z, Ma H, et al. Progress in the study of association between hematological indicators and retinopathy of prematurity. *Biomed Rep*. 2024;21(2):111. https://doi.org:10.3892/br.2024.1799
10. Barry GP, Tauber KA, Fisher M, Greenberg S, Zobal-Ratner J, Binenbaum G. Short-term retinal detachment risk after treatment of type 1 retinopathy of prematurity with laser photocoagulation versus intravitreal bevacizumab. *J AAPOS.* 2019;23(5):260.e1-260.e4. https://doi.org:10.1016/j.jaapos.2019.05.013
11. Ramírez NR, Aranda GL, Díaz FR, Frías FJP, Tamayo TS. Risk factors associated with retinopathy of prematurity development and progression. *Sci Rep.* 2022;12(1):21977. https://doi.org:10.1038/s41598-022-26229-4
12. Bonafiglia E, Gusson E, Longo R, Ficial B, Tisato MG, Rossignoli S, et al. Early and late onset sepsis and retinopathy of prematurity in a cohort of preterm infants. *Sci Rep.* 2022;12(1):11675. https://doi.org:10.1038/s41598-022-15804-4
13. Kang HG, Choi EY, Cho H, Kim M, Lee CS, Lee SM. Oxygen care and treatment of retinopathy of prematurity in ocular and neurological prognosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):341. https://doi.org:10.1038/s41598-021-04221-8
14. Van der Merwe SK, Freeman N, Bekker A, Harvey J, Smith J. Prevalence of and risk factors for retinopathy of prematurity in a cohort of preterm infants treated exclusively with non-invasive ventilation in the first week after birth. *S Afr Med J.* 2013;103(2):96-100. https://doi.org:10.7196/SAMJ.6131
15. Choi HJ, Shin BS, Shin SH, Kim EK, Kim HS. Critical period of oxygen supplementation and invasive ventilation: Implications for severe retinopathy of prematurity. *Ital J Pediatr.* 2024;50(1):58. https://doi.org:10.1186/s13052-024-01629-6
16. Suga S, Kyono Y, Kido T, Nakasone R, Abe S, Ashina M, et al. Long use of continuous positive airway pressure protects against the development of treatment-requiring retinopathy of prematurity. *Sci Rep.* 2022;12(1):7799. https://doi.org:10.1038/s41598-022-11509-w
17. Jensen AK, Ying GS, Huang J, Quinn GE, Binenbaum G. Longitudinal study of the association between thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2018;22(2):119-23. https://doi.org:10.1016/j.jaapos.2017.11.009
18. Ribeiro C, Rocha G, Flôr-de-Lima F, Ferreras C, Moita R, Silva R, et al. Thrombocytopenia requiring platelet transfusions is predictive of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Minerva Pediatr (Torino).* 2023. https://doi.org:10.23736/S2724-5276.23.07336-6
19. Лебедев ВИ, Катаргина ЛА. Роль анемии недоношенных в патогенезе ретинопатии недоношенных и влияние лечения эритропоэтином на частоту

## References

1. Saydasheva EI. K voprosu o novoy redaktsii mezhdunarodnoy klassifikatsii retinopatii nedonoshennykh. Chast' 2 [On the issue of the new edition of the international classification of retinopathy of prematurity. Part 2]. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2024;19(3):171-5. https://doi.org/10.17816/rpoj635454
2. Katargina LA, Demchenko EN, Kogoleva LV. Osobennosti klinicheskogo techeniya aktivnoy retinopatii nedonoshennykh i rezul'taty anti-VEGF terapii [Clinical course and results of anti-VEGF therapy of retinopathy of prematurity]. *Oftal'mologiya*. 2021;18(1):136-42. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-136-142
3. Marlow N, Reynolds JD, Lepore D, Fielder AR, Stahl A, Hao H, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): Five-year outcomes of a randomised trial. *EClinicalMedicine*. 2024;71:102567. https://doi.org:10.1016/j.eclinm.2024.102567
4. Filippi L, Dal Monte M. A safety review of drugs used for the treatment of retinopathy of prematurity. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(11):1409-18. https://doi.org:10.1080/14740338.2020.1826927
5. Lajoie JE, Pacheco RR, Shah V, Tauber KA, Binenbaum G, Barry GP. A comparison of primary laser versus laser after anti-vascular endothelial growth factor for type 1 retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2022;26(4):191.e1-191.e4. https://doi.org:10.1016/j.jaapos.2022.05.006
6. Sukgen EA, Koçluk Y. Comparison of clinical outcomes of intravitreal ranibizumab and aflibercept treatment for retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(1):49-55. https://doi.org:10.1007/s00417-018-4168-5
7. Ortiz-Seller A, Martorell P, Barranco H, Pascual-Camps I, Morcillo E, Ortiz JL. Comparison of different agents and doses of anti-vascular endothelial growth factors (aflibercept, bevacizumab, conbercept, ranibizumab) versus laser for retinopathy of prematurity: A network meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2024;69(4):585-605. https://doi.org:10.1016/j.survophthal.2024.02.005
8. Ryu J. New aspects on the treatment of retinopathy of prematurity: Currently available therapies and emerging novel therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8529. https://doi.org:10.3390/ijms23158529
9. Tang W, Zhang Y, Zhang H, Li K, Zhao Z, Ma H, et al. Progress in the study of association between hematological indicators and retinopathy of prematurity. *Biomed Rep.* 2024;21(2):111. https://doi.org:10.3892/br.2024.1799
10. Barry GP, Tauber KA, Fisher M, Greenberg S, Zobal-Ratner J, Binenbaum G. Short-term retinal detachment risk after treatment of type 1 retinopathy of prematurity with laser photocoagulation versus intravitreal bevacizumab. *J AAPOS.* 2019;23(5):260.e1-260.e4. https://doi.org:10.1016/j.jaapos.2019.05.013
11. Ramírez NR, Aranda GL, Díaz FR, Frías FJP, Tamayo TS. Risk factors associated with retinopathy of prematurity development and progression. *Sci Rep.* 2022;12(1):21977. https://doi.org:10.1038/s41598-022-26229-4
12. Bonafiglia E, Gusson E, Longo R, Ficial B, Tisato MG, Rossignoli S, et al. Early and late onset sepsis and retinopathy of prematurity in a cohort of preterm infants. *Sci Rep*. 2022;12(1):11675. https://doi.org:10.1038/s41598-022-15804-4
13. Kang HG, Choi EY, Cho H, Kim M, Lee CS, Lee SM. Oxygen care and treatment of retinopathy of prematurity in ocular and neurological prognosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):341. https://doi.org:10.1038/s41598-021-04221-8
14. Van der Merwe SK, Freeman N, Bekker A, Harvey J, Smith J. Prevalence of and risk factors for retinopathy of prematurity in a cohort of preterm infants treated exclusively with non-invasive ventilation in the first week after birth. *S Afr Med J.* 2013;103(2):96-100. https://doi.org:10.7196/SAMJ.6131
15. Choi HJ, Shin BS, Shin SH, Kim EK, Kim HS. Critical period of oxygen supplementation and invasive ventilation: Implications for severe retinopathy of prematurity. *Ital J Pediatr.* 2024;50(1):58. https://doi.org:10.1186/s13052-024-01629-6
16. Suga S, Kyono Y, Kido T, Nakasone R, Abe S, Ashina M, et al. Long use of continuous positive airway pressure protects against the development of treatment-requiring retinopathy of prematurity. *Sci Rep.* 2022;12(1):7799. https://doi.org:10.1038/s41598-022-11509-w
17. Jensen AK, Ying GS, Huang J, Quinn GE, Binenbaum G. Longitudinal study of the association between thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2018;22(2):119-23. https://doi.org:10.1016/j.jaapos.2017.11.009
18. Ribeiro C, Rocha G, Flôr-de-Lima F, Ferreras C, Moita R, Silva R, et al. Thrombocytopenia requiring platelet transfusions is predictive of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Minerva Pediatr (Torino).* 2023. https://doi.org:10.23736/S2724-5276.23.07336-6
19. Lebedev VI, Katargina LA. Rol' anemii nedonoshennykh v patogeneze retinopatii nedonoshennykh i vliyanie lecheniya eritropoetinom na chastotu i tyazhest'

и тяжесть заболевания. *Офтальмология*. 2020;17(3S):648-52. https://doi.org:10.18008/1816-5095-2020-3S-648-652

20. Sun H, Song J, Kang W, Wang Y, Sun X, Zhou C, et al. Effect of early prophylactic low-dose recombinant human erythropoietin on retinopathy of prematurity in very preterm infants. *J Transl Med.* 2020;18(1):397. https://doi.org:10.1186/s12967-020-02562-y

zabolevaniya [The role of retinopathy anemia in the pathogenesis of retinopathy of prematurity and the effect of erythropoietin treatment on the frequency and severity of the disease]. *Oftal'mologiya.* 2020;17(3S):648-52. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-648-652

20. Sun H, Song J, Kang W, Wang Y, Sun X, Zhou C, et al. Effect of early prophylactic low-dose recombinant human erythropoietin on retinopathy of prematurity in very preterm infants. *J Transl Med.* 2020;18(1):397. https://doi.org:10.1186/s12967-020-02562-y

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лесовой Сергей Валерьевич,** заведующий офтальмологическим отделением, Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; научный сотрудник Отдела экспериментальной и клинической офтальмологии Международного научно-практического центра пролиферации тканей
Researcher ID: MAH-4447-2025
Scopus ID: 35724029200
ORCID ID: 0009-0006-9249-5013
SPIN-код: 6033-6471
E-mail: sergforester1@mail.ru

**Кривовяз Ольга Сергеевна,** врач-офтальмолог офтальмологического отделения, Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; научный сотрудник Отдела экспериментальной и клинической офтальмологии Международного научно-практического центра пролиферации тканей
Researcher ID: LZH-6355-2025
ORCID ID: 0009-0001-3768-6283
SPIN-код: 6115-0644
Author ID: 624189
E-mail: olga-eye@mail.ru

**Кузнецова Юлия Дмитриевна,** кандидат медицинских наук, врач офтальмологического отделения, Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; руководитель детской офтальмологической службы Международного научно-практического центра пролиферации тканей
Researcher ID: LZI-2861-2025
Scopus ID: 57216440163
ORCID ID: 0000-0003-4985-7198
SPIN-код: 9251-6263
Author ID: 572968
E-mail: kuznecovay2011@mail.ru

**Богомолова Екатерина Александровна,** клинический ординатор кафедры офтальмологии, Институт материнства и детства, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
ORCID ID: 0000-0003-1764-6599
E-mail: bogomolova.ekaterina.2000@gmail.com

**Черенкова Карина Евгеньевна,** клинический ординатор кафедры офтальмологии, Институт материнства и детства, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
ORCID ID: 0009-0004-4009-2912
E-mail: karinacherenkova4@mail.ru

**Салмаси Жеан Мустафаевич,** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Researcher ID: MBH-4345-2025
Scopus ID: 6603031386
ORCID ID: 0000-0001-8524-0019

## AUTHORS' INFORMATION

**Lesovoy Sergey Valerievich,** Head of the Ophthalmology Department, Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Researcher, Department of Experimental and Clinical Ophthalmology, International Scientific and Practical Center for Tissue Proliferation

Researcher ID: MAH-4447-2025
Scopus ID: 35724029200
ORCID ID: 0009-0006-9249-5013
SPIN: 6033-6471
E-mail: sergforester1@mail.ru

**Krivovyaz Olga Sergeevna,** Ophthalmology Department Physician, Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Researcher, Department of Experimental and Clinical Ophthalmology, International Scientific and Practical Center for Tissue Proliferation

Researcher ID: LZH-6355-2025
ORCID ID: 0009-0001-3768-6283
SPIN: 6115-0644
Author ID: 624189
E-mail: olga-eye@mail.ru

**Kuznetsova Yulia Dmitrievna,** Candidate of Medical Sciences, Ophthalmology Department Physician, Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Children's Ophthalmology Service of the International Scientific and Practical Center for Tissue Proliferation

Researcher ID: LZI-2861-2025
Scopus ID: 57216440163
ORCID ID: 0000-0003-4985-7198
SPIN: 9251-6263
Author ID: 572968
E-mail: kuznecovay2011@mail.ru

**Bogomolova Ekaterina Aleksandrovna,** Clinical Resident, Department of Ophthalmology, Institute of Motherhood and Childhood, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
ORCID ID: 0000-0003-1764-6599
E-mail: bogomolova.ekaterina.2000@gmail.com

**Cherenkova Karina Evgenievna,** Clinical Resident, Department of Ophthalmology, Institute of Motherhood and Childhood, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
ORCID: 0009-0004-4009-2912
E-mail: karinacherenkova4@mail.ru

**Salmasi Zhean Mustafaevich,** Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Researcher ID: MBH-4345-2025
Scopus ID: 6603031386
ORCID ID: 0000-0001-8524-0019

SPIN-код: 9350-1266
Author ID: 720790
E-mail: profjms@yandex.ru

**Балашова Лариса Маратовна,** доктор медицинских наук, профессор, заведующая Научно-исследовательской лабораторией детской офтальмологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; Генеральный директор, заведующая Отделом экспериментальной и клинической офтальмологии Международного научно-практического центра пролиферации тканей
Researcher ID: MBV-5357-2025
Scopus ID: 59429746600
ORCID ID: 0000-0001-9349-7092
SPIN-код: 8314-7638
Author ID: 268055
E-mail: blm1962@yandex.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Лесовой Сергей Валерьевич**
заведующий офтальмологическим отделением, Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; научный сотрудник Отдела экспериментальной и клинической офтальмологии Международного научно-практического центра пролиферации тканей

119571, Российская Федерация, г. Москва, Ленинский пр., 117
Тел.: +7 (916) 8035505
E-mail: sergforester1@mail.ru

SPIN: 9350-1266
Author ID: 720790
E-mail: profjms@yandex.ru

**Balashova Larisa Maratovna,** Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Research Laboratory of Pediatric Ophthalmology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; General Director, Head of the Department of Experimental and Clinical Ophthalmology, International Scientific and Practical Center for Tissue Proliferation

Researcher ID: MBV-5357-2025
Scopus ID: 59429746600
ORCID ID: 0000-0001-9349-7092
SPIN: 8314-7638
Author ID: 268055
E-mail: blm1962@yandex.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Lesovoy Sergey Valerievich**
Head of the Ophthalmology Department, Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Researcher, Department of Experimental and Clinical Ophthalmology, International Scientific and Practical Center for Tissue Proliferation

119571, Russian Federation, Moscow, Leninsky Prospekt, 117
Tel.: +7 (916) 8035505
E-mail: sergforester1@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЛСВ, СЖМ, БЛМ
Сбор материала: ЛСВ, КОС, КЮД, БЕА, ЧКЕ
Статистическая обработка данных: КОС, КЮД
Анализ полученных данных: ЛСВ, КОС, КЮД, БЕА, ЧКЕ
Подготовка текста: КОС, КЮД, БЕА, ЧКЕ
Редактирование: ЛСВ, СЖМ, БЛМ
Общая ответственность: ЛСВ, КОС, КЮД, БЕА, ЧКЕ, СЖМ, БЛМ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: LSV, SZhM, BLM
Data collection: LSV, KOS, KYuD, BEA, ChKE
Statistical analysis: KOS, KYuD
Analysis and interpretation: LSV, KOS, KYuD, BEA, ChKE
Writing the article: KOS, KYuD, BEA, ChKE
Critical revision of the article: LSV, SZhM, BLM
Overall responsibility: LSV, KOS, KYuD, BEA, ChKE, SZhM, BLM

*Поступила* *12.05.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *12.05.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-675-684

# КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГУБ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ХЕЙЛИТОВ

А.Ф. СОЛНЫШКИНА[1], О.Н. ГУСЬКОВА[1], С.Н. ЛЕБЕДЕВ[2]

[1] Кафедра патологической анатомии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

[2] Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

**Цель исследования**: оценить взаимосвязь эпителиальных и стромальных изменений при хроническом хейлите для выявления прогностических критериев малигнизации.

**Материал и методы**: проведён ретроспективный анализ 46 случаев резекций губы с верифицированным хроническим хейлитом за период с мая 2022 по декабрь 2024 гг. Пациенты были разделены на группы: А (n=24) – без дисплазии эпителия; Б (n=22) – с дисплазией низкой и высокой степеней. Возрастные и демографические параметры групп статистически не различались (p>0,05). Выполнен комплексный морфологический анализ: гистологический (окраска гематоксилином-эозином, ШИК-реакция) и иммуногистохимический на CD31 для оценки плотности сосудов микроциркуляторного русла (MVD) по методике Вайднера. Морфометрия стромы проведена в программе «Видео Тест-Морфология 5.2».

**Результаты**: в группе Б выявлены диспластические изменения: нарушение полярности кератиноцитов, гиперхромия ядер, патологические митозы; кариопикнотический индекс составил 14,6±2,1% против 8,2±1,4% в группе А (p<0,001). MVD в группе Б статистически значимо было выше, чем в группе А (26,7±4,1 vs 18,4±3,2 сосуда/поле зрения, ×200; p<0,001). Соотношение ангиоматозного компонента к стромальному в группе Б достигало 1,38±0,12 против группы А (0,92±0,09; p<0,001). Выявлена сильная положительная корреляция между степенью дисплазии и MVD (r=0,81; p<0,01).

**Заключение**: хронический хейлит с дисплазией эпителия характеризуется не только атипией покровного пласта, но и перестройкой стромального микроокружения с активацией ангиогенеза. Увеличение MVD и ангиоматозно-стромального соотношения отражает формирование проонкогенного фона на предраковой стадии. Количественная оценка MVD с использованием окрашивание на CD31 демонстрирует высокую прогностическую значимость для определения риска малигнизации. Полученные данные подтверждают концепцию «поля риска», согласно которой взаимодействие эпителия и стромы определяет канцерогенную трансформацию. Интеграция морфометрических параметров (MVD, кариопикнотический индекс) в диагностические алгоритмы позволит оптимизировать тактику ведения пациентов: выделить группу высокого риска для усиленного наблюдения или превентивного лечения. Результаты согласуются с данными о ключевой роли ангиогенеза в прогрессировании предраковых состояний и обосновывают необходимость внедрения стандартизированных критериев количественной оценки в патоморфологическую практику для углублённой стратификации онкологического риска.

**Ключевые слова**: *красная кайма губ, дисплазия, микрососудистая плотность, хейлиты, CD31, ангиогенез.*

**Для цитирования:** Солнышкина АФ, Гуськова ОН, Лебедев СН. Комплексный анализ гистологических изменений слизистой оболочки губ при хроническом течении хейлитов. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):675-84. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-675-684

# COMPREHENSIVE ANALYSIS OF HISTOLOGICAL CHANGES IN THE LIP MUCOSA IN CHRONIC CHEILITIS

A.F. SOLNYSHKINA[1], O.N. GUSKOVA[1], S.N. LEBEDEV[2]

[1] Department of Pathological Anatomy, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation
[2] Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

**Objective**: To assess the relationship between epithelial and stromal changes in chronic cheilitis in order to identify prognostic criteria for malignant transformation.

**Methods**: A retrospective analysis was performed of 46 cases of lip resections with histologically confirmed chronic cheilitis during the period from May 2022 to December 2024. Patients were divided into two groups: Group A (n=24) – without epithelial dysplasia; Group B (n=22) – with low- and high-grade epithelial dysplasia. The age and demographic characteristics of the groups did not differ significantly (p>0.05). A comprehensive morphological analysis was performed, including histology (hematoxylin and eosin staining, PAS reaction) and immunohistochemistry with CD31 antibodies to assess microvascular density (MVD) according to the Weidner method. Stromal morphometry was performed using the "Video Test-Morphology 5.2" software.

**Results**: Dysplastic changes were identified in Group B, including disruption of keratinocyte polarity, nuclear hyperchromasia, and pathological mitoses. The karyopyknotic index was 14.6±2.1% compared with 8.2±1.4% in Group A (p<0.001). MVD was significantly higher in Group B than in Group A (26.7±4.1 vs. 18.4±3.2 vessels per field of view, ×200; p<0.001). The vascular-to-stromal ratio in Group B reached 1.38±0.12 vs. 0.92±0.09 in Group A; p<0.001. A strong positive correlation was found between the degree of dysplasia and MVD (r=0.81; p<0.01).

**Conclusion**: Chronic cheilitis with epithelial dysplasia is characterized not only by atypia of the epithelial layer but also by remodeling of the stromal microenvironment with activation of angiogenesis. Increased MVD and the vascular-to-stromal ratio reflect the formation of a pro-oncogenic

microenvironment at the precancerous stage. Quantitative assessment of MVD using CD31 demonstrates high prognostic value for determining the risk of malignant transformation. These findings support the concept of a "field of cancerization", according to which interactions between the epithelium and stroma determine carcinogenic transformation. Incorporating morphometric parameters (MVD and the karyopyknotic index) into diagnostic algorithms may help optimize patient management by identifying a high-risk group requiring intensified surveillance or preventive treatment. The results are consistent with evidence regarding the key role of angiogenesis in the progression of precancerous conditions and support the need to introduce standardized criteria for quantitative assessment into routine histopathological practice. for more detailed stratification of oncological risk.
**Keywords**: *Vermilion border of the lips, dysplasia, microvascular density, cheilitis, CD31, angiogenesis.*

**For citation:** Solnyshkina AF, Guskova ON, Lebedev SN. Kompleksnyy analiz gistologicheskikh izmeneniy slizistoy obolochki gub pri khronicheskom techenii kheylitov [Comprehensive analysis of histological changes in the lip mucosa in chronic cheilitis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):675-84. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-675-684

## Введение

Хронический хейлит, особенно его актиническая форма, представляет собой одно из наиболее распространённых предраковых заболеваний красной каймы губ и характеризуется стойким воспалением, дистрофическими и диспластическими изменениями многослойного плоского эпителия. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предраковые поражения слизистой оболочки полости рта и губ выявляются у 1-5% взрослого населения, причём у 3-30% пациентов они могут трансформироваться в плоскоклеточный рак в течение 5-10 лет [1]. В Российской Федерации хронический хейлит занимает ведущее место среди предопухолевых состояний губы, особенно у лиц старше 55 лет, с явным преобладанием среди мужчин, что связано с профессиональной инсоляцией, курением и недостаточной фотозащитой [2, 3]. Определение клинико-морфологической формы хейлита представляет значительные трудности из-за неспецифической клинической картины и необходимости дифференцировать воспалительные, аллергические, инфекционные и предраковые формы [4].

Несмотря на кажущуюся клиническую доброкачественность, хронический хейлит требует особого внимания из-за разнообразия морфологических изменений слизистой оболочки и не всегда предсказуемого характера течения. В случаях патологии, рефрактерной к консервативной терапии, или случаях, с точки зрения клинициста, затруднительной дифференциальной диагностики, проводится биопсийное исследование. В отечественной практике в условиях отсутствия клинических рекомендаций (протоколов лечения) по нозологической форме К13.0 «Болезни губ/хейлиты», утверждённых МЗ РФ, микроскопическая верификация морфологической картины и диспластических изменений эпителия, с выявлением облигатных предраковых состояний опирается как на международные классификации [5], так и на общепринятые руководства, включая отечественные монографии по патологии головы и шеи [6].

Согласно 5-му изданию Классификации опухолей головы и шеи ВОЗ (2022), степень диспластических изменений эпителия, которые могут встречаться при хейлите, подразделяют на низкую и высокую [5], причём последняя имеет высокий потенциал к малигнизации [1]. Исследования отдельных авторов показывают, что даже умеренные диспластические изменения при актиническом хейлите требуют динамического наблюдения из-за высокой частоты прогрессирования в неопластический процесс [7]. Фактически, гистологическая оценка дисплазии остаётся субъективной и варьирует даже у опытных патологоанатомов. Отсутствие алгоритма стратификации онкологического риска клинико-морфоло-

## Introduction

Chronic cheilitis, particularly its actinic form, is one of the most common precancerous conditions of the vermilion border of the lips and is characterized by persistent inflammation, dystrophic changes, and dysplastic alterations of the stratified squamous epithelium. According to the World Health Organization (WHO), precancerous lesions of the oral mucosa and lips are detected in 1–5% of the adult population, and in 3-30% of patients, they may transform into squamous cell carcinoma within 5-10 years [1]. In the Russian Federation, chronic cheilitis occupies a leading position among precancerous conditions of the lip, particularly in individuals over 55 years of age, with a clear predominance among men, which is associated with occupational sun exposure, smoking, and inadequate photoprotection [2, 3]. Determining the clinico-morphological form of cheilitis presents considerable difficulties because of its nonspecific clinical presentation and the need to differentiate inflammatory, allergic, infectious, and precancerous forms [4].

Despite its seemingly benign clinical presentation, chronic cheilitis requires particular attention because of the variety of morphological changes in the mucosa and the sometimes unpredictable course of the disease. In cases refractory to conservative therapy, or when differential diagnosis is clinically challenging, a biopsy is performed. In Russian clinical practice, in the absence of clinical guidelines (treatment protocols) for the nosological entity K13.0, "Diseases of the lips/Cheilitis", approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, microscopic verification of morphological features and epithelial dysplastic changes, including the identification of obligate precancerous conditions, relies both on international classifications [5] and on generally accepted guidelines, including Russian monographs on head and neck pathology [6].

According to the 5$^{th}$ edition of the WHO Classification of Tumors of the Head and Neck (2022), the degree of epithelial dysplasia that may occur in cheilitis is classified as low-grade or high-grade [5], with the latter having a high potential for malignant transformation [1]. Studies by individual authors indicate that even moderate dysplastic changes in actinic cheilitis require dynamic follow-up because of the high frequency of progression to a neoplastic process [7]. In practice, histological assessment of dysplasia remains subjective and may vary even among experienced pathologists. The lack of an algorithm for stratifying oncological risk across the clinico-morphological forms of chronic cheilitis is attributable to the limitations of an integrated assessment of changes in the surface epithelium and underlying stroma, high-

гических форм хронических хейлитов обусловлено несовершенством интегративной оценки изменений покровного эпителия и подлежащей стромы, что определяет необходимость внедрения стандартизированных критериев и количественные морфометриче ские параметры [8-11].

Современные представления об эпителиальном канцерогенезе фокусируются на перестройке стромальных компонентов микроокружения. В частности, ангиогенез рассматривается как один из ключевых механизмов, способствующих прогрессированию предраковых состояний. В литературе отмечается, что повышение уровня MVD при предопухолевых состояниях слизистой оболочки полости рта и губы может служить прогностическим индикатором малигнизации [10, 12].

Таким образом, поиск гистологических и иммуногистохимических маркёров, позволяющих дифференцировать формы хронического хейлита по степени онкологического риска, остаётся актуальным. Оценка MVD с использованием CD31 в сочетании с морфометрическим анализом стромы и эпителия может стать важным шагом в этом направлении [10, 12-14].

## Цель исследования

Провести комплексный анализ гистологических изменений эпителия и собственной пластинки слизистой (СПС) оболочки губ при хроническом течении хейлитов с определением прогностических признаков риска малигнизации.

## Материал и методы

По результатам ретроспективного анализа историй болезни, протоколов прижизненного патологоанатомического исследования и архивного гистологического материала пациентов Тверского областного клинического онкологического диспансера за период с мая 2022 г. по декабрь 2024 г. после резекции губы с диагнозом «хронический хейлит» была сформирована выборка из 96 клинических случаев с гистологически верифицированным хроническим хейлитом. Средний возраст пациентов составил 63,0±8,7 лет (диапазон 34-72 года); мужчин было 59% (n=57), женщин – 41% (n=43). Анамнез заболевания варьировал от 4 до 12 месяцев.

При пересмотре гистопрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, из 96 наблюдений 50 были отнесены к гландулярному варианту (фиброзная форма), при котором была сохранена целостность эпителия и отсутствовали диспластические изменения. У 46 пациентов были диагностированы хейлит Манганотти и актинический хейлит (облигатные предраки). Оба варианта отличались наличием дефекта эпителиального пласта в виде эрозии/язвы и диспластическими изменениями разной степени выраженности. Учитывая морфологическую схожесть и отсутствие общепринятых критериев дифференциальной гистологической диагностики предраковых состояний, клинические наблюдения с нарушением целостности эпителиального пласта были разделены на две группы: А – без признаков дисплазии покровного эпителия (n=24), Б – с диспластическими изменениями многослойного плоского эпителия низкой и высокой степени (n=22). Морфологическая оценка степени эпителиальной дисплазии в операционном материале проведена с учётом 5-го издания Классификации опухолей головы и шеи ВОЗ (2022 г.).

При гистологическом исследовании оценивались изменения эпителиального пласта, выраженность гиперплазии, клеточный состав, степень созревания эпителиоцитов, кариопикнотический

lighting the need to introduce standardized criteria and quantitative morphometric parameters [8-11].

Current concepts of epithelial carcinogenesis focus on remodeling of the stromal components of the microenvironment. In particular, angiogenesis is regarded as one of the key mechanisms contributing to the progression of precancerous conditions. An increase in MVD in precancerous conditions of the oral mucosa and lip may serve as a prognostic indicator of malignant transformation [10, 12].

Thus, the search for histological and immunohistochemical markers capable of differentiating forms of chronic cheilitis according to their degree of oncological risk remains relevant. Assessment of MVD using CD31 in combination with morphometric analysis of the stroma and epithelium may represent an important step in this direction [10, 12-14].

## Purpose of the study

To conduct a comprehensive analysis of histological changes in the epithelium and lamina propria of the lip mucosa in chronic cheilitis, with determination of prognostic features associated with the risk of malignant transformation.

## Methods

Based on a retrospective analysis of medical records, reports of intravital pathomorphological examinations, and archived histological material from patients of the Tver Regional Clinical Oncology Dispensary for the period from May 2022 to December 2024, a cohort of 96 clinical cases with histologically confirmed chronic cheilitis was formed following lip resection for a diagnosis of “chronic cheilitis”. The mean age of the patients was 63.0±8.7 years (range, 34-72 years); 59% were men (n=27) and 41% were women (n=19). The duration of the disease history ranged from 4 to 12 months.

Upon review of hematoxylin and eosin-stained histological specimens, 50 of the 96 cases were classified as the glandular variant (fibrous form), in which the integrity of the surface epithelium was preserved and no dysplastic changes were present. Manganotti cheilitis and actinic cheilitis (obligate precancerous conditions) were diagnosed in 46 patients. Both variants were characterized by a defect in the epithelial layer in the form of erosion/ulceration and dysplastic changes of varying severity. Given their morphological similarity and the lack of generally accepted criteria for the differential histological diagnosis of precancerous conditions, clinical cases with disruption of the integrity of the epithelial layer were divided into two groups: Group A – without signs of dysplasia of the surface epithelium (n=24), and Group B – with low- and high-grade dysplastic changes of the stratified squamous epithelium (n=22). Morphological assessment of the degree of epithelial dysplasia in surgical specimens was performed in accordance with the 5th edition of the WHO Classification of Tumors of the Head and Neck (2022).

Histological examination assessed changes in the epithelial layer, the severity of hyperplasia, cellular composition, degree of epithelial cell maturation, karyopyknotic index, characteristics of the inflammatory infiltrate, and vascularization of the lamina propria. To verify dystrophic changes in the surface epithelium and visualize the basement membrane, additional sections were prepared from paraffin blocks and subsequently stained using the PAS-reaction. Using the specialized “Video Test-Morphology 5.2”

индекс, особенности воспалительного инфильтрата и васкуляризации СПС. Для верификации дистрофических изменений в покровном эпителии и визуализации базальной мембраны с парафиновых блоков изготавливались дополнительные срезы с последующей окраской ШИК-реакцией. С помощью специализированного программного обеспечения «ВидеоТест-Морфология 5.2» в каждом препарате изучали 10 полей зрения микроскопа (объектив 20×, окуляр 10×): определялись количество сосудов на единицу поля зрения (численная плотность) и соотношение стромального и ангиоматозного компонентов.

CD31 – трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на поверхности эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, а также на некоторых гемопоэтических предшественниках, и это делает его надёжным маркёром для идентификации сосудистого эндотелия в гистологических препаратах. Для выявления сосудов в парафиновых срезах применялось иммуногистохимическое окрашивание моноклональными антителами к CD31 (клон QBEnd/10, 1:100, Agilent Dako) в соответствии с рекомендациями производителя. Депарафинированные срезы толщиной 4 мкм выдерживались в цитратном буфере (pH 6,0; 95-98°C, 20 мин), 10% бычьем сывороточном альбумине (30 мин при комнатной температуре). Детекция антигена осуществлялась полимерной системой EnVision (HRP; Agilent Technologies, #K4007) с применением диаминобензидина в качестве хромогена с докраской гематоксилином Майера. Сосуды идентифицировались по коричневой мембранной и/или цитоплазматической окраске эндотелиальных клеток. Оценку плотности микрососудов (MVD) проводили по методу Вайднера. На малом увеличении в репрезентативных участках препарата отбирали три наиболее васкуляризированные зоны («горячие точки»). Переключаясь на увеличение ×200, подсчёт осуществляли в трёх полях зрения внутри каждой «горячей точки» (площадь поля зрения составляла 0,73 мм²). Согласно критериям метода, отдельно расположенные CD31-позитивные эндотелиальные клетки или их скопления, не имеющие видимого просвета, но обладающие четкой мембранной окраской, учитывали как самостоятельные микрососуды. За итоговый показатель MVD для каждого пациента принимали среднее арифметическое количество микрососудов, подсчитанное во всех оцененных полях зрения «горячих точек». Статистическая оценка взаимосвязи между наличием дисплазии в многослойном плоском эпителии и MVD осуществлялась с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

**Этическое заявление.** Протокол исследования одобрен решением этического комитета Тверского государственного медицинского университета от 28.01.2025 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Статистический анализ.** Данные статистически обработаны с применением программы SPSS Statistics (IBM, USA) версии 22.0. Для определения типа распределения количественных данных использовался критерий Шапиро-Уилка (n<50). Данные представлены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Качественные показатели были представлены в виде долей (%). Для сравнения средних значений количественных показателей в независимых группах применялся критерий Стьюдента. Корреляционный анализ проведен по критерию Пирсона. Статистическая значимость различий принималась при значении p<0,05.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

software, 10 microscopic fields were examined in each specimen (objective, 20×; ocular, 10×). MVD and vascular-to-stromal ratio were calculated.

CD31 is a transmembrane glycoprotein expressed on the surface of vascular endothelial cells, as well as on certain hematopoietic progenitor cells, making it a reliable marker for identifying vascular endothelium in histological specimens. For vascular identification in paraffin sections, immunohistochemical staining with monoclonal antibodies against CD31 (clone QBEnd/10, 1:100, Agilent Dako) was performed as recommended by the manufacturer of chemicals. Deparaffinized 4-μm-thick sections were incubated in citrate buffer (pH 6.0; 95-98°C for 20 min) and then in 10% bovine serum albumin for 30 min at room temperature. Antigen detection was performed using the EnVision polymer system (HRP; Agilent Technologies, #K4007), with diaminobenzidine as the chromogen, followed by counterstaining with Mayer's hematoxylin. Vessels were identified by brown membranous and/or cytoplasmic staining of endothelial cells. MVD was assessed according to the Weidner method. At low magnification, three areas with the highest vascularization ("hot spots") were selected in representative CD31-positive areas. Quantitative assessment of MVD was performed by vessel counts per field of view within an area of 0.73 mm² at ×200 magnification (three fields of view were assessed, followed by calculation of the mean value). As per the requirement of the methos, isolated CD31-positive endothelial cells or clusters of cells not associated with a lumen but demonstrating distinct membranous staining were counted as individual microvessels. Final MDV for every patient was calciulated as a mean of the number of microvessels in all "hot spots" of all assessed fields of view. The statistical relationship between the presence of dysplasia in the stratified squamous epithelium and MVD was assessed using Pearson's correlation coefficient.

**Ethics statement.** The study protocol was approved by the Ethics Committee of Tver State Medical University on January 28, 2025. All patients provided informed consent to participate in the study.

**Statistical analysis.** Statistical analysis was performed using SPSS Statistics software (IBM, USA), version 22.0. The Shapiro-Wilk test was used to assess the distribution of quantitative data (n<50). Data are presented as the mean (M) and standard deviation (SD). Qualitative variables are presented as proportions (%). The Student's t-test was used to compare mean values of quantitative parameters between independent groups. Correlation analysis was performed using Pearson's correlation coefficient. Statistical significance was defined as p<0.05.

**Generative artificial intelligence.** Generative artificial intelligence technologies were not used in the preparation of this article.

## Results and discussion

Based on an analysis of the clinical and morphological data of 46 patients who underwent lip resection for histologically confirmed chronic cheilitis, significant differences in microvascular architecture and epithelial histological features were identified depending on the presence of dysplastic changes. The mean age of the patients was 63.02 ± 8.7 years, which is consistent with data from clinical studies, according to which the mean age of patients with chronic cheilitis in the RF ranges from 58 to 67 years, with the peak incidence occurring between 60 and 69 years of

## Результаты и их обсуждение

На основании анализа клинических и морфологических данных 46 пациентов после резекции губы с гистологически подтверждённым хроническим хейлитом были выявлены значимые различия в микрососудистой архитектуре и гистологических признаках эпителия в зависимости от наличия диспластических изменений. Средний возраст пациентов составил 63,02±8,7 года, что соответствует данным других клинических наблюдений: средний возраст пациентов с хроническим хейлитом в РФ – 58-67 лет, пик заболеваемости приходится на 60-69 лет [1, 4]. Преобладание мужчин (59%) согласуется с данными других исследований.

Как было указано выше, все пациенты были разделены на две группы: группа А (n=24) – хронический хейлит без дисплазии эпителия, и группа Б (n=22) – хронический хейлит с дисплазией низкой и высокой степени (согласно классификации ВОЗ, 2022) [1, 5].

В группе А отмечалась умеренная гиперплазия многослойного плоского эпителия с сохранённой архитектоникой слоёв и нормальным созреванием кератиноцитов. Воспалительный инфильтрат в СПС носил умеренно выраженный характер, преимущественно лимфоцитарный, с единичными макрофагами и редкими нейтрофилами. Базальная мембрана при окрашивании по Шиффу визуализировалась чётко, без признаков разрывов или инвазии.

У пациентов группы Б были выявлены признаки дисплазии многослойного плоского эпителия: нарушение полярности клеток, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, гиперхроматизм ядер, митотическая активность в парабазальном и шиповатом. У 6 пациентов диагностирована дисплазия низкой степени, у 16 – высокой степени, из которых в 31% (n=5) имело место сочетание очагов дисплазии низкой и высокой степени и в 37% (n=6) – выявлены участки изъязвления покровного эпителия с выраженным реактивным воспалением в субэпителиальной строме в виде диффузной инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами, лимфоцитами, гистиоцитами с наличием единичных эозинофильных гранулоцитов и макрофагов. В препаратах с ненарушенной целостностью эпителиального покрова также отмечалась смешанно-клеточная воспалительная инфильтрация СПС оболочки, неоднородная по степени выраженности и клеточному составу.

В своей практике мы используем единые критерии ВОЗ (2022) в сочетании с дополнительными морфометрическими параметрами, такими как кариопикнотический индекс и индекс пролиферации, что повышает воспроизводимость диагноза [2, 8]. При хроническом актиническом хейлите даже умеренные диспластические изменения требуют обязательного гистологического контроля из-за высокого проонкогенного потенциала [7, 11].

Результаты ИГХ-реакции продемонстрировали вариабельность ангиоматозного компонента СПС губы с неравномерным распределением сосудов и широким диапазоном диаметра просвета капилляров (рис.).

Как следует из табл., статистически значимые различия (p<0,001) выявлены по всем ключевым морфологическим параметрам, за исключением возраста пациентов, что подтверждает сопоставимость групп по демографическому признаку. Средний возраст пациентов составил 63.0±8.7 года, что соответствует данным других клинических исследований, в соответствии с которыми средний возраст пациентов с хроническим хейлитом составляет 58-67 лет, а пик приходится на 60-69 лет [1, 4]. Преобладание среди пациентов мужчин (59%) также соответствует данным других исследований.

age [1, 4]. The predominance of male patients (59%) is also consistent with the findings of other studies.

As noted above, all patients were divided into two groups: Group A (n=24) – chronic cheilitis without epithelial dysplasia, and Group B (n=22) – chronic cheilitis with low- and high-grade dysplasia (according to the 2022 WHO classification) [1, 5].

In Group A, moderate hyperplasia of the stratified squamous epithelium was observed, with preserved layer architecture and normal keratinocyte maturation. The inflammatory infiltrate in the lamina propria was moderate and predominantly lymphocytic, with occasional macrophages and rare neutrophils. The basement membrane was clearly visualized by PAS staining, without evidence of disruption or invasion.

In patients from Group B, features of stratified squamous epithelial dysplasia were identified, including loss of cellular polarity, an increased nuclear-to-cytoplasmic ratio, nuclear hyperchromasia, and mitotic activity in the parabasal and spinous layers. Low-grade dysplasia was diagnosed in 6 patients and high-grade dysplasia in 16 patients. Among the latter, 31% (n=5) had a combination of low- and high-grade dysplastic foci, while 37% (n=6) had areas of ulceration of the surface epithelium with pronounced reactive inflammation in the subepithelial stroma, characterized by diffuse infiltration with segmented neutrophils, lymphocytes, and histiocytes, with occasional eosinophilic granulocytes and macrophages. In specimens with preserved epithelial integrity, mixed-cell inflammatory infiltration of the lamina propria was also observed, varying in severity and cellular composition.

In our practice, the assessment of dysplasia of the oral and lip mucosa is based on unified WHO (2022) criteria combined with additional morphometric parameters, such as the karyopyknotic index and proliferation index, which improves diagnostic reproducibility [2, 8]. In chronic actinic cheilitis, even moderate dysplastic changes require mandatory histological follow-up because of their high pro-oncogenic potential [7, 11].

The results of immunohistochemical staining demonstrated variability of the angiomatous component of the lamina propria of the lip mucosa, with an uneven distribution of vessels and a wide range of capillary lumen diameters (Fig.).

The results of morphometric assessment in Groups A and B are presented in the Table.

As shown in the Table, statistically significant differences (p<0.001) were identified for all key morphological parameters except patient age, confirming the comparability of the groups with respect to this demographic characteristic. The mean age of the patients was 63.0±8.7 years, which is consistent with data from Russian clinical studies: the mean age of patients with chronic cheilitis in the Russian Federation is 58-67 years, with the peak incidence occurring at 60-69 years [1, 4]. The predominance of men (59%) is consistent with both international and Russian studies.

The karyopyknotic index was statistically significantly higher in Group B (p<0.01), which is consistent with published data regarding its prognostic significance in precancerous conditions of the oral mucosa and lips [10, 14, 15].

Immunohistochemical assessment of MVD by Weidner method using the CD31 antibodies revealed its statistically significant increase in Group B compared with Group A. These findings are consistent with results of other studies demonstrating that angiogenesis is one of the key components of the stromal response in precancerous lesions of the oral mucosa [10, 12]. As

***Таблица*** *Сравнительные морфометрические показатели в группах А и Б (M±SD)*

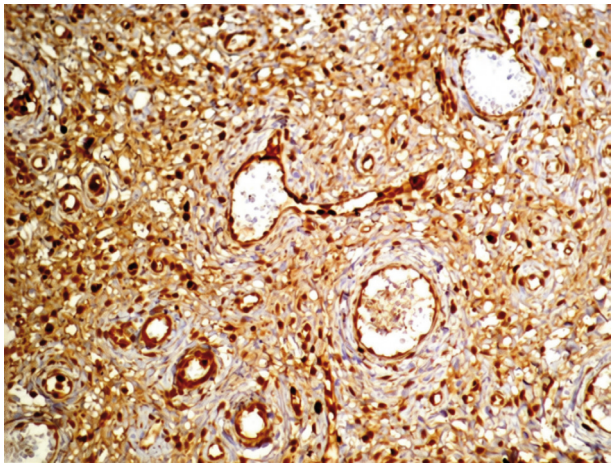
***Table*** *Comparative morphometric parameters in Groups A and B (M±SD)*

| Показатель<br>Parameter | Группа А<br>Group A (n=24) | Группа Б<br>Group B (n=22) | p |
|---|---|---|---|
| Средний возраст, лет<br>Mean age, years | 61.8±9.1 | 64.3±7.9 | >0.05 |
| Кариопикнотический индекс, %<br>Karyopyknotic index, % | 8.2±1.4 | 14.6±2.1 | <0.001 |
| MVD (сосуды/поле ×200)<br>MVD (vessels/field ×200) | 18.4±3.2 | 26.7±4.1 | <0.001 |
| Сосудисто-стромальное соотношение<br>Angio/stroma ratio | 0.92±0.09 | 1.38±0.12 | <0.001 |

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по t-критерию Стьюдента)
Note: p – statistical significance of differences between groups (Student's t-test)

***Рис.*** *Сосуды микроциркуляторного русла СПС губы в «горячей точке» у пациента группы Б с дисплазией высокой степени многослойного плоского эпителия. Иммуногистохимия с CD31. ×200*

***Fig.*** *Blood microvessels in the lamina propria of the lip mucosa at a "hot spot" in a patient from Group B with high-grade dysplasia of the stratified squamous epithelium. Immunohistochemistry with CD31. ×200*



Кариопикнотический индекс в группе Б был статистически значимо выше (p<0,01), что согласуется с данными литературы о его прогностической значимости при предраковых состояниях слизистой оболочки рта и губ [10, 14, 15].

Оценка MVD по методу Вайднера с использованием иммуногистохимического маркёра CD31 выявила статистически значимое увеличение MVD в группе Б по сравнению с группой А. Эти данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих, что ангиогенез является одним из ключевых компонентов стромальной реакции при предраковых поражениях слизистой оболочки полости рта [10, 12]. Авторы отмечают, что повышение плотности CD31-позитивных сосудов коррелирует с тяжестью диспластических изменений и может служить прогностическим маркёром малигнизации [16].

Показатель соотношения ангиоматозного и стромального компонентов был также достоверно выше в группе Б, чем в группе А. Это свидетельствует о перестройке микроокружения в сторону проангиогенного фенотипа [13, 16].

Значимо более высокие морфометрические показатели, такие как кариопикнотический индекс, MVD и соотношения ангиоматозного и стромального компонентов в группе Б, чем в группе А, свидетельствуют о сочетании эпителиальной дисрегуляции и активации стромальных проангиогенных процессов при диспластических формах хронического хейлита. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что при длительном течении хейлита изменения эпителия сопровождаются выраженными реакциями стромы в виде активного воспаления и ангиогенеза, оказывающими взаимное пролонгирующее влияние и формирующими проонкогенное микроокружение.

Проведение в биопсийном материале ИГХ реакции с CD31 позволило объективно оценить характер распределения и плотность микрососудов в СПС оболочки губы и выявить её статистически значимое увеличение при наличии дисплазии покровного эпителия. Это убедительно свидетельствует о значимой роли гемоциркуляции в патогенезе диспластических изменений при хроническом хейлите. Однако, с нашей точки зрения, научный

shown earlier, increased density of CD31-positive vessels correlates with the severity of dysplastic changes and may serve as a prognostic marker of malignant transformation [16].

The vascular-to-stromal ratio was also significantly higher in Group B compared with Group A. This finding indicates remodeling of the microenvironment toward a proangiogenic phenotype [13, 16].

Significantly increased karyopyknotic index, MVD, and angiomatous-to-stromal ratio in Group B vs. Group A, indicate an association of epithelial dysregulation and activation of stromal proangiogenic processes in dysplastic forms of chronic cheilitis. Our data suggest that, during prolonged cheilitis, epithelial changes are accompanied by pronounced stromal responses in the form of active inflammation and angiogenesis, which exert mutually reinforcing and persistent effects and contribute to the formation of a pro-oncogenic microenvironment.

Immunohistochemical staining with CD31 performed on biopsy material enabled objective assessment of the distribution and density of microvessels in the lamina propria of the lip mucosa and demonstrated a statistically significant increase in vascular density in the presence of dysplasia of the surface epithelium. This provides convincing evidence of the important role of haemocirculation in the pathogenesis of dysplastic changes in chronic cheilitis. However, from our perspective, the study of angiogenic patterns and determination of the proportion of immature or proliferating vessels are of particular scientific interest from a prognostic standpoint. This would require the use of more specific markers for the improved quality of diagnostics.

интерес в прогностическом аспекте представляет изучение особенностей ангиогенеза и определение доли незрелых или пролиферирующих сосудов. Это предполагает использование более специфичных маркёров для повышения качества диагностики.

Для клинического внедрения предложенных критериев необходимы проспективные исследования с верификацией онкологических исходов, расширение ИГХ-панели и стандартизация оценки дисплазии по консенсусу экспертов.

В настоящее время в онкоморфологической практике всё больше внимания уделяется интегративной оценке эпителия и стромы при предраковых состояниях. Строение и плотность микрососудов по экспрессии ангиогенных факторов следует рассматривать не как изолированный параметр, а в контексте воспалительного инфильтрата и фиброза стромы [10, 12].

Полученные результаты имеют практическую значимость для клинической онкостоматологии и патологической анатомии. Количественная оценка MVD может быть предложена к включению в алгоритмы гистологической верификации хронического хейлита как объективный прогностический маркёр риска малигнизации. По современным требованиям, пациенты с дисплазией, особенно высокой степени, требуют обязательного динамического наблюдения и, при необходимости, раннего хирургического или органосохраняющего вмешательства. Согласно современным данным, до 30% предраковых поражений красной каймы губ характеризуются высоким риском малигнизации и требуют особого алгоритма наблюдения и лечения [17].

Таким образом, хронический хейлит следует рассматривать не как обособленное воспалительное заболевание, а как потенциально злокачественное состояние, механизм развития которого определяется взаимодействием эпителиального и стромального компонентов. Выявлены неспецифические реактивные изменения на воспаление со стороны эпителиального пласта, а также сосудистой сети и интерстиция со стороны подслизистой основы. Для повышения точности прогнозирования в перспективе целесообразно внедрить иммуногистохимические панели (включая VEGF, CD105, p16, Ki-67), что позволит перейти к стратифицированному, персонализированному подходу в ведении данной категории пациентов. Реактивные изменения эпителия губы и сосудов СПС при «хронических хейлитах» зависимы от возраста, пола, продолжительности заболевания, разновидности хейлита и этиологических факторов [12-14, 18].

**Ограничения исследования.** Несмотря на статистически значимые результаты, исследование имеет ряд методологических ограничений. Во-первых, объединение хейлита Манганотти и актинического хейлита без стратификации создаёт гетерогенность выборки, что может искажать интерпретацию корреляции «дисплазия–ангиогенез». Во-вторых, верификация степени дисплазии выполнена одним исследователем без консенсусной оценки, что снижает надёжность группировки вследствие высокой межэкспертной вариабельности при градации дисплазии (до 30-40%). В-третьих, маркёр CD31 выявляет все эндотелиальные клетки независимо от зрелости сосуда; для оценки пролиферирующего компонента необходимы специфичные маркёры (CD105). В-четвёртых, ретроспективный дизайн без проспективного наблюдения не верифицирует ключевой прогностический критерий – малигнизацию.

## Заключение

Хронический хейлит следует рассматривать не как изолированное воспаление, а как состояние, обусловленное комплексным

Prospective studies with verification of oncological outcomes, expansion of the immunohistochemical panel, and standardization of dysplasia assessment through expert consensus are required before the proposed criteria can be implemented in clinical practice.

Currently, in oncopathological practice, increasing attention is being paid to the integrative assessment of the epithelium and stroma in precancerous conditions. The architecture and density of microvessels based on the expression of angiogenic factors should not be considered as isolated parameters but rather in the context of the inflammatory infiltrate and stromal fibrosis [10, 12].

The findings have practical implications for clinical oral oncology and pathological anatomy. Quantitative assessment of MVD may be considered for inclusion in histological verification algorithms for chronic cheilitis as an objective prognostic marker of malignant transformation risk. Based on the modern requirements, patients with dysplasia, particularly high-grade one, need mandatory dynamic follow-up and, when indicated, early surgical or organ-preserving intervention. According to current evidence, up to 30% of precancerous lesions of the vermilion border of the lips are characterized by a high risk of malignant transformation and require a dedicated surveillance and treatment algorithm [17].

Thus, chronic cheilitis should be regarded not as an isolated inflammatory disease, but as a potentially malignant condition whose development is determined by the interaction between epithelial and stromal components. Nonspecific reactive inflammatory changes were identified in the epithelial layer, as well as in the vascular network and interstitium of the submucosa. To improve prognostic accuracy, the future implementation of immunohistochemical panels, including VEGF, CD105, p16, and Ki-67, appears warranted and may facilitate a transition toward a stratified, personalized approach to the management of this patient population. Reactive changes in the lip epithelium and in the vessels of the lamina propria in chronic cheilitis depend on age, sex, disease duration, cheilitis subtype, and etiological factors [12-14, 18].

**Study limitations.** Despite the statistically significant findings, the study has several methodological limitations. First, the combination of Manganotti cheilitis and actinic cheilitis without stratification introduces heterogeneity into the sample, which may affect the interpretation of the dysplasia–angiogenesis correlation. Second, the grading of dysplasia was performed by a single investigator without consensus assessment, which reduces the reliability of group classification because of the high interobserver variability associated with dysplasia grading (up to 30–40%). Third, CD31 identifies endothelial cells regardless of vessel maturity; assessment of the proliferative vascular component would require more specific markers, such as CD105. Fourth, the retrospective design without prospective follow-up does not allow verification of the key prognostic endpoint – malignant transformation.

## Conclusion

Chronic cheilitis should not be regarded as an isolated inflammatory disease but rather as a potentially premalignant condition whose development is determined by interactions between the epithelial and stromal components. In patients with epithelial dysplasia, a significant increase in vascularization of the

эпителиально-стромальным взаимодействием, которое при определенных условиях формирует проонкогенное микроокружение. У пациентов с дисплазией эпителия выявлено достоверное усиление васкуляризации СПС (рост MVD по CD31), что отражает хроническую гипоксию и ремоделирование микроокружения, создающее «поле риска» для злокачественной трансформации.

Полученные данные обосновывают необходимость внедрения количественной морфометрической оценки, в частности анализа MVD, в алгоритмы гистологической верификации в качестве объективного прогностического маркера. Комплексная оценка эпителиальных и ангиогенных параметров позволяет более точно определить риск злокачественной трансформации у пациентов с хроническим хейлитом и определить тактику персонализированного динамического наблюдения и лечения.

lamina propria was observed, as evidenced by increased CD31-based microvessel density (MVD). This finding reflects chronic hypoxia and remodeling of the local microenvironment, creating a “field of risk” for malignant transformation.

These findings support the incorporation of quantitative morphometric assessment, particularly MVD analysis, into histological diagnostic algorithms as an objective prognostic marker. A comprehensive evaluation of epithelial and angiogenic parameters may enable more accurate assessment of the risk of malignant transformation in patients with chronic cheilitis and help guide individualized strategies for follow-up and treatment.

## Литература

1. Казарина ЛН, Пурсанова АЕ, Белозёров АЕ. Морфологическая диагностика предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта. *Российская стоматология.* 2022;15(4):72-3.
2. Штанчаева ММ. Распространённость хейлитов в различных климатогеографических зонах Республики Дагестан в зависимости от возрастных групп и гендерных отличий. *Медицинский алфавит*. 2022;7:37-9. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-7-37-39
3. Шарапкова АМ, Зыкова ОС. Хейлиты: общие вопросы диагностики. *Вестник ВГМУ.* 2022;21(5):22-32. https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.5.22
4. Samimi M. Chéilites: Orientation diagnostique et traitement. *Presse Med.* 2016;45(2):240-50. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.09.024
5. Mete O, Wenig BM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Overview of the 2022 WHO Classification of Head and Neck Neuroendocrine Neoplasms. *Head Neck Pathol*. 2022;16(1):123-42. https://doi.org/10.1007/s12105-022-01435-8
6. Пачес АИ. *Опухоли головы и шеи: клиническое руководство. 5-е изд., доп. и перераб.* Москва, РФ: Практическая медицина; 2013. 478 с.
7. Lugović-Mihić L, Pilipović K, Crnarić I, Šitum M, Duvančić T. Differential diagnosis of cheilitis: How to classify cheilitis? *Acta Clin Croat.* 2018;57(2):342-51. https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.02.16
8. Рабинович ОФ, Рабинович ИМ, Бабиченко ИИ, Умарова КВ, Бекмурзова ЛФ. Предраки слизистой оболочки рта: клиника и диагностика. *Стоматология*. 2024;103(2):5-11. https://doi.org/10.17116/stomat20241030215
9. Pilati SFM, Bianco BC, Vieira DSC, Modolo F. Histopathologic features in actinic cheilitis by the comparison of grading dysplasia systems. *Oral Dis*. 2017;23(2):219-24. https://doi.org/10.1111/odi.12597
10. Байдик ОД, Филюрин МД, Сысолятин ПГ, Титаренко МА. *Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ.* Томск, РФ: Изд-во СибГМУ; 2018. 43 с.
11. Костина ИН, Епишова АА, Григорьев СС, Чернышёва НД, Сорокоумова ДВ. *Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица.* Екатеринбург, РФ: Издательский дом «ТИРАЖ»; 2019. 84 с.
12. Базикян ЭА, Клиновская АС, Ильина МА, Чунихин АА. Систематический обзор применения методов хирургического лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. *Российская стоматология.* 2022;15(1):38-40.
13. Salgueiro AP, de Jesus LH, de Souza IF, Rados PV, Visioli F. Treatment of actinic cheilitis: A systematic review. *Clin Oral Investig*. 2019;23(5):2041-53. https://doi.org/10.1007/s00784-019-02895-z

## References

1. Kazarina LN, Pursanova AE, Belozyorov AE. Morfologicheskaya diagnostika predrakovykh zabolevaniy slizistoy obolochki polosti rta [Morphological diagnostics of precancer diseases of the oral mucosa]. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal.* 2022;15(4):72-3.
2. Shtanchaeva MM. Rasprostranyonnost' kheylitov v razlichnykh klimaticheskikh i geograficheskikh zonakh Respubliki Dagestan v zavisimosti ot vozrastnykh grupp i polovykh osobennostey [The prevalence of cheilitis in various climatic and geographical zones of the Republic of Dagestan, depending on age groups and gender differences]. *Meditsinskiy alfavit.* 2022;7:37-9. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-7-37-39
3. Sharapkova AM, Zykova OS. Cheylity: obshchie voprosy diagnostiki [Cheilitis: General issues of diagnosing]. *Vestnik VGMU.* 2022;21(5):22-32. https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.5.22
4. Samimi M. Chéilites: Orientation diagnostique et traitement. *Presse Med.* 2016;45(2):240-50. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.09.024
5. Mete O, Wenig BM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Overview of the 2022 WHO Classification of Head and Neck Neuroendocrine Neoplasms. *Head Neck Pathol*. 2022;16(1):123-42. https://doi.org/10.1007/s12105-022-01435-8
6. Paches AI. *Opukholi golovy i shei [Tumors of the head and neck].* Moscow, RF: Prakticheskaya meditsina; 2013. 478 p.
7. Lugović-Mihić L, Pilipović K, Crnarić I, Šitum M, Duvančić T. Differential diagnosis of cheilitis: How to classify cheilitis? *Acta Clin Croat.* 2018;57(2):342-51. https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.02.16
8. Rabinovich OF, Rabinovich IM, Babichenko II, Umarova KV, Bekmurzova LF. Predraki slizistoy obolochki polosti rta: klinika, diagnostika [Precancers of the oral mucosa: Clinic, diagnostics]. *Stomatologiya*. 2024;103(2):5-11. https://doi.org/10.17116/stomat20241030215
9. Pilati SFM, Bianco BC, Vieira DSC, Modolo F. Histopathologic features in actinic cheilitis by the comparison of grading dysplasia systems. *Oral Dis.* 2017;23(2):219-24. https://doi.org/10.1111/odi.12597
10. Baydik OD, Filyurin MD, Sysolyatin PG, Titarenko MA. *Predrakovye zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta i krasnoy kaymy gub [Precancerous diseases of the oral mucosa and red border of the lips].* Tomsk, RF: Izdatel'stvo SibGMU; 2018. 43 p.
11. Kostina IN, Epishova AA, Grigoryev SS, Chernyshyova ND, Sorokoumova DV. *Predrakovye zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta, krasnoy kaymy gub i kozhi litsa [Precancerous diseases of the oral mucosa, red border of the lips, and facial skin].* Ekaterinburg, RF: Izdatel'skiy Dom «TIRAZH»; 2019. 84 p.
12. Bazikyan EA, Klinovskaya AS, Ilina MA, Chunikhin AA. Sistemnyy obzor primeneniya metodov khirurgicheskogo lecheniya leykoplakii slizistoy obolochki polosti rta [Systematic review of the application of methods of surgical treatment of leucoplakia of the oral mucosa]. *Rossiyskaya stomatologiya*. 2022;15(1):38-40.
13. Salgueiro AP, de Jesus LH, de Souza IF, Rados PV, Visioli F. Treatment of actinic cheilitis: A systematic review. *Clin Oral Investig.* 2019;23(5):2041-53. https://doi.org/10.1007/s00784-019-02895-z

14. Сергеева ЕС, Гусельникова ВВ, Ермолаева ЛА, Беликов АВ, Суфиева ДА, Семяшкина ЮВ, и др. Гистологические и иммуногистохимические методы оценки функционального состояния слизистой оболочки ротовой полости. *Институт стоматологии*. 2019;1:112-4.

15. Ивина АА, Сёмкин ВА, Бабиченко ИИ. Цитокератин 15 как диагностический маркёр начала малигнизации эпителия слизистой оболочки рта. *Стоматология*. 2018;97(6):61-2. https://doi.org/10.17116/stomat20189706161

16. Светицкий ПВ, Новикова ИА, Нистратов ГП, Аединова ИВ, Волкова ВЛ, Бажадзе МВ, и др. Некоторые молекулярно-биологические маркёры (p53, Ki-67, CD34) при раке органов полости рта. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;(2-1):34.

17. Луцкая ИК, Глыбовская ТА, Банникова ЕА. Предраковые заболевания слизистой оболочки рта и красной каймы губ с высокой частотой озлокачествления. *Современная стоматология.* 2024;1:7-10.

18. Бабиченко ИИ, Рабинович ОФ, Ивина АА, Рабинович ИМ, Тогонидзе АА. К вопросу о папилломавирусном генезе лейкоплакии слизистой оболочки рта. *Архив патологии.* 2014;76(1):32-6.

14. Sergeeva ES, Guselnikova VV, Ermolaeva LA, Belikov AV, Sufieva DA, Semyashkina YuV, i dr. Gistologicheskie i immungistokhimicheskie metody otsenki funktsional'nogo sostoyaniya slizistoy obolochki polosti rta [Histological and immunohistochemical methods of oral mucosa functional evaluation]. *Institut stomatologii.* 2019;1:112-4.

15. Ivina AA, Syomkin VA, Babichenko II. Tsitokeratin 15 kak diagnosticheskiy markyor dlya malignizatsii epiteliya polosti rta [Cytokeratin 15 as a diagnostic marker for oral epithelial malignization]. *Stomatologiya*. 2018;97(6):61-2. https://doi.org/10.17116/stomat20189706161

16. Svetitskiy PV, Novikova IA, Nistratov GP, Aedinova IV, Volkova VL, Bauzhadze MV, i dr. Nekotorye molekulyarno-biologicheskie markyory (p53, KI-67, CD34) pri rake organov polosti rta [Some molecular-biological markers (p53, Ki-67, CD34) in oral cavity cancer]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015;(2-1):34.

17. Lutskaya IK, Glybovskaya TA, Bannikova EA. Predrakovye zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta i krasnoy kaymy gub s vysokoy chastotoy ozlokachestvleniya [Precancerous diseases of the oral mucosa and red border of the lips with high malignancy rate]. *Sovremennaya stomatologiya.* 2024;1:7-10. https://doi.org/10.36706/2658-6304-2024-1-7-10

18. Babichenko II, Rabinovich OF, Ivina AA, Rabinovich IM, Togonidze AA. K voprosu o papillomavirusnom geneze leykoplakii slizistoy obolochki rta [Papillomavirus in the genesis of oral leukoplakia]. *Arkhiv patologii*. 2014;76(1):32-6.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Солнышкина Анна Фёдоровна,** кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Тверской государственный медицинский университет
ORCID ID: 0009-0005-7182-807X
SPIN-код: 9054-4023
Author ID: 1276038
E-mail: solnyshkinaaf@tvgmu.ru

**Гуськова Оксана Николаевна,** кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Тверской государственный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0003-1635-7533
SPIN-код: 1481-6648
Author ID: 306980
E-mail: guskovaon@tvgmu.ru

**Лебедев Сергей Николаевич,** доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Тверской государственный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0002-8118-4977
SPIN-код: 7302-6470
Author ID: 732488
E-mail: lebedev_s@tvergma.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Солнышкина Анна Фёдоровна**
кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Тверской государственный медицинский университет

170100, Российская Федерация, г. Тверь, ул. Советская, 4
Тел.: +7 (910) 8393537
E-mail: solnyshkinaaf@tvgmu.ru

## AUTHORS' INFORMATION

**Solnyshkina Anna Fyodorovna,** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Tver State Medical University
ORCID ID: 0009-0005-7182-807X
SPIN: 9054-4023
Author ID: 1276038
E-mail: solnyshkinaaf@tvgmu.ru

**Guskova Oksana Nikolaevna,** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Tver State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-1635-7533
SPIN: 1481-6648
Author ID: 306980
E-mail: guskovaon@tvgmu.ru

**Lebedev Sergey Nikolaevich,** Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Tver State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-8118-4977
SPIN: 7302-6470
Author ID: 732488
E-mail: lebedev_s@tvergma.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Solnyshkina Anna Fyodorovna**
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Tver State Medical University

170100, Russian Federation, Tver, Sovetskaya str., 4
Tel.: +7 (910) 8393537
E-mail: solnyshkinaaf@tvgmu.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: САФ, ЛСН
Сбор материала: ГОН
Статистическая обработка данных: ГОН
Анализ полученных данных: САФ, ГОН, ЛСН
Подготовка текста: ГОН
Редактирование: САФ, ЛСН
Общая ответственность: САФ, ГОН, ЛСН

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SAF, LSN
Data collection: GON
Statistical analysis: GON
Analysis and interpretation: SAF, GON, LSN
Writing the article: GON
Critical revision of the article: SAF, LSN
Overall responsibility: SAF, GON, LSN

*Поступила* *04.12.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *04.12.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-685-695

# РОЛЬ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО IFN-γ В КАЧЕСТВЕ МАРКЁРА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА, ЕГО ТЯЖЕСТИ И КРАТКОСРОЧНОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИСХОДА

Р.С. ГОРБАРЕНКО, Е.В. МАРКЕЛОВА, В.П. РОЗУМЕЙКО, Ю.И. МОИСЕЕВА

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

**Цель исследования**: оценить значение IFN-γ в качестве маркёра острого ишемического инсульта (ОИИ), его влияние на тяжесть и краткосрочный функциональный исход инсульта.
**Материал и методы**: в выполненной работе у 30 пациентов проанализировано изменение уровня IFN-γ в сыворотке крови в случае возникновения ОИИ в сравнении со здоровыми людьми. IFN-γ определялся методом ИФА с использованием реактивов R&D Diagnostic Inc. (USA).
**Результаты**: исследование показало статистически значимую разницу в более высоком уровне IFN-γ у пациентов с ОИИ. Более того, на протяжении первых 10-12 дней госпитализации в группе ОИИ содержание IFN-γ в крови сохранялось статистически значимо более высоким, чем у здоровых участников. Выявлено также, что содержание цитокина в сыворотке крови больных с ОИИ оказалось более высоким у женщин, чем у мужчин. Тяжесть инсульта в работе определялась на основании шкалы NIHSS, которая стратифицировала группы пациентов с мягкой/умеренной степенью тяжести (≤8 по NIHSS) и умеренной/тяжёлой степенью тяжести (>8 по NIHSS). IFN-γ не показал себя в качестве цитокина, способного определить тяжесть ОИИ. Однако, в группе пациентов с умеренной/тяжёлой степенью тяжести инсульта наблюдалось снижение уровня цитокина в динамике. Краткосрочный функциональный исход ОИИ определялся по шкале mRS, согласно которой пациенты были разделены на подгруппу с хорошим исходом (0-2 балла, mRS1) и подгруппу с плохим исходом (≥3 баллов, mRS2). На основании полученных данных, IFN-γ не проявил себя в качестве индикатора, способного прогнозировать краткосрочный функциональный исход ОИИ.
**Заключение**: исследование показало, что IFN-γ может являться дополнительным маркёром ОИИ, но не может использоваться в качестве индикатора его тяжести и прогнозировать краткосрочный функциональный исход у пациентов с ОИИ.
**Ключевые слова**: *ишемический инсульт, тяжесть инсульта, исход инсульта, IFN-γ.*

**Для цитирования:** Горбаренко РС, Маркелова ЕВ, Розумейко ВП, Моисеева ЮИ. Роль уровня сывороточного IFN-γ в качестве маркёра ишемического инсульта, его тяжести и краткосрочного функционального исхода. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):685-95. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-685-695

# THE ROLE OF SERUM IFN-γ LEVEL AS A MARKER OF ISCHEMIC STROKE, ITS SEVERITY, AND SHORT-TERM FUNCTIONAL OUTCOME

R.S. GORBARENKO, E.V. MARKELOVA, V.P. ROZUMEYKO, YU.I. MOISEEVA

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Objective**: To evaluate IFN-γ as a marker of acute ischemic stroke (AIS), as well as its association with stroke severity and short-term functional outcome.
**Methods**: Changes in serum IFN-γ levels were analyzed in 30 patients with AIS and compared with those in healthy individuals. IFN-γ levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using reagents from R&D Diagnostic Inc. (USA).
**Results**: The study demonstrated a statistically significant increase in IFN-γ levels in patients with AIS. Moreover, during the first 10-12 days of hospitalization, serum IFN-γ levels in the AIS group remained significantly higher than those in healthy participants. Serum cytokine levels were also higher in women with AIS than in men. Stroke severity was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), which stratified patients into mild/moderate stroke (NIHSS≤8) and moderate/severe stroke (NIHSS>8) groups. IFN-γ did not distinguish stroke severity. However, in patients with moderate/severe stroke, cytokine levels decreased over time. Short-term functional outcome in AIS was assessed using the modified Rankin Scale (mRS), according to which patients were divided into a good-outcome subgroup (mRS 0-2; mRS1) and a poor-outcome subgroup (mRS≥3; mRS2). Based on the obtained data, IFN-γ did not demonstrate prognostic value for short-term functional outcome in AIS.
**Conclusion**: The study showed that IFN-γ may serve as an additional marker of AIS; however, it cannot be used as an indicator of stroke severity or as a predictor of short-term functional outcome in patients with AIS.
**Keywords**: *Ischemic stroke, stroke severity, stroke outcome, IFN-γ.*

**For citation:** Gorbarenko RS, Markelova EV, Rozumeyko VP, Moiseeva YuI. Rol' urovnya syvorotochnogo IFN-γ v kachestve markyora ishemicheskogo insul'ta, ego tyazhesti i kratkosrochnogo funktsional'nogo iskhoda [The role of serum IFN-γ level as a marker of ischemic stroke, its severity, and short-term functional outcome]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):685-95. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-685-695

## Введение

Инсульт – одна из ведущих причин смерти и длительной нетрудоспособности во всём мире [1]. По данным Всемирной организации по борьбе с инсультом, каждый год возникает более 12,2 миллиона новых случаев инсультов. Преобладающей формой инсульта считается ишемический вариант, доля которого, по данным литературы, составляет порядка 80% случаев [2]. В свою очередь, он также является одной из основной причин летальности и недееспособности населения мира [3]. В Российской Федерации ситуация по инсульту является не менее важной медико-социальной проблемой. По данным Росстата, летальность от инсульта выше таковой от инфаркта миокарда более, чем в два раза, что делает инсульт одной из ведущих причин смертности среди населения [4].

В патогенезе острого ишемического инсульта (ОИИ), помимо непосредственной гибели нервной ткани в результате окклюзии питающего сосуда, рассматриваются несколько повреждающих механизмов: эксайтотоксичность, окислительный стресс и воспаление [3, 5]. По мере гибели клеток и повреждения ткани мозга высвобождается большое количество цитокинов с провоспалительным действием [3]. В то же время, постинсультное воспаление играет двойную роль: с одной стороны, оказывает повреждающее действие, с другой стороны молекулы воспаления и клетки являются важными медиаторами репаративных процессов в головном мозге [6, 7].

Понимание роли иммунной системы в патогенезе ОИИ позволит в перспективе влиять на снижение её деструктивного влияния на мозг и избежать такого серьёзного осложнения реперфузионной терапии, как внутримозговое кровоизлияние, а также улучшить репарацию постинсультных повреждений [8, 9].

## Цель исследования

Провести оценку уровня IFN-γ (интерферон гамма) в крови, как маркёра ОИИ, его тяжести и краткосрочного функционального исхода.

## Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов: средний возраст 64,0±6,9 (47-73) лет, обоих полов: 23% женщин (n=7) со средним возрастом 65,7±6,1 (58-73) лет и 77% мужчин (n=23) со средним возрастом 63,5±7,2 (47-72) лет с диагнозом ОИИ, проходивших лечение в Уссурийской центральной городской больнице и Приморской краевой клинической больнице № 1 г. Владивосток с мая 2023 по июнь 2024 г. В качестве контрольной группы были обследованы условно здоровые в количестве 12 человек: средний возраст 61,5±4,0 (55-68): 42% (n=5) женщин со средним возрастом 62,0±3,9 (59-67) лет и 58% (n=7) мужчин со средним возрастом 61,1±4,1 лет (55-68) лет.

Критериями исключения были: беременные, пациенты с онкопатологией, аутоиммунными заболеваниями, острыми инфекционными заболеваниями, хроническими воспалительными заболеваниями и с геморрагическим инсультом.

Для исследования маркёра врождённого иммунитета – IFN-γ – у пациентов на момент поступления в стационар (24-48 часов после наступления клиники ОИИ) выполнялся первый забор крови, через сутки после поступления – второй и на 10-12-е сутки – третий забор. После центрифугирования венозной крови полученная сыворотка подвергалась замораживанию, а затем выполнялось исследование IFN-γ методом иммуноферментного анализа (ИФА)

## Introduction

Stroke is one of the leading causes of death and long-term disability worldwide [1]. According to the World Stroke Organization, more than 12.2 million new cases of stroke occur each year. Ischemic stroke is considered the predominant type, accounting for approximately 80% of cases according to the literature [2]. It is also one of the major causes of mortality and disability worldwide [3]. In the Russian Federation, stroke represents an equally important medical and social problem. According to Rosstat data, mortality from stroke is more than twice as high as mortality from myocardial infarction, making stroke one of the leading causes of death in the population [4].

In the pathogenesis of acute ischemic stroke (AIS), in addition to direct neuronal tissue death resulting from occlusion of the supplying vessel, several damaging mechanisms are involved, including excitotoxicity, oxidative stress, and inflammation [3, 5]. As cells die and brain tissue is damaged, large amounts of pro-inflammatory cytokines are released [3]. At the same time, post-stroke inflammation plays a dual role: it exerts damaging effects, but inflammatory molecules and cells also mediate reparative processes in the brain [6, 7].

A better understanding of the role of the immune system in the pathogenesis of AIS may make it possible in the future to reduce its destructive effects on the brain, prevent such a serious complication of reperfusion therapy as intracerebral hemorrhage, and improve the repair of post-stroke brain injury [8, 9].

## Purpose of the study

To assess blood IFN-γ (interferon gamma) levels as a marker of AIS, its severity, and short-term functional outcome.

## Methods

The study included 30 patients of both sexes with a diagnosis of acute ischemic stroke (AIS), who were treated at Ussuriysk Central City Hospital and Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1 in Vladivostok from May 2023 to June 2024. The mean age was 64.0±6.9 years (range, 47-73 years). Women accounted for 23% of the sample (n=7), with a mean age of 65.7±6.1 years (58-73 years), while men accounted for 77% (n=23), with a mean age of 63.5±7.2 years (47-72 years). The control group consisted of 12 apparently healthy individuals with a mean age of 61.5±4.0 years (55-68 years): 42% were women (n=5), with a mean age of 62.0±3.9 years (59-67 years), and 58% were men (n=7), with a mean age of 61.1±4.1 years (55-68 years).

The exclusion criteria were pregnancy, oncological diseases, autoimmune diseases, acute infectious diseases, chronic inflammatory diseases, and hemorrhagic stroke.

To assess IFN-γ as a marker of innate immunity, blood samples were collected from patients at three time points. The first sample was obtained upon hospital admission, 24-48 hours after the onset of clinical manifestations of AIS; the second sample was collected 24 hours after admission; and the third sample was obtained on days 10-12. After centrifugation of venous blood, the resulting serum was frozen and subsequently analyzed for IFN-γ using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with reagents from R&D Diagnostic Inc. (USA). All analyses were performed by certified laboratory technicians who were blinded to patients' clinical diagnoses.

с использованием реактивов R&D Diagnostic Inc. (USA). Все анализы проводились сертифицированными лаборантами, которые не были осведомлены о клиническом диагнозе пациента.

Тяжесть ОИИ измерялась при поступлении в стационар и на 10-12-е сутки при помощи балльной оценки неврологического статуса на основании Шкалы тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) [10]. В соответствии со шкалой NIHSS тяжесть стратифицирована как мягкая/умеренная (≤8 – NIHSS1), умеренная/тяжёлая (>8 – NIHSS2) [11].

Функциональный краткосрочный исход ОИИ определялся на 10-12-е сутки от момента госпитализации пациента на основании модифицированной Шкалы Рэнкина – modified Rankin Scale (mRS). Шкала была разделена на две подгруппы: 0-2 балла (хороший исход) (mRS1) и ≥3 баллов (плохой исход) (mRS2) [12].

**Этическое заявление.** Работа проведена в рамках научного исследования «Состояние врождённого иммунитета при патогенетических подтипах ишемического инсульта», одобренного этической комиссией Тихоокеанского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 19 декабря 2022 года). У пациентов бралось информированное письменное согласие на проведение исследования, а у пациентов, не способных подписать согласие, оформлялась форма «Без согласия пациента» на основе консилиума врачей.

**Статистический анализ.** В статистической обработке полученных данных применялись программы StatTech v. 4.8.0 и «IBM® SPSS® Statistics», версия 23. Количественные данные выражались с применением медианы (Me), нижних и верхних квартилей [Q1; Q3]. При сравнении двух независимых групп по количественному признаку использовался U-критерий Манна-Уитни, а для зависимых групп – критерий Вилконсона. Для сравнения трёх и более зависимых выборок применён критерий Фридмана. При распределении групп по полу использован с $\chi^2$ тест Пирсона. Для оценки дискриминационной способности при прогнозировании определённого исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

## Результаты

Анализ выявил, что по гендерному составу группы не имели различий (p>0,05). Выполненный t-тест Стьюдента для независимых выборок показал отсутствие статистически значимых различий по возрасту как между группами в целом (p>0,05), так и внутри каждой подгруппы по полу: женщины (p>0,05) и мужчины (p>0,05). Таким образом, группы больных с ОИИ и здоровых участников статистически были сопоставимы по полу и возрасту, что обеспечивает корректность их последующего сравнительного анализа.

Было проведено сравнение уровня содержания IFN-γ в сыворотке крови между группой условно здоровых и группой пациентов с ОИИ в первом, втором и третьем заборах крови, которое, согласно U-критерию Манна-Уитни, выявило статистически значимое различие (p<0,05) (табл. 1).

Однако при сравнении уровней IFN-γ крови между пациентами в динамике – статистически значимых изменений маркёра в течение периода наблюдения не было выявлено (табл. 2).

При анализе уровня IFN-γ в крови у пациентов, в зависимости от половой принадлежности, во втором заборе крови найдено статистически значимо более высокое содержание цитокина у женщин, чем у мужчин (p=0,009) (табл. 3). Однако динамика

AIS severity was assessed at hospital admission and on days 10-12 using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [10]. According to the NIHSS score, stroke severity was stratified as mild/moderate (≤8 points; NIHSS1) and moderate/severe (>8 points; NIHSS2) [11].

Short-term functional outcome of AIS was assessed on days 10-12 after hospitalization using the modified Rankin Scale (mRS). Patients were divided into two subgroups: 0-2 points, indicating a good outcome (mRS1), and ≥3 points, indicating a poor outcome (mRS2) [12].

**Ethics statement.** The study was conducted as part of the research project "State of Innate Immunity in Pathogenetic Subtypes of Ischemic Stroke", which was approved by the Ethics Committee of Pacific State Medical University (Protocol No. 4 dated December 19, 2022). Written informed consent was obtained from all patients capable of providing it. For patients unable to sign the consent form, a "Without Patient Consent" form was completed based on the decision of a medical consultation panel.

**Statistical analysis.** Statistical analysis was performed using StatTech v. 4.8.0 and IBM® SPSS® Statistics, version 23. Quantitative data were expressed as the median (Me) and lower and upper quartiles [Q1; Q3]. The Mann-Whitney U test was used to compare two independent groups for quantitative variables, and the Wilcoxon signed-rank test was used for paired samples. The Friedman test was applied to compare three or more related samples. Pearson's $\chi^2$ test was used to compare groups by sex. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to assess discriminatory ability for predicting a specified outcome. The cut-off value of a quantitative variable was determined using the maximum Youden index. Differences were considered statistically significant at p<0.05.

## Results

The analysis showed no significant differences in sex distribution between groups (p>0.05). An independent-samples Student's t-test revealed no statistically significant differences in age either between the groups overall (p>0.05) or within the sex subgroups: women (p>0.05) and men (p>0.05). Thus, patients with AIS and healthy participants were statistically comparable in sex and age, supporting the validity of the subsequent comparative analysis.

Serum IFN-γ levels were compared between the healthy control group and patients with AIS at the first, second, and third blood sampling time points. The Mann-Whitney U test showed statistically significant differences (p<0.05) (Table 1).

However, comparison of IFN-γ levels over time within the patient group revealed no statistically significant changes in the marker during the observation period (Table 2).

Analysis of serum IFN-γ levels according to sex showed that at the second blood sampling time point, cytokine levels were statistically significantly higher in women than in men (p=0.009) (Table 3). However, changes in IFN-γ levels over time within the sex groups were not statistically significant.

Next, IFN-γ levels at all three blood sampling time points were compared according to AIS severity based on the NIHSS and its stratification into the NIHSS1 and NIHSS2 subgroups. No statistically significant differences in cytokine levels were found between these subgroups over time (Table 4).

We also compared IFN-γ levels at admission with IFN-γ levels at the third blood sampling in patients classified as NIHSS1 or

***Таблица 1*** *Уровень IFN-γ (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с ОИИ и у людей контрольной группы*

***Table 1*** *Serum IFN-γ levels (pg/mL) in patients with AIS and healthy controls*

| Показатель<br>Parameter | Категории<br>Category | Me | Q1; Q3 | n | p |
|---|---|---|---|---|---|
| **IFN-γ, 1-й забор<br>IFN-γ, 1st sampling** | Здоровые<br>Healthy controls | 5.30 | 4.12; 6.34 | 12 | =0.001 |
| | Пациенты<br>Patients | 9.47 | 7.47; 19.72 | 30 | |
| **IFN-γ, 2-й забор<br>IFN-γ, 2nd sampling** | Здоровые<br>Healthy controls | 5.30 | 4.12; 6.34 | 12 | =0.001 |
| | Пациенты<br>Patients | 14.49 | 9.32; 21.69 | 30 | |
| **IFN-γ, 3-й забор<br>IFN-γ, 3rd sampling** | Здоровые<br>Healthy controls | 5.30 | 4.12; 6.34 | 12 | =0.001 |
| | Пациенты<br>Patients | 13.26 | 10.16; 18.54 | 20 | |

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между здоровыми и пациентами (по U-критерию Манна-Уитни)
Note: p – statistical significance of differences between healthy controls and patients according to the Mann-Whitney U test

***Таблица 2*** *Динамика медиан содержания IFN-γ (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ОИИ (n=20)*

***Table 2*** *Changes in median serum IFN-γ levels (pg/mL) in patients with AIS (n=20)*

| Этапы заборов крови<br>Blood sampling time points | | | p<br>(df=2) |
|---|---|---|---|
| IFN-γ, 1-й забор<br>IFN-γ, 1st sampling | IFN-γ, 2-й забор<br>IFN-γ, 2nd sampling | IFN-γ, 3-й забор<br>IFN-γ, 3rd sampling | |
| 2.08 | 1.80 | 2.13 | >0.05 |

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей на разных этапах забора крови пациентов (по критерию Фридмана)
Note: p – statistical significance of differences between blood sampling time points according to the Friedman test

***Таблица 3*** *Уровень IFN-γ (пг/мл) сыворотки крови у пациентов с ОИИ и гендерная принадлежность*

***Table 3*** *Serum IFN-γ levels (pg/mL) in patients with AIS by sex*

| Пол<br>Sex | Этапы заборов крови<br>Blood sampling time points | | | | | | $p_1$<br>(df=2) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | IFN-γ, 1-й забор<br>IFN-γ, 1st sampling | | IFN-γ, 2-й забор<br>IFN-γ, 2nd sampling | | IFN-γ, 3-й забор<br>IFN-γ, 3rd sampling | | |
| | Me | Q1; Q3 | Me | Q1; Q3 | Me | Q1; Q3 | |
| Женщины<br>Women | 14.98<br>(n=7) | 5.93; 69.06 | 22.68<br>(n=7) | 14.86; 44.75 | 15.08<br>(n=5) | 11.51; 63.92 | >0.05 |
| Мужчины<br>Men | 8.79<br>(n=23) | 7.45; 20.00 | 12.88<br>(n=23) | 6.33; 16.44 | 12.50<br>(n=15) | 9.32; 17.93 | >0.05 |
| $p_2$ | >0.05 | | =0.009 | | >0.05 | | |

Примечания: $p_1$ – статистическая значимость различий показателей на разных этапах забора крови (по критерию Фридмана); $p_2$ – статистическая значимость различий показателей между мужчинами и женщинами (по U-критерию Манна-Уитни)
Notes: $p_1$ – statistical significance of differences between blood sampling time points according to the Friedman test; $p_2$ – statistical significance of differences between men and women according to the Mann-Whitney U test

уровня IFN-γ внутри гендерных групп, не показала статистически значимых изменений.

Далее, мы сравнили показатели уровня IFN-γ у пациентов во всех трёх заборах крови в зависимости от тяжести ОИИ согласно шкале NIHSS и её стратификации по подгруппам NIHSS1 и NIHSS2. Мы не нашли статистически значимой разницы в уровнях цитокина между этими подгруппами в динамике (табл. 4).

Мы также сравнили содержание IFN-γ подгрупп пациентов с NIHSS1 и NIHSS2 на момент поступления, с содержанием IFN-γ при третьем заборе, определённое у подгрупп пациентов с NIHSS1 и NIHSS2 на 10-12-е сутки. В группе пациентов NIHSS1 уровень цитокина NIHSS2 on days 10-12. In the NIHSS1 group, cytokine levels did not change significantly (p>0.05), whereas in the NIHSS2 group, a statistically significant decrease was observed on days 10-12 (p=0.028) (Table 5).

The association between serum IFN-γ levels over time and short-term functional outcome, assessed using the mRS, was also analyzed. No statistically significant differences between the mRS1 and mRS2 subgroups were found at any of the blood sampling time points (Table 6).

Next, changes in IFN-γ levels over the monitoring period were compared within homogeneous subgroups defined by

***Таблица 4*** *Зависимость тяжести ОИИ (NIHSS1, NIHSS2 при поступлении) от уровня содержания IFN-γ (пг/мл) в сыворотке крови, определённого в динамике трёх сроков мониторинга*

***Table 4*** *Association between AIS severity (NIHSS1 and NIHSS2 at admission) and serum IFN-γ levels (pg/mL) measured at three monitoring time points*

| Показатель<br>Parameter | Категории<br>Category | IFN-γ, 1-й забор<br>IFN-γ, 1st sampling | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Me | Q1; Q3 | n | |
| IFN-γ, 1-й забор<br>IFN-γ, 1st sampling | NIHSS1 (поступление)<br>NIHSS1 (admission) | 10.11 | 6.96; 19.17 | 18 | >0.05 |
| | NIHSS2 (поступление)<br>NIHSS2 (admission) | 8.81 | 8.05; 20.95 | 12 | |
| IFN-γ, 2-й забор<br>IFN-γ, 2nd sampling | NIHSS1 (поступление)<br>NIHSS1 (admission) | 15.65 | 10.55; 22.27 | 18 | >0.05 |
| | NIHSS2 (поступление)<br>NIHSS2 (admission) | 13.49 | 4.50; 15.78 | 12 | |
| IFN-γ, 3-й забор<br>IFN-γ, 3rd sampling | NIHSS1 (поступление)<br>NIHSS1 (admission) | 13.74 | 10.20; 18.54 | 12 | >0.05 |
| | NIHSS2 (поступление)<br>NIHSS2 (admission) | 11.87 | 5.05; 50.17 | 8 | |

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами NIHSS1 и NIHSS2 при поступлении (по U-критерию Манна-Уитни)
Note: p – statistical significance of differences between the NIHSS1 and NIHSS2 groups at admission according to the Mann-Whitney U test

кина не изменился (p>0.05), тогда как в группе пациентов NIHSS2 была статистически значимая разница со снижением показателя на 10-12-е сутки (p=0,028) (табл. 5).

Выполнен анализ наличия взаимосвязи между уровнем IFN-γ сыворотки крови в динамике у подгрупп пациентов, ранжированных по краткосрочному функциональному исходу, оцениваемому по шкале mRS. Ни в одном из заборов крови мы не нашли статистической значимой разницы между пациентами подгрупп mRS1 и mRS2 (табл. 6).

Далее, мы сравнили уровни IFN-γ в динамике мониторинга у однородных подгрупп по кратковременному функциональному исходу. У пациентов с mRS1 (n=4) уровни IFN-γ первого, второго и третьего заборов при сравнении между собой, не показали статистически значимой разницы (p>0.05). У пациентов с mRS2 (n=16) уровни IFN-γ первого, второго и третьего заборов при сравнении между собой также не показали статистически значимой разницы (p>0.05) (табл. 7).

При оценке сопряжённости ОИИ с уровнем IFN-γ при первом заборе крови с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис.).

Установлено, что повышение содержания IFN-γ в сыворотке крови при первом заборе является статистически значимым предиктором наличия ОИИ (AUC=0,944; 95% ДИ: 0,878-1,000,

short-term functional outcome. In patients with mRS1 (n=4), IFN-γ levels at the first, second, and third blood sampling time points did not differ significantly (p>0.05). Similarly, in patients with mRS2 (n=16), IFN-γ levels across the three sampling time points showed no statistically significant differences (p>0.05) (Table 7).

When the association between AIS and IFN-γ levels at the first blood sampling was evaluated using ROC analysis, the following curve was obtained (Fig.).

An increased serum IFN-γ level at the first blood sampling was found to be a statistically significant predictor of AIS (AUC=0.944; 95% CI: 0.878-1.000; p<0.001). The cut-off value of IFN-γ at admission corresponding to the highest Youden index was 6.901 pg/mL. AIS was predicted when the IFN-γ level at admission (first blood sampling) was greater than or equal to this value. The resulting predictive model had a sensitivity of 90.0% and a specificity of 91.7% (Table 8).

## Discussion

Cytokines are known to play an important role in the development of AIS [13, 14]. IFN-γ is currently recognized as a pleiotropic cytokine, a type II interferon, and one of the major regulators

***Таблица 5*** *Содержание IFN-γ (пг/мл) в сыворотке крови первого и третьего сроков мониторинга в однородных подгруппах пациентов по тяжести ОИИ*

***Table 5*** *Serum IFN-γ levels (pg/mL) at the first and third monitoring time points in homogeneous subgroups of patients according to AIS severity*

| Категории<br>Category | IFN-γ | Me | Q1; Q3 | n | p |
|---|---|---|---|---|---|
| NIHSS1 (поступление)<br>NIHSS1 (admission) | 1-й забор<br>1st sampling | 10.11 | 6.96; 19.17 | 11 | >0.05 |
| NIHSS1 (10-12-е сутки)<br>NIHSS1 (days 10-12) | 3-й забор<br>3rd sampling | 13.41 | 10.39; 18.34 | | |
| NIHSS2 (поступление)<br>NIHSS2 (admission) | 1-й забор<br>1st sampling | 8.81 | 8.05; 20.95 | 7 | =0.028 |
| NIHSS2 (10-12-е сутки)<br>NIHSS2 (days 10-12) | 3-й забор<br>3rd sampling | 13.10 | 3.12; 62.31 | | |

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между 1-ым и 3-им заборами крови (по критерию Вилкоксона)
Note: p – statistical significance of differences between the first and third blood sampling time points according to the Wilcoxon signed-rank test

***Таблица 6*** *Сравнение уровня IFN-γ (пг/мл) в сыворотке крови, определённого в трёх сроках мониторинга, у подгрупп пациентов с различным кратковременным функциональным исходом по шкале mRS*

***Table 6*** *Comparison of serum IFN-γ levels (pg/mL) measured at three monitoring time points in patient subgroups with different short-term functional outcomes by the mRS*

| Показатель<br>Parameter | Категории<br>Category | Me | Q1; Q3 | n | p |
|---|---|---|---|---|---|
| **IFN-γ, 1-й забор**<br>**IFN-γ, 1st sampling** | mRS1 | 10.33 | 8.79; 15.25 | 7 | >0.05 |
| | mRS2 | 8.57 | 7.30; 21.01 | 23 | |
| **IFN-γ, 2-й забор**<br>**IFN-γ, 2nd sampling** | mRS1 | 16.88 | 10.29; 22.68 | 7 | >0.05 |
| | mRS2 | 14.11 | 6.42; 19.52 | 23 | |
| **IFN-γ, 3-й забор**<br>**IFN-γ, 3rd sampling** | mRS1 | 13.08 | 9.36; 17.21 | 4 | >0.05 |
| | mRS2 | 13.25 | 10.16; 19.12 | 16 | |

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами mRS1 и mRS2 (по U-критерию Манна-Уитни)
Note: p – statistical significance of differences between the mRS1 and mRS2 groups according to the Mann-Whitney U test

***Таблица 7*** *Динамика изменений медиан уровня IFN-γ (пг/мл) в сыворотке крови в однородных подгруппах пациентов с краткосрочным функциональным исходом ОИИ по шкале mRS*

***Table 7*** *Changes in median serum IFN-γ levels (pg/mL) in homogeneous subgroups of patients according to short-term functional outcome of AIS assessed by the mRS*

| Тяжесть ОИИ<br>AIS outcome | Этапы заборов крови<br>Blood sampling time points | | | p<br>(df=2) |
|---|---|---|---|---|
| | IFN-γ, 1-й забор<br>IFN-γ, 1st sampling | IFN-γ, 2-й забор<br>IFN-γ, 2nd sampling | IFN-γ, 3-й забор<br>IFN-γ, 3rd sampling | |
| **mRs1** | 1.38 | 2.25 | 2.38 | >0.05 |
| **mRs2** | 2.25 | 1.69 | 2.06 | >0.05 |

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей на разных этапах забора крови (по критерию Фридмана)
Note: p – statistical significance of differences between blood sampling time points according to the Friedman test

p<0,001). Пороговое значение IFN-γ при поступлении в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составляло 6,901 пг/мл. ОИИ прогнозировался при значении IFN-γ при поступлении пациента (первом заборе) выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 90,0% и 91,7%, соответственно (табл. 8).

## Обсуждение

Известно, что цитокины играют одну из важных ролей в развитии ОИИ [13, 14]. На сегодня IFN-γ является плеотропным цитокином, интерфероном II типа и считается одним из важнейших регуляторов иммунных реакций. Исследователи находят его влия-

of immune responses. Its involvement has been demonstrated in infectious diseases and oncological conditions [15, 16]. Since the early 2000s, researchers have shown growing interest in the role of IFN-γ in AIS pathogenesis. Many studies have focused on its pro-inflammatory effects in AIS [17-19].

In our study, we found a statistically significant increase in blood IFN-γ levels in patients with AIS, with a median value of 9.47 at hospital admission compared with 5.30 in healthy volunteers. Elevated cytokine levels persisted at the second and third blood sampling time points, with median values of 14.48 and 13.25, respectively. At all three sampling time points, IFN-γ levels in patients remained statistically significantly different from those in the healthy control group (p=0.001). However, immunosuppression accompanied by decreased IFN-γ levels may also occur

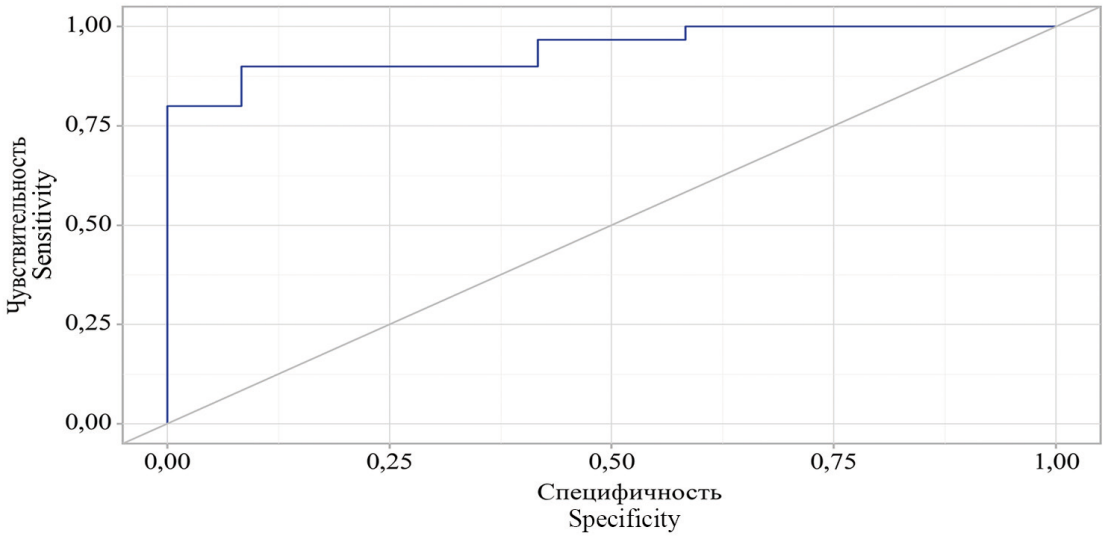



***Рис.*** *ROC-кривая, характеризующая возможность прогнозирования ОИИ по уровню IFN-γ (пг/мл) при первом заборе крови*

***Fig.*** *ROC curve characterizing the ability of serum IFN-γ level (pg/mL) at the first blood sampling to predict AIS*

***Таблица 8*** *Анализ дискриминационной способности IFN-γ (пг/мл) при поступлении*

***Table 8*** *Analysis of the discriminatory ability of IFN-γ (pg/mL) at admission*

| Порог<br>Cut-off | Чувствительность (Se), %<br>Sensitivity (Se), % | Специфичность (Sp), %<br>Specificity (Sp), % | PPV | NPV |
|---|---|---|---|---|
| 7.30 | 80.0 | 100.0 | 100.0 | 66.7 |
| 7.20 | 80.0 | 91.7 | 96.0 | 64.7 |
| **6.90** | **90.0** | **91.7** | **96.4** | **78.6** |
| 6.02 | 90.0 | 58.3 | 84.4 | 70.0 |
| 5.54 | 96.7 | 58.3 | 85.3 | 87.5 |

ние при инфекционных заболеваниях и онкопатологии [15, 16]. С начала 2000-х годов отмечался интерес исследователей к участию IFN-γ в патогенезе ОИИ. Значительное количество работ, посвящено его провоспалительному действию при ОИИ [17-19].

В нашей работе мы получили достоверный рост уровня IFN-γ крови у пациентов с ОИИ с медианой 9,47 при поступлении в стационар против таковой у здоровых волонтёров – 5,30. Повышенный уровень цитокина сохранился у пациентов и во втором, и в третьем заборах крови с медианами 14,48 и 13,25 соответственно. Во всех трёх заборах крови у пациентов сохранялись статистически значимые различия (p=0,001) в уровнях цитокина в сравнении с условно здоровым контингентом. Следует отметить, что может иметь место и иммуносупрессия с падением уровня IFN-γ в остром периоде ишемического инсульта [20]. В одной из работ также был выявлен более низкий уровень цитокина на 1-е, 3-и и 7-е сутки после инсульта в сравнении со здоровой группой [21].

Кроме того, во втором заборе крови было выявлено статистически значимо более высокое содержание цитокина у женщин (Me=22,68), чем у мужчин (Me=12,88), p=0,007. Ряд авторов, изучая гендерный признак, как фактор, влияющий на инсульт, брали за основу мужской пол. Так, сообщается, что мужской пол не является статистически значимым фактором при двух подтипах инсульта (криптогенный и инсульт с атеросклерозом большой артерии) [22]. В другом исследовании изучался фактор пола (мужского) в качестве предиктора инфекции при ишемическом инсульте, однако статистически значимой разницы при этом выявлено не было [21].

В данном исследовании статистически значимого различия в уровнях содержания цитокина у пациентов между тремя заборами крови, то есть в динамике, не было выявлено. Тем не менее, можно отметить тенденцию роста медианы IFN-γ в абсолютных значениях во втором заборе и сохранении её повышенного значения в третьем заборе в сравнении с медианой уровня цитокина в первом заборе. Максимально высокий уровень цитокина в абсолютном значении был выявлен при втором заборе крови, то есть через сутки после поступления пациента с ОИИ в стационар.

Несмотря на тот факт, что в нашем исследовании получен статистически значимо более высокий уровень цитокина у больных ОИИ в сравнении со здоровыми людьми, мы не можем утверждать об его негативном эффекте на течение болезни. Мы сравнили уровни IFN-γ у двух групп пациентов, распределённых по степени тяжести инсульта, согласно шкале NIHSS, при поступлении в стационар. Анализ не выявил статистически значимых различий в уровнях цитокина между пациентами в группах NIHSS1 и NIHSS2 во всех трёх заборах крови.

Однако, при сравнении уровня IFN-γ между его забором при поступлении и 10-12-ым днями в группе с умеренной/тяжёлой степенью тяжести инсульта (NIHSS2) отмечено статистически значимое снижение уровня цитокина, в то время как при мягкой/умеренной степени тяжести инсульта статистически значимой during the acute phase of ischemic stroke [20]. One study also reported lower cytokine levels on days 1, 3, and 7 after stroke than in healthy controls [21].

In addition, at the second blood sampling, cytokine levels were statistically significantly higher in women (Me=22.68) than in men (Me=12.88), p=0.007. Several authors investigating sex as a factor influencing stroke have focused primarily on male sex. For example, male sex was reported not to be a statistically significant factor in two stroke subtypes: cryptogenic stroke and large-artery atherosclerotic stroke [22]. In another study, male sex was investigated as a predictor of infection in ischemic stroke, but no statistically significant association was identified [21].

In the present study, we found no statistically significant differences in cytokine levels between the three blood sampling time points. Nevertheless, the absolute median IFN-γ level tended to increase at the second sampling, with an elevated level persisting at the third sampling compared with the first. The highest cytokine level in absolute terms was observed at the second blood sampling, i.e., one day after admission of the patient with AIS.

Although our study showed statistically significantly higher cytokine levels in patients with AIS than in healthy individuals, we cannot conclude that IFN-γ has a detrimental effect on the course of the disease. We compared IFN-γ levels in two groups of patients stratified according to stroke severity based on NIHSS scores at hospital admission. The analysis revealed no statistically significant differences in cytokine levels between patients in the NIHSS1 and NIHSS2 groups at any of the three blood sampling time points.

However, IFN-γ levels at admission were significantly higher than on days 10-12 in patients with moderate/severe stroke (NIHSS2). In contrast, IFN-γ levels did not change significantly over time in patients with mild/moderate stroke. At the same time, no statistically significant differences in cytokine levels were found between patient subgroups differing in stroke severity at admission and on days 10-12. Thus, a decrease in IFN-γ levels in patients with severe AIS (NIHSS2) may be associated with persistence of severe stroke during the short-term period of 10-12 days.

In one study involving 210 patients with AIS, no correlation was found between baseline blood IFN-γ levels and early neurological deterioration, defined as an increase in NIHSS score of ≥4 points within 24 hours after endovascular treatment [23]. Similar results were reported in another study evaluating two ischemic stroke subtypes according to the TOAST classification – cryptogenic stroke and large-artery atherosclerotic stroke – in which no association was found between blood IFN-γ levels and stroke severity [22].

Nevertheless, in absolute terms, median IFN-γ values in patients with NIHSS1 were 10.11 at the first sampling, 15.65 at

разницы в динамике изменения уровня IFN-γ не выявлено. В то же время, статистически значимых различий в уровне цитокина между неоднородными по тяжести инсульта подгруппам пациентов, определённых при поступлении и на 10-12-е сутки, не выявлено. Таким образом, можно говорить о том, что снижение уровня IFN-γ у пациентов с тяжёлым ОИИ (NIHSS2) может прогнозировать сохранение этой тяжести инсульта в краткосрочном периоде (10-12 суток).

В одном из исследований, включавшем 210 пациентов с ОИИ, не было найдено никакой корреляции между исходным уровнем IFN-γ крови и ранним неврологическим ухудшением, которое определялось как увеличение баллов по NIHSS≥4 в течение 24 часов после проведения эндоваскулярного лечения [23]. Схожие результаты отражены и в другом исследовании, где были изучены два подтипа ишемического инсульта по TOAST: криптогенный и инсульт с атеросклерозом большой артерии; при этом, взаимосвязи между IFN-γ крови и тяжестью инсульта не было выявлено [22].

Тем не менее, можно отметить, что в абсолютных показателях медианы значений IFN-γ у пациентов с NIHSS1 составили 10,11 (1-й забор), 15,65 (2-й забор) и 13,74 (3-й забор), соответственно. И эти абсолютные показатели были выше таковых у пациентов с NIHSS2: 8,81 (1-й забор), 13,49 (2-й забор) и 11,87 (3-й забор), соответственно. Такой тренд потребует дальнейших исследований и, в случае подтверждения статистической значимой разницы, можно будет говорить о тяжёлом течении ОИИ при дефиците IFN-γ. Такие вероятные данные могут совпадать с мнением ряда авторов о иммуномодулирующем влиянии данного цитокина.

В одном из исследований были изучены перспективы лечения ОИИ с помощью трансплантации стволовых клеток и, при этом, было выявлено, что совместное введение нейрональных стволовых клеток и IFN-γ увеличивало нейрогенез *in vivo* и оказывало дополнительные неврологические преимущества [24]. В другой работе описано, что IFN-γ через активацию астроцитов вызывает выделение нейтротрофического фактора, таким образом, оказывая нейропротекторное действие [25].

Нами также было изучено влияние содержания IFN-γ в крови на краткосрочный функциональный исход, согласно шкале mRs. Мы не нашли статистически значимых различий между группами пациентов с хорошим (mRS1) и плохим (mRS2) краткосрочным функциональным исходом в соответствии со шкалой mRS, независимо от сроков забора крови. Полученные нами данные совпадают с мнением других исследователей, которые изучали взаимосвязь между уровнем IFN-γ и степенью клинических результатов по шкале mRS, но в более отдалённом периоде времени – через три месяца. Авторы работы также не выявили статистически значимого влияния уровня цитокина на функциональный исход [23].

Таким образом, исходя из полученных данных, можно говорить, что IFN-γ является маркёром ОИИ. Пороговое значение IFN-γ для прогнозирования инсульта является равным или выше 6,90 с высокими показателями чувствительности и специфичности – 90,0 и 91,7 соответственно. Следует отметить наличие гендерных различий в содержании IFN-γ: для женщин характерно более высокое содержание цитокина на 2-е сутки, чем у мужчин (p=0,007). Вместе с тем, уровень IFN-γ сыворотки крови в нашем исследовании не показал себя в качестве маркёра стратификации тяжести инсульта и краткосрочного функционального исхода.

**Ограничения исследования.** Исследование имеет ряд ограничений. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по возрасту и полу между группами, неравномерность распределения пациентов по полу не позволяет полностью полагаться на

the second sampling, and 13.74 at the third sampling. These absolute values were higher than those observed in patients with NIHSS2: 8.81, 13.49, and 11.87, respectively. This trend requires further investigation, and if a statistically significant difference is confirmed, IFN-γ deficiency may potentially be associated with a more severe course of AIS. These findings could align with several authors' views on the immunomodulatory effects of this cytokine.

One study investigated the potential use of stem cell transplantation for AIS treatment and found that combined administration of neural stem cells and IFN-γ enhanced neurogenesis *in vivo* and provided additional neurological benefits [24]. Another study reported that IFN-γ induces astrocyte activation and stimulates the release of neurotrophic factors, thereby exerting a neuroprotective effect [25].

We also investigated the effect of blood IFN-γ levels on short-term functional outcome according to the mRS. No statistically significant differences were found between patients with good (mRS1) and poor (mRS2) short-term functional outcomes, regardless of the blood sampling time point. Our findings are consistent with those of other researchers who examined the relationship between IFN-γ levels and clinical outcome according to the mRS at a later time point, three months after stroke. Those authors likewise found no statistically significant effect of cytokine levels on functional outcome [23].

Thus, based on the obtained data, IFN-γ may be considered a marker of AIS. The threshold IFN-γ level for predicting stroke was 6.90 pg/mL or higher, with high sensitivity and specificity of 90.0% and 91.7%, respectively. Sex-related differences in IFN-γ levels should also be noted: women had higher cytokine levels on the second day than men (p=0.007). At the same time, in our study, serum IFN-γ level did not demonstrate utility as a marker for stratifying stroke severity or predicting short-term functional outcome.

**Study limitations.** This study has several limitations. Although the groups did not differ significantly in age or sex, the uneven sex distribution among patients limits the conclusiveness of the findings. The small overall sample size and the limited size of individual subgroups, together with partial loss to follow-up by the third blood sampling, reduced the analysis's statistical power. These limitations indicate the need to confirm the findings in larger samples with adequate balancing for sex and age.

## Conclusion

This study focused on a single cytokine, IFN-γ, to assess its potential role in AIS, stroke severity, and short-term functional outcome. We demonstrated a statistically significant difference in serum IFN-γ levels between healthy volunteers and patients during the acute phase of ischemic stroke. Thus, IFN-γ may serve as a marker of acute ischemic stroke. ROC analysis also allowed us to determine a threshold level of the cytokine with high sensitivity and specificity, at or above which the presence of stroke may be predicted. Sex-related differences were also identified, with higher IFN-γ levels observed in women with AIS.

Our study showed that IFN-γ cannot serve as a marker for assessing short-term functional outcomes according to the mRS. The study also did not show that IFN-γ can be used to stratify stroke severity according to the NIHSS. However, the observed trend in differences in median IFN-γ levels across groups with different stroke severity, as well as the statistically significant decrease in cytokine levels over time in patients with severe stroke

полученный результат. Небольшой размер выборки и отдельных подгрупп, а также частичная утрата наблюдений к третьему забору крови снижают статистическую мощность анализа. Указанные обстоятельства требуют подтверждения полученных результатов на более масштабной выборке с соблюдением балансировки по полу и возрасту.

## Заключение

Данное исследование сконцентрировалось на отдельно взятом цитокине IFN-γ для оценки ОИИ, его тяжести и краткосрочного функционального исхода. Мы показали, что уровень IFN-γ в сыворотке крови имеет статистически значимую разницу между здоровыми волонтёрами и больными с инсультом в остром периоде. Таким образом, IFN-γ может выступать в качестве маркёра острой ишемической мозговой катастрофы. Согласно ROC анализу, мы также определили пороговое значение уровня анализируемого цитокина с высокими уровнями чувствительности и специфичности, при равном или выше которого, можно судить о наличии инсульта. Также выявлены гендерные особенности в виде более высокого уровня IFN-γ у женщин при ОИИ.

Наше исследование показало, что IFN-γ не может служить маркёром в оценке краткосрочных функциональных исходов по шкале mRS. Проведённое исследование также не показало, что IFN-γ может служить маркёром стратификации тяжести инсульта по шкале NIHSS. Однако, отмечаемый тренд в разности медиан у групп пациентов с различной тяжестью течения инсульта, а также статистически значимое снижение уровня цитокина в динамике у пациентов с тяжёлой степенью инсульта (NIHSS2) требуют в будущем дальнейшего исследования.

## Литература

1. Ansari J, Gavins FNE. The impact of thrombo-inflammation on the cerebral microcirculation. *Microcirculation*. 2021;28(3):12689. https://doi.org/10.1111/micc.12689
2. Miceli G, Basso MG, Rizzo G, Pintus C, Cocciola E, Pennacchio AR, et al. Artificial intelligence in acute ischemic stroke subtypes according to TOAST classification: A comprehensive narrative review. *Biomedicines*. 2023;11(4):1138. https://doi.org/10.3390/biomedicines11041138
3. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: Focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6454. https://doi.org/10.3390/ijms21186454
4. Игнатьева ВИ, Вознюк ИА, Шамалов НА, Резник АВ, Виницкий АА, Деркач ЕВ, и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2023;123(8-2):5-15. https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825
5. Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). *Int J Mol Med.* 2022;49(2):15. https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5070
6. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, stroke, blood-brain barrier dysfunction, and imaging modalities. *Stroke*. 2022;53(5):1473-86. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.036946
7. Tirandi A, Sgura C, Carbone F, Montecucco F, Liberale L. Inflammatory biomarkers of ischemic stroke. *Intern Emerg Med.* 2023;18(3):723-32. https://doi.org/10.1007/s11739-023-03201-2
8. Rayasam A, Hsu M, Kijak JA, Kissel L, Hernandez G, Sandor M, et al. Immune responses in stroke: How the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures? *Immunology*. 2018;154(3):363-76. https://doi.org/10.1111/imm.12918
9. Pawluk H, Woźniak A, Grześk G, Kołodziejska R, Kozakiewicz M, Kopkowska E, et al. The role of selected pro-inflammatory cytokines in pathogenesis of ischemic stroke. *Clin Interv Aging.* 2020;15:469-84. https://doi.org/10.2147/CIA.S233909
10. Kim MS, Heo MY, Joo HJ, Shim GY, Chon J, Chung SJ, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of short-term functional outcomes in acute ischemic stroke patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2):898. https://doi.org/10.3390/ijerph20020898
11. Jalali R, Zwiernik J, Rotkiewicz E, Zwiernik B, Kern A, Bil J, et al. Predicting short- and long-term functional outcomes based on serum S100B protein levels in patients with ischemic stroke. *J Pers Med.* 2024;14(1):80. https://doi.org/10.3390/jpm14010080
12. Samarakoon N, Chang T, Gunasekara V, Ratnayake P, Jayatillake R, Udagama P. Selected serum cytokines and vitamin D levels as potential prognostic markers of acute ischemic stroke. *PLoS One.* 2024;19(6):299631. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299631
13. Zhu H, Hu S, Li Y, Sun Y, Xiong X, Hu X, et al. Interleukins and ischemic stroke. *Front Immunol.* 2022;13:828447. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.828447

## References

1. Ansari J, Gavins FNE. The impact of thrombo-inflammation on the cerebral microcirculation. *Microcirculation*. 2021;28(3):12689. https://doi.org/10.1111/micc.12689
2. Miceli G, Basso MG, Rizzo G, Pintus C, Cocciola E, Pennacchio AR, et al. Artificial intelligence in acute ischemic stroke subtypes according to TOAST classification: A comprehensive narrative review. *Biomedicines*. 2023;11(4):1138. https://doi.org/10.3390/biomedicines11041138
3. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: Focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6454. https://doi.org/10.3390/ijms21186454
4. Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, Reznik AV, Vinitskiy AA, Derkach EV. Sotsial'no-ekonomicheskoe bremya insul'ta v Rossiyskoy Federatsii [Social and economic burden of stroke in Russian Federation]. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski.* 2023;123(8-2):5-15. https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825
5. Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). *Int J Mol Med.* 2022;49(2):15. https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5070
6. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, stroke, blood-brain barrier dysfunction, and imaging modalities. *Stroke*. 2022;53(5):1473-86. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.036946
7. Tirandi A, Sgura C, Carbone F, Montecucco F, Liberale L. Inflammatory biomarkers of ischemic stroke. *Intern Emerg Med.* 2023;18(3):723-32. https://doi.org/10.1007/s11739-023-03201-2
8. Rayasam A, Hsu M, Kijak JA, Kissel L, Hernandez G, Sandor M, et al. Immune responses in stroke: How the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures? *Immunology*. 2018;154(3):363-76. https://doi.org/10.1111/imm.12918
9. Pawluk H, Woźniak A, Grześk G, Kołodziejska R, Kozakiewicz M, Kopkowska E, et al. The role of selected pro-inflammatory cytokines in pathogenesis of ischemic stroke. *Clin Interv Aging.* 2020;15:469-84. https://doi.org/10.2147/CIA.S233909
10. Kim MS, Heo MY, Joo HJ, Shim GY, Chon J, Chung SJ, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of short-term functional outcomes in acute ischemic stroke patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2):898. https://doi.org/10.3390/ijerph20020898
11. Jalali R, Zwiernik J, Rotkiewicz E, Zwiernik B, Kern A, Bil J, et al. Predicting short- and long-term functional outcomes based on serum S100B protein levels in patients with ischemic stroke. *J Pers Med.* 2024;14(1):80. https://doi.org/10.3390/jpm14010080
12. Samarakoon N, Chang T, Gunasekara V, Ratnayake P, Jayatillake R, Udagama P. Selected serum cytokines and vitamin D levels as potential prognostic markers of acute ischemic stroke. *PLoS One.* 2024;19(6):299631. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299631
13. Zhu H, Hu S, Li Y, Sun Y, Xiong X, Hu X, et al. Interleukins and ischemic stroke. *Front Immunol.* 2022;13:828447. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.828447

14. Arboix A, Sánchez-López MJ. Proinflammatory cytokines in acute ischemic stroke: Where are we now? *Neurol India.* 2021;69(2):439-40. https://doi.org/10.4103/0028-3886.314537
15. Kak G, Raza M, Tiwari BK. Interferon-gamma (IFN-γ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol Concepts*. 2018;9(1):64-79. https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0007
16. Liu W, Zhang S, Wang J. IFN-γ, should not be ignored in SLE. *Front Immunol.* 2022;13:954706. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.954706
17. Zheng Y, Ren Z, Liu Y, Yan J, Chen C, He Y, et al. T cell interactions with microglia in immune-inflammatory processes of ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 2025;20(5):1277-92. https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-23-01385
18. Gill D, Veltkamp R. Dynamics of T cell responses after stroke. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;26:26-32. https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.09.009
19. Qin X, Akter F, Qin L, Cheng J, Guo M, Yao S, et al. Adaptive immunity regulation and cerebral ischemia. *Front Immunol.* 2020;11:689. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00689
20. Shim R, Wong CHY. Ischemia, immunosuppression and infection -Tackling the predicaments of post-stroke complications. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1):64. https://doi.org/10.3390/ijms17010064
21. Jiang C, Kong W, Wang Y, Ziai W, Yang Q, Zuo F, et al. Changes in the cellular immune system and circulating inflammatory markers of stroke patients. *Oncotarget*. 2017;8(2):3553-67. https://doi.org/10.18632/oncotarget.12201
22. Holmegaard L, Stanne TM, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K, Blomstrand C, et al. Proinflammatory protein signatures in cryptogenic and large artery atherosclerosis stroke. *Acta Neurol Scand.* 2021;143(3):303-12. https://doi.org/10.1111/ane.13366
23. Deng QW, Huang S, Li S, Zhai Q, Zhang Q, Wang ZJ, et al. Inflammatory factors as potential markers of early neurological deterioration in acute ischemic stroke patients receiving endovascular therapy – The AISRNA study. *J Inflamm Res.* 2021;14:4399-407. https://doi.org/10.2147/JIR.S317147
24. Zhang G, Guo X, Chen L, Li B, Gu B, Wang H, et al. Interferon-γ promotes neuronal repair by transplanted neural stem cells in ischemic rats. *Stem Cells Dev.* 2018;27(5):355-66. https://doi.org/10.1089/scd.2017.0225
25. Alsbrook DL, Di Napoli M, Bhatia K, Biller J, Andalib S, Hinduja A, et al. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(8):407-31. https://doi.org/10.1007/s11910-023-01282-2

14. Arboix A, Sánchez-López MJ. Proinflammatory cytokines in acute ischemic stroke: Where are we now? *Neurol India.* 2021;69(2):439-40. https://doi.org/10.4103/0028-3886.314537
15. Kak G, Raza M, Tiwari BK. Interferon-gamma (IFN-γ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol Concepts.* 2018;9(1):64-79. https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0007
16. Liu W, Zhang S, Wang J. IFN-γ, should not be ignored in SLE. *Front Immunol.* 2022;13:954706. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.954706
17. Zheng Y, Ren Z, Liu Y, Yan J, Chen C, He Y, et al. T cell interactions with microglia in immune-inflammatory processes of ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 2025;20(5):1277-92. https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-23-01385
18. Gill D, Veltkamp R. Dynamics of T cell responses after stroke. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;26:26-32. https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.09.009
19. Qin X, Akter F, Qin L, Cheng J, Guo M, Yao S, et al. Adaptive immunity regulation and cerebral ischemia. *Front Immunol.* 2020;11:689. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00689
20. Shim R, Wong CHY. Ischemia, immunosuppression and infection -Tackling the predicaments of post-stroke complications. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1):64. https://doi.org/10.3390/ijms17010064
21. Jiang C, Kong W, Wang Y, Ziai W, Yang Q, Zuo F, et al. Changes in the cellular immune system and circulating inflammatory markers of stroke patients. *Oncotarget*. 2017;8(2):3553-67. https://doi.org/10.18632/oncotarget.12201
22. Holmegaard L, Stanne TM, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K, Blomstrand C, et al. Proinflammatory protein signatures in cryptogenic and large artery atherosclerosis stroke. *Acta Neurol Scand.* 2021;143(3):303-12. https://doi.org/10.1111/ane.13366
23. Deng QW, Huang S, Li S, Zhai Q, Zhang Q, Wang ZJ, et al. Inflammatory factors as potential markers of early neurological deterioration in acute ischemic stroke patients receiving endovascular therapy – The AISRNA study. *J Inflamm Res.* 2021;14:4399-407. https://doi.org/10.2147/JIR.S317147
24. Zhang G, Guo X, Chen L, Li B, Gu B, Wang H, et al. Interferon-γ promotes neuronal repair by transplanted neural stem cells in ischemic rats. *Stem Cells Dev.* 2018;27(5):355-66. https://doi.org/10.1089/scd.2017.0225
25. Alsbrook DL, Di Napoli M, Bhatia K, Biller J, Andalib S, Hinduja A, et al. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(8):407-31. https://doi.org/10.1007/s11910-023-01282-2

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Горбаренко Родион Сергеевич,** аспирант, кафедра нормальной и патологической физиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0002-0930-9392
E-mail: rodiongor@mail.ru

**Маркелова Елена Владимировна,** доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0001-5846-851X
E-mail: markev2010@mail.ru

**Розумейко Владимир Петрович,** ассистент кафедры дополнительного профессионального образования, Тихоокеанский государственный медицинский университет
ORCID ID: 0009-0003-7396-2139
E-mail: rozumeiko.vp@mail.ru

**Моисеева Юлия Игоревна,** студентка лечебного факультета, Тихоокеанский государственный медицинский университет
ORCID ID: 0009-0007-7883-1479
E-mail: yu.moiseeva@m.tgmu.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**
Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

## AUTHORS' INFORMATION

**Gorbarenko Rodion Sergeevich,** Postgraduate Student, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-0930-9392
E-mail: rodiongor@mail.ru

**Markelova Elena Vladimirovna,** Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-5846-851X
E-mail: markev2010@mail.ru

**Rozumeyko Vladimir Petrovich,** Assistant Professor of the Department of Additional Professional Education, Pacific State Medical University

ORCID ID: 0009-0003-7396-2139
E-mail: rozumeiko.vp@mail.ru

**Moiseeva Yulia Igorevna,** Undergraduate Student, Pacific State Medical University
ORCID ID: 0009-0007-7883-1479
E-mail: yu.moiseeva@m.tgmu.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Горбаренко Родион Сергеевич**
аспирант, кафедра нормальной и патологической физиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет

690013, Российская Федерация, г. Владивосток, ул. Адм. Кузнецова, 78-24
Тел.: +7 (904) 6272828
E-mail: rodiongor@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Gorbarenko Rodion Sergeevich**
Postgraduate Student, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University

690013, Russian Federation, Vladivostok, Adm. Kuznetsova str., 78-24
Tel.: +7 (904) 6272828
E-mail: rodiongor@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ГРС
Сбор материала: РВП, МЮИ
Статистическая обработка данных: РВП, МЮИ
Анализ полученных данных: ГРС, МЕВ
Подготовка текста: РВП, МЮИ
Редактирование: ГРС, МЕВ
Общая ответственность: ГРС, МЕВ, РВП, МЮИ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: GRS
Data collection: RVP, MYuI
Statistical analysis: RVP, MYuI
Analysis and interpretation: GRS, MEV
Writing the article: RVP, MYuI
Critical revision of the article: GRS, MEV
Overall responsibility: GRS, MEV, RVP, MYuI

*Поступила* *21.09.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *21.09.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-696-703

# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СДВИГИ И ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К ИНФЕКЦИЯМ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА: ВЛИЯНИЕ НА ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ

М. БОЛТАБОЕВА[1], М. ГАНИЕВА[1], З. УРУМБОЕВА[1], Н. МАДЖИДОВА[1], А. ХАЙДАРОВ[1], Л. РАХМАНОВА[2]

[1] Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Республика Узбекистан
[2] Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан

**Введение**: синдром Альпорта (СА) – это наследственная нефропатия, характеризующаяся прогрессирующей почечной недостаточностью, нейросенсорной тугоухостью и врождёнными офтальмологическими патологиями. Основой развития СА служат мутации в генах (*COL4A5, COL4A4, COL4A3*), кодирующих структуру коллагена IV типа. До недавнего времени считалось, что развитие СА происходит по неиммунному механизму, однако современные исследования подтвердили участие иммунных факторов в патогенезе заболевания. Иммунный дисбаланс при СА способствует развитию нефротического синдрома за счёт нарастающей протеинурии, что, в свою очередь, ускоряет прогрессирование болезни.

**Цель исследования**: изучить уровни интерлейкина-2 (ИЛ-2), компонентов комплемента С3 и С4, а также антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) у детей с СА и оценить их взаимосвязь с клиническим течением заболевания и частотой инфекционных заболеваний (ИЗ).

**Материал и методы**: обследовано 30 детей с диагнозом СА: 14 – только с СА, 16 – с СА + нефротическим синдромом (НС), а также 25 здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет. АСЛ определялись розеточным методом, комплементы С3 и С4 – методом иммунной турбидиметрии, ИЛ-2 – методом ИФА. Статистический анализ категориальных переменных был проведён с использованием точного теста Фишера. Количественные данные (M±SD) анализировались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA) и теста Tukey HSD. Взаимосвязи между переменными оценивались с помощью теста корреляции Пирсона.

**Результаты**: анализ данных продемонстрировал, что в группах СА+НС и СА уровни IL-2 и АСЛ были значительно выше, а С3, С4 были ниже ($p<0,001$). Корреляционный анализ в группе детей с СА выявил статистически значимую ($p=0,01$) обратную среднюю связь между ИЛ-2 и СКФ. В то же время, корреляционный анализ в группе детей с комбинированным СА+НС выявил статистически значимую ($p=0,01$) обратную сильную связь между ИЛ-2 и СКФ. В группе СА+НС выявлено, что показатели биомаркёров сильно коррелируют с числом случаев различных ИЗ (ОРВИ, бронхит, пневмония, стрептодермия) в течение года. Так, число случаев различных ИЗ в течение года положительно коррелирует с количеством ИЛ-2 и мочевины в крови и отрицательно – с С3-компонентом комплемента.

**Заключение**: иммунологические различия между группами СА и СА+НС, такие как повышенные уровни ИЛ-2, АСЛ и сниженные концентрации комплементов С3 и С4, ассоциированы с тяжестью течения синдрома. Полученные данные позволяют рассматривать иммунологические маркёры как потенциальные биомаркёры для оценки прогрессирования СА. Настоящее исследование впервые продемонстрировало связь иммунной дисфункции с частотой инфекционных заболеваний при СА.

**Ключевые слова**: *синдром Альпорта, интерлейкин-2, антигенсвязывающие лимфоциты, иммунный дисбаланс, скорость клубочковой фильтрации, комплемент.*

**Для цитирования:** Болтабоева М, Ганиева М, Урумбоева З, Маджидова Н, Хайдаров А, Рахманова Л. Иммунологические сдвиги и восприимчивость к инфекциям у детей с синдромом Альпорта: влияние на тяжесть заболевания. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):696-703. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-696-703

# IMMUNOLOGICAL ALTERATIONS AND SUSCEPTIBILITY TO INFECTIONS IN CHILDREN WITH ALPORT SYNDROME: IMPACT ON DISEASE SEVERITY

M. BOLTABOEVA[1], M. GANIEVA[1], Z. URUMBOEVA[1], N. MADJIDOVA[1], A. HAYDAROV[1], L. RAKHMANOVA[2]

[1] Andijan State Medical Institute, Andijan, Republic of Uzbekistan
[2] Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Background**: Alport syndrome (AS) is an inherited nephropathy characterized by progressive renal failure, sensorineural hearing loss, and congenital ophthalmological abnormalities. AS is caused by mutations in the *COL4A5*, *COL4A4*, and *COL4A3* genes encoding the structure of type IV collagen. Until recently, AS was thought to develop through non-immune mechanisms; however, recent studies have confirmed the involvement of immune factors in its pathogenesis. Immune imbalance in AS may contribute to the development of nephrotic syndrome through increasing proteinuria, which, in turn, accelerates disease progression.

**Objective**: To investigate the levels of interleukin-2 (IL-2), complement components C3 and C4, and antigen-binding lymphocytes (ABLs) in children with AS and to assess their associations with the clinical course of the disease and the frequency of infectious diseases.

**Methods**: A total of 30 children diagnosed with AS were examined: 14 had AS alone, and 16 had AS combined with nephrotic syndrome (AS+NS). The control group consisted of 25 healthy children aged 3-18 years. ABLs were determined using the rosette formation assay, complement components C3 and C4 – by immunoturbidimetry, and IL-2 – by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Categorical variables were analyzed using Fisher's exact

test. Quantitative data (M±SD) were analyzed using one-way analysis of variance (one-way ANOVA) followed by Tukey's HSD test. Associations between variables were assessed using Pearson's correlation analysis.

**Results**: Data analysis demonstrated that IL-2 and ABL levels were significantly higher, whereas C3 and C4 levels were lower, in both the AS+NS and AS groups ($p<0.001$). Correlation analysis in children with AS revealed a statistically significant ($p=0.01$) moderate inverse correlation between IL-2 levels and glomerular filtration rate (GFR). In the AS+NS group, a statistically significant ($p=0.01$) strong inverse correlation between IL-2 and GFR was observed. In the AS+NS group, biomarker levels were strongly correlated with the annual number of various infectious episodes, including acute respiratory viral infections, bronchitis, pneumonia, and streptoderma. Specifically, the annual number of infectious episodes positively correlated with IL-2 levels and blood urea concentrations and negatively correlated with complement component C3 levels.

**Conclusion**: Immunological differences between the AS and AS+NS groups, including elevated IL-2 and ABL levels and reduced concentrations of complement components C3 and C4, were associated with disease severity. These findings suggest that immunological markers serve as potential biomarkers for assessing AS progression. This study is the first to demonstrate an association between immune dysfunction and the frequency of infectious diseases in patients with AS.

**Keywords**: *Alport syndrome, interleukin-2, antigen-binding lymphocytes, immune imbalance, glomerular filtration rate, complement.*

**For citation:** Boltaboeva M, Ganiyeva M, Urumboeva Z, Madjidova N, Haydarov A, Rakhmanova L. Immunologicheskie sdvigi i vospriimchivost' k infektsiyam u detey s sindromom Al'porta: vliyanie na tyazhest' zabolevaniya [Immunological alterations and susceptibility to infections in children with Alport syndrome: Impact on disease severity]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):696-703. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-696-703

## Введение

Синдром Альпорта (СА) – это наследственное заболевание почек, связанное с мутациями в структуре коллагена IV типа, состоящего из трёх α-цепей. Цепи α3, α4 и α5 кодируются генами *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5* соответственно. Эта структура коллагена присутствует в почечных канальцах, сетчатке, сосудистой оболочке глаза и внутреннем ухе. Её нарушение приводит к нейросенсорной тугоухости, миопии или переднему лентиконусу, а также к хронической почечной недостаточности [1-6]. Ранее считалось, что СА развивается исключительно по неиммунному механизму вследствие нарушения структуры коллагена IV типа. Однако последние исследования показали, что в патогенезе СА принимают участие иммунные клетки [6, 7].

Подобно другим гломерулопатиям, СА может развиваться с участием иммунных механизмов. В частности, последние исследования указывают на локальную активацию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-11, а также на инфильтрацию ткани почек Т-лимфоцитами ($CD3^+$ и $CD4^+$), и компонентами комплемента С3 и С4. Эти иммуновоспалительные процессы способствуют выраженной протеинурии и прогрессированию гломерулосклероза [6-11]. Аналогичные патогенетические механизмы описаны и при других гломерулярных заболеваниях, в частности при системной красной волчанке, что позволяет использовать данные исследования как аналогию для понимания патогенеза СА.

Хотя уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2) и его влияние на течение гломерулонефрита были ранее изучены [10], роль ИЛ-2 в развитии СА и связанные с ним иммунные изменения до сих пор недостаточно исследованы. В настоящей работе сравнивались иммунологические параметры у детей с СА и СА+нефротическим синдромом (НС), а также оценивалось их влияние на функцию почек и восприимчивость к инфекциям. Такой подход позволяет глубже понять значение иммунной системы в патогенезе СА.

## Цель исследования

Изучить уровни ИЛ-2, компонентов комплемента С3 и С4, а также антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) у детей с СА и оценить их взаимосвязь с клиническим течением заболевания и частотой инфекционных заболеваний (ИЗ).

## Introduction

Alport syndrome (AS) is an inherited kidney disease caused by mutations that affect the structure of type IV collagen, which consists of three α chains. The α3, α4, and α5 chains are encoded by the *COL4A3*, *COL4A4*, and *COL4A5* genes, respectively. This collagen structure is present in the renal tubules, retina, choroid, and inner ear. Its disruption leads to sensorineural hearing loss, myopia or anterior lenticonus, and chronic kidney failure [1-6]. AS was previously believed to develop exclusively through non-immune mechanisms resulting from abnormalities in type IV collagen structure. However, recent studies have demonstrated that immune cells are involved in the pathogenesis of AS [6, 7].

Like other glomerulopathies, AS may develop through immune mechanisms. In particular, recent studies indicate local activation of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and IL-11, as well as infiltration of renal tissue by T lymphocytes ($CD3^+$ and $CD4^+$) and complement components C3 and C4. These immunoinflammatory processes contribute to pronounced proteinuria and the progression of glomerulosclerosis [6-11]. Similar pathogenetic mechanisms have also been described in other glomerular diseases, particularly systemic lupus erythematosus, allowing findings from these studies to be used by analogy to improve understanding of AS pathogenesis.

Although interleukin-2 (IL-2) levels and their effects on the course of glomerulonephritis have previously been investigated [10], the role of IL-2 in the development of AS and the associated immunological alterations remains insufficiently studied. In the present study, immunological parameters were compared between children with AS and those with AS combined with nephrotic syndrome (AS+NS), and their associations with renal function and susceptibility to infections were assessed. This approach may deepen understanding of the immune system's role in AS pathogenesis.

## Purpose of the study

To investigate the levels of IL-2, complement components C3 and C4, and antigen-binding lymphocytes (ABLs) in children with AS and to assess their associations with the clinical course of the disease and the frequency of infectious diseases.

## Материал и методы

Исследование было проведено на базе нефрологического отделения Андижанского областного многопрофильного детского медицинского центра за период 2023-2024 годов. В исследование были включены 30 детей: у 14 из них имел место только СА, а у 16 – в сочетании СА с НС (СА+НС). Возраст участников составлял от 3 до 18 лет. Диагноз устанавливался совместно с врачами-нефрологами и генетиками. Контрольную группу составили 25 здоровых детей соответствующего возраста. Распределение по гендерному признаку обследованных представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в общей группе больных СА (изолирования СА и СА+НС) статистистически значимо больше было мальчиков.

У всех участников определялись уровень ИЛ-2 методом иммуноферментного анализа (ИФА), компоненты комплементов С3 и С4 – методом иммунной турбидиметрии, а АСЛ – розеточным методом. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Шварца.

**Этические положения.** Исследование было одобрено этическим комитетом Андижанского государственного медицинского института (протокол № 2/14 от 06.01.2023). Информированное согласие на участие детей в исследовании было получено от родителей или законных представителей в соответствии с Хельсинкской декларацией.

**Статистическая обработка** проводилась в программе SPSS версии 27. Сравнение категориальных переменных проводилось с использованием точного критерия Фишера. Количественные данные, представленные как M±SD, анализировались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA) с последующим тестом Tukey HSD для межгрупповых сравнений. Для парных сравнений использован t-критерий Стьюдента для независимых групп. Для оценки взаимосвязей между переменными проведён корреляционный анализ по Пирсону. Статистически значимые различия считались при уровне значимости p<0,05.

## Результаты

Результаты исследования биомаркёров в группах представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в группах СА+НС и СА уровни IL-2 и АСЛ были значительно выше, а С3, С4 были ниже (p<0,001).

Корреляционный анализ в группе детей с СА выявил статистически значимую (p=0,01) обратную среднюю связь между ИЛ-2 и СКФ (рис. 1).

## Methods

The study was conducted at the Nephrology Department of the Andijan Regional Multidisciplinary Children's Medical Center during 2023-2024. A total of 30 children were included: 14 had isolated AS, while 16 had AS combined with nephrotic syndrome (AS+NS). The participants were aged 3-18 years. The diagnosis was established jointly by nephrologists and geneticists. The control group consisted of 25 healthy children of comparable age. Table 1 presents the sex distribution of the participants.

As shown in Table 1, boys were statistically significantly more prevalent in the overall group of patients with AS, including both isolated AS and AS+NS.

In all participants, IL-2 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), complement components C3 and C4 by immunoturbidimetry, and ABLs by the rosette formation assay. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the Schwartz formula.

**Ethical considerations.** The study was approved by the Ethics Committee of the Andijan State Medical Institute (Protocol No. 2/14 dated January 6, 2023). Informed consent for the participation of children in the study was obtained from their parents or legal guardians in accordance with the Declaration of Helsinki.

**Statistical analysis.** Statistical analysis was performed using SPSS version 27. Categorical variables were compared using Fisher's exact test. Quantitative data, presented as mean ± standard deviation (M±SD), were analyzed using one-way analysis of variance (one-way ANOVA), followed by Tukey's HSD test for intergroup comparisons. The independent-samples Student's t-test was used for pairwise comparisons. Associations between variables were assessed using Pearson's correlation analysis. Differences were considered statistically significant at p<0.05.

## Results

The results of the biomarker analysis across the study groups are presented in Table 2.

As shown in Table 2, IL-2 and ABL levels were significantly higher in the AS+NS and AS groups, whereas C3 and C4 levels were lower (p<0.001).

Correlation analysis in children with AS revealed a statistically significant moderate inverse correlation between IL-2 levels and GFR (p=0.01) (Fig. 1).

***Таблица 1*** *Распределение обследованных детей по полу в зависимости от групп исследования (n=55)*

***Table 1*** *Sex distribution of the examined children according to study group (n=55)*

| Группы иследования<br>Study groups | Распределение по полу<br>Sex distribution | | | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Мальчики (n=37)<br>Boys (n=37) | | Девочки (n=18)<br>Girls (n=18) | | Всего (n=55)<br>Total (n=55) | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| CA<br>AS | 11 | 30 | 3 | 17 | 14 | 25 | >0.05 |
| CA+HC<br>AS+NS | 14 | 38 | 2 | 11 | 16 | 29 | >0.05 |
| Всего (СА и СА+НС)<br>Total (AS and AS+NS) | 25 | 68 | 5 | 28 | 30 | 54 | =0.009 |
| Здоровые дети<br>Healthy children | 12 | 32 | 13 | 72 | 25 | 46 | =0.009 |

Примечание: p – статистическая значимость различий между мальчиками и девочками (по точному критерию Фишера)

Note: p – statistical significance of differences between boys and girls (Fisher's exact test)

***Таблица 2*** *Сравнительная характеристика средних значений ИЛ-2, комплементов С3, С4 и АСЛ у обследованных детей по группам (M±SD)*

***Table 2*** *Comparative characteristics of mean IL-2, complement C3 and C4, and ABL values in the examined children by study group (M±SD)*

| Показатели<br>Parameter | Группы исследования<br>Study groups | | | p<br>(df=2) |
|---|---|---|---|---|
| | CA<br>SA<br>(n=14) | CA+HC<br>SA+NS<br>(n=16) | Здоровые<br>Healthy<br>(n=25) | |
| ИЛ-2, пг/мл<br>IL-2, pg/mL | 18.5±0.81 | 24.7±3.96<br>$p_1$<0.001 | 2.77±0.19<br>$p_1$<0.001<br>$p_2$<0.001 | <0.001 |
| АСЛ лёгкие, %<br>Lung-specific ABLs, % | 0.54±0.04 | 0.96±0.02<br>$p_3$<0.001 | | |
| АСЛ почки, %<br>Kidney-specific ABLs, % | 0.48±0.05 | 0.79±0.05<br>$p_3$<0.001 | | |
| С3, г/л<br>C3, g/L | 1.65±0.03 | 1.48±0.15<br>$p_1$<0.01 | 1.82±0.18<br>$p_1$<0.01<br>$p_2$<0.001 | <0.001 |
| С4, г/л<br>C4, g/L | 0.29±0.03 | 0.19±0.02<br>$p_1$<0.001 | 0.40±0.05<br>$p_1$<0.001<br>$p_2$<0.001 | <0.001 |

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию One-way ANOVA); post-hoc: $p_1$ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в группе детей с изолированным СА; $p_2$ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в группе детей с комбинированным СА+НС (post-hoc по критерию Tukey HSD); $p_3$ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в группе детей с изолированным СА (по критерию Стьюдента)

Notes: p – statistical significance of differences among all groups according to one-way ANOVA; post hoc: $p_1$ – statistical significance of differences compared with the isolated AS group; $p_2$ – statistical significance of differences compared with the AS+NS group (Tukey HSD post hoc test); $p_3$ – statistical significance of differences compared with the isolated AS group (Student's t-test)

В то же время, корреляционный анализ в группе детей с комбинированным СА+НС выявил статистически значимую (p=0,01) обратную сильную связь между ИЛ-2 и СКФ (рис. 2).

В группе СА+НС выявлено, что показатели биомаркёров сильно коррелируют с числом случаев различных ИЗ (ОРВИ, бронхит, пневмония, стрептодермия) в течение года (табл. 3).

Установлено, что количество случаев различных ИЗ в течение года положительно коррелирует с количеством ИЛ-2 и мочевины в крови и отрицательно – с С3-компонентом комплемента.

At the same time, correlation analysis in the AS+NS group revealed a statistically significant strong inverse correlation between IL-2 levels and GFR (p=0.01) (Fig. 2).

In the AS+NS group, biomarker levels were strongly correlated with the annual number of various infectious diseases (acute respiratory viral infections, bronchitis, pneumonia, and streptoderma) (Table 3).

The annual number of infectious disease episodes correlated positively with IL-2 levels and blood urea concentrations and negatively with complement component C3 levels.

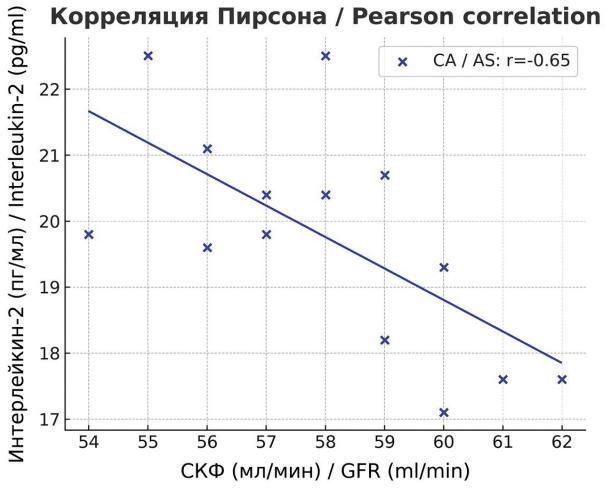



***Рис. 1*** *Коэффициент корреляции Пирсона между уровнями ИЛ-2 и СКФ в группе СА (n=14)*

***Fig. 1*** *Pearson's correlation coefficient between IL-2 levels and GFR in the AS group (n=14)*

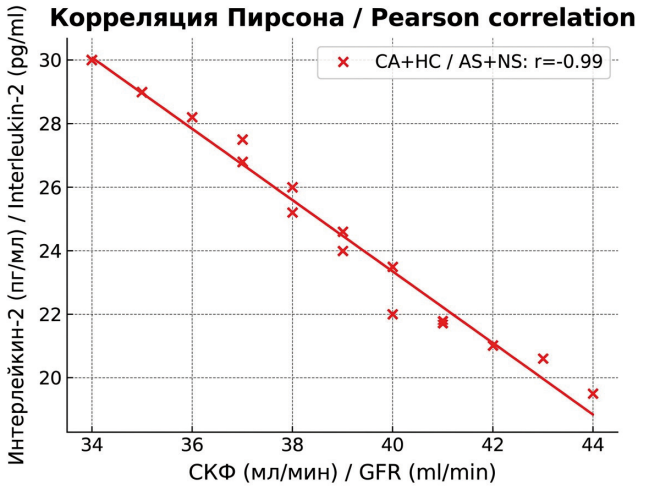



***Рис. 2*** *Коэффициент корреляции Пирсона между уровнями ИЛ-2 и СКФ в группе СА+НС (n=16)*

***Fig. 2*** *Pearson's correlation coefficient between IL-2 levels and GFR in the AS+NS group (n=16)*

***Таблица 3*** *Выраженность корреляции между различными биомаркёрами и числом случаев ИЗ в течение года в группе СА+НС*

***Table 3*** *Strength of correlations between various biomarkers and the annual number of infectious disease episodes in the AS+NS group*

| Показатели<br>Parmeters | r-значение<br>r-value | p-значение<br>p-value |
|---|---|---|
| ИЛ-2 и количество ИЗ в год<br>IL-2 and annual number of infectious disease episodes | +0.57 | <0.01 |
| Мочевина крови и количество ИЗ в год<br>Blood urea and annual number of infectious disease episodes | +0.52 | <0.05 |
| Complement C3 and annual number of infectious disease episodes | –0.44 | <0.05 |

## Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования, доля мальчиков среди пациентов с СА была значительно выше по сравнению с девочками, что согласуется с ранее опубликованными данными [6]. Это подтверждает Х-сцепленный характер наследования заболевания. Кроме того, у детей с СА были выявлены повышенные уровни АСЛ как в лёгочной, так и в почечной ткани. Рост этих показателей сопровождался более выражёнными клиническими проявлениями заболевания, что указывает на возможную связь между степенью иммуноактивации и тяжестью клинической картины.

Следует отметить, что в настоящее время существует крайне ограниченное количество работ, посвящённых изучению связи между уровнями АСЛ и клиническим течением СА. С этой точки зрения, полученные нами результаты вносят определённый вклад в понимание патогенеза заболевания.

СА обладает следующими иммунологическими особенностями: инфильтрация Т-лимфоцитами гломерулярной ткани, гистопатологическая дисрегуляция системы комплемента, а также мутация в структуре коллагена IV типа, в результате которой изменённая структура коллагена проявляет свойства неоантигена. Это приводит к местной активации иммунной системы, вследствие чего повреждаются базальная мембрана гломерул и подоциты, что в итоге вызывает склерозирование нефронов. Данные сведения на патогенетическом уровне свидетельствуют о комплексном участии как гуморального, так и клеточного звеньев иммунной системы [12-14].

Ранее в научной литературе отмечалось, что локальное накопление компонентов комплемента, особенно С3 и С4, усиливает склеротические изменения в клубочках [10]. В нашем исследовании также был выявлен повышенный уровень ИЛ-2 у пациентов с СА и СА+НС. Это подтверждает активную роль цитокинов в развитии воспаления и фиброза почечной ткани при СА [6, 11].

На молекулярном уровне патогенез СА связан с мутациями в α3-α5 цепях коллагена IV типа, синтезируемого подоцитами. Эти цепи формируют базальную мембрану клубочков (БМК) в постнатальном периоде. Дефицит или полное отсутствие хотя бы одной из этих цепей приводит к химической и механической нестабильности БМК, что клинически проявляется прогрессирующей протеинурией, лентиконусом и дистрофией сетчатки. Инициация гломерулярного повреждения происходит за счёт активации мезангиальных, эндотелиальных и подоцитарных клеток, что запускает выработку экстрацеллюлярного матрикса под действием цитокинов и способствует перерастяжению базальной мембраны под внутренним давлением [15, 16].

В рамках нашего исследования также установлена отрицательная корреляция между уровнем ИЛ-2 и СКФ, что указывает на возможное прогностическое значение ИЛ-2 при оценке тяжести течения заболевания. Кроме того, дети с СА имели высокую восприимчивость к ИЗ, что, вероятно, связано с развитием вторично-

## Discussion

Our results show that the proportion of boys among patients with AS was significantly higher than that of girls, consistent with previously published data [6]. This finding supports the disease's X-linked inheritance pattern. In addition, children with AS had increased levels of ABLs specific to both lung and kidney tissues. Higher ABL levels were associated with more pronounced clinical manifestations, suggesting a possible link between the degree of immune activation and clinical severity.

At present, few studies investigate the relationship between ABL levels and the clinical course of AS. From this perspective, our findings contribute to a better understanding of the disease's pathogenesis.

AS is characterized by several immunological features, including T-lymphocyte infiltration of glomerular tissue, histopathological dysregulation of the complement system, and mutations affecting type IV collagen structure, resulting in an altered collagen structure that may exhibit neoantigenic properties. This may lead to local activation of the immune system, with subsequent damage to the glomerular basement membrane and podocytes, ultimately resulting in nephron sclerosis. These findings indicate the complex involvement of both humoral and cellular components of the immune system in AS pathogenesis [12-14].

Previous studies have reported that local accumulation of complement components, particularly C3 and C4, enhances sclerotic changes in the glomeruli [10]. In our study, elevated IL-2 levels were also observed in patients with AS and AS+NS. This finding supports the active role of cytokines in the development of inflammation and renal fibrosis in AS [6, 11].

At the molecular level, AS pathogenesis is associated with mutations affecting the α3-α5 chains of type IV collagen synthesized by podocytes. These chains form the glomerular basement membrane (GBM) during the postnatal period. Deficiency or complete absence of at least one of these chains results in chemical and mechanical instability of the GBM, which clinically manifests as progressive proteinuria, lenticonus, and retinal dystrophy. Glomerular injury begins with activation of mesangial, endothelial, and podocyte cells, which stimulates extracellular matrix production under the influence of cytokines and contributes to overstretching of the basement membrane under intraglomerular pressure [15, 16].

Our study also demonstrated an inverse correlation between IL-2 levels and GFR, suggesting a possible prognostic role of IL-2 in assessing disease severity. In addition, children with AS showed increased susceptibility to infectious diseases, which is likely associated with the development of secondary immunodeficiency in the setting of persistent proteinuria, particularly in patients with nephrotic syndrome [16]. These infections may further aggravate the patient's condition by increasing proteinuria and hematuria. Our study also confirmed these associations.

го иммунодефицита на фоне устойчивой протеинурии – особенно у пациентов с нефротическим синдромом [16]. Возникающие при этом инфекции дополнительно ухудшают состояние пациента, усиливая протеинурию и гематурию. Эти закономерности были подтверждены и в нашем исследовании.

**Ограничения исследования.** Ограничениями настоящего исследования являются относительно небольшая выборка и короткий период наблюдения, что может ограничивать обобщение полученных результатов. В будущем требуются более масштабные и продолжительные исследования с участием большего числа пациентов.

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что иммунный дисбаланс у детей с СА способствует более тяжёлому течению заболевания и повышенной частоте ИЗ. Исследование показало, что повышение уровня ИЛ-2 и снижение компонентов комплемента С3 и С4 чётко ассоциированы с тяжёлым клиническим течением болезни, снижением СКФ и частыми эпизодами инфекций. Кроме того, повышение уровня АСЛ в лёгких и почках при СА подчёркивает важную роль иммунных клеток в патогенезе заболевания. Таким образом, регулярный иммунологический мониторинг пациентов с СА может способствовать снижению частоты инфекционных осложнений и замедлению прогрессирования заболевания. Это открывает перспективы для разработки и внедрения иммуномодулирующей терапии в будущем.

**Study limitations.** The limitations of the present study include the relatively small sample size and short follow-up period, which may restrict the generalizability of the findings. Future larger, longer-term studies with more patients are needed.

## Conclusion

The findings indicate that immune imbalance in children with AS contributes to a more severe disease course and an increased frequency of infectious diseases. The study demonstrated that elevated IL-2 levels and reduced concentrations of complement components C3 and C4 were clearly associated with a more severe clinical course, decreased GFR, and frequent infectious episodes. In addition, increased levels of lung- and kidney-specific ABLs in AS highlight the important role of immune cells in disease pathogenesis. Thus, regular immunological monitoring of patients with AS may help reduce the frequency of infectious complications and slow disease progression. These findings may also provide a basis for the future development and implementation of immunomodulatory therapeutic approaches.

## Литература

1. De Gregorio V, Caparali EB, Shojaei A, Ricardo S, Barua M. Alport syndrome: Clinical spectrum and therapeutic advances. *Kidney Med.* 2023;5(5):100631. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100631
2. Huang HX, Tsai IJ, Greenbaum LA. Alport syndrome: Expanding diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol.* 2025;66(Suppl 1):S13-S17. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2024.10.005
3. Puapatanakul P, Miner JH. Alport syndrome and Alport kidney diseases – Elucidating the disease spectrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024;33(3):283-90. https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000983
4. Savige J. Heterozygous pathogenic COL4A3 and COL4A4 variants (autosomal dominant Alport syndrome) are common, and not typically associated with end-stage kidney failure, hearing loss, or ocular abnormalities. *Kidney Int Rep.* 2022;7(9):1933-8. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.06.001
5. Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Mari F, et al. Guidelines for genetic testing and management of Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(1):143-54. https://doi.org/10.2215/CJN.04230321
6. Аксёнова МЕ. Синдром Альпорта: современные представления. *Медицинский академический журнал*. 2021;25(3):75-83. https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83
7. Adone A, Anjankar A. Alport syndrome: A comprehensive review. *Cureus*. 2023;15(10):47129. https://doi.org/10.7759/cureus.47129
8. Lu CC, Wang GH, Lu J, Chen PP, Zhang Y, Hu ZB, et al. Role of podocyte injury in glomerulosclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:195-232. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_10
9. Kadoya H, Yu N, Schiessl IM, Riquier-Brison A, Gyarmati G, Desposito D, et al. Essential role and therapeutic targeting of the glomerular endothelial glycocalyx in lupus nephritis. *JCI Insight.* 2020;5(19):131252. https://doi.org/10.1172/jci.insight.131252
10. Liu S, Li J, Zhang Z, Meng D, Wang K. Serum IFN-γ predicts the therapeutic effect of belimumab in refractory lupus nephritis patients. *Pharmgenomics Pers Med.* 2024;17:443-52. https://doi.org/10.2147/PGPM.S476308

## References

1. De Gregorio V, Caparali EB, Shojaei A, Ricardo S, Barua M. Alport syndrome: Clinical spectrum and therapeutic advances. *Kidney Med.* 2023;5(5):100631. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100631
2. Huang HX, Tsai IJ, Greenbaum LA. Alport syndrome: Expanding diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol.* 2025;66(Suppl 1):S13-S17. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2024.10.005
3. Puapatanakul P, Miner JH. Alport syndrome and Alport kidney diseases – Elucidating the disease spectrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024;33(3):283-90. https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000983
4. Savige J. Heterozygous pathogenic COL4A3 and COL4A4 variants (autosomal dominant Alport syndrome) are common, and not typically associated with end-stage kidney failure, hearing loss, or ocular abnormalities. *Kidney Int Rep.* 2022;7(9):1933-8. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.06.001
5. Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Mari F, et al. Guidelines for genetic testing and management of Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(1):143-54. https://doi.org/10.2215/CJN.04230321
6. Aksyonova ME. Sindrom Al'porta: sovremennye predstavleniya [Alport syndrome: Modern concepts]. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal*. 2021;25(3):75-83. https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83
7. Adone A, Anjankar A. Alport syndrome: A comprehensive review. *Cureus*. 2023;15(10):47129. https://doi.org/10.7759/cureus.47129
8. Lu CC, Wang GH, Lu J, Chen PP, Zhang Y, Hu ZB, et al. Role of podocyte injury in glomerulosclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:195-232. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_10
9. Kadoya H, Yu N, Schiessl IM, Riquier-Brison A, Gyarmati G, Desposito D, et al. Essential role and therapeutic targeting of the glomerular endothelial glycocalyx in lupus nephritis. *JCI Insight.* 2020;5(19):131252. https://doi.org/10.1172/jci.insight.131252
10. Liu S, Li J, Zhang Z, Meng D, Wang K. Serum IFN-γ predicts the therapeutic effect of belimumab in refractory lupus nephritis patients. *Pharmgenomics Pers Med.* 2024;17:443-52. https://doi.org/10.2147/PGPM.S476308

11. Widjaja AA, Shekeran SG, Adami E, Wei Ting JG, Tan J, Viswanathan S, Lim SY, et al. A neutralizing IL-11 antibody improves renal function and increases lifespan in a mouse model of Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(4):718-30. https://doi.org/10.1681/ASN.2021040577
12. Savige J, Harraka P. Pathogenic variants in the genes affected in Alport syndrome (COL4A3-COL4A5) and their association with other kidney conditions: A review. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(6):857-64. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.04.017
13. Chjan Y, Chen X, Ma L. Complement system dysregulation in Alport syndrome: A histopathological perspective. *J Nephrol.* 2023;36(3). https://doi.org/10.1007/s40620-023-01524-y
14. Warady BA, Agarwal R, Bangalore S, Chapman A, Levin A, Stenvinkel P, et al. Alport syndrome classification and management. *Kidney Med.* 2020;2(5):639-49. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.05.014
15. Gyarmati G, Shroff UN, Izuhara A, Hou X, Da Sacco S, Sedrakyan S, et al. Intravital imaging reveals glomerular capillary distension and endothelial and immune cell activation early in Alport syndrome. *JCI Insight.* 2022;7(1):152676. https://doi.org/10.1172/jci.insight.152676
16. Tan Z, Hall P, Costin A, Crawford SA, Ramm G, Wong CHY, Kitching AR, et al. Removal of the endothelial surface layer via hyaluronidase does not modulate monocyte and neutrophil interactions with the glomerular endothelium. *Microcirculation*. 2023;30(7):12823. https://doi.org/10.1111/micc.12823

11. Widjaja AA, Shekeran SG, Adami E, Wei Ting JG, Tan J, Viswanathan S, Lim SY, et al. A neutralizing IL-11 antibody improves renal function and increases lifespan in a mouse model of Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(4):718-30. https://doi.org/10.1681/ASN.2021040577
12. Savige J, Harraka P. Pathogenic variants in the genes affected in Alport syndrome (COL4A3-COL4A5) and their association with other kidney conditions: A review. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(6):857-64. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.04.017
13. Chjan Y, Chen X, Ma L. Complement system dysregulation in Alport syndrome: A histopathological perspective. *J Nephrol.* 2023;36(3). https://doi.org/10.1007/s40620-023-01524-y
14. Warady BA, Agarwal R, Bangalore S, Chapman A, Levin A, Stenvinkel P, et al. Alport syndrome classification and management. *Kidney Med.* 2020;2(5):639-49. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.05.014
15. Gyarmati G, Shroff UN, Izuhara A, Hou X, Da Sacco S, Sedrakyan S, et al. Intravital imaging reveals glomerular capillary distension and endothelial and immune cell activation early in Alport syndrome. *JCI Insight.* 2022;7(1):152676. https://doi.org/10.1172/jci.insight.152676
16. Tan Z, Hall P, Costin A, Crawford SA, Ramm G, Wong CHY, Kitching AR, et al. Removal of the endothelial surface layer via hyaluronidase does not modulate monocyte and neutrophil interactions with the glomerular endothelium. *Microcirculation*. 2023;30(7):12823. https://doi.org/10.1111/micc.12823

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Болтабоева Мукаддас,** доктор философии по медицинским наукам, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Андижанского государственного медицинского института
ORCID ID: 0009-0000-8421-9592
E-mail: boltaboyeva.mukaddas@mail.ru

**Ганиева Марифат,** кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Андижанского государственного медицинского института
ORCID ID: 0000-0001-5662-5390
E-mail: ganieva.marifat@mail.ru

**Урумбоева Замира,** доктор философии по медицинским наукам, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Андижанского государственного медицинского института
ORCID ID: 0000-0003-2997-7226
E-mail: umarovazamirahon6@gmail.com

**Маджидова Нилуфар,** ассистент кафедры госпитальной педиатрии Андижанского государственного медицинского института
ORCID ID: 0009-0001-0509-0303
E-mail: magjidovanilufar87@gmail.com

**Хайдаров Абдулхамид,** магистрант кафедры анестезиологии-реаниматологии и неотложной медицины Андижанского государственного медицинского института
ORCID ID: 0009-0007-7195-2542
E-mail: a_xaydarov@icloud.com

**Рахманова Лола,** доктор медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры детских болезней в семейной медицине Ташкентского государственного медицинского университета
ORCID ID: 0000-0001-7361-9953
E-mail: lola.rahmanova61@mail.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

## AUTHORS' INFORMATION

**Boltaboeva Muqaddas,** Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Andijan State Medical Institute

ORCID ID: 0009-0000-8421-9592
E-mail: boltaboyeva.mukaddas@mail.ru

**Ganieva Marifat,** Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Andijan State Medical Institute

ORCID ID: 0000-0001-5662-5390
E-mail: ganieva.marifat@mail.ru

**Urumboeva Zamira,** Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Andijan State Medical Institute

ORCID ID: 0000-0003-2997-7226
E-mail: umarovazamirahon6@gmail.com

**Madjidova Nilufar,** Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Andijan State Medical Institute
ORCID ID: 0009-0001-0509-0303
E-mail: magjidovanilufar87@gmail.com

**Haydarov Abdulhamid,** Master's Student, Department of Anaesthesiology-Reanimatology and Emergency Medicine, Andijan State Medical Institute

ORCID ID: 0009-0007-7195-2542
E-mail: a_xaydarov@icloud.com

**Rakhmanova Lola,** Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Pediatrics Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-7361-9953
E-mail: lola.rahmanova61@mail.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Болтабоева Мукаддас**
доктор философии по медицинским наукам, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Андижанского государственного медицинского института

170100, Республика Узбекистан, г. Андижан, ул. Ю. Отабекова, 1
Тел.: +998 (882) 725055
E-mail: doctormeeeee1999@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Boltaboeva Muqaddas**
Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Andijan State Medical Institute

170100, Republic of Uzbekistan, Andijan, Yu. Otabekova str., 1
Tel.: +998 (882) 725055
E-mail: doctormeeeee1999@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БМ, ГМ, ХА, РЛ
Сбор материала: УЗ, МН, ХА
Статистическая обработка данных: УЗ, МН, ХА
Анализ полученных данных: БМ, ГМ, РЛ
Подготовка текста: УЗ, МН, ХА
Редактирование: БМ, ГМ, РЛ
Общая ответственность: БМ, ГМ, УЗ, МН, ХА, РЛ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BM, GM, HA, RL
Data collection: UZ, MN, HA
Statistical analysis: UZ, MN, HA
Analysis and interpretation: BM, GM, RL
Writing the article: UZ, MN, HA
Critical revision of the article: BM, GM, RL
Overall responsibility: BM, GM, UZ, MN, HA, RL

*Поступила* *29.07.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *29.07.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-704-719

# ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ОЦЕНКА РИСКА ТЯЖЁЛЫХ ФОРМ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ОСНОВЕ БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

А.А. КАМАЕВ, Р.Е. КАЛИНИН, И.А. СУЧКОВ, А.С. ПШЕННИКОВ

Кафедра сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

**Введение**: варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание венозной системы, которое может приводить к развитию хронической венозной недостаточности и трофических нарушений, существенно ухудшающих качество жизни пациентов. Несмотря на активное изучение отдельных биохимических и генетических факторов, до настоящего времени отсутствуют интегральные прогностические модели, позволяющие персонализированно оценивать риск формирования тяжёлых форм заболевания.

**Цель исследования**: оценка биохимических и генетических факторов, ассоциированных с тяжёлыми формами ВБВНК (С4-С6 по классификации CEAP) для разработки подхода к персонализированной стратификации риска.

**Материал и методы**: в обсервационное сравнительное исследование включён 371 пациент с ВБВНК, из которых 187 имели клинические классы С2-С3 и 184 – С4-С6. Всем пациентам выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей. В периферической венозной крови определялись уровни Е-селектина, MCP-1, MMP-2, VEGF и MMP-9 методом иммуноферментного анализа. Генотипирование 13 однонуклеотидных полиморфизмов проводилось методом ПЦР в реальном времени.

**Результаты**: пациенты с тяжёлыми формами заболевания были статистически значимо старше и имели более высокие уровни всех исследуемых биохимических маркёров (p<0,001). Независимыми предикторами развития классов С4-С6 оказались уровни MMP-9 (OR=1,248), MMP-2 (OR=1,015), VEGF (OR=1,016), возраст пациента, а также полиморфизмы *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865 и *COL1A1* rs1800012. Комбинированная прогностическая модель продемонстрировала высокую дискриминирующую способность (AUC=0,91) при чувствительности 81% и специфичности 88%.

**Заключение**: разработанная модель позволяет осуществлять персонализированную оценку риска прогрессирования варикозной болезни и может использоваться для раннего выявления пациентов с высоким риском развития тяжёлых форм заболевания.

**Ключевые слова**: *варикозная болезнь, хроническая венозная недостаточность, биохимические маркёры, генетические полиморфизмы, прогнозирование риска.*

**Для цитирования:** Камаев АА, Калинин РЕ, Сучков ИА, Пшенников АС. Персонализированная оценка риска тяжёлых форм варикозной болезни вен нижних конечностей на основе биохимических и генетических показателей. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):704-19. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-704-719

# PERSONALIZED ASSESSMENT OF THE RISK OF SEVERE VARICOSE VEINS OF THE LOWER LIMBS BASED ON BIOCHEMICAL AND GENETIC INDICATORS

A.A. KAMAEV, R.E. KALININ, I.A. SUCHKOV, A.S. PSHENNIKOV

Department of Cardiovascular Surgery, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russian Federation

**Background**: Varicose veins of the lower extremities (VVLE) is a chronic, progressive disorder of the venous system. It can lead to chronic venous insufficiency and trophic disorders, which significantly impair a patient's quality of life. Despite extensive research on individual biochemical and genetic factors, integrated prognostic models for personalized risk assessment of severe forms of the disease remain lacking.

**Objective**: To evaluate biochemical and genetic factors associated with severe forms of VVLE (classes C4-C6 according to the CEAP classification) to develop a personalized risk stratification approach.

**Methods**: This observational comparative study included 371 patients with VVLE. Of these, 187 patients had clinical classes C2-C3, and 184 had classes C4-C6. All patients underwent duplex ultrasound scanning of the lower extremity veins. Peripheral venous blood levels of E-selectin, MCP-1, MMP-2, VEGF, and MMP-9 were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Genotyping of 13 single-nucleotide polymorphisms was performed using real-time PCR.

**Results**: Patients with severe disease were significantly older and had higher levels of all studied biochemical markers (p<0.001). Independent predictors for the development of classes C4-C6 were patient age, the levels of MMP-9 (OR=1.248), MMP-2 (OR=1.015), and VEGF (OR=1.016), as well as the genetic polymorphisms *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865, and *COL1A1* rs1800012. The combined predictive model demonstrated high discriminatory ability (AUC=0.91) with a sensitivity of 81% and a specificity of 88%.

**Conclusion**: The developed model enables personalized risk assessment of varicose vein progression. It can identify patients at high risk of developing severe forms of the disease early.

**Keywords**: *Varicose veins, chronic venous insufficiency, biochemical markers, genetic polymorphisms, risk prediction.*

**For citation:** Kamaev AA, Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. Personalizirovannaya otsenka riska tyazhyolykh form varikoznoy bolezni ven nizhnikh konechnostey na osnove biokhimicheskikh i geneticheskikh pokazateley [Personalized assessment of the risk of severe varicose veins of the lower limbs based on biochemical and genetic indicators]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2026;28(3):704-19. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-704-719

## Введение

Варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) является хроническим заболеванием венозной системы, при котором преимущественно поражаются подкожные вены с последующим нарушением венозного оттока. По мере прогрессирования заболевания формируется хроническая венозная недостаточность, клинические проявления которой включают отёки, гиперпигментацию, венозную экзему, липодерматосклероз и трофические язвы, существенно ухудшающие функциональное состояние и качество жизни пациентов [1, 2]. Развитие данных осложнений определяет клиническую и социальную значимость заболевания и обуславливает необходимость своевременной диагностики и прогнозирования его течения.

Высокая распространённость хронических заболеваний вен свидетельствует о значимой роли наследственных факторов в формировании варикозной болезни. Согласно данным эпидемиологических и семейных исследований, риск развития заболевания у потомков существенно возрастает при наличии варикозной болезни у родителей [3, 4]. Эти наблюдения указывают на важную роль генетической предрасположенности в этиологии хронической венозной патологии.

Современные представления о патогенезе варикозной болезни рассматривают её как мультифакторный процесс, в котором наследственно обусловленные генетические варианты формируют предрасположенность к развитию заболевания и могут инициировать изменения молекулярных механизмов, регулирующих воспаление, эндотелиальную функцию и структурное ремоделирование венозной стенки. В литературе описан широкий спектр генов, вовлечённых в регуляцию структуры внеклеточного матрикса, тонуса вен и процессов сосудистого ремоделирования. К ним относятся гены, кодирующие коллагены I и III типов, определяющие механическую прочность стенки вены, а также матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы, участвующие в деградации и восстановлении волокнистого компонента соединительной ткани [5, 6]. Существенную роль играет и система проколлагена, обеспечивающая синтез коллагеновых волокон.

Отдельное значение придаётся генам, связанным с ангиогенезом и воспалением. Факторы сосудистого роста, включая VEGF и его рецепторы, регулируют процессы неоангиогенеза и эндотелиальной активации, а нарушение их экспрессии может способствовать патологическому ремоделированию микроциркуляторного русла, развитию локальной гиперемии и поддержанию воспалительных изменений венозной стенки. Провоспалительные цитокины, такие как TNF-α и IL-1, вовлечены в поддержание хронического воспаления в венозной стенке, усиливая структурные и функциональные нарушения [7, 8]. Кроме того, описаны гены, участвующие в регуляции клеточного стресса, метаболизма и ремоделирования сосудистой стенки, которые могут модифицировать индивидуальный риск развития варикозной болезни.

Несмотря на значимость генетических факторов, их клиническая реализация во многом определяется воздействием внешних условий и образом жизни пациента. Это подтверждает кон-

## Introduction

Varicose veins of the lower extremities (VVLE) is a chronic progressive disease of the venous system that predominantly affects the subcutaneous veins, resulting in impaired venous outflow. As the disease advances, chronic venous insufficiency develops. Clinical manifestations of this stage include edema, hyperpigmentation, venous eczema, lipodermatosclerosis, and trophic ulcers, which significantly impair patients' functional status and quality of life [1, 2]. These complications determine the clinical and social significance of the disease, necessitating timely diagnosis and accurate prognosis of its course.

The high prevalence of chronic venous disease suggests a significant role for hereditary factors in varicose vein development. Genetic epidemiology and family studies indicate that the risk of developing the condition increases significantly when parents have varicose veins [3, 4]. These observations highlight the critical role of genetic predisposition in the etiology of chronic venous pathology.

Current understanding of varicose vein pathogenesis views it as multifactorial. In this framework, hereditary genetic variants predispose individuals to the disease and can trigger changes in the molecular mechanisms regulating inflammation, endothelial function, and venous wall remodeling. The literature describes a wide range of genes that regulate extracellular matrix structure, venous tone, and vascular remodeling. These include genes encoding types I and III collagens, which determine the mechanical strength of the vein wall, as well as matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs), which degrade and restore the fibrous component of connective tissue [5, 6]. The procollagen system, which ensures collagen fiber synthesis, also plays a significant role.

Genes associated with angiogenesis and inflammation are particularly important. Vascular growth factors, including vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors, regulate neoangiogenesis and endothelial activation. Impaired expression of these factors can contribute to pathological remodeling of the microcirculatory bed, local hyperemia, and persistent inflammatory changes in the venous wall. Proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and interleukin-1 (IL-1), help maintain chronic inflammation within the venous wall, thereby exacerbating structural and functional disorders [7, 8]. In addition, genes that regulate cellular stress, metabolism, and vascular wall remodeling have been described and can modify an individual's risk of developing varicose veins.

Despite the importance of genetic factors, external conditions and the patient's lifestyle largely shape their clinical manifestation. This observation supports a multilevel pathogenesis of chronic venous disease, in which genetic predisposition is expressed through distinct biochemical and hemodynamic mechanisms. A key link in this pathogenesis involves hemodynamic disturbances, including altered blood flow patterns and reduced shear stress on the endothelial surface. Under conditions of ve-

цепцию многоуровневого патогенеза хронических заболеваний вен, в котором генетическая предрасположенность реализуется через биохимические и гемодинамические механизмы. Важнейшим звеном патогенеза хронических заболеваний вен являются гемодинамические нарушения, сопровождающиеся изменением характера кровотока и снижением напряжения сдвига на эндотелиальной поверхности. В условиях венозного стаза формируются зоны с критически низким или отсутствующим напряжением сдвига, что приводит к эндотелиальной дисфункции, активации провоспалительных сигнальных путей и нарушению синтеза вазоактивных медиаторов [9, 10]. Эти процессы сопровождаются изменением экспрессии молекул адгезии и запуском каскадов воспалительных и протеолитических реакций.

Патологические изменения стенки вены отражаются в динамике биохимических маркёров, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, воспаление, оксидативный стресс и деградацию внеклеточного матрикса. К ним относятся селектины, молекулы межклеточной адгезии, хемокины, сосудистые факторы роста, а также матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы [1, 9]. На молекулярном уровне гемодинамические нарушения приводят к активации транскрипционных факторов, дисбалансу вазоконстрикторных и вазодилатирующих механизмов, индукции апоптоза эндотелиальных клеток и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток венозной стенки.

Клиническая значимость варикозной болезни обусловлена её склонностью к прогрессированию. По данным крупных популяционных исследований, более чем у 30% пациентов с варикозным расширением вен наблюдается развитие тяжёлых форм заболевания, соответствующих классам С4-С6 по классификации CEAP, сопровождающихся трофическими нарушениями [11]. Эти данные подчёркивают необходимость раннего выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного течения заболевания.

Ранее опубликованные исследования в основном были посвящены оценке отдельных биохимических маркёров или отдельных генетических полиморфизмов и их связи с тяжестью варикозной болезни. Так, в ряде работ анализировалась ассоциация полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов с развитием заболевания, однако полученные результаты носили ограниченный или противоречивый характер [12]. В других исследованиях показана значимая роль маркёров эндотелиальной дисфункции и ремоделирования внеклеточного матрикса у пациентов с хронической венозной недостаточностью и трофическими нарушениями [13, 14]. Вместе с тем, до настоящего времени отсутствуют исследования, в которых была бы проведена комплексная оценка биохимических маркёров веноспецифического воспаления в сочетании с анализом генетических полиморфизмов, участвующих в формировании варикозной трансформации вен, в рамках единой прогностической модели.

В этой связи, разработка интегральных методов прогнозирования, объединяющих клинические, биохимические и молекулярно-генетические параметры, представляет собой актуальное направление современной флебологии и соответствует принципам прецизионной медицины.

## Цель исследования

Оценка биохимических и генетических факторов, ассоциированных с тяжёлыми формами ВБВНК (С4-С6 по классификации CEAP), для разработки подхода к персонализированной стратификации риска.

nous stasis, zones with critically low or completely absent shear stress are formed. These events lead to endothelial dysfunction, activation of proinflammatory signaling pathways, and impaired synthesis of vasoactive mediators [9, 10]. These processes are accompanied by changes in adhesion-molecule expression and the initiation of inflammatory and proteolytic cascades.

Pathological changes in the vein wall are reflected in the dynamics of biochemical markers characterizing endothelial dysfunction, inflammation, oxidative stress, and extracellular matrix degradation. These markers include selectins, intercellular adhesion molecules, chemokines, vascular growth factors, and matrix metalloproteinases and their inhibitors [1, 9]. At the molecular level, hemodynamic disturbances activate transcription factors, disrupt the balance between vasoconstrictor and vasodilator mechanisms, induce endothelial cell apoptosis, and stimulate venous smooth muscle cell proliferation.

The clinical significance of varicose veins stems primarily from their tendency to progress. Large-scale population studies show that more than 30% of patients with varicose veins develop severe forms of the disease, corresponding to classes C4-C6 according to the CEAP classification and accompanied by trophic disorders [11]. These data emphasize the critical need to identify patients at high risk of an unfavorable disease course early.

Previously published studies have mainly focused on evaluating individual biochemical markers or isolated genetic polymorphisms and their associations with varicose vein severity. For example, several studies have analyzed the association between matrix metalloproteinase and inhibitor gene polymorphisms and disease development; however, the results were limited or contradictory [12]. Other studies have demonstrated the significant role of markers of endothelial dysfunction and extracellular matrix remodeling in patients with chronic venous insufficiency and trophic disorders [13, 14]. However, to date, no studies have provided a comprehensive, simultaneous assessment of biochemical markers of vein-specific inflammation and genetic polymorphisms involved in varicose vein transformation within a unified prognostic model.

In this regard, developing integrated forecasting methods that combine clinical, biochemical, and molecular genetic parameters is highly relevant to modern phlebology. It aligns directly with the principles of precision medicine.

## Purpose of the study

To evaluate the biochemical and genetic factors associated with severe forms of VVLE (classes C4-C6 according to the CEAP classification) to develop an integrated approach to personalized risk stratification.

## Methods

This observational comparative study included 371 patients with VVLE. The median age was 44 [37; 51] years. Men constituted 31.8% (n=118) of the total sample, and women accounted for 68.2% (n=253). The median body mass index (BMI) was 22.0 [20.1; 24.0] kg/m$^2$. Based on the CEAP classification, we divided patients into two groups: C2-C3 (187 patients) and C4-C6 (184 patients).

We comprehensively assessed all study participants for baseline clinical and demographic characteristics (Table 1). We also analyzed peripheral venous blood to evaluate biochemical

## Материал и методы

В обсервационное сравнительное исследование был включён 371 пациент с ВБВНК. Медиана возраста обследованных составила 44 [37; 51] года. Мужчины составили 31,8% (n=118) от общей выборки, женщины – 68,2% (n=253). Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 22,0 [20,1; 24,0] кг/м². В зависимости от клинического класса заболевания, согласно классификации CEAP, пациенты были распределены на две группы: группу С2-С3, включившую 187 пациентов, и группу С4-С6, включившую 184 пациента.

У всех участников исследования оценивались исходные клинико-демографические характеристики (табл. 1), уровни биохимических маркёров веноспецифического воспаления и эндотелиальной дисфункции, а также генетические полиморфизмы, ассоциированные с патогенезом хронических заболеваний вен.

При сравнении исходных характеристик групп (табл. 1) выявлены статистически значимые различия по возрасту и ИМТ: пациенты группы С4-С6 были старше пациентов группы С2-С3 (p<0,001), медиана ИМТ также была выше в группе С4-С6, чем в группе С2-С3 (p<0,001). По половому составу статистически значимых межгрупповых различий не выявлено (p>0,05).

Сравнение категориальных клинических характеристик показало, что группы были сопоставимы по наличию артериальной гипертензии, ХСН, заболеваний ЖКТ и наследственной предрасположенности к варикозной болезни (p>0,05 для всех показателей). Вместе с тем, ИБС статистически значимо чаще встречалась у пациентов группы С4-С6 (p=0,036), как и хронические заболевания суставов (p=0,002).

Всем пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей для верификации диагно-

markers of vein-specific inflammation and endothelial dysfunction. Finally, we performed molecular genetic analysis to evaluate specific genetic polymorphisms associated with chronic venous disease pathogenesis.

When comparing baseline characteristics across study groups (Table 1), we found statistically significant differences in age and BMI. Patients in the C4-C6 group were older than those in the C2-C3 group (p<0.001), and the median BMI was also significantly higher in the C4-C6 group than in the C2-C3 group (p<0.001). We found no statistically significant intergroup differences in gender composition (p>0.05).

A comparison of categorical clinical characteristics showed comparable prevalence of arterial hypertension, CHF, chronic gastrointestinal diseases, and family history of varicose veins (p>0.05 for all parameters). However, CAD was statistically significantly more common in patients in the C4-C6 group (p=0.036), as were chronic joint diseases (p=0.002).

All patients underwent duplex ultrasound scanning of the lower extremity veins to verify the diagnosis, clarify the clinical stage of the disease, and assess the nature of venous reflux. We performed this assessment using the GE LOGIQ V2 portable ultrasound system (GE Healthcare, China).

For the laboratory phase, we collected peripheral venous blood samples from all patients. The concentrations of biochemical markers characterizing endothelial dysfunction and vein-specific inflammation – including E-selectin, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), vascular endothelial growth factor (VEGF), and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) – were determined by enzyme-linked im-

***Таблица 1*** *Сопоставимость показателей по группам*

***Table 1*** *Baseline clinical and demographic characteristics of patients across study groups*

| Показатель<br>Parameter | Группа С2-С3<br>Group C2-C3<br>(n=187) | Группа С4-С6<br>Group C4-C6<br>(n=184) | p |
|---|---|---|---|
| | Me [Q1; Q3] | | |
| Возраст, лет<br>Age, years | 41 [35; 48] | 46 [39; 54] | <0.001** |
| ИМТ, кг/м²<br>BMI, kg/m² | 21.3 [19.5; 23.4] | 22.7 [21.1; 24.6] | <0.001** |
| | % (n) | | |
| Пол (женский)<br>Gender (female) | 67.4 (126) | 69.0 (127) | >0.05 |
| Артериальная гипертензия<br>Arterial hypertension | 16.0 (30) | 21.7 (40) | >0.05 |
| ИБС<br>CAD | 3.7 (7) | 9.2 (17) | =0.036* |
| ХСН<br>CHF | 8.0 (15) | 9.2 (17) | >0.05 |
| Хронические болезни суставов<br>Chronic joint diseases | 12.8 (24) | 26.1 (48) | =0.002 |
| Хронические болезни ЖКТ<br>Chronic GI diseases | 14.4 (27) | 21.2 (39) | >0.05 |
| Наследственная предрасположенность<br>Hereditary predisposition | 76.5 (143) | 75.0 (138) | >0.05 |

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию хи-квадрат; * – по точному критерию Фишера; ** – по критерию Манна-Уитни); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Notes: p represents the statistical significance of differences between groups (determined by Chi-square test; * – by Fisher's exact test; ** – by Mann-Whitney U test); BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; CHF – chronic heart failure; GI – gastrointestinal

за, уточнения стадии заболевания и оценки характера венозного рефлюкса с использованием портативной ультразвуковой системы GE LOGIQ V2 (GE Healthcare, China).

Для лабораторного этапа исследования у всех пациентов осуществлялся забор периферической венозной крови. Определение концентраций биохимических маркёров, характеризующих эндотелиальную дисфункцию и веноспецифическое воспаление, включая E-селектин, MCP-1, MMP-2, VEGF и MMP-9, выполнялось методом иммуноферментного анализа с применением коммерческих диагностических наборов (Abfrontier Human ELISA Kit, South Korea) в строгом соответствии с инструкциями производителя.

Генетическое исследование включало анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с процессами ангиогенеза, воспаления, ремоделирования внеклеточного матрикса и эндотелиальной дисфункции. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (qPCR). Были исследованы полиморфизмы *VEGFA* (rs2010963), *SELE* (rs5361, rs3917406), *SELP* (rs6136), *TIMP-1* (rs4898), *MMP9* (rs11697325), *SOD1* (rs1799784), *MMP1* (rs1799750), *MMP2* (rs243865), *COL1A1* (rs1800012), *NOS3* (rs2070744), *CRP* (rs1130864) и *EDN1* (rs5370).

**Этическое заявление.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова (протокол № 7 от 10.02.2020) и зарегистрировано в Регистре методов лечения хронических заболеваний вен (RRT_CVD 2.023).

**Статистическая обработка** полученных данных проводилась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Характер распределения количественных признаков оценивался с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении в обеих сравниваемых группах данные представлялись в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD), межгрупповые различия оценивались с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. При отсутствии нормального распределения хотя бы в одной из сравниваемых групп количественные данные представлялись в виде медианы и межквартильного интервала Me [Q1; Q3], а межгрупповые различия оценивались U-критерием Манна-Уитни. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия $\chi^2$ Пирсона или точного критерия Фишера при малых ожидаемых частотах. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$. Для выявления факторов, независимо ассоциированных с развитием тяжёлых форм варикозной болезни (C4-C6), применялся многофакторный логистический регрессионный анализ с бинарным исходом. Прогностическая эффективность отдельных показателей и итоговой модели оценивалась с использованием ROC-анализа с расчётом площади под ROC-кривой (AUC). Дополнительно проводилась оценка калибровки модели с анализом соответствия прогнозируемых и фактических вероятностей развития тяжёлых форм заболевания.

## Результаты

Анализ биохимических показателей выявил статистически значимые различия в зависимости от клинического класса варикозной болезни по CEAP. У пациентов с клиническими классами C4-C6, характеризующимися наличием трофических изменений кожи, уровни всех исследуемых биохимических маркёров были статистически значимо выше, чем у пациентов с классами C2-C3 (табл. 2).

munosorbent assay (ELISA) using commercial diagnostic kits (Abfrontier Human ELISA Kit, South Korea) in strict accordance with the manufacturer's instructions.

The molecular genetic phase involved analyzing single-nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with angiogenesis, inflammation, extracellular matrix remodeling, and endothelial dysfunction. We performed genotyping via real-time polymerase chain reaction (qPCR). The following specific polymorphisms were examined: *VEGFA* (rs2010963), *SELE* (rs5361, rs3917406), *SELP* (rs6136), *TIMP1* (rs4898), *MMP9* (rs11697325), *SOD1* (rs1799784), *MMP1* (rs1799750), *MMP2* (rs243865), *COL1A1* (rs1800012), *NOS3* (rs2070744), *CRP* (rs1130864), and *EDN1* (rs5370).

**Ethics statement.** The Local Ethics Committee of Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov approved the study protocol (Protocol No. 7, dated February 10, 2020), and it was registered in the Registry of Treatment Methods for Chronic Venous Diseases (RRT_CVD 2.023).

**Statistical analysis.** We processed the data using IBM SPSS Statistics (version 26.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). We assessed the distribution of quantitative variables using the Kolmogorov-Smirnov test. For normally distributed data in both groups, we presented results as the arithmetic mean and standard deviation (M±SD), and assessed intergroup differences using Student's t-test for independent samples. When at least one group did not follow a normal distribution, we expressed quantitative data as the median and interquartile range (Me [Q1; Q3]), and evaluated intergroup differences using the Mann-Whitney U-test. Categorical variables were compared using Pearson's chi-square ($\chi^2$) test, or Fisher's exact test when expected cell frequencies were small. We considered differences statistically significant at $p<0.05$. To identify factors independently associated with the development of severe forms of varicose veins (classes C4-C6), we performed multivariate binary logistic regression analysis. We evaluated the prognostic efficacy of individual parameters and the final combined model using Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis and the area under the ROC curve (AUC). We also assessed model calibration by comparing predicted and actual probabilities of developing severe disease.

## Results

Analysis of biochemical parameters revealed statistically significant differences by CEAP clinical class of varicose veins. Patients in classes C4-C6 showed significantly higher levels of the studied biomarkers than those in classes C2-C3, indicating a correlation with trophic skin changes (Table 2).

Thus, more severe clinical manifestations of varicose veins (CEAP classes C4-C6) were associated with significantly higher levels of markers of endothelial activation, inflammation, angiogenesis, and extracellular matrix remodeling.

Along with these differences in biochemical parameters, we identified distinct genotype distribution patterns by clinical class of varicose veins according to the CEAP classification (Table 3).

Table 3 shows statistically significant differences in genotype distributions between groups C2-C3 and C4-C6 for *VEGFA* rs2010963, *SELP* rs6136, *MMP2* rs243865, and *COL1A1* rs1800012, highlighting distinct genetic profiles in advanced varicose vein cases.

A multivariate binary logistic regression analysis was conducted to identify independent risk factors, with detailed findings presented in Table 4.

***Таблица 2*** *Биохимические показатели в зависимости от клинического класса ВБВНК*

***Table 2*** *Biochemical parameters depending on the clinical class of VVLE*

| Показатель<br>Parameter | Группа С2-С3<br>Group C2-C3<br>(n=187) | Группа С4-С6<br>Group C4-C6<br>(n=184) | p |
|---|---|---|---|
| | **M±SD** | | |
| Е-селектин, нг/мл<br>E-selectin, ng/mL | 53.78±16.36 | 59.40±10.39 | <0.001 |
| MCP-1, пг/мл<br>MCP-1, pg/mL | 214.61±57.38 | 242.91±62.28 | <0.001 |
| MMP-2, нг/мл<br>MMP-2, ng/mL | 345.69±66.87 | 448.89±81.52 | <0.001 |
| | **Me [Q1; Q3]** | | |
| VEGF, пг/мл<br>VEGF, pg/mL | 98.50 [75.40; 124.85] | 153.45 [116.13; 196.13] | <0.001* |
| MMP-9, нг/мл<br>MMP-9, ng/mL | 10.40 [7.25; 15.20] | 19.00 [14.78; 22.53] | <0.001* |

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами (по критерию Стьюдента; * – по критерию Манна-Уитни)
Note: p – statistical significance of differences between groups (Student's t-test; * – Mann-Whitney U-test)

Таким образом, наличие более тяжёлых клинических проявлений варикозной болезни, соответствующих классам С4-С6 по CEAP, ассоциировалось с более высокими уровнями маркёров эндотелиальной активации, воспаления, ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса.

Наряду с различиями биохимических показателей, выявлены особенности распределения генотипов в зависимости от клинического класса варикозной болезни по CEAP (табл. 3).

Как видно из табл. 3, статистически значимые различия между группами С2-С3 и С4-С6 установлены для полиморфизмов *VEGFA* rs2010963, *SELP* rs6136, *MMP2* rs243865 и *COL1A1* rs1800012.

С целью определения независимых факторов риска развития тяжёлых форм варикозной болезни был проведён многофакторный логистический регрессионный анализ. Результаты логистической регрессии отображены в табл. 4.

На основании полученных данных для большей наглядности был построен Forest plot график для предикторов тяжести варикозной болезни (рис. 1).

Наиболее значимым биохимическим предиктором тяжести заболевания оказался уровень MMP-9, увеличение которого ассоциировалось с существенным ростом вероятности формирования классов С4-С6 (OR=1,248; 95% ДИ 1,164-1,338; p<0,001). Также независимыми факторами риска явились уровни MMP-2 (OR=1,015; 95% ДИ 1,010-1,020; p<0,001) и VEGF (OR=1,016; 95% ДИ 1,008-1,023; p<0,001). Возраст пациента сохранял независимую ассоциацию с тяжестью заболевания (OR=1,051; 95% ДИ 1,011-1,092; p=0,012).

Среди генетических факторов статистически значимую связь с развитием тяжёлых форм варикозной болезни продемонстрировали полиморфизмы *VEGFA* rs2010963 (OR=1,930; p=0,006), *MMP2* rs243865 (OR=2,143; p=0,003) и *COL1A1* rs1800012 (OR=1,907; p=0,008). Наличие данных генетических вариантов увеличивало риск формирования тяжёлого течения заболевания почти в два раза. Для полиморфизмов *SELE* rs3917406 и *SELP* rs6136 независимой статистически значимой ассоциации с тяжестью варикозной болезни выявлено не было.

На основании результатов логистической регрессии была построена прогностическая модель развития тяжёлых форм варикозной болезни. Площадь под ROC-кривой для комбинированной модели, включающей клинико-демографические, биохимические

Based on the data, we created a forest plot for clarity. Plot of predictors of varicose vein severity (Fig. 1).

The most significant biochemical predictor of disease severity was MMP-9 level; higher levels were strongly associated with a higher probability of presenting with CEAP classes C4-C6 (OR=1.248; 95% CI: 1.164-1.338; p<0.001). Additionally, MMP-2 (OR=1.015; 95% CI: 1.010-1.020; p<0.001) and VEGF (OR=1.016; 95% CI: 1.008-1.023; p<0.001) were independent risk factors. Patient age also maintained a significant independent association with advanced disease severity (OR=1.051; 95% CI: 1.011-1.092; p=0.012).

Among the molecular genetic factors, statistically significant associations with the development of severe forms of varicose veins were demonstrated by the *VEGFA* rs2010963 (OR=1.930; 95% CI: 1.206-3.090; p=0.006), *MMP2* rs243865 (OR=2.143; 95% CI: 1.301-3.531; p=0.003), and *COL1A1* rs1800012 (OR=1.907; 95% CI: 1.185-3.071; p=0.008) polymorphisms. These variant alleles increased the risk of a severe clinical course by approximately twofold. We found no independent, statistically significant association between *SELE* rs3917406 and *SELP* rs6136 and disease progression (p>0.05).

Based on these multivariate logistic regression results, we constructed an integrated prognostic model for the development of severe varicose veins. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC) for this combined model – which incorporates clinical, demographic, biochemical, and genetic parameters – was 0.91, demonstrating excellent discriminatory power (Figs. 2, 3). At the mathematically optimal cut-off threshold, the predictive model yielded a sensitivity of 81% and a specificity of 88%.

Calibration analysis showed strong agreement between predicted and actual probabilities of developing severe forms of the disease, confirming the integrated model's statistical reliability (Fig. 4).

## Discussion

This study comprehensively assessed the clinical, demographic, biochemical, and molecular genetic factors associated with the development of severe forms of varicose veins. Our results confirm the multifactorial nature of the disease and show

***Таблица 3*** *Сопоставимость генотипов по группам*

***Table 3*** *Genotype distribution between mild and severe VVLE groups*

| Ген<br>Gene | Полиморфизм<br>Polymorphism | Группа C2-C3<br>Group C2-C3<br>(n=187) | Группа C4-C6<br>Group C4-C6<br>(n=184) | p |
|---|---|---|---|---|
| *VEGFA* | rs2010963 | GG: 75<br>GC: 97<br>CC: 15 | GG: 56<br>GC: 88<br>CC: 40 | =0.001 |
| *SELE* | rs5361 | GG: 106<br>GA: 59<br>AA: 22 | GG: 98<br>GA: 68<br>AA: 18 | >0.05 |
| *SELE* | rs3917406 | TT: 87<br>TG: 88<br>GG: 12 | TT: 89<br>TG: 79<br>GG: 16 | >0.05 |
| *SELP* | rs6136 | AA: 56<br>AG: 88<br>GG: 43 | AA: 78<br>AG: 70<br>GG: 36 | =0.044 |
| *TIMP-1* | rs4898 | CC: 91<br>CT: 65<br>TT: 31 | CC: 78<br>CT: 67<br>TT: 39 | >0.05 |
| *MMP9* | rs11697325 | AA: 66<br>AG: 102<br>GG: 19 | AA: 77<br>AG: 84<br>GG: 23 | >0.05 |
| *SOD1* | rs1799784 | GG: 124<br>GT: 61<br>TT: 2 | GG: 135<br>GT: 48<br>TT: 1 | >0.05 |
| *MMP1* | rs1799750 | 2G/2G: 55<br>1G/2G: 102<br>1G/1G: 30 | 2G/2G: 51<br>1G/2G: 91<br>1G/1G: 42 | >0.05 |
| *MMP2* | rs243865 | CC: 94<br>CT: 83<br>TT: 10 | CC: 60<br>CT: 89<br>TT: 35 | <0.001 |
| *COL1A1* | rs1800012 | GG: 67<br>GT: 92<br>TT: 28 | GG: 46<br>GT: 90<br>TT: 48 | =0.010 |
| *NOS3* | rs2070744 | TT: 62<br>TC: 101<br>CC: 24 | TT: 57<br>TC: 95<br>CC: 32 | >0.05 |
| *CRP* | rs1130864 | GG: 82<br>GA: 72<br>AA: 33 | GG: 81<br>GA: 68<br>AA: 35 | >0.05 |
| *EDN1* | rs5370 | GG: 67<br>GT: 75<br>TT: 45 | GG: 73<br>GT: 72<br>TT: 39 | >0.05 |

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию хи-квадрат для произвольных таблиц)
Note: p represents the statistical significance of differences between the groups, calculated using the Chi-square test

и генетические параметры, составила 0,91, что свидетельствует о высокой дискриминирующей способности модели (рис. 2, 3). При оптимальном пороговом значении вероятность модели обеспечивала чувствительность 81% и специфичность 88%.

Анализ калибровки продемонстрировал соответствие прогнозируемых и фактических вероятностей развития тяжёлых форм заболевания (рис. 4).

## Обсуждение

В настоящем исследовании проведена комплексная оценка клинико-демографических, биохимических и молекулярно-генетических факторов, ассоциированных с развитием тяжёлых форм ВБВНК. Полученные результаты подтверждают мультифакторную природу заболевания и демонстрируют, что прогрессирование ва-

that progression of varicose veins to advanced CEAP stages (C4-C6) is accompanied by pronounced activation of inflammatory, proteolytic, and angiogenic processes, further modulated by the patient's individual genetic characteristics.

Analysis of clinical and demographic parameters showed that age is an independent risk factor for developing severe varicose veins. This finding is consistent with large population-based studies indicating the cumulative nature of structural and functional changes in the venous wall over time. Despite the identified intergroup differences in BMI, this parameter did not demonstrate an independent association with disease severity in the multivariate model. This lack of significance may indicate that BMI exerts a secondary or permissive influence compared to the primary molecular mechanisms driving venous wall remodeling.

***Таблица 4*** *Результаты логистической регрессии: факторы риска*

***Table 4*** *Multivariate logistic regression analysis of risk factors for severe varicose veins (Classes C4-C6)*

| Фактор<br>Variable | OR | 95% ДИ<br>95% CI | p | Интерпретация<br>Interpretation |
|---|---|---|---|---|
| **Клинико-демографические параметры<br>Clinical and demographic parameters** | | | | |
| Возраст<br>Patient age (per year) | 1.051 | [1.011; 1.092] | =0.012 | Каждый год увеличивает риск на 5.1%<br>Each additional year increases risk by 5.1% |
| ИМТ (кг/м²)<br>BMI (kg/m²) | 1.026 | [0.91; 1.156] | >0.05 | Не влияет на риск<br>Not independently associated with risk |
| Пол (1-м, 2-ж)<br>Gender (female vs. male) | 0.679 | [0.331; 1.393] | >0.05 | Женский пол не ассоциирован с риском<br>Female gender not independently associated with risk |
| Наследственность (0-нет, 1-да)<br>Hereditary predisposition | 1.282 | [0.594; 2.763] | >0.05 | Незначимое влияние<br>Not independently associated with risk |
| **Биохимические показатели<br>Biochemical markers** | | | | |
| E-селектин (нг/мл)<br>E-selectin (ng/mL) | 0.998 | [0.975; 1.022] | >0.05 | Нет связи с риском<br>Not independently associated with risk |
| MCP-1 (пг/мл)<br>MCP-1 (pg/mL) | 1.001 | [0.995; 1.007] | >0.05 | Незначимое влияние<br>Not independently associated with risk |
| MMP-2 (нг/мл)<br>MMP-2 (ng/mL) | 1.015 | [1.010; 1.020] | <0.001 | Увеличивает риск на 1,5% на единицу<br>Increases risk by 1.5% per unit increase |
| VEGF (пг/мл)<br>VEGF (pg/mL) | 1.016 | [1.008; 1.023] | <0.001 | Увеличивает риск на 1,6% на единицу<br>Increases risk by 1.6% per unit increase |
| MMP-9 (нг/мл)<br>MMP-9 (ng/mL) | 1.248 | [1.164; 1.338] | <0.001 | Увеличивает риск на 24.8% на единицу<br>Increases risk by 24.8% per unit increase |
| **Генетические полиморфизмы<br>Genetic polymorphisms** | | | | |
| *VEGFA* (rs2010963) | 1.930 | [1.206; 3.090] | =0.006 | Гетерозигота/мутация → риск ×1.93<br>Presence of minor/ mutant allele increases risk by 1.93-fold |
| *SELE* (rs3917406) | 1.011 | [0.570; 1.793] | >0.05 | Нет связи с риском<br>Not independently associated with risk |
| *SELP* (rs6136) | 0.720 | [0.469; 1.105] | >0.05 | Тенденция к снижению риска<br>Non-significant trend toward reduced risk |
| *MMP2* (rs243865) | 2.143 | [1.301; 3.531] | =0.003 | Гетерозигота/мутация → риск ×2.14<br>Presence of minor/ mutant allele increases risk by 2.14-fold |
| *COL1A1* (rs1800012) | 1.907 | [1.185; 3.071] | =0.008 | Гетерозигота/мутация → риск ×1.91<br>Presence of minor/ mutant allele increases risk by 1.91-fold |

рикозной болезни до стадий С4-С6 сопровождается выраженной активацией воспалительных, протеолитических и ангиогенных процессов, а также определяется индивидуальными генетическими особенностями пациентов.

Анализ клинико-демографических параметров показал, что возраст является независимым фактором риска формирования тяжёлых форм варикозной болезни. Это согласуется с данными популяционных исследований, указывающих на накопительный характер структурных и функциональных изменений венозной стенки с течением времени. Несмотря на выявленные межгрупповые различия по ИМТ, последний не продемонстрировал независимой ассоциации с тяжестью заболевания в многофакторной модели, что может свидетельствовать о вторичном характере его влияния по сравнению с молекулярными механизмами ремоделирования венозной стенки.

Особое внимание в настоящем исследовании заслуживает выраженное повышение уровней биохимических маркёров веноспецифического воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжёлыми формами варикозной болезни. Наиболее значимым предиктором прогрессирования заболевания оказался

Notably, this study found a marked increase in peripheral blood levels of biochemical markers characterizing vein-specific inflammation and endothelial dysfunction in patients with severe varicose veins. MMP-9 was the strongest predictor of disease progression, with the highest odds ratio in the multivariate model. MMP-9 is well documented to degrade extracellular matrix components, including collagen and elastin, directly compromising venous wall tensile strength and promoting pathological dilation [15, 16]. Our data confirm the direct pathogenetic significance of heightened proteolytic activity in structural venous remodeling and subsequent trophic disorders.

Along with MMP-9, elevated MMP-2 and VEGF levels demonstrated strong independent associations with varicose vein disease severity. Higher MMP-2 concentrations reflect accelerated extracellular matrix remodeling, while VEGF is a key mediator of angiogenesis and endothelial activation. The simultaneous, independent elevation of these markers in patients with severe disease highlights a closely linked network of inflammatory, angiogenic, and proteolytic pathways in chronic venous disorder pathogenesis.

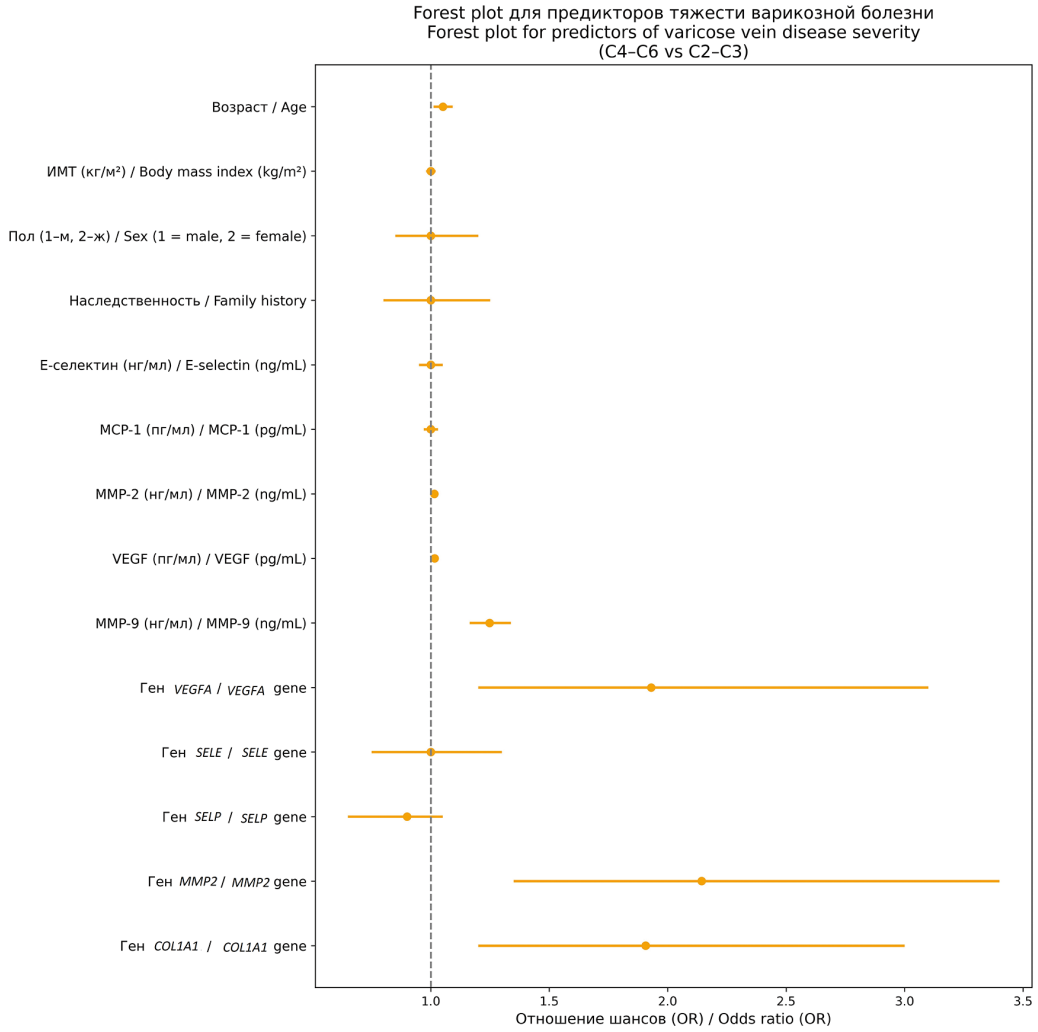



***Рис. 1*** *Forest plot для предикторов тяжести варикозной болезни*

***Fig. 1*** *Forest plot for predictors of varicose vein severity*

уровень MMP-9, который продемонстрировал наибольшую величину отношения шансов в многофакторной модели. Известно, что MMP-9 играет ключевую роль в деградации компонентов вне-

As a primary pathogenetic link, VEGF regulates angiogenesis, endothelial cell proliferation, migration, and vascular permeability. Under conditions of chronic venous hypertension, increased production of VEGF promotes endothelial activation and microvascular remodeling. These changes directly contribute to local edema, a sustained inflammatory response, and impaired tissue microcirculation. Thus, elevated VEGF levels in C4-C6 patients appear to be mechanistically linked to the more pronounced microcirculatory failure and downstream trophic changes characteristic of these advanced clinical classes. Furthermore, the simultaneous independent associations of MMP-2, MMP-9, and VEGF with a severe disease phenotype suggest a pathogenetic intersection where proteolytic remodeling of the extracellular matrix, endothelial dysfunction, and pathological angiogenesis act synergistically to drive disease progression.

In contrast, although baseline E-selectin and MCP-1 levels were significantly higher in C4-C6 patients than in C2-C3 patients, these parameters did not remain

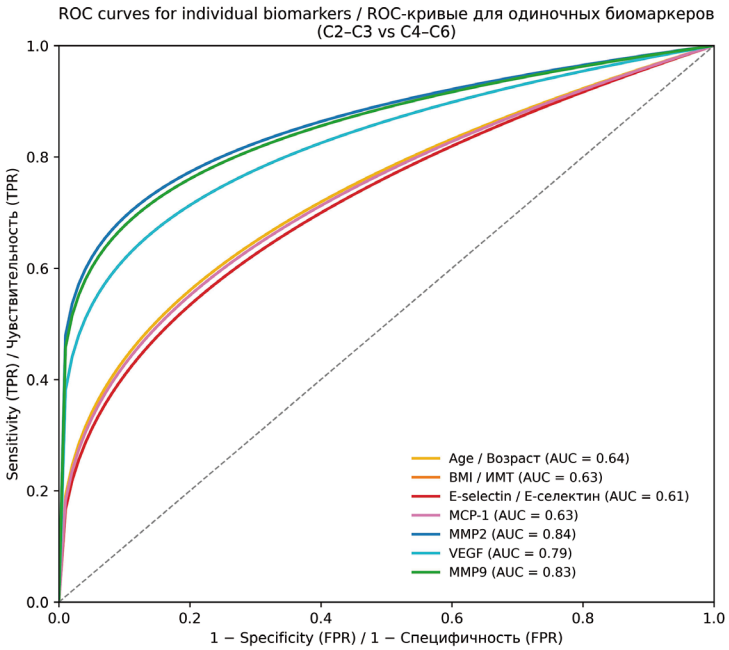
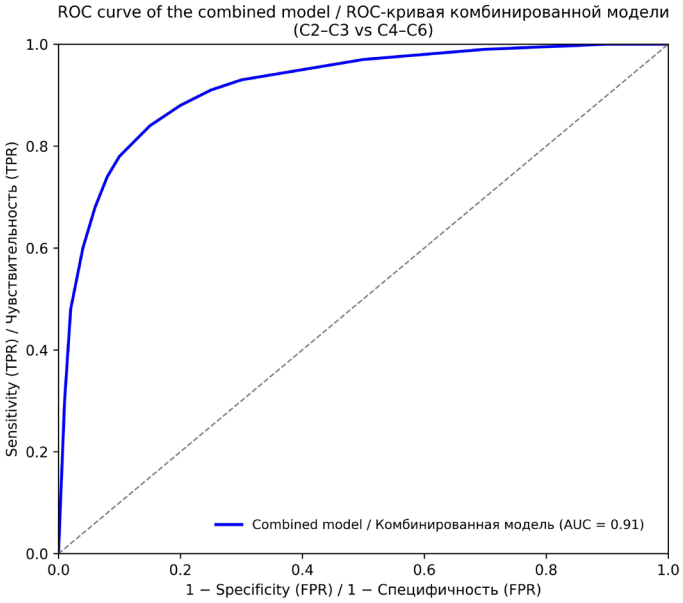



***Рис. 2*** *ROC-кривые для клинико-демографических и биохимических показателей*

***Fig. 2*** *ROC curves for individual clinical, demographic, and biochemical parameters discriminating severe varicose veins (CEAP classes C4-C6 vs. C2-C3)*

***Рис. 3*** *ROC-кривая комбинированной модели*

***Fig. 3*** *ROC curve of the integrated predictive model for severe varicose veins*




клеточного матрикса, включая коллаген и эластин, что приводит к снижению прочности венозной стенки и способствует ее дилатации [15, 16]. Полученные данные подтверждают патогенетическую значимость протеолитической активности в развитии трофических нарушений и структурной перестройки вен.

Наряду с MMP-9, независимую ассоциацию с тяжестью варикозной болезни продемонстрировали уровни MMP-2 и VEGF. Повышение концентрации MMP-2 отражает активацию процессов ремоделирования внеклеточного матрикса, тогда как VEGF является ключевым медиатором ангиогенеза и эндотелиальной активации. Совокупное увеличение данных маркёров у пациентов с тяжёлыми формами заболевания указывает на тесную взаимосвязь воспалительных, ангиогенных и протеолитических механизмов в патогенезе хронических заболеваний вен.

VEGF представляет другое патогенетическое звено и является одним из ключевых регуляторов ангиогенеза и функционального состояния эндотелия. Его повышенная продукция способствует эндотелиальной активации, увеличению сосудистой проницаемости и ремоделированию микроциркуляторного русла. В условиях хронической венозной гипертензии данные изменения могут поддерживать локальный отёк, воспалительную реакцию и нарушения тканевой микроциркуляции. Таким образом, повышение VEGF у пациентов C4-C6 может быть связано с более выраженными микроциркуляторными и трофическими изменениями, характерными для этих клинических классов. Одновременная независимая ассоциация MMP-2, MMP-9 и VEGF с тяжёлым фенотипом заболевания свидетельствует о сопряжённости протеолитического ремоделирования внеклеточного матрикса, эндотелиальной дисфункции и патологического ангиогенеза.

Несмотря на статистически значимое повышение уровней E-селектина и MCP-1 у пациентов C4-C6 по сравнению с C2-C3, данные показатели не сохраняли независимой ассоциации с тяжёлыми формами заболевания в многофакторной модели. E-селектин является молекулой адгезии, экспрессируемой активированными эндотелиальными клетками, и обеспечивает роллинг и адгезию лейкоцитов на поверхности эндотелия, создавая условия для их последующей миграции в сосудистую стенку и окружающие ткани. MCP-1 (CCL2) выполняет функцию хемоаттрактанта для моноцитов, способствует их рекрутированию в область воспаления и последующей дифференцировке в макрофаги. В условиях венозного стаза, венозной гипертензии и изменённого напряжения сдвига активация этих механизмов способствует поддержанию локального воспалительного ответа и структурного ремоделирования венозной стенки. Более высокие концентрации E-селектина и MCP-1 при C4-C6, таким образом, могут отражать большую выраженность эндотелиальной активации и воспалительного компонента заболевания при наличии трофических изменений. Вместе с тем, утрата их статистической значимости после одновременного учёта MMP-2, MMP-9 и VEGF позволяет предположить, что E-селектин и MCP-1 преимущественно характеризуют активность воспалительного фона, тогда как более непосредственная связь с тяжёлым клиническим фенотипом определяется процессами протеолитического ремоделирования внеклеточного матрикса

significant in the multivariate regression model. E-selectin is an adhesion molecule expressed by activated endothelial cells that mediates leukocyte rolling and attachment, creating necessary conditions for subsequent cellular migration into the vascular wall. MCP-1 (CCL2) functions as a crucial chemoattractant for monocytes, promoting their recruitment to sites of inflammation and subsequent differentiation into macrophages. Under venous stasis, venous hypertension, and altered shear stress, these mechanisms maintain a local inflammatory response and drive structural remodeling of the venous wall. Higher concentrations of E-selectin and MCP-1 in C4-C6 patients may thus reflect a more intense inflammatory background and heightened endothelial activation. However, their loss of statistical significance after simultaneous adjustment for MMP-2, MMP-9, and VEGF suggests that E-selectin and MCP-1 primarily characterize the baseline inflammatory background. In contrast, proteolytic matrix degradation and active angiogenesis drive a more direct, causal association with a severe clinical phenotype. Consequently, while increased E-selectin and MCP-1 reliably indicate active underlying patho-

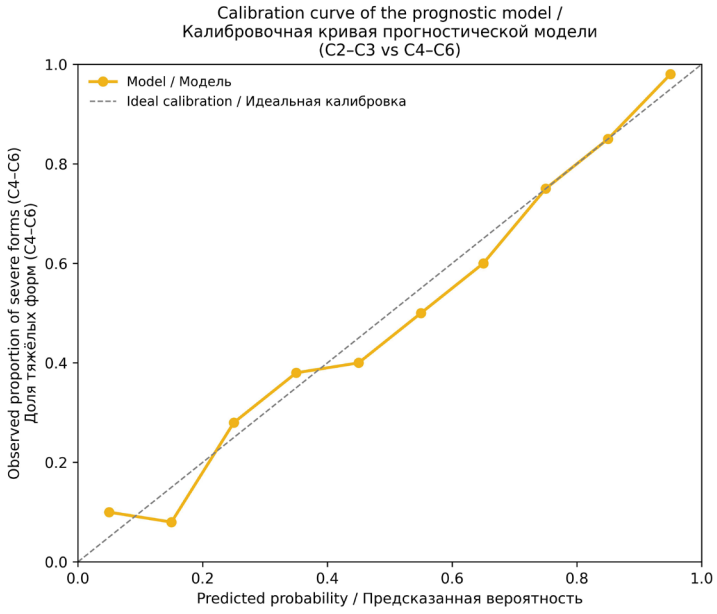



***Рис. 4*** *Калибровочная кривая прогностической модели*

***Fig. 4*** *Calibration curve of the predictive model*

и ангиогенеза. Следовательно, повышение E-селектина и MCP-1 может рассматриваться как показатель активности патофизиологических процессов при тяжёлых формах варикозной болезни, однако результаты настоящего исследования не позволяют считать их самостоятельными независимыми предикторами C4-C6.

Важным аспектом настоящего исследования является анализ молекулярно-генетических факторов. Независимая ассоциация полиморфизмов *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865 и *COL1A1* rs1800012 с тяжёлыми формами варикозной болезни свидетельствует о наличии генетически обусловленных различий, способных модифицировать молекулярные механизмы ангиогенеза и структурного ремоделирования венозной стенки. Особый интерес представляет то, что два выявленных генетических фактора – VEGFA rs2010963 и *MMP2* rs243865 – функционально связаны с биохимическими показателями VEGF и MMP-2, которые в настоящем исследовании также продемонстрировали независимую ассоциацию с классами C4-C6. Это позволяет рассматривать полученные генетические и биохимические результаты не как изолированные ассоциации, а как взаимодополняющие уровни единого патогенетического процесса.

Ген *VEGFA* кодирует сосудистый эндотелиальный фактор роста, регулирующий пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, сосудистую проницаемость и процессы ангиогенеза. Полиморфизм *VEGFA* rs2010963 способен влиять на регуляцию экспрессии VEGF, вследствие чего генетически обусловленные различия его продукции потенциально могут модифицировать выраженность эндотелиальной активации и ангиогенного ответа. Выявленная в настоящем исследовании независимая ассоциация *VEGFA* rs2010963 с C4-C6 одновременно с повышением концентрации VEGF у пациентов этой группы позволяет предположить наличие генетико-биохимической взаимосвязи, при которой особенности регуляции ангиогенного ответа могут участвовать в формировании более тяжёлого клинического фенотипа заболевания.

Полиморфизм *MMP2* rs243865 представляет особый интерес с позиции ремоделирования внеклеточного матрикса. Изменение регуляции экспрессии MMP-2 потенциально способно влиять на активность кодируемой им матриксной металлопротеиназы-2 и, соответственно, на интенсивность протеолитического ремоделирования соединительной ткани. В нашем исследовании генетическая ассоциация *MMP2* rs243865 с C4-C6 сочеталась с независимой ассоциацией повышенной концентрации MMP-2 с тяжёлым клиническим фенотипом. Совокупность этих результатов позволяет предположить связь генетической предрасположенности с её функциональной реализацией на белковом уровне, проявляющейся изменением процессов ремоделирования внеклеточного матрикса венозной стенки.

Другим независимым генетическим фактором оказался полиморфизм *COL1A1* rs1800012. Ген *COL1A1* кодирует α1-цепь коллагена I типа – одного из основных волокнистых компонентов внеклеточного матрикса, определяющих механические свойства соединительной ткани. Изменения регуляции синтеза и структурной организации коллагена могут влиять на прочность и эластические свойства венозной стенки, создавая морфологическую основу для её патологического ремоделирования. Ассоциация *COL1A1* rs1800012 с классами C4-C6 может поэтому отражать генетически обусловленные особенности структурной организации соединительной ткани, повышающие вероятность формирования тяжёлого клинического фенотипа варикозной болезни.

Следует отметить, что в ряде ранее опубликованных исследований генетические ассоциации при варикозной болезни носили физиологии в тяжелых венах, это исследование показывает, что они не являются независимыми предикторами классов C4-C6.

An important aspect of this study is integrating molecular genetic factors into the prognostic framework. The independent associations of the *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865, and *COL1A1* rs1800012 polymorphisms with severe forms of varicose veins suggest genetically determined differences that can modify baseline rates of angiogenesis and structural venous wall remodeling. Notably, two of the identified genetic risk factors – *VEGFA* rs2010963 and *MMP2* rs243865 – are functionally linked to the biochemical markers VEGF and MMP-2, which also showed independent associations with classes C4-C6 in this study. This convergence allows us to view the genetic and biochemical results not as isolated associations, but as complementary, multilevel expressions of a single, unified pathogenetic process.

The *VEGFA* gene encodes vascular endothelial growth factor, a crucial regulator of vascular permeability and endothelial dynamics. The *VEGFA* rs2010963 polymorphism can alter the transcriptional regulation of VEGF expression, resulting in genetically determined differences in protein production that potentially amplify endothelial activation and the subsequent angiogenic response. The independent association of *VEGFA* rs2010963 with C4-C6, combined with the elevated circulating VEGF concentrations observed in this group, strongly suggests a genetic-biochemical axis in which inherited variations in angiogenic regulation accelerate the development of a severe clinical phenotype.

Similarly, the *MMP2* rs243865 polymorphism is of particular interest regarding extracellular matrix remodeling. Altered regulation of MMP-2 expression can enhance the activity of the encoded matrix metalloproteinase-2, thereby accelerating proteolytic degradation of connective tissue. In our cohort, the genetic association of *MMP2* rs243865 with advanced disease stages was directly mirrored by the independent association of elevated MMP-2 protein concentrations with the same severe phenotype. Taken together, these results demonstrate a clear link between an inherited genetic predisposition and its functional expression at the protein level, culminating in defective extracellular matrix homeostasis within the venous wall.

Finally, we identified the *COL1A1* rs1800012 polymorphism as an independent genetic risk factor. The *COL1A1* gene encodes the α1 chain of type I collagen, one of the primary structural fibrous elements of the extracellular matrix that dictates the mechanical and tensile properties of vascular tissue. Genetic variations affecting collagen synthesis or its structural assembly can critically weaken the structural integrity and elasticity of the venous wall, providing a clear morphological foundation for pathological dilation and failure under hemodynamic stress. Therefore, the strong association of *COL1A1* rs1800012 with CEAP classes C4-C6 likely reflects genetically determined structural vulnerabilities in connective tissue organization, significantly increasing an individual's susceptibility to a severe, progressive clinical course of varicose veins.

Several previously published studies reported contradictory genetic associations in varicose veins. These inconsistencies may reflect differences in study populations, the selection of individual polymorphisms, and the evaluation of genetic factors in isolation from their functional relationship to the patient's biochemical status [7, 17, 18]. In the present study, we analyzed genetic and biochemical parameters together, enabling us to identify several interrelated pathogenetic levels. *VEGFA*, *MMP2*, and *COL1A1* polymorphisms can determine individual characteristics of angio-

ли противоречивый характер, что может быть связано с различиями исследуемых популяций, выбором отдельных полиморфизмов и оценкой генетических факторов вне их функциональной связи с биохимическим статусом пациента [7, 17, 18]. В настоящей работе генетические и биохимические показатели анализировались совместно, что позволило выявить несколько взаимосвязанных патогенетических уровней. С одной стороны, полиморфизмы *VEGFA*, *MMP2* и *COL1A1* могут определять индивидуальные особенности ангиогенеза и структурного ремоделирования соединительной ткани; с другой – повышение VEGF, MMP-2 и MMP-9 отражает функциональную активность соответствующих ангиогенных и протеолитических процессов. При этом E-селектин и MCP-1 характеризуют эндотелиальную активацию и воспалительный компонент заболевания. Современные данные также свидетельствуют о комплексном участии генетических факторов, воспаления, эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса в патогенезе хронических заболеваний вен [19-21]. В совокупности, полученные результаты формируют патогенетическую последовательность, включающую генетическую предрасположенность, эндотелиальную активацию и воспаление, патологический ангиогенез, протеолитическое ремоделирование внеклеточного матрикса и формирование структурных и трофических изменений, характерных для С4-С6.

Полученные данные имеют значение и для персонализированной оценки риска. Возраст отражает накопленное воздействие клинических и гемодинамических факторов; уровни MMP-2, MMP-9 и VEGF характеризуют текущую активность процессов ремоделирования и ангиогенеза; полиморфизмы *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865 и *COL1A1* rs1800012 отражают относительно стабильный генетически обусловленный компонент индивидуальной предрасположенности. Совместная оценка этих параметров позволяет учитывать различные уровни патогенеза заболевания и потенциально обладает большей информативностью, чем использование отдельного генетического или биохимического показателя.

С практической точки зрения интерпретация полученных результатов должна осуществляться последовательно и с учётом клинического контекста. На первом этапе оценивается клинический класс заболевания по CEAP и возраст пациента. На втором этапе анализируются биохимические показатели, отражающие текущую активность патологических процессов: MMP-2 и MMP-9, как маркёры ремоделирования внеклеточного матрикса, и VEGF, как показатель ангиогенной и эндотелиальной активности. На третьем этапе учитывается генетически обусловленный компонент индивидуальной предрасположенности, представленный полиморфизмами *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865 и *COL1A1* rs1800012.

Наибольшее значение имеет комплексная интерпретация указанных факторов, поскольку генетические варианты характеризуют относительно стабильную предрасположенность, тогда как биохимические показатели могут изменяться под влиянием активности заболевания, сопутствующей патологии, образа жизни и проводимой лекарственной терапии. Поэтому изменение концентрации биохимических маркёров на фоне лечения не должно интерпретироваться изолированно, как изменение генетически обусловленного риска. Выявление сочетания неблагоприятных генетических вариантов с повышенными уровнями MMP-2, MMP-9 и VEGF может служить основанием для отнесения пациента к группе повышенного риска тяжёлого клинического фенотипа и более тщательного динамического наблюдения. При этом применение данного подхода для прогнозирования последующего перехода С2-С3 в С4-С6 требует проспективной валидации.

genesis and connective tissue remodeling; conversely, increased circulating VEGF, MMP-2, and MMP-9 proteins reflect the current functional activity of the corresponding angiogenic and proteolytic processes. At the same time, E-selectin and MCP-1 characterize endothelial activation and the broader inflammatory component of the disease. Current literature also supports the complex, integrated involvement of genetic factors, inflammation, endothelial dysfunction, angiogenesis, and extracellular matrix remodeling in the pathogenesis of chronic venous diseases [19-21]. Taken together, these results form a distinct pathogenetic cascade spanning genetic predisposition, endothelial activation, local inflammation, pathological angiogenesis, and proteolytic remodeling of the extracellular matrix, ultimately culminating in the structural and trophic changes characteristic of classes C4-C6.

The obtained data also have important implications for personalized risk assessment. Patient age reflects the cumulative impact of clinical and hemodynamic stressors over time; MMP-2, MMP-9, and VEGF levels characterize the current biological activity of remodeling and angiogenesis; and the *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865, and *COL1A1* rs1800012 polymorphisms reflect a stable, genetically determined component of individual predisposition. A combined assessment of these parameters allows for the simultaneous consideration of multiple levels of disease pathogenesis. It is potentially far more informative than using a single genetic or biochemical indicator in isolation.

From a practical standpoint, clinicians should translate these results systematically and within the appropriate clinical context. In the first stage, clinicians assess the disease class according to the CEAP classification and the patient's age. In the second stage, clinicians analyze biochemical parameters reflecting current pathological activity: MMP-2 and MMP-9 serve as markers of active extracellular matrix degradation, while VEGF indicates angiogenic and endothelial activation. In the third stage, the hardwired genetic component of individual predisposition is considered, represented by the *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865, and *COL1A1* rs1800012 polymorphisms.

A comprehensive interpretation of these overlapping factors is crucial, since genetic variants reflect a permanent, stable predisposition, whereas biochemical parameters fluctuate with disease activity, comorbidities, lifestyle, and pharmacological therapy. Therefore, changes in biochemical marker concentrations during treatment should not be interpreted in isolation as variations in baseline genetic risk. Identifying a combination of unfavorable genetic variants alongside elevated levels of MMP-2, MMP-9, and VEGF may provide a reliable basis for classifying a patient as at increased risk for a severe clinical phenotype, thereby justifying more rigorous clinical follow-up. However, deploying this approach to predict subsequent longitudinal progression from early (C2-C3) to advanced (C4-C6) stages requires future prospective validation.

A combined assessment of clinical, demographic, biochemical, and genetic parameters demonstrated high discriminatory power in this cohort: the area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC) was 0.91, yielding a sensitivity of 81% and a specificity of 88%. These metrics show a strong ability to differentiate patients with clinical classes C2-C3 from those with C4-C6 based on the specific combination of factors studied. The potential clinical utility of this approach lies in identifying patients with an unfavorable molecular genetic profile early in varicose veins, who may benefit most from closer dynamic monitoring and aggressive, individualized preventive strategies. Neverthe-

Комбинированная оценка клинико-демографических, биохимических и генетических параметров продемонстрировала высокую дискриминирующую способность: площадь под ROC-кривой составила 0,91 при чувствительности 81% и специфичности 88%. Эти показатели свидетельствуют о возможности достаточно точного разграничения пациентов с клиническими классами С2-С3 и С4-С6 на основании совокупности исследованных факторов. Потенциальное клиническое значение данного подхода заключается в выделении среди пациентов с начальными формами варикозной болезни лиц с неблагоприятным молекулярно-генетическим профилем, которым может быть показано более тщательное динамическое наблюдение и индивидуализация лечебно-профилактической тактики. Вместе с тем, возможность использования полученных показателей именно для прогнозирования последующего перехода заболевания из С2-С3 в С4-С6 требует подтверждения в проспективных исследованиях.

**Ограничения исследования.** При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ряд ограничений. Исследование носило обсервационный сравнительный характер и включало пациентов с уже сформированными клиническими классами С2-С3 и С4-С6, поэтому выявленные взаимосвязи следует рассматривать как ассоциации, не позволяющие непосредственно оценить причинно-следственные отношения и динамику прогрессирования заболевания.

Исследуемые группы различались по некоторым исходным характеристикам, включая возраст и ИМТ, что могло оказывать модифицирующее влияние на полученные результаты. Для уменьшения влияния потенциальных смешивающих факторов применялся многофакторный регрессионный анализ, однако полностью исключить влияние неучтённых факторов при обсервационном дизайне невозможно. Биохимические показатели определялись однократно и могли зависеть от сопутствующих заболеваний и других приобретённых факторов.

Молекулярно-генетическое исследование было ограничено анализом 13 предварительно отобранных однонуклеотидных полиморфизмов и не охватывало всего спектра наследственных факторов варикозной болезни. Исследование выполнено в рамках одной популяции, а внешняя валидация полученных результатов на независимой выборке не проводилась. В связи с этим, возможность применения выявленных ассоциаций для индивидуального прогнозирования требует подтверждения в дальнейших проспективных исследованиях с динамической оценкой биохимических показателей и внешней валидацией полученных результатов.

## Заключение

Результаты проведённого исследования показали наличие взаимосвязи тяжёлых клинических форм ВБВНК (С4-С6 по CEAP) с рядом клинико-демографических, биохимических и молекулярно-генетических факторов. Независимая ассоциация с классами С4-С6 установлена для возраста, уровней MMP-2, MMP-9 и VEGF, а также полиморфизмов *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865 и *COL1A1* rs1800012. Совокупность выявленных ассоциаций отражает участие процессов протеолитического ремоделирования внеклеточного матрикса, ангиогенеза и генетически обусловленных особенностей структурно-функционального состояния венозной стенки в формировании тяжёлого клинического фенотипа заболевания.

С клинической точки зрения предложенный подход может использоваться для персонализированной оценки риска у пациентов с начальными стадиями варикозной болезни. Это открывает

less, longitudinal prospective studies must confirm the feasibility of using these indicators to predict progression from early to advanced disease.

**Study limitations.** Several limitations must be considered when interpreting these results. First, the study design was observational and comparative, cross-sectionally evaluating patients with established clinical classes C2-C3 and C4-C6. Therefore, the identified relationships should be considered statistical associations, not direct evidence of cause and effect or real-time disease progression dynamics.

Second, the study groups differed in several baseline characteristics, including age and BMI, which may have modified the results. Although multivariate logistic regression controlled for these potential confounders, it cannot fully exclude the influence of unmeasured or unaccounted variables inherent to an observational design. Furthermore, biochemical parameters were measured at a single time point and could have been transiently influenced by underlying comorbidities or other acquired, non-venous factors.

Finally, the molecular genetic phase of the study was limited to analyzing 13 preselected single-nucleotide polymorphisms. It did not cover the full, genome-wide spectrum of hereditary factors associated with varicose veins. Additionally, the study was conducted in a single homogeneous population and did not externally validate the predictive model in an independent sample. Consequently, the clinical applicability of these identified associations for individual patient prognosis requires confirmation in future prospective studies featuring dynamic, serial assessments of biochemical parameters and external validation across diverse cohorts.

## Conclusion

This study demonstrates a significant association between severe clinical forms of VVLE (CEAP classes C4-C6) and a distinct constellation of clinical, demographic, biochemical, and molecular genetic factors. We established robust independent associations between advanced disease stages and patient age, circulating MMP-2, MMP-9, and VEGF levels, as well as the *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865, and *COL1A1* rs1800012 polymorphisms. Together, these markers highlight a multilevel pathogenetic cascade involving accelerated proteolytic remodeling of the extracellular matrix, pathological angiogenesis, and hardwired genetic vulnerabilities in the structural and functional integrity of the venous wall that drive a severe clinical phenotype.

From a clinical perspective, this integrated multi-marker approach can be utilized for personalized risk stratification in patients presenting with early-stage varicose veins. By identifying individuals with an unfavorable molecular and genetic profile before advanced symptoms manifest, this model enables more informed decisions about patient monitoring, optimizing the timing of surgical intervention, and implementing aggressive, individualized preventive measures to prevent the development of debilitating trophic disorders.

возможности для более обоснованного выбора тактики наблюдения и лечения, оптимизации сроков хирургического вмешательства и проведения профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития трофических нарушений.

## Литература


1. Raffetto JD. Pathophysiology of chronic venous disease and venous ulcers. *Surg Clin N Am.* 2018;98(2):337-47. https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.11.002
2. Калинин РЕ, Сучков ИА, Пшенников АС, Камаев АА. Влияние уровня магния на концентрацию матриксных металлопротеиназ у пациентов с варикозной болезнью. *Флебология*. 2016;10(4):171-5. https://doi.org/10.17116/flebo2016104171-175
3. Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, Kopp S, Schulz A, Buch G, et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: A population study. *Eur Heart J.* 2021;42(40):4157-65. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab495
4. Fukaya E, Flores AM, Lindholm D, Gustafsson S, Zanetti D, Ingelsson E, et al. Clinical and genetic determinants of varicose veins. *Circulation*. 2018;138(25):2869-80. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035584
5. Климакова ЮР, Пшенников АС, Поваров ВО, Камаев АА. Роль эндотелиальной дисфункции и воспаления при хроническом заболевании вен нижних конечностей (обзор литературы). *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2023;11(2):241-56. https://doi.org/HMJ2023112241-256
6. Costa D, Andreucci M, Ielapi N, Serraino GF, Mastroroberto P, Bracale UM, et al. Molecular determinants of chronic venous disease: A comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1928. https://doi.org/10.3390/ijms24031928
7. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg.* 2018;46:380-93. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.06.131
8. Калинин РЕ, Сучков ИА, Максаев ДА. Клиническая эффективность биофлавоноидов в лечении вторичной лимфедемы нижних конечностей. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2021;29(2):245-50. https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ63283
9. Ligi D, Mosti G, Croce L, Raffetto JD, Mannello F. Chronic venous disease – Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(10):1964-74. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.018
10. Сучков ИА, Мжаванадзе НД, Калинин РЕ, Щулькин АВ, Камаев АА, Никифоров АА, и др. Влияние комбинации биофлавоноидов гесперидина и диосмина в СтандарТизированнных дозировкАх На показатели ремоДелирования венозной стенки у пАциентов с ваРикозной болезнью нижних конечносТей: результаты проспективного контролируемого исследования «СТАНДАРТ». *Флебология*. 2024;18(4):293-301. https://doi.org/10.17116/flebo2024180412938
11. Vuylsteke ME, Colman R, Thomis S, Guillaume G, Van Quickenborne D, Staelens I. An epidemiological survey of venous disease among general practitioner attendees in different geographical regions on the globe: The final results of the Vein Consult Program. *Angiology*. 2018;69(9):779-85. https://doi.org/10.1177/0003319718759834
12. Mazuchová J, Halašová E, Mazuch J, Šarlinová M, Valentová V, Franeková M, et al. Investigation of association between genetic polymorphisms of MMP2, MMP8, MMP9 and TIMP2 and development of varicose veins in the Slovak population – Pilot study. *Physiol Res*. 2021;:443-54. https://doi.org/10.33549/physiolres.934597
13. Fraile-Martinez O, García-Montero C, Gomez-Lahoz AM, Sainz F, Bujan J, Barrena-Blázquez S, et al. Evidence of inflammatory network disruption in chronic venous disease: An analysis of circulating cytokines and chemokines. *Biomedicines*. 2025;13(1):150. https://doi.org/10.3390/biomedicines13010150
14. Donia T, Khamis A. Management of oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases: Mechanisms and challenges. *Environ Sci Pollut Res.* 2021;28(26):34121-53. https://doi.org/10.1007/s11356-021-14109-9
15. Senra Barros B, Kakkos SK, De Maeseneer M, Nicolaides AN. Chronic venous disease: From symptoms to microcirculation. *Int Angiol.* 2019;38(3):211-8. https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04116-6


## References


1. Raffetto JD. Pathophysiology of chronic venous disease and venous ulcers. *Surg Clin N Am.* 2018;98(2):337-47. https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.11.002
2. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Kamaev AA. Vliyanie urovnya magniya na kontsentratsiyu matriksnykh metalloproteinaz u patsientov s varikoznoy bolezn'yu [The influence of the magnesium level on the concentration of matrix metalloproteinases in the patients presenting with primary varicose veins]. *Flebologiya*. 2016;10(4):171-5. https://doi.org/10.17116/flebo2016104171-175
3. Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, Kopp S, Schulz A, Buch G, et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: A population study. *Eur Heart J.* 2021;42(40):4157-65. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab495
4. Fukaya E, Flores AM, Lindholm D, Gustafsson S, Zanetti D, Ingelsson E, et al. Clinical and genetic determinants of varicose veins. *Circulation*. 2018;138(25):2869-80. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035584
5. Klimakova YuR, Pshennikov AS, Povarov VO, Kamaev AA. Rol' endotelial'noy disfunktsii i vospaleniya pri khronicheskom zabolevanii ven nizhnikh konechnostey (obzor literatury) [The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic lower limb vein disease (literature review)]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium).* 2023;11(2):241-56. https://doi.org/HMJ2023112241-256
6. Costa D, Andreucci M, Ielapi N, Serraino GF, Mastroroberto P, Bracale UM, et al. Molecular determinants of chronic venous disease: A comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1928. https://doi.org/10.3390/ijms24031928
7. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg.* 2018;46:380-93. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.06.131
8. Kalinin RE, Suchkov IA, Maksaev DA. Klinicheskaya effektivnost' bioflavonoidov v lechenii vtorichnoy limfedemy nizhnikh konechnostey [Clinical effectiveness of bioflavonoids in the treatment of secondary lower limb lymphedema]. *Rossiiskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova.* 2021;29(2):245-50. https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ63283
9. Ligi D, Mosti G, Croce L, Raffetto JD, Mannello F. Chronic venous disease – Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(10):1964-74. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.018
10. Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Kalinin RE, Shchulkin AV, Kamaev AA, Nikiforov AA, i dr. Vliyanie kombinatsii bioflavonoidov gesperidina i diosmina v StandarTizirovannnykh dozirovkAkh Na pokazateli remoDelirovaniya venoznoy stenki u pAtsientov s vaRikoznoy bolezn'yu nizhnikh konechnosTey: rezul'taty prospektivnogo kontroliruemogo issledovaniya «STANDART» [The effect of standardized doses of hesperidin and diosmin on venous wall remodeling in patients with primary varicose veins: A prospective controlled study "STANDARD"]. *Flebologiya*. 2024;18(4):293-301. https://doi.org/10.17116/flebo2024180412938
11. Vuylsteke ME, Colman R, Thomis S, Guillaume G, Van Quickenborne D, Staelens I. An epidemiological survey of venous disease among general practitioner attendees in different geographical regions on the globe: The final results of the Vein Consult Program. *Angiology*. 2018;69(9):779-85. https://doi.org/10.1177/0003319718759834
12. Mazuchová J, Halašová E, Mazuch J, Šarlinová M, Valentová V, Franeková M, et al. Investigation of association between genetic polymorphisms of MMP2, MMP8, MMP9 and TIMP2 and development of varicose veins in the Slovak population – Pilot study. *Physiol Res*. 2021;:443-54. https://doi.org/10.33549/physiolres.934597
13. Fraile-Martinez O, García-Montero C, Gomez-Lahoz AM, Sainz F, Bujan J, Barrena-Blázquez S, et al. Evidence of inflammatory network disruption in chronic venous disease: An analysis of circulating cytokines and chemokines. *Biomedicines*. 2025;13(1):150. https://doi.org/10.3390/biomedicines13010150
14. Donia T, Khamis A. Management of oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases: Mechanisms and challenges. *Environ Sci Pollut Res.* 2021;28(26):34121-53. https://doi.org/10.1007/s11356-021-14109-9
15. Senra Barros B, Kakkos SK, De Maeseneer M, Nicolaides AN. Chronic venous disease: From symptoms to microcirculation. *Int Angiol.* 2019;38(3):211-8. https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04116-6

16. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9739. https://doi.org/10.3390/ijms21249739
17. Lee ML, Liang C, Chuang CH, Lee PS, Chen TH, Sun S, et al. A genome-wide association study for varicose veins. *Phlebology*. 2022;37(4):267-78. https://doi.org/10.1177/02683555211069248
18. Grant Y, Onida S, Davies A. Genetics in chronic venous disease. *Phlebology*. 2017;32(1):3-5. https://doi.org/10.1177/0268355515624030
19. Ahmed WUR, Kleeman S, Ng M, Wang W, Auton A, Lee R, et al. Genome-wide association analysis and replication in 810,625 individuals with varicose veins. *Nat Commun.* 2022;13(1):3065. https://doi.org/10.1038/s41467-022-30765-y
20. Gwozdzinski L, Pieniazek A, Gwozdzinski K. Factors influencing venous remodeling in the development of varicose veins of the lower limbs. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1560. https://doi.org/10.3390/ijms25031560

16. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9739. https://doi.org/10.3390/ijms21249739
17. Lee ML, Liang C, Chuang CH, Lee PS, Chen TH, Sun S, et al. A genome-wide association study for varicose veins. *Phlebology*. 2022;37(4):267-78. https://doi.org/10.1177/02683555211069248
18. Grant Y, Onida S, Davies A. Genetics in chronic venous disease. *Phlebology*. 2017;32(1):3-5. https://doi.org/10.1177/0268355515624030
19. Ahmed WUR, Kleeman S, Ng M, Wang W, Auton A, Lee R, et al. Genome-wide association analysis and replication in 810,625 individuals with varicose veins. *Nat Commun.* 2022;13(1):3065. https://doi.org/10.1038/s41467-022-30765-y
20. Gwozdzinski L, Pieniazek A, Gwozdzinski K. Factors influencing venous remodeling in the development of varicose veins of the lower limbs. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1560. https://doi.org/10.3390/ijms25031560

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Камаев Алексей Андреевич,** кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Scopus ID: 57193426180
ORCID ID: 0000-0002-3979-1271
SPIN-код: 9351-7209
Author ID: 792147
E-mail: kamaev.rgmu@yandex.ru

**Калинин Роман Евгеньевич,** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Researcher ID: M-1554-2016
Scopus ID: 24331764400
ORCID ID: 0000-0002-0817-9573
SPIN-код: 5009-2318
Author ID: 528201
E-mail: kalinin-re@yandex.ru

**Сучков Игорь Александрович,** доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Researcher ID: M-1180-2016
Scopus ID: 56001271800
ORCID ID: 0000-0002-1292-5452
SPIN-код: 6473-8662
Author ID: 446567
E-mail: suchkov_med@mail.ru

**Пшенников Александр Сергеевич,** доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Scopus ID: 56001098500
ORCID ID: 0000-0002-1687-332X
SPIN-код: 3962-7057
Author ID: 712619
E-mail: pshennikov1610@rambler.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**
Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

## AUTHORS' INFORMATION

**Kamaev Aleksey Andereevich,** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
Scopus ID: 57193426180
ORCID ID: 0000-0002-3979-1271
SPIN: 9351-7209
Author ID: 792147
E-mail: kamaev.rgmu@yandex.ru

**Kalinin Roman Evgenievich,** Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
Researcher ID: M-1554-2016
Scopus ID: 24331764400
ORCID ID: 0000-0002-0817-9573
SPIN: 5009-2318
Author ID: 528201
E-mail: kalinin-re@yandex.ru

**Suchkov Igor Aleksandrovich,** Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
Researcher ID: M-1180-2016
Scopus ID: 56001271800
ORCID ID: 0000-0002-1292-5452
SPIN: 6473-8662
Author ID: 446567
E-mail: suchkov_med@mail.ru

**Pshennikov Aleksandr Sergeevich,** Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
Scopus ID: 56001098500
ORCID ID: 0000-0002-1687-332X
SPIN: 3962-7057
Author ID: 712619
E-mail: pshennikov1610@rambler.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Камаев Алексей Андреевич**
кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9
Тел.: +7 (951) 1012123
E-mail: kamaev.rgmu@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Kamaev Aleksey Andereevich**
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Cardiovascular Surgery, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University

390026, Russian Federation, Ryazan, Vysokovoltnaya str., 9
Тел.: +7 (951) 1012123
E-mail: kamaev.rgmu@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: КРЕ, СИА, ПАС
Сбор материала: КАА
Статистическая обработка данных: КАА
Анализ полученных данных: КАА
Подготовка текста: КАА
Редактирование: КРЕ, СИА, ПАС
Общая ответственность: КАА, КРЕ, СИА, ПАС

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: KRE, SIA, PAS
Data collection: KAA
Statistical analysis: KAA
Analysis and interpretation: KAA
Writing the article: KAA
Critical revision of the article: KRE, SIA, PAS
Overall responsibility: KAA, KRE, SIA, PAS

*Поступила* *23.01.26*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *23.01.26*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-720-727

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ PRP-ТЕРАПИИ И ДИНАМИКА ФАКТОРОВ РОСТА У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИМИ РАНАМИ

А.О. ОХУНОВ, Ш.А. БОБОКУЛОВА

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан

**Цель исследования**: оценить клиническую эффективность PRP-терапии и её влияние на концентрацию факторов роста VEGF, PDGF и TGF-β в сыворотке крови у пациентов с длительно незаживающими ранами (ДНР) различной этиологии.
**Материал и методы**: в проспективное рандомизированное исследование были включены 60 пациентов с ДНР различной этиологии. Основную группу (ОГ) составили 30 пациентов, получавших PRP-терапию, контрольную (КГ) – 30 пациентов, получавших стандартное лечение. Эффективность терапии оценивалась по динамике площади раневого дефекта, скорости эпителизации, а также по изменениям концентрации факторов роста – VEGF, PDGF и TGF-β – в сыворотке крови. Определение концентрации биомаркёров проводилось при поступлении и на 14-ые сутки методом иммуноферментного анализа (ELISA).
**Результаты**: в ОГ площадь раны статистически стала уменьшаться к 7-ым и ещё более – к 14-ым суткам ($p<0,001$). В КГ также наблюдалась тенденция к уменьшению площади ран ($p=0,045$), однако, с учётом поправки Бонферрони ($p<0,017$), это уменьшение не имело статистической значимости. При сравнении групп на 14-ые сутки площадь ран в ОГ была статистически значимо меньше, чем в КГ ($p=0,008$). В ОГ на фоне PRP-терапии к 14-ым суткам наблюдалось статистически значимое увеличение уровней VEGF ($p<0,001$), PDGF ($p=0,004$) и TGF-β ($p=0,039$) по сравнению с исходными значениями. В КГ статистически значимой динамики не выявлено ($p>0,05$). При межгрупповом сравнении на 14-ые сутки концентрации VEGF, PDGF и TGF-β были статистически значимо выше в ОГ ($p<0,001$, $p=0,002$ и $p=0,037$ соответственно).
**Заключение**: PRP-терапия статистически значимо улучшает клинические и молекулярные показатели регенерации тканей, ускоряя заживление ДНР. Полученные результаты обосновывают перспективность широкого применения PRP в клинической практике лечения пациентов с ДНР.
**Ключевые слова**: *длительно незаживающие раны, тромбоцитами обогащённая плазма, факторы роста, регенерация тканей, молекулярные механизмы.*

**Для цитирования:** Охунов АО, Бобокулова ША. Клиническая эффективность PRP-терапии и динамика факторов роста у пациентов с длительно незаживающими ранами. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):720-7. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-720-727

# CLINICAL EFFICACY OF PRP THERAPY AND CHANGES IN GROWTH FACTOR LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC NON-HEALING WOUNDS

A.O. OKHUNOV, SH.A. BOBOKULOVA

Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Objective**: To evaluate the clinical efficacy of platelet-rich plasma (PRP) therapy and its effects on serum concentrations of vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), and transforming growth factor beta (TGF-β) in patients with chronic non-healing wounds of various etiologies.
**Methods**: This prospective randomized study included 60 patients with chronic non-healing wounds of various etiologies. The main group (MG) comprised 30 patients who received PRP therapy, while the control group (CG) included 30 patients who received standard treatment. Treatment efficacy was assessed based on changes in wound area, the rate of epithelialization, and serum concentrations of the growth factors VEGF, PDGF, and TGF-β. Biomarker concentrations were measured at admission and on day 14 using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).
**Results**: In the MG, wound area decreased significantly by day 7 and further decreased by day 14 ($p<0.001$). The CG also showed a tendency toward reduced wound area ($p=0.045$); however, after Bonferroni correction ($p<0.017$), this decrease was not statistically significant. At the between-group comparison on day 14, wound area was significantly smaller in the TG than in the CG ($p=0.008$). In the TG, PRP therapy was associated with statistically significant increases in VEGF ($p<0.001$), PDGF ($p=0.004$), and TGF-β ($p=0.039$) levels by day 14 compared with baseline values. The CG showed no statistically significant changes ($p>0.05$). At the between-group comparison on day 14, serum concentrations of VEGF, PDGF, and TGF-β were significantly higher in the TG than in the CG ($p<0.001$, $p=0.002$, and $p=0.037$, respectively).
**Conclusion**: PRP therapy significantly improves clinical and molecular indicators of tissue regeneration and accelerates the healing of chronic non-healing wounds. These findings support the potential for broader use of PRP therapy in the clinical management of patients with chronic non-healing wounds.
**Keywords**: *Chronic non-healing wounds, platelet-rich plasma, growth factors, tissue regeneration, molecular mechanisms.*

**For citation:** Okhunov AO, Bobokulova ShA. Klinicheskaya effektivnost' PRP-terapii i dinamika faktorov rosta u patsientov s dlitel'no nezazhivayushchimi ranami [Clinical efficacy of PRP therapy and changes in growth factor levels in patients with chronic non-healing wounds]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):720-7. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-720-727

## Введение

Длительно незаживающие раны (ДНР) представляют собой одну из наиболее серьёзных медицинских и социально-экономических проблем современной медицины. По данным эпидемиологических исследований, распространённость ДНР колеблется от 1,0% до 2,0% в общей популяции, причём их частота увеличивается с возрастом и наличием фоновой коморбидной патологии [1]. Основными факторами, способствующими хронизации ран, являются нарушения микроциркуляции, хроническая инфекция, локальная гипоксия тканей и иммунные дисфункции [2].

Наиболее частыми клиническими формами ДНР являются диабетические язвы, венозные трофические язвы голени, пролежни и раны после хирургических вмешательств. Несмотря на существование различных терапевтических подходов, ДНР часто сохраняются в течение продолжительного времени, что повышает риск инфекционных осложнений, ведущих к ампутациям или инвалидизации пациентов [3].

В последние годы особое внимание исследователей привлекло использование тромбоцитами обогащённой плазмы (PRP) в лечении ДНР. PRP представляет собой аутологичный концентрат тромбоцитов, содержащий высокие уровни факторов роста, таких как VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), PDGF (фактор роста тромбоцитов) и TGF-β (трансформирующий фактор роста бета), которые играют ключевую роль в регуляции процессов ангиогенеза, клеточной пролиферации и ремоделирования тканей [4, 5].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что PRP-терапия способствует ускорению грануляции, усилению эпителизации и снижению уровня воспаления в области хронических ран [6]. Однако молекулярные механизмы влияния факторов роста, содержащихся в PRP, на процессы регенерации тканей до настоящего времени остаются предметом интенсивного изучения.

Учитывая данные современные тенденции, становится очевидной необходимость дальнейшего изучения молекулярных путей регуляции репаративных процессов при применении PRP-терапии у пациентов с ДНР. Понимание механизмов активации факторов роста и клеточных сигнальных путей может способствовать оптимизации существующих терапевтических стратегий и разработке новых методов ускорения заживления.

## Цель исследования

Изучить клиническую эффективность PRP-терапии и её влияние на концентрацию факторов роста – VEGF, PDGF и TGF-β – в сыворотке крови у пациентов с ДНР различной этиологии.

## Материал и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование, в которое были включены 60 пациентов с ДНР различной этиологии, проходивших лечение в многопрофильной клинике Ташкентского государственного медицинского университета в период с 2022 по 2024 годы. Средний возраст пациентов составил 58,3±9,4 года; мужчин было 60% (n=36), женщин – 40% (n=24).

Пациенты были распределены методом случайной выборки на две группы. Основную группу (ОГ, n=30) составили пациенты, получавшие местное лечение с применением тромбоцитами обогащённой плазмы (PRP); в контрольную группу (КГ, n=30) вошли пациенты, получавшие стандартную перевязочную терапию (антисептические растворы и водорастворимые мази).

## Introduction

Chronic non-healing wounds (CNHWs) represent one of the most serious medical and socioeconomic challenges in modern healthcare. Epidemiological studies report a prevalence of CNHWs ranging from 1.0% to 2.0% in the general population, increasing with age and the presence of underlying comorbidities [1]. The main factors contributing to wound chronicity include impaired microcirculation, chronic infection, local tissue hypoxia, and immune dysfunction [2].

The most common clinical forms of CNHWs include diabetic ulcers, venous leg ulcers, pressure ulcers, and postoperative wounds. Despite the availability of various therapeutic approaches, CNHWs often persist for prolonged periods, thereby increasing the risk of infectious complications that may lead to amputation or disability [3].

In recent years, platelet-rich plasma (PRP) has attracted considerable research interest for treating CNHWs. PRP is an autologous platelet concentrate containing high levels of growth factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), and transforming growth factor beta (TGF-β), which play key roles in regulating angiogenesis, cell proliferation, and tissue remodeling [4, 5].

Experimental and clinical studies have shown that PRP therapy promotes granulation tissue formation, enhances epithelialization, and reduces inflammation in chronic wounds [6]. However, the molecular mechanisms through which PRP-derived growth factors influence tissue regeneration remain under intensive investigation.

Given current trends, further investigation of the molecular pathways regulating reparative processes during PRP therapy in patients with CNHWs is warranted. A better understanding of the mechanisms underlying growth factor activation and cellular signaling pathways may help optimize existing therapeutic strategies and develop novel approaches to accelerate wound healing.

## Purpose of the study

To evaluate the clinical efficacy of PRP therapy and its effects on serum concentrations of the growth factors VEGF, PDGF, and TGF-β in patients with CNHWs of various etiologies.

## Methods

A prospective randomized study was conducted involving 60 patients with CNHWs of various etiologies who received treatment at the multidisciplinary clinic of Tashkent State Medical University between 2022 and 2024. The mean age was 58.3±9.4 years; 60% were men (n=36) and 40% were women (n=24).

Patients were randomly allocated to two groups. The main group (MG, n=30) received local treatment with PRP, while the control group (CG, n=30) received standard wound care with dressings, antiseptic solutions, and water-soluble ointments.

**Inclusion criteria:** presence of a chronic non-healing wound persisting for more than 8 weeks; age >18 years; provision of informed consent to participate in the study; and absence of active systemic infection.

**Exclusion criteria:** malignant neoplasms; immunodeficiency conditions; uncontrolled hyperglycemia (HbA1c >10%); and severe cardiovascular insufficiency.

**PRP preparation.** In patients in the MG, 30 mL of venous blood was collected and subjected to double centrifugation using

**Критерии включения**: наличие хронической незаживающей раны длительностью более 8 недель; возраст старше 18 лет; согласие пациента на участие в исследовании; отсутствие активной системной инфекции.

**Критерии исключения**: наличие злокачественных новообразований; иммунодефицитные состояния; неконтролируемая гипергликемия (HbA1c >10%); тяжёлая сердечно-сосудистая недостаточность.

**Методика получения PRP.** У пациентов ОГ производился забор венозной крови в объёме 30 мл с последующим двойным центрифугированием по стандартной двухступенчатой методике. После первого центрифугирования (1600 об/мин, 10 минут) производилось разделение на плазменный и клеточный слои. Далее плазменный слой подвергался второму центрифугированию (3000 об/мин, 10 минут), после чего осадок тромбоцитов ресуспендировался в 3-5 мл плазмы для получения обогащённой фракции PRP. PRP наносилась на раневую поверхность сразу после некрэктомии или хирургической санации один раз в три дня в течение 14 дней, совместно с наложением стерильной повязки.

**Методы оценки эффективности.** Клинико-морфометрическая оценка: измерение площади раны исходно, на 7-ые и 14-ые сутки с использованием цифрового планиметрического анализа (ImageJ software, NIH, USA).

**Лабораторная оценка**: определение концентрации факторов роста VEGF, PDGF и TGF-β в сыворотке крови исходно и 14-ые сутки методом иммуноферментного анализа (ELISA). Использовались коммерческие наборы компании Abcam (UK): VEGF (ab100663), PDGF-BB (ab100624), TGF-β1 (ab100647), согласно инструкциям производителя.

**Этическое одобрение** на проведение исследования было получено от Локальной этической комиссии Ташкентского государственного медицинского университета (протокол № 17/2022 от 15 января 2022 года). Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие.

**Статистическая обработка данных.** Статистический анализ проводился с использованием пакета SPSS v.26.0 (IBM, USA). Нормальность распределения всех количественных переменных оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Отклонений от нормального распределения не выявлено (p>0,05), поэтому для анализа применялись параметрические методы. Результаты количественных данных представлены как среднее значение и стандартное отклонение (M±SD). Независимые количественные выборки в парах сравнивались по t-критерию Стьюдента, а зависимые – по парному t-критерию Стьюдента. Для множественных сравнений зависимых выборок применён критерий ANOVA с повторными измерениями. Для множественных сравнений, с учётом поправки Бонферрони, критический уровень значимости p был <0,017, а для парных сравнений – p<0,05.

## Результаты

**Динамика площади ДНР.** В ОГ площадь раны статистически стала уменьшаться к 7-ым и ещё более – к 14-ым суткам (p<0,001). В КГ также наблюдалась тенденция к уменьшению площади ран (p=0,045), однако, с учётом поправки Бонферрони (p<0,017), это уменьшение не имело статистической значимости. При сравнении групп на 14-ые сутки площадь ран в ОГ была статистически значимо меньше, чем в КГ (p=0,008; независимый t-критерий Стьюдента) (табл. 1).

**Изменение уровней факторов роста.** Исходно уровни VEGF, PDGF и TGF-β не различались между группами (p>0,05; t-критерий

a standard two-step protocol. Following the first centrifugation (1600 rpm for 10 min), the sample was separated into plasma and cellular layers. The plasma layer was then subjected to a second centrifugation (3000 rpm for 10 min), after which the platelet pellet was resuspended in 3-5 mL of plasma to obtain the platelet-rich PRP fraction. PRP was applied directly to the wound surface immediately after necrectomy or surgical debridement once every three days for 14 days, followed by application of a sterile dressing.

**Assessment of treatment efficacy.** Clinical and morphometric assessment included measurement of wound area at baseline and on days 7 and 14 using digital planimetric analysis (ImageJ software, NIH, USA).

**Laboratory assessment** included measurement of serum concentrations of the growth factors VEGF, PDGF, and TGF-β at baseline and on day 14 using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Commercial assay kits manufactured by Abcam (UK) were used: VEGF (ab100663), PDGF-BB (ab100624), and TGF-β1 (ab100647), following the manufacturer's instructions.

**Ethical approval.** The Local Ethics Committee of Tashkent State Medical University approved the study protocol (Protocol No. 17/2022 dated January 15, 2022). All patients provided written informed consent to participate in the study.

**Statistical analysis.** Statistical analysis was performed using SPSS version 26.0 (IBM, USA). The normality of distribution of all continuous variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. No significant deviations from normality were detected (p>0.05); therefore, parametric statistical methods were applied. Continuous data are presented as mean ± standard deviation (M±SD). Comparisons between two independent groups were performed using the independent-samples Student's t-test, whereas paired data were compared using the paired-samples Student's t-test. Repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was used for multiple comparisons of related measurements. For multiple comparisons, after Bonferroni correction, the critical significance level was p<0.017; for pairwise comparisons, statistical significance was p<0.05.

## Results

**Changes in CNHWs area.** In the MG, wound area decreased significantly by day 7 and further decreased by day 14 (p<0.001). In the CG, wound area also tended to decrease (p=0.045); however, after Bonferroni correction (p<0.017), this decrease was not statistically significant. At the between-group comparison on day 14, wound area was significantly smaller in the MG than in the CG (p=0.008; independent-samples Student's t-test) (Table 1).

**Changes in growth factor levels.** At baseline, VEGF, PDGF, and TGF-β levels did not differ significantly between groups (p>0.05; independent-samples t-test), confirming baseline comparability. In the MG, PRP therapy was associated with statistically significant increases in VEGF (p<0.001), PDGF (p=0.004), and TGF-β (p=0.039) levels by day 14 compared with baseline values. The CG showed no statistically significant changes (p>0.05). At the between-group comparison on day 14, serum concentrations of VEGF, PDGF, and TGF-β were significantly higher in the MG than in the CG (p<0.001, p=0.002, and p=0.037, respectively) (Table 2).

## Discussion

The results demonstrate the high efficacy of PRP in treating CNHWs. In the MG, where PRP therapy was applied, wound area

***Таблица 1*** *Динамика площади ран в процессе лечения (M±SD)* ***Table 1*** *Changes in wound area during treatment (M±SD)*

| Группы<br>Groups | Динамика площади раны, см²<br>Changes in wound area, cm² | | | $p_1$ |
|---|---|---|---|---|
| | Исходно<br>Baseline | 7-ые сутки<br>Day 7 | 14-ые сутки<br>Day 14 | |
| ОГ, n=30<br>MG, n=30 | 15.8±4.3 | 11.2±3.5 | 8.6±3.1 | <0.001 |
| КГ, n=30<br>CG, n=30 | 16.2±4.5 | 14.1±4.2 | 12.8±4.0 | =0.045 |
| $p_2$ | | | =0.008 | |

Примечания: $p_1$ – статистическая значимость различий показателей по всем срокам замеров (ANOVA с повторными измерениями; статистическая значимость для множественных замеров с учётом поправки Бонферрони – p<0,017); $p_2$ – статистическая значимость различий показателей между группами на 14-ые сутки (по t-критерию Стьюдента для независимых выборок)

Notes: $p_1$ – statistical significance of changes across all measurement time points (repeated-measures ANOVA; the significance threshold for multiple comparisons after Bonferroni correction was p<0.017); $p_2$ – statistical significance of the between-group difference on day 14 (independent-samples Student's t-test)

для независимых выборок), что подтверждает исходную сопоставимость выборок. В ОГ на фоне PRP-терапии к 14-ым суткам наблюдалось статистически значимое увеличение уровней VEGF (p<0,001), PDGF (p=0,004) и TGF-β (p=0,039) по сравнению с исходными значениями. В КГ статистически значимой динамики не выявлено (p>0,05). При межгрупповом сравнении на 14-ые сутки концентрации VEGF, PDGF и TGF-β были статистически значимо выше в ОГ (p<0,001, p=0,002 и p=0,037 соответственно) (табл. 2).

## Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность использования PRP в лечении ДНР. В ОГ, где применялась PRP-терапия, отмечено статистически значимое сокращение площади ран на 45,6% за 14 дней наблюдения, что почти вдвое превышает аналогичные показатели в КГ. Эти данные сопоставимы с результатами международных исследований, где эффективность PRP при лечении хронических ран оценивается в пределах сокращения площади от 40% до 60% в зависимости от клинического контекста [1, 2].

Анализ показал значительное повышение концентрации VEGF, PDGF и TGF-β в сыворотке крови пациентов, получавших PRP-терапию, что может свидетельствовать об усилении процессов, способствующих регенерации тканей, таких как ангиогенез и фибробластная активность. Сосудистый эндотелиальный фактор

decreased significantly by 45.6% over the 14-day follow-up period, almost twice the reduction observed in the CG. These findings are comparable with international studies, which report PRP efficacy in chronic wound treatment as a 40-60% reduction in wound area, depending on the clinical setting [1, 2].

The analysis showed significant increases in serum concentrations of VEGF, PDGF, and TGF-β in patients receiving PRP therapy, which may indicate enhanced tissue-regenerative processes such as angiogenesis and fibroblast activity. VEGF is a key mediator of angiogenesis, stimulating endothelial cell proliferation, increasing vascular permeability, and promoting the formation of new capillary networks [3]. The increased VEGF concentration observed in our study may reflect angiogenic activation, thereby contributing to improved microcirculation within the wound area.

PDGF plays an important role in activating fibroblast migration and proliferation, stimulating the production of extracellular matrix components, and recruiting pericytes and smooth muscle cells to newly formed blood vessels [4]. The increased PDGF concentration observed in the MG is consistent with published evidence of its role in fibroblast activation and extracellular matrix regeneration. Formation of a mature extracellular matrix is a critical step in the transition from the inflammatory to the reparative phase.

TGF-β has a dual role in regulating inflammation and tissue remodeling. On the one hand, it suppresses excessive pro-inflam-

***Таблица 2*** *Концентрация факторов роста VEGF, PDGF и TGF-β в сыворотке крови (M±SD)* ***Table 2*** *Serum concentrations of VEGF, PDGF, and TGF-β (M±SD)*

| Фактор роста, пг/мл<br>Growth factor, pg/mL | Время<br>Time point | Группы<br>Groups | | $p_2$ |
|---|---|---|---|---|
| | | ОГ<br>MG | КГ<br>CG | |
| VEGF | Исходно/Baseline | 335.7±30.2 | 332.1±29.4 | >0.05 |
| | 14-ые сутки/Day 14 | 482.3±35.6 | 333.7±28.4 | <0.001 |
| | $p_1$ | <0.001 | >0.05 | |
| PDGF | Исходно/Baseline | 265.4±25.6 | 263.1±27.0 | >0.05 |
| | 14-ые сутки/Day 14 | 356.8±31.2 | 259.1±25.9 | =0.002 |
| | $p_1$ | =0.004 | >0.05 | |
| TGF-β | Исходно/Baseline | 369.5±28.7 | 368.1±30.1 | >0.05 |
| | 14-ые сутки/Day 14 | 412.5±30.7 | 365.2±29.6 | =0.037 |
| | $p_1$ | =0.039 | >0.05 | |

Примечания: $p_1$ – статистическая значимость различий показателей между исходными данными и 14-ми сутками (по парному критерию Стьюдента); $p_2$ – статистическая значимость различий показателей между группами (по t-критерию Стьюдента для независимых выборок)

Notes: $p_1$ – statistical significance of changes between baseline and day 14 (paired-samples Student's t-test); $p_2$ – statistical significance of between-group differences (independent-samples Student's t-test)

роста (VEGF) является одним из ключевых медиаторов ангиогенеза, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток, повышение сосудистой проницаемости и образование новых капиллярных сетей [3]. Повышение концентрации VEGF может отражать активацию ангиогенеза, способствующего улучшению микроциркуляции в зоне раневого дефекта.

Роль тромбоцитарного фактора роста (PDGF) заключается в активации миграции и пролиферации фибробластов, стимуляции продукции компонентов внеклеточного матрикса, а также в привлечении перицитов и гладкомышечных клеток к новым сосудам [4]. Наблюдавшееся повышение концентрации PDGF в ОГ согласуется с данными литературы о его роли в активации фибробластов и регенерации внеклеточного матрикса. Формирование зрелого внеклеточного матрикса является критическим этапом перехода раны из воспалительной в репаративную фазу.

Трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) играет двойную роль в регуляции воспаления и ремоделирования тканей. С одной стороны, он подавляет избыточную активность провоспалительных цитокинов, способствуя завершению воспалительной фазы, с другой – стимулирует синтез коллагена и регенерацию внеклеточного матрикса [5]. Умеренное, но достоверное повышение концентрации TGF-β может свидетельствовать о модуляции воспалительного ответа и начале ремоделирования тканей, что является необходимым условием для перехода к фазе тканевого восстановления.

Особого внимания заслуживает комплексное влияние PRP на локальный иммунный ответ. Известно, что хронические незаживающие раны характеризуются дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, дефицитом факторов роста и нарушением регенеративной активности клеток [6]. Применение PRP способствует не только восполнению дефицита эндогенных факторов роста, но и нормализации клеточной микросреды, что проявляется снижением уровня хронического воспаления и активацией процессов репарации.

В сравнении с традиционными методами лечения (антисептические повязки, мази, вакуумная терапия), PRP-терапия демонстрирует комплексное действие на все ключевые этапы заживления: стимуляцию ангиогенеза, пролиферацию фибробластов, модуляцию воспаления и ремоделирование матрикса [7, 8]. При этом PRP обладает высокой биосовместимостью, минимальными рисками иммуноопосредованных реакций, поскольку является аутологичным продуктом.

Следует отметить, что различия в скорости заживления между ОГ и КГ проявились уже на ранних сроках наблюдения, что подтверждает данные о способности PRP ускорять переход раны от воспалительной фазы к фазе грануляции и эпителизации. Это важно для профилактики хронического течения ран и уменьшения риска инфекционных осложнений [9].

Особый интерес представляют современные исследования, анализирующие сравнительную эффективность различных форм тромбоцитарных препаратов. Так, продемонстрировано, что инъекционная форма PRP вызывает более выраженную экспрессию VEGF и TGF-β по сравнению с гелевыми формами, что может объяснять более быстрый запуск ангиогенеза у пациентов с рефрактерными ранами [10]. Это согласуется с нашими данными об увеличении концентрации VEGF в сыворотке крови уже к 14-ым суткам терапии.

Вопрос формы применения PRP имеет значение и с точки зрения клинической адаптивности. Согласно некоторым данным, применение PRP-метода в амбулаторной практике при труднозаживающих кожных дефектах обеспечивает приемлемый баланс

matory cytokine activity, thereby facilitating resolution of the inflammatory phase; on the other hand, it stimulates collagen synthesis and extracellular matrix regeneration [5]. The moderate but statistically significant increase in TGF-β concentration may indicate modulation of the inflammatory response and initiation of tissue remodeling, which are essential for progression toward the tissue repair phase.

Particular attention should be paid to PRP's complex effects on the local immune response. CNHWs are characterized by an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines, a deficiency of growth factors, and impaired regenerative activity of resident cells [6]. PRP administration may not only compensate for the deficiency of endogenous growth factors but also help normalize the cellular microenvironment, as reflected by attenuation of chronic inflammation and activation of reparative processes.

Compared with conventional treatment modalities, including antiseptic dressings, topical ointments, and negative-pressure wound therapy, PRP therapy exerts multifaceted effects across the major stages of wound healing, including stimulation of angiogenesis, fibroblast proliferation, modulation of inflammation, and extracellular matrix remodeling [7, 8]. At the same time, PRP is highly biocompatible and carries a minimal risk of immune-mediated reactions because it is autologous.

Differences in wound-healing rates between the MG and CG were already evident in the early stages of follow-up. This finding supports previous evidence that PRP can accelerate the transition of wounds from the inflammatory phase to the granulation and epithelialization phases. This effect is clinically important for preventing persistent wound chronicity and reducing the risk of infectious complications [9].

Recent studies have evaluated the comparative efficacy of different formulations of platelet-derived preparations. Injectable PRP may induce greater expression of VEGF and TGF-β than gel formulations, which may explain the more rapid initiation of angiogenesis in patients with refractory wounds [10]. This observation is consistent with our findings of increased serum VEGF concentration by day 14 of therapy.

The method of PRP administration is also important for clinical applicability. Some reports suggest that PRP in outpatient practice for difficult-to-heal skin defects offers an acceptable balance between efficacy and biological safety, particularly in the presence of chronic inflammation and impaired collagen production [11].

Allogeneic PRP is emerging as a promising alternative, particularly when access to autologous biological material is limited. One study showed that allogeneic PRP was not inferior to autologous preparations in treating chronic skin ulcers, with comparable reductions in wound area and growth factor activation [12]. This may facilitate broader implementation of PRP technologies, particularly in populations with impaired platelet function or severe diabetes mellitus.

A large meta-analysis by the Nature PRP Consortium confirmed the high efficacy of both allogeneic and autologous PRP and found that time to granulation tissue formation was reduced by an average of 4-6 days compared with conventional treatment [13]. These findings further highlight the potential importance of early initiation of PRP therapy in managing refractory wounds.

A systematic review showed a significant advantage of PRP over saline in the rate of epithelialization [10]. Treatment of chronic diabetic ulcer with PRP gel demonstrated its safety and

между эффективностью и биологической безопасностью, особенно в условиях хронического воспаления и коллагенового дефицита [11].

Перспективной альтернативой, особенно в условиях ограниченного доступа к аутологичному биоматериалу, становится аллогенный PRP. В одном из исследований показано, что аллогенный PRP не уступает по эффективности аутологичным формам при хронических кожных язвах, демонстрируя аналогичные показатели снижения площади ран и активации факторов роста [12]. Это открывает перспективы масштабирования PRP-технологий, особенно в популяциях с нарушенной функцией тромбоцитов или тяжёлыми формами диабета.

Результаты крупного метаанализа Nature PRP Consortium подтвердили высокую эффективность как аллогенного, так и аутологичного PRP, при этом подчёркивая, что время до появления грануляционной ткани сокращается в среднем на 4-6 суток по сравнению с традиционной терапией [13]. Такие данные подчёркивают значимость раннего старта PRP-терапии в стратегии лечения рефрактерных ран.

В систематическом обзоре было доказано значительное преимущество PRP перед физиологическим раствором в отношении скорости эпителизации [10]. Кроме того, была показана безопасность и воспроизводимость метода в условиях хронического диабетического язвенного поражения [15]. Эти работы, по-прежнему, служат научной опорой и широко цитируются в новых протоколах лечения.

В одном из обзоров были выделены ключевые механизмы действия PRP, включая влияние на метаболизм фибробластов, активацию тромбоцитов и опосредованную стимуляцию синтеза внеклеточного матрикса [16]. Несмотря на устаревание части технических аспектов, представленные механизмы сохраняют свою актуальность и служат базисом для понимания молекулярных эффектов PRP.

**Ограничения исследования.** К ограничениям данного исследования следует отнести относительно короткий срок наблюдения (14 дней), ограничение анализа только тремя факторами роста и отсутствие оценки отдалённых клинических исходов (через 3-6 месяцев). Кроме того, вариабельность индивидуальной реакции на PRP-терапию требует дальнейшего изучения молекулярных предикторов эффективности.

**Практическое значение** полученных данных заключается в обосновании применения PRP как эффективного инструмента стимуляции молекулярных механизмов регенерации у пациентов с хроническими ранами различной этиологии. Учитывая простоту технологии получения PRP, возможность аутологичного использования и отсутствие значимых побочных эффектов, внедрение данного метода в клиническую практику представляется перспективным.

**Перспективами дальнейших исследований** является проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований с длительным периодом наблюдения, расширение спектра анализируемых биомаркёров регенерации, а также изучение молекулярных профилей пациентов для оптимизации персонализированных подходов к PRP-терапии.

## Заключение

Проведённое исследование продемонстрировало высокую эффективность использования тромбоцитами обогащённой плазмы в активации регенераторных процессов, опосредованных ключевыми ростовыми факторами механизмов регенерации тка-

reproducibility of its results [15]. These studies remain influential and are widely cited in more recent treatment protocols.

Several key mechanisms underlying PRP's effects, including modulation of fibroblast metabolism, platelet activation, and indirect stimulation of extracellular matrix synthesis were summarized in the review [16]. Although some technical aspects described in that review have since evolved, the proposed biological mechanisms remain relevant and continue to provide a conceptual basis for understanding PRP's molecular effects.

**Study limitations.** This study's limitations include the relatively short 14-day follow-up period, assessment of only three growth factors, and the lack of long-term clinical outcome evaluation at 3-6 months. In addition, variability in individual responses to PRP therapy warrants further investigation of molecular predictors of treatment efficacy.

**Practical significance.** The practical significance of these findings lies in supporting the use of PRP as an effective approach to stimulate molecular mechanisms of tissue regeneration in patients with chronic wounds of various etiologies. Given the relative simplicity of PRP preparation, its autologous potential, and the absence of significant adverse effects, implementing this method in clinical practice appears promising.

**Future research directions.** Further studies should include multicenter randomized controlled trials with longer follow-up periods, expand the spectrum of regenerative biomarkers analyzed, and investigate patients' molecular profiles to optimize personalized approaches to PRP therapy.

## Conclusion

The present study demonstrated the high efficacy of PRP therapy in promoting regenerative processes mediated by key growth factors in patients with CNHWs. PRP therapy was associated with a statistically significant reduction in wound area and significant increases in serum concentrations of the key growth factors VEGF, PDGF, and TGF-β, indicating activation of angiogenesis, fibroblast proliferation, and extracellular matrix remodeling. These findings suggest that PRP therapy not only accelerates clinical wound healing but may also help correct the molecular disturbances underlying wound chronicity.

Given the technique's relative simplicity, high biocompatibility, and pronounced stimulatory effects on reparative processes, PRP represents a promising component of comprehensive treatment strategies for patients with chronic wounds of various etiologies. Nevertheless, further studies with longer follow-up periods, assessment of additional biomarkers, and development of personalized therapeutic protocols are needed to confirm and extend these findings.

ней у пациентов с ДНР. Применение PRP сопровождалось статистически значимым сокращением площади ран и значительным увеличением уровней концентрации ключевых факторов роста – VEGF, PDGF и TGF-β в сыворотке крови, что указывает на активацию процессов ангиогенеза, пролиферации фибробластов и ремоделирования внеклеточного матрикса. Полученные данные подтверждают, что PRP-терапия способствует не только ускорению клинического заживления, но и коррекции молекулярных нарушений, лежащих в основе хронического течения ран.

Учитывая простоту методики, её высокую биосовместимость и выраженный стимулирующий эффект на репаративные процессы, использование PRP представляется перспективным направлением в комплексном лечении пациентов с хроническими ранами различной этиологии. Вместе с тем, для окончательной валидации полученных данных необходимы дальнейшие исследования с расширением сроков наблюдения, изучением дополнительных биомаркёров и разработкой персонализированных протоколов терапии.

## Литература

1. Meznerics FA, Fehérvári P, Dembrovszky F, Kovács KD, Kemény LV, Csupor D, et al. Platelet-rich plasma in chronic wound management: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Med.* 2022;11(24):7532. https://doi.org/10.3390/jcm11247532
2. Yuan X, Zhang R, Zhang L, Liu Y, Guo J, Lin Z, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic refractory wounds in orthopedic trauma patients (version 2023). *Chin J Traumatol.* 2023;26(6):481-93.
3. Hu Z, Wang S, Yang H, Xu H, Shan B, Lin L, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in the treatment of venous ulcers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Wound J*. 2024;21(2):14736. https://doi.org/10.1111/iwj.14736
4. Adzemovic M, Krtalic I, Gabric N, Catovic A, Rajic L, Zgaljardic D, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2023;43(4):801-12.
5. Elgarhy LH, El-Ashmawy AA, Bedeer AE, Al-Bahhany AM, Abdelrahman RS, Abdel-Mageed HM, et al. Evaluation of safety and efficacy of autologous topical platelet gel versus platelet-rich plasma injection in venous leg ulcers. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):13897. https://doi.org/10.1111/dth.13897
6. Rainys D, Cepas A, Dambrauskaite K, Nedzelskiene I, Rimdeika R. Effectiveness of autologous platelet-rich plasma gel in the treatment of hard-to-heal leg ulcers: A randomised control trial. *J Wound Care.* 2019;28(10):658-67. https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.10.658
7. Li L, Chen D, Wang C, Yuan N, Wang Y, He L, et al. Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: A prospective randomized clinical trial. *Wound Repair Regen*. 2015;23(4):495-505. https://doi.org/10.1111/wrr.12294
8. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolíbar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):6899. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006899.pub3

## References

9. Uçar Ö, Çelik S. Comparison of platelet-rich plasma gel in the care of pressure ulcers with dressing with serum physiology in terms of healing process and dressing costs. *Int Wound J.* 2020;17:831-41. https://doi.org/10.1111/iwj.13344
10. Carter MJ, Fylling CP, Parnell LKS. Use of platelet rich plasma gel on wound healing: A systematic review and meta-analysis. *Eplasty*. 2011;11:e38.
11. Topham NJ, Zubko N, Wilkins L, Malykhin A, Baker S, Newman G, et al. Platelet-rich plasma versus injectable platelet-rich fibrin: Comparative effects on VEGF and TGF-β expression. *Periodontol 2000.* 2025;87(1):123-35.
12. Sokolov T, Manukova A, Karakoleva S, Valentinov B, Petrova N. Analysis of the results of applying the method platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of problematic skin wounds. *J IMAB.* 2017;23(1):1460-5. https://doi.org/10.5272/jimab.2017231.1460
13. He M, Chen T, Lv Y, Song P, Deng B, Guo X, et al. The role of allogeneic platelet-rich plasma in patients with diabetic foot ulcer: Current perspectives and future challenges. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:993436. https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.993436
14. Li Y, Wang X, Li Y, Li D, Li S, Shen C. Efficacy and safety of allogeneic platelet-rich plasma in chronic wound treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2024;14(1):25209. https://doi.org/10.1038/s41598-024-75090-0
15. Frykberg RG, Driver VR, Carman D, Lucero B, Borris-Hale C, Fylling CP, et al. Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: A prospective case series. *Ostomy Wound Manage.* 2010;56(6):36-44.
16. Everts PA, Knape JTA, Weibrich G, Schönberger JPAM, Hoffmann J, Overdevest EP, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: A review. *J Extra Corpor Technol.* 2006;38(2):174-87.

## Сведения об авторах

**Охунов Алишер Орипович,** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и детской хирургии, Ташкентский государственный медицинский университет
Researcher ID: HKO-2361-2023
Scopus ID: 6508358215
ORCID ID: 0000-0003-3622-6805
SPIN-код: 2943-1604
Author ID: 989103
E-mail: general-surgery@mail.ru

**Бобокулова Шохиста Абдуалимовна,** PhD, старший преподаватель кафедры общей и детской хирургии, Ташкентский государственный медицинский университет
Scopus ID: 57234567890
ORCID ID: 0000-0002-9521-1411
SPIN-код: 7940-1870
Author ID:
E-mail: shokhista.bobokulova@tma.uz

## Authors' information

**Okhunov Alisher Oripovich,** Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of General and Pediatric Surgery, Tashkent State Medical University
Researcher ID: HKO-2361-2023
Scopus ID: 6508358215
ORCID ID: 0000-0003-3622-6805
SPIN: 2943-1604
Author ID: 989103
E-mail: general-surgery@mail.ru

**Bobokulova Shokhista Abdualimovna,** PhD, Senior Lecturer of the Department of General and Pediatric Surgery, Tashkent State Medical University

Scopus ID: 57234567890
ORCID ID: 0000-0002-9521-1411
SPIN: 7940-1870
Author ID:
E-mail: shokhista.bobokulova@tma.uz

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов:**

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Ташкентского государственного медицинского университета (№ государственной регистрации 142001/20018). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The research was carried out in accordance with the research plan of Tashkent State Medical University (state registration number – 142001/20018). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Охунов Алишер Орипович**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры общей и детской хирургии, Ташкентский государственный медицинский университет

100109, Республика Узбекистан, г. Ташкент, улица Фароби, 2
Тел.: +998 (909) 474568
E-mail: general-surgery@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Okhunov Alisher Oripovich**
Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of General and Pediatric Surgery, Tashkent State Medical University

100109, Republic of Uzbekistan, Tashkent, Farobi str., 2
Tel.: +998 (909) 474568
E-mail: general-surgery@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ОАО
Сбор материала: БША
Статистическая обработка данных: БША
Анализ полученных данных: ОАО, БША
Подготовка текста: БША
Редактирование: ОАО
Общая ответственность: ОАО, БША

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: OAO
Data collection: BShA
Statistical analysis: BShA
Analysis and interpretation: OAO, BShA
Writing the article: BShA
Critical revision of the article: OAO
Overall responsibility: OAO, BShA

*Поступила* *03.05.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *03.05.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-728-738

# ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА С АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПРИ ОСТРОМ ПАРАЦЕТАМОЛОВОМ ГЕПАТИТЕ

Е.Ю. БИБИК[1], Д.Р. БУХТОЯРОВА[1], К.А. ФРОЛОВ[1,2], С.Г. КРИВОКОЛЫСКО[1,2]

[1] Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Российская Федерация
[2] Луганский государственный университет им. Владимира Даля, Луганск, Российская Федерация

**Цель исследования**: изучить влияние новых соединений из ряда дериватов цианотиоацетамида с анальгетической активностью на биохимические показатели крови крыс с острым парацетамоловым гепатитом (ОПГ).
**Материал и методы**: опыты осуществлялись на 80 белых беспородных половозрелых крысах мужского пола весом 250-300 г. 8 групп по 10 животных были задействованы в опыте: интактная, контрольная, референтная (тиотриазолин в дозе 10 мг/кг) и пять опытных групп, которые в режиме профилактика/лечение получали оригинальные производные альфа-цианотиоацетамида с кодами Mar-014, Mar-037, Mar-075, d02-123, TD-0331 в дозе 5 мг/кг. Экспериментально моделировался ОПГ введением парацетамола в дозе 1500 мг/кг в течение первых двух дней через час после введения соединений. На 5-й день производился забой животных с определением биохимических показателей в крови.
**Результаты**: на основании сравнения полученных данных с таковыми значениями у крыс интактной группы установлено, что количество общего билирубина у крыс контрольной группы превышало интактные значения в 2,8 раза, а уровень прямого билирубина – в 2,5 раза. Показатель аланинаминотрансферазы был увеличен на 59,3%, аспартатаминотрансферазы – на 63,6%, уровень щёлочной фосфатазы – на 91,5%. У референтной и всех опытных групп показатели общего и прямого билирубина были на уровне крыс интактной группы. В опытах на белых крысах при моделировании ОПГ установлены выраженные гепатопротекторные свойства синтезированных нами de novo образцов гетероциклических соединений с ранее установленной анальгетической и противовоспалительной активностью. Изученные биохимические показатели крови крыс с ОПГ свидетельствуют о том, что новые гетероциклические соединения с шифрами d02-123, Mar-014, Mar-075 и TD-0331 способны предотвратить острое парацетамолоиндуцированное повреждение печени, не изменив значений биохимических маркёров функционирования печени, что косвенно свидетельствует о целостности гепатоцитов. Принимая во внимание результаты ранее проведённых нами экспериментов о высокой анальгетической и противовоспалительной активности изучаемых образцов, превышающей таковые у анальгина, ибупрофена, индометацина и мелоксикама в десятки раз, установленные их гепатопротекторные свойства свидетельствуют о целесообразности дальнейших доклинических исследований.
**Заключение**: среди новых гетероциклических соединений из ряда производных цианотиоацетамида гепатопротекторную активность показали образцы с шифром d02-123, Mar-014, Mar-075 и TD-0331.
**Ключевые слова**: *печень, гепатотоксичность, гепатопротекторы, цианотиоацетамид, парацетамоловый гепатит.*

**Для цитирования:** Бибик ЕЮ, Бухтоярова ДР, Фролов КА, Кривоколыско СГ. Гепатопротекторные свойства производных цианотиоацетамида с анальгетической активностью при остром парацетамоловом гепатите. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):728-38. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-728-738

# HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF CYANOTHIOACETAMIDE DERIVATIVES WITH ANALGESIC ACTIVITY IN ACUTE PARACETAMOL-INDUCED HEPATITIS

E.YU. BIBIK[1], D.R. BUKHTOYAROVA[1], K.A. FROLOV[1,2], S.G. KRIVOKOLYSKO[1,2]

[1] St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Russian Federation
[2] Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russian Federation

**Objective**: To investigate the effects of novel cyanothioacetamide derivatives with analgesic activity on blood biochemical parameters in rats with acute paracetamol-induced hepatitis (APH).
**Methods**: The experiments were performed on 80 adult male outbred albino rats weighing 250-300 g. The animals were divided into eight groups of 10 rats each: an intact group, a control group, a reference group receiving thiotriazolin at a dose of 10 mg/kg, and five experimental groups receiving original α-cyanothioacetamide derivatives coded Mar-014, Mar-037, Mar-075, d02-123, and TD-0331 at a dose of 5 mg/kg in a preventive/therapeutic regimen. APH was experimentally induced by administering paracetamol at 1,500 mg/kg during the first two days, one hour after administration of the test compounds. On day 5, the animals were euthanized, and blood biochemical parameters were determined.
**Results**: Compared with corresponding values in intact rats, total bilirubin in the control group was 2.8-fold higher, and direct bilirubin was 2.5 - fold higher. Alanine aminotransferase (ALT) activity increased by 59.3%, aspartate aminotransferase (AST) activity by 63.6%, and alkaline phosphatase (ALP) activity by 91.5%. In the reference group and all experimental groups, total and direct bilirubin levels remained comparable to those of intact animals. Experiments in albino rats with experimentally induced APH demonstrated pronounced hepatoprotective properties of the de novo synthesized heterocyclic compounds that had previously been shown to possess analgesic and anti-inflammatory activity. Biochemical blood parameters in rats with APH indicate that the novel heterocyclic compounds coded d02-123, Mar-014, Mar-075, and TD-0331 prevented acute paracetamol-induced liver injury without significant

alterations in biochemical markers of liver function, indirectly indicating preservation of hepatocyte integrity. Given our previous studies showing that these compounds have analgesic and anti-inflammatory activity exceeding that of metamizole, ibuprofen, indomethacin, and meloxicam by several-fold to tens-fold, the hepatoprotective properties identified in the present study support further preclinical investigation.

**Conclusion**: Among the novel heterocyclic compounds belonging to the cyano-thioacetamide derivative series, compounds coded d02-123, Mar-014, Mar-075, and TD-0331 demonstrated hepatoprotective activity.

**Keywords**: *Liver, hepatotoxicity, hepatoprotective agents, cyanothioacetamide, paracetamol-induced hepatitis.*

**For citation:** Bibik EYu, Bukhtoyarova DR, Frolov KA, Krivokolysko SG. Gepatoprotektornye svoystva proizvodnykh tsianotioatsetamida s anal'geticheskoy aktivnost'yu pri ostrom paratsetamolovom gepatite [Hepatoprotective properties of cyanothioacetamide derivatives with analgesic activity in acute paracetamol-induced hepatitis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):728-38. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-728-738

## Введение

В организме постоянно образуется множество токсичных соединений (аммиак, фенол, индол, скатол, путресцин, кадаверин и другие), в основном вследствие активности гнилостных бактерий, обильно населяющих толстую кишку. Также через желудочно-кишечный тракт в организм непрерывно поступает множество ксенобиотиков, включая лекарственные препараты, пищевые красители, консерванты и пестициды. Печень является единственным органом, обладающим способностью нейтрализовать эти вещества посредством своей детоксикационной функции [1].

Кроме того, ключевым аспектом является роль печени в хранении гликогена и гомеостазе глюкозы. Учитывая механизмы гликогенеза и гликогенолиза, печень действует как резервуар глюкозы, модулируя уровень сахара в крови посредством синтеза и распада гликогена [2].

Большинство факторов свёртывания крови вырабатывается в печени. Поскольку печень является единственным органом, где эти факторы синтезируются, снижение их уровня может указывать на повреждение печени и нарушение функции синтеза белков [3].

Благодаря ферментам, находящимся в гепатоцитах печени, в организме происходят многообразные метаболические процессы. Секреторные ферменты, такие как: псевдохолинэстераза, церулоплазмин, холинэстераза и некоторые антикоагулянты, синтезируются гепатоцитами и при нормальных условиях выделяются в кровяное русло. Индикаторные ферменты отвечают за выполнение внутриклеточных функций. В норме часть из них (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдигидрогеназа, альдолаза) в малых количествах постоянно присутствуют в крови, остальная часть выделяется только в случае глубокого повреждения печени [4].

В современном мире весьма остро стоит проблема полипрагмазии и самолечения. Парацетамол вызывает дозозависимый некроз гепатоцитов печени и входит в тройку лидеров в рейтинге лекарственных средств, используемых в целях самоубийства [5]. Основным токсичным метаболитом парацетамола является N-ацетил-р-бензохинонимин (NAPQI), который образуется в печени вследствие воздействия ферментной системы цитохрома Р-450. Истощение запасов глутатиона в печени происходит в результате острой передозировки. В результате NAPQI накапливается, вызывая некроз гепатоцитов [6].

На протяжении последних лет активно разрабатываются новые гетероциклические соединения из ряда производных цианотиоацетамида в плане исследования их фармакологических свойств [7-10]. Зафиксировано, что одним из перспективных классов соединений с анальгетической активностью являются дериваты 1,4-дигидропиридинов из ряда производных α-ци-

## Introduction

A wide variety of toxic compounds, including ammonia, phenol, indole, skatole, putrescine, cadaverine, and others, are continuously formed in the body, mainly due to the activity of putrefactive bacteria that abundantly colonize the large intestine. In addition, numerous xenobiotics continuously enter the body through the gastrointestinal tract, including medicinal products, food colorants, preservatives, and pesticides. The liver plays a central role in neutralizing and eliminating these substances through its detoxification function [1].

Another key liver function is glycogen storage and maintenance of glucose homeostasis. Through glycogenesis and glycogenolysis, the liver serves as a glucose reservoir and regulates blood glucose concentrations by synthesizing and breaking down glycogen [2].

The liver synthesizes most blood coagulation factors. Because the liver is the principal site of their synthesis, decreased levels of these factors may indicate hepatic injury and impaired protein synthesis [3].

A wide range of metabolic processes are mediated by enzymes located in hepatocytes. Hepatocytes synthesize and normally release secretory enzymes and proteins, including pseudocholinesterase, ceruloplasmin, cholinesterase, and certain anticoagulant factors, into the bloodstream. Indicator enzymes perform intracellular functions. Under physiological conditions, some of them, including aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase, and aldolase, are continuously present in the blood in small amounts. In contrast, others are released into the circulation primarily in cases of severe hepatic injury [4].

Polypharmacy and self-medication represent important contemporary healthcare problems. Paracetamol causes dose-dependent hepatocellular necrosis and is among the most frequently used medications in intentional drug overdose [5]. The major toxic metabolite of paracetamol is N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), which is formed in the liver through metabolism by the cytochrome P450 enzyme system. Acute paracetamol overdose results in depletion of hepatic glutathione stores. Consequently, NAPQI accumulates and causes hepatocyte necrosis [6].

In recent years, researchers have actively developed and investigated novel heterocyclic compounds belonging to the class of cyanothioacetamide derivatives for their pharmacological properties [7-10]. Derivatives of 1,4-dihydropyridines derived from α-cyanothioacetamide have been identified as a promising class of compounds with analgesic activity [11, 12]. Cyanothio-

анотиоацетамида [11, 12]. Их циклические системы на основе цианотиоацетамида выгодно использовать в разработке новых лекарственных препаратов за счёт их легкодоступности и полифункциональности, а также наличия нескольких нуклео- и электрофильных центров [13].

В научной химической лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля на данный момент было создано более 10 тысяч новых оригинальных производных α-цианотиоацетамида, синтез в данном направлении продолжается и в настоящее время [12]. В течение последних 10 лет среди дериватов цианотиоацетамида нами были обнаружены потенциальные образцы с гепатопротекторными свойствами в опытах на белых крысах на можедях тетрахлорметанового, тетрациклинового, парацетамольно-алкогольного гепатитов [14, 15].

Так, в ряде экспериментальных работ показана способность частично гидрированных пиридинов – соединений с шифрами CV047, CV146, CV043, а также производных 1,4-дигидропиридинов с шифрами d02-123, d02-172 при внутригастральном ежедневном введении в течение 14 дней в дозе 5 мг/кг предотвращать формирование структурно-функциональных изменений печени в условиях моделируемых патологических состояний [16].

Особенностью изучаемых соединений является их высокий профиль безопасности, т.е. низкая острая пероральная токсичность (поскольку они относятся к 5-му классу – малотоксичные соединения $LD_{50}$ более 5000 мг/кг ) [17].

## Цель исследования

Изучить влияние новых соединений из ряда дериватов цианотиоацетамида с анальгетической активностью на биохимические показатели крови крыс с острым парацетамоловым гепатитом (ОПГ).

## Материал и методы

Опыты осуществлялись в зимний период на 80 белых беспородных половозрелых крысах мужского пола весом 250-300 г. 8 групп по 10 животных были задействованы в опыте: интактная, контрольная, референтная («Тиотриазолин», Озон ООО, Россия, в дозе 10 мг/кг) и пять опытных групп, крысы которых в режиме профилактика/лечение получали оригинальные производные альфа-цианотиоацетамида с кодами Mar-014, Mar-037, Mar-075, d02-123, TD-0331 в дозе 5 мг/кг.

В экспериментальных условиях в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии Луганского государственного медицинского университета им. Святителя Луки производилось моделирование ОПГ с введением парацетамола в дозе 1500 мг/кг в течение первых двух дней, через час после введения соединений. На 5-й день производился забой животных с определением биохимических показателей в крови. Введение дозы 3000 мг/кг парацетамола на протяжении 24 часов соответствует 50% $LD_{50}$ этого препарата.

Химические формулы изучаемых соединений производных α-цианотиоацетамида – дериватов 1,4-дигидропиридина и тиадиазина – приведены на рис. 1.

Физико-химические параметры, такие как липофильность (LogP), растворимость (LogS), молекулярная масса (MW), количество доноров и акцепторов водородной связи (H-Bond Donor/Acceptor), а также количество вращающихся связей (Rotatable Bonds), играют ключевую роль в определении ADME-профиля соединения.

acetamide-based cyclic systems are particularly attractive for the development of novel pharmacological agents because of their accessibility and multifunctionality, as well as the presence of several nucleophilic and electrophilic centers [13].

To date, more than 10,000 novel original α-cyanothioacetamide derivatives have been synthesized at the KhimEx Scientific Chemical Laboratory of Vladimir Dahl Lugansk State University, and research in this field is ongoing [12]. Over the past 10 years, we have identified several cyanothioacetamide derivatives with potential hepatoprotective properties in experiments on albino rats using models of carbon tetrachloride-, tetracycline-, and paracetamol/alcohol-induced liver injury [14, 15].

Several experimental studies have demonstrated that partially hydrogenated pyridines coded CV047, CV146, and CV043, as well as 1,4-dihydropyridine derivatives coded d02-123 and d02-172, administered intragastrically once daily at a dose of 5 mg/kg for 14 days, were capable of preventing the development of structural and functional hepatic alterations under experimentally induced pathological conditions [16].

An important characteristic of the compounds under investigation is their favorable safety profile, particularly their low acute oral toxicity. They belong to toxicity class 5, corresponding to compounds with low toxicity and an $LD_{50}$ exceeding 5,000 mg/kg [17].

## Purpose of the study

To investigate the effects of novel cyanothioacetamide derivatives with analgesic activity on blood biochemical parameters in rats with acute paracetamol-induced hepatitis (APH).

## Methods

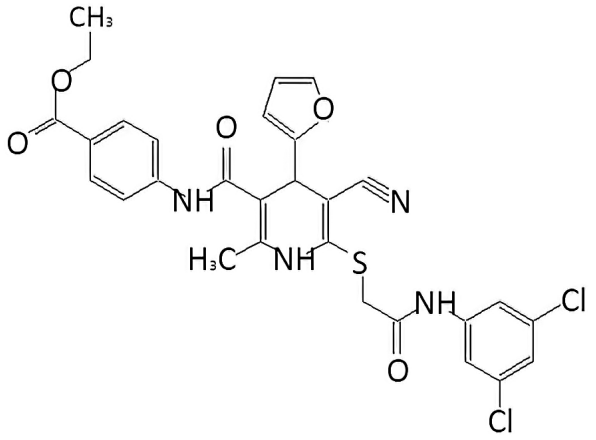
The experiments were conducted during the winter season using 80 adult male outbred albino rats weighing 250-300 g. The animals were divided into eight groups of 10 rats each: an intact group, a control group, a reference group receiving thiotriazolin (Ozon LLC, Russia) at a dose of 10 mg/kg, and five experimental groups receiving original α-cyanothioacetamide derivatives coded Mar-014, Mar-037, Mar-075, d02-123, and TD-0331 at a dose of 5 mg/kg according to a preventive/therapeutic administration regimen.

APH was experimentally induced at the laboratory of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luke Lugansk State Medical University, by administering paracetamol at a dose of 1,500 mg/kg during each of the first two days, one hour after administration of the test compounds. On day 5, the animals were euthanized, and blood samples were collected for biochemical analysis. A cumulative paracetamol dose of 3,000 mg/kg administered over 24 hours corresponds to approximately 50% of the $LD_{50}$ of the drug.

The chemical structures of the investigated α-cyanothioacetamide derivatives, including 1,4-dihydropyridine and thiadiazine derivatives, are shown in Fig. 1.

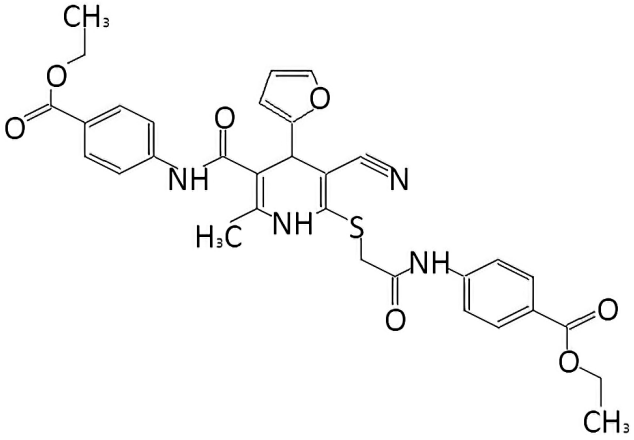
Physicochemical parameters, including lipophilicity (LogP), aqueous solubility (LogS), molecular weight (MW), the number of hydrogen-bond donors and acceptors (HBD/HBA), and the number of rotatable bonds, play an important role in determining the ADME profile of a compound.

The LogP values of all investigated compounds ranged from 3.51 to 4.22, indicating moderate lipophilicity. Their predicted



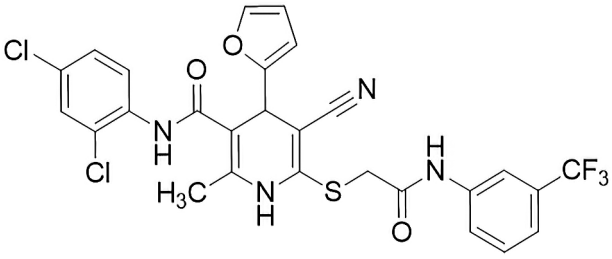
**Mar-014**

*ethyl 4-({[5-cyano-6-({2-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl}amino)benzoate*



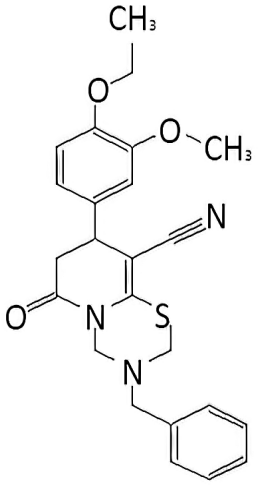
**Mar-037**

*ethyl 4-[({[3-cyano-5-({[4-(ethoxycarbonyl)phenyl]amino}carbonyl)-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio}acetyl)amino]benzoate*



**d02-123**

*5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-2-methyl-6-[(2-oxo-2-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}ethyl)thio]-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide*



**TD-0331**

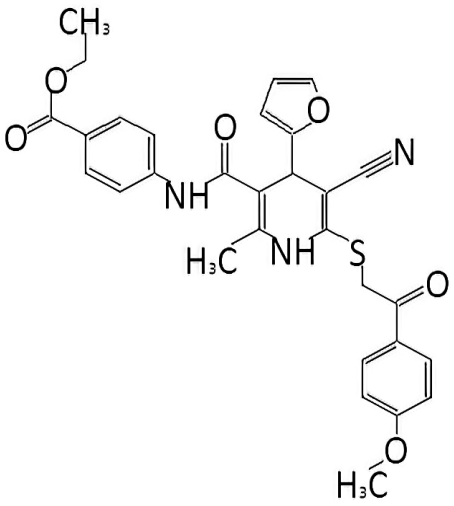
*8-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)-6-oxo-3-phenyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile*

Значения LogP для всех соединений находятся в диапазоне от 3,51 до 4,22, что указывает на умеренную липофильность. Растворимость в воде, оцениваемая по LogS, является достаточно низкой (от −6,97 до −4,66), что может потенциально ограничивать абсорбцию соединений. Соединение TD-0331 демонстрирует наилучшую растворимость (LogS=−4,66) среди исследуемых образцов.

Молекулярная масса: соединение TD-0331 имеет молекулярную массу (435,57 Да), соответствующую критерию Липински (MW≤500 Да).

Водородные связи: все соединения соответствуют критерию Липински по количеству доноров водородной связи (HBD≤5). Количество акцепторов водородной связи (HBA) варьирует от 5 до 8, что также соответствует критерию Липински (HBA≤10).

Соответствие правилу Липински: соединение TD-0331 полностью соответствует правилу Липински. Это позволяет предположить, что данное соединение обладает более благоприятными фармакокинетическими свойствами по сравнению с другими исследуемыми соединениями. Соединения d02-123, Mar-014, Mar-037 и Mar-075 нарушают правило Липински по молекулярной массе (MW>500 Да).



**Mar-075**

*ethyl 4-{[(5-cyano-4-(2-furyl)-6-{[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio}-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]amino}benzoate*

***Рис. 1*** *Строение молекул изучаемых новых оригинальных производных цианотиоацетамида*

***Fig. 1*** *Molecular structures of the novel original cyanothioacetamide derivatives investigated in the study*

Постоянный контроль за животными всех групп был обеспечен. В лаборатории фиксировалось положение, поведение, потребление корма, воды, состояния шерстяного покрова. На пятый день был произведён забор крови из бедренной вены. Стандартными методиками на автоматическом анализаторе для биохимического и иммунотурбидиметрического анализа «ВитаЛайн 200» (Российская Федерация) и набора реактивов производства «Витал» (Российская Федерация) определялся уровень общего билирубина, прямого билирубина, АЛТ, АСТ и щёлочной фосфатазы (ЩФ).

**Этическое заявление.** Исследования получили одобрение комиссии по биоэтике Луганского государственного медицинского университета им. Святителя Луки (протокол № 6 от 01.11.2024).

**Статистическая обработка** осуществлялась непараметрическим методом множественного сравнения Краскела-Уоллиса с post-hoc анализом по критерию Данна со степенью свободы df=7. С учётом поправки Бонферрони, уровень статистической значимости принимался как α=0,05/8=0,006. Расчёты проведены в онлайн-ресурсе https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html.

## Результаты

Данные биохимического анализа крови крыс с ОПГ на фоне фармакокоррекции новыми производными цианотиоацетамида, на основании которых проводилась статистическая обработка данных, представлены в табл. 1. Животные контрольной группы с третьего дня эксперимента вели себя крайне заторможено, корма потребляли в два раза меньше. Трое животных из группы погибло. Количество общего билирубина у крыс с моделируемым ОПГ без фармакокоррекции превышало интактные значения в 2,8 раза; прямого билирубина – соответственно в 2,55 раза. Показатель АЛТ был увеличен на 59,3%, АСТ – на 63,6%, а уровень ЩФ – на 91,5%. Это подтверждает тяжесть состояния животных, определяемую визуально.

Результаты статистической обработки с помощью непараметрического метода множественного сравнения Крускела-Уоллиса с критерием Данна представлены в табл. 2.

В крови крыс референтной и всех опытных групп показатели общего и прямого билирубина были на уровне крыс интактной группы.

Опытная группа крыс с лабораторным шифром Mar-037 продемонстрировала специфические результаты в сравнении с другими экспериментальными группами. В их крови зафиксировано снижение показателя общего билирубина – на 32,6% и прямого билирубина – на 54,8%, а также повышение активности АЛТ – на 49,0%. Активность АСТ в сравнении с интактной группой была снижена в опытных группах с шифром d02-123 – на 27,5%, а в группе с кодом Mar-014 – на 25,6%.

Лабораторные крысы опытных групп с введением исследуемых образцов производных цианотиоацетамида для фармакокоррекции ОПГ отличались по внешнему виду и поведению от крыс контрольной группы. Среди них не было гибели, а вялости и медлительности в отношении двигательной активности не зафиксировано на протяжении всего эксперимента. Аппетит, масса тела крыс и количество потребляемой воды не изменились.

## Обсуждение

Полученные нами результаты об отчётливо выраженном гепатотоксическом воздействии высоких доз парацетамола согла-

aqueous solubility, expressed as LogS, was relatively low, ranging from −6.97 to −4.66, which may potentially limit compound absorption. Among the investigated compounds, TD-0331 demonstrated the highest predicted aqueous solubility (LogS =−4.66).

Regarding molecular weight, TD-0331 had a molecular weight of 435.57 Da and therefore met the Lipinski criterion of MW ≤500 Da.

All investigated compounds met the Lipinski criterion for hydrogen-bond donors (HBD ≤5). The number of hydrogen-bond acceptors ranged from 5 to 8 and also complied with the corresponding Lipinski criterion (HBA ≤10).

Regarding compliance with Lipinski's Rule of Five, TD-0331 fully satisfied the relevant criteria. This finding suggests that this compound may possess a more favorable pharmacokinetic profile than the other investigated compounds. In contrast, d02-123, Mar-014, Mar-037, and Mar-075 violated the molecular-weight criterion of Lipinski's Rule of Five (MW >500 Da).

All animals were continuously monitored throughout the experiment. General posture, behavior, food and water intake, and coat condition were recorded. On day 5, blood samples were collected from the femoral vein. Serum levels of total bilirubin, direct bilirubin, ALT, AST, and alkaline phosphatase (ALP) were determined using standard methods with a VitaLine 200 automated biochemical and immunoturbidimetric analyzer (Russian Federation) and reagent kits manufactured by Vital (Russian Federation).

**Ethical statement.** The study was approved by the Bioethics Committee of St. Luke Lugansk State Medical University (Protocol No. 6 dated November 1, 2024).

**Statistical analysis.** Statistical analysis was performed using the nonparametric Kruskal-Wallis multiple-comparison test followed by Dunn's post hoc test, with 7 degrees of freedom (df=7). After Bonferroni correction, the threshold for statistical significance was set at α=0.05/8=0.006. Calculations were performed using the online statistical resource StatsKingdom (https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html).

## Results

Table 1 presents the biochemical blood parameters of rats with APH injury receiving pharmacological correction with novel cyanothioacetamide derivatives, which formed the basis for subsequent statistical analysis. Beginning on day 3 of the experiment, animals in the control group exhibited marked lethargy and consumed approximately half as much food as usual. Three animals in this group died. In rats with experimentally induced acute paracetamol-induced liver injury that received no pharmacological correction, the total bilirubin level was 2.8-fold higher than that in the intact group, while direct bilirubin was 2.55-fold higher. ALT activity increased by 59.3%, AST activity by 63.6%, and ALP activity by 91.5%. These biochemical changes were consistent with the severity of the animals' condition observed clinically.

The results of statistical analysis using the nonparametric Kruskal-Wallis multiple-comparison test with Dunn's post-hoc test are presented in Table 2.

In rats from the reference group and all experimental groups, total and direct bilirubin levels were generally comparable to those observed in the intact group.

The experimental group receiving the compound coded Mar-037 demonstrated a distinctive biochemical profile compared with the other experimental groups. Relative to the intact group, total bilirubin was reduced by 32.6% and direct bilirubin

***Таблица 1*** *Биохимические показатели крови крыс с ОПГ на фоне фармакокоррекции новыми производными цианотиоацетамида*

***Table 1*** *Biochemical blood parameters in rats with APH receiving pharmacological correction with novel cyanothioacetamide derivatives*

| Группы<br>Group | Показатели<br>Parameter | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Общий билирубин<br>Total bilirubin | Прямой билирубин<br>Direct bilirubin | АЛТ<br>ALT | АСТ<br>AST | ЩФ<br>ALP |
| Группа 1<br>(интактная) X1<br>Group 1<br>(intact) X1 | a=0.89<br>$\sigma^2$=0.17<br>σ=0.42<br>V=50.47% | a=0.93<br>$\sigma^2$=0.24<br>σ=0.49<br>V=56.63% | a=53.97<br>$\sigma^2$=125.02<br>σ=11.18<br>V=22.15% | a=195.5<br>$\sigma^2$=2.108.56<br>σ=45.91<br>V=25.11% | a=176.33<br>$\sigma^2$=1,142.52<br>σ=33.80<br>V=20.49% |
| Группа 2<br>(контрольная) X2<br>Group 2<br>(control) X2 | a=2.5<br>$\sigma^2$=0.78<br>σ=0.88<br>V=36.82% | a=2.37<br>$\sigma^2$=0.72<br>σ=0.84<br>V=38.23% | a=85.97<br>$\sigma^2$=305.27<br>σ=17.47<br>V=21.73% | a=317.83<br>$\sigma^2$=3,845.65<br>σ=62.01<br>V=20.86% | a=337.72<br>$\sigma^2$=14.32<br>σ=3.784<br>V=10.72% |
| Группа 3<br>(тиотриазолин) X3<br>Group 3 (thiotriazolin) X3 | a=0.87<br>$\sigma^2$=0.25<br>σ=0.50<br>V=61.74% | a=0.99<br>$\sigma^2$=0.16<br>σ=0.40<br>V=43.25% | a=58.02<br>$\sigma^2$=1.356<br>σ=36,82<br>V=67.84% | a=153.43<br>$\sigma^2$=2.23<br>σ=47.23<br>V=32.91% | a=136.575<br>$\sigma^2$=6.031<br>σ=77.66<br>V=60.79% |
| Группа 4<br>(d02-123) X4<br>Group 4<br>(d02-123) X4 | a=1.02<br>$\sigma^2$=0.30<br>σ=0.55<br>V=57.75% | a=0.73<br>$\sigma^2$=0.43<br>σ=0.66<br>V=96.73% | a=56.17<br>$\sigma^2$=260.38<br>σ=16.13<br>V=30.71% | a=141.8<br>$\sigma^2$=813.4<br>σ=28.5<br>V=21.5% | a=197.35<br>$\sigma^2$=1.97<br>σ=44.49<br>V=24.35% |
| Группа 5<br>(Mar-014) X5<br>Group 5<br>(Mar-014) X5 | a=1.0<br>$\sigma^2$=0.22<br>σ=0.47<br>V=47.39% | a=0.66<br>$\sigma^2$=0.09<br>σ=0.30<br>V=49.71% | a=44.41<br>$\sigma^2$=58.25<br>σ=7.63<br>V=18.37% | a=145.43<br>$\sigma^2$=267.2<br>σ=16.34<br>V=12.02% | a=164.93<br>$\sigma^2$=293.02<br>σ=17.11<br>V=11.1% |
| Группа 6<br>(Mar-075) X6<br>Group 6<br>(Mar-075) X6 | a=1.3<br>$\sigma^2$=0.27<br>σ=0.5<br>V=41.31% | a=0.7<br>$\sigma^2$=0.50<br>σ=0.70<br>V=108.38% | a=60.18<br>$\sigma^2$=2.11<br>σ=45.95<br>V=81.62% | a=146.5<br>$\sigma^2$=1.94<br>σ=44.04<br>V=32.14% | a=151.65<br>$\sigma^2$=2.147<br>σ=46.33<br>V=32.67% |
| Группа 7<br>(TD-0331) X7<br>Group 7<br>(TD-0331) X7 | a=1.29<br>$\sigma^2$=0.89<br>σ=0.94<br>V=78.28% | a=0.7<br>$\sigma^2$=0.50<br>σ=0.70<br>V=76.4% | a=49.28<br>$\sigma^2$=642.33<br>σ=25.34<br>V=54.97% | a=168.31<br>$\sigma^2$=3.159<br>σ=56.20<br>V=35.7% | a=160.26<br>$\sigma^2$=1.284<br>σ=35.84<br>V=23.91% |
| Группа 8<br>(Mar-037) X8<br>Group 8<br>(Mar-037) X8 | a=0.60<br>$\sigma^2$=0.11<br>σ=0.33<br>V=60.08% | a=0.42<br>$\sigma^2$=0.18<br>σ=0.43<br>V=108.64% | a=80.43<br>$\sigma^2$=718.76<br>σ=26.80<br>V=35.63% | a=220.85<br>$\sigma^2$=1.526.95<br>σ=39.07<br>V=18.92% | a=173.06<br>$\sigma^2$=4.093<br>σ=63.980<br>V=39.52% |

Примечание: a – среднее арифметическое; $\sigma^2$ – дисперсия; σ – среднеквадратичное отклонение; V – коэффициент вариации
Note: a – arithmetic mean; $\sigma^2$ – variance; σ – standard deviation; V – coefficient of variation

суются с работами ряда исследователей и широко известны в клинической практике [18, 19]. Парацетамол входит в тройку «антилидеров» в рейтинге лекарственных средств, используемых в целях самоубийства. В современном мире спрос и сбыт анальгетических и жаропонижающих средств достаточно велик. Безрецептурный и нередко бесконтрольный отпуск данных препаратов ещё больше повышает их доступность и усугубляет проблему возрастающей гепатотоксичности [20].

В одном из исследований указано, что добавление фомепизола (4-метилпиразола) рационально как вспомогательный метод лечения парацетамольной интоксикации, поскольку последний является конкурентным антагонистом алкогольдегидрогеназы и мощным ингибитором CYP2E1, основного изофермента метаболизма ацетаминофена в NAPQI. Кроме этого, фомепизол ингибирует путь N-концевой киназы c-Jun, ответственной за митохондриальную дисфункцию [21].

В другом исследовании обнаружен протекторный эффект Mito-TEMPO в условиях ацетаминофенового повреждения печени в серии опытов на экспериментальных мышах. Mito-TEMPO

by 54.8%, whereas ALT activity increased by 49.0%. Compared with the intact group, AST activity was reduced by 27.5% in the d02-123 group and by 25.6% in the Mar-014 group.

Rats in the experimental groups receiving cyanothioacetamide derivatives for pharmacological correction of APH differed markedly in appearance and behavior from animals in the control group. No deaths occurred in these groups, and no lethargy or slowing of motor activity was observed throughout the experiment. Appetite, body weight, and water intake remained unchanged.

## Discussion

Our findings demonstrating the pronounced hepatotoxic effects of high-dose paracetamol are consistent with the results reported by other investigators and with well-established clinical observations [18, 19]. Paracetamol is among the medications frequently involved in intentional overdose. In modern healthcare, the demand for and use of analgesic and antipyretic drugs remain high. Their over-the-counter availability and frequently uncon-

***Таблица 2*** *Результаты статистической обработки с помощью непараметрического метода множественного сравнения Краскела-Уоллиса с критерием Данна*

***Table 2*** *Results of statistical analysis using the nonparametric Kruskal-Wallis multiple-comparison test with Dunn's post-hoc test*

| Пары<br>Pairwise comparison | Общий билирубин<br>Total bilirubin | Прямой билирубин<br>Direct bilirubin | АЛТ<br>ALT | АСТ<br>AST | ЩФ<br>ALP |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | p | | |
| X1-X2 | <0.001 | >0.006 | >0.006 | >0.006 | =0.003 |
| X1-X3 | >0.006 | >0.006 | >0.006 | >0.006 | >0.006 |
| X1-X4 | >0.006 | >0.006 | >0.006 | =0.005 | >0.006 |
| X1-X5 | >0.006 | >0.006 | >0.006 | >0.006 | >0.006 |
| X1-X6 | =0.005 | >0.006 | >0.006 | =0.005 | >0.006 |
| X1-X7 | =0.004 | >0.006 | >0.006 | >0.006 | >0.006 |
| X1-X8 | <0.001 | =0.004 | =0.004 | =0.003 | =0.005 |
| X2-X3 | =0.002 | =0.004 | =0.005 | <0.001 | <0.001 |
| X2-X4 | =0.005 | =0.005 | >0.006 | <0.001 | >0.006 |
| X2-X5 | >0.006 | >0.006 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| X2-X6 | >0.006 | <0.001 | =0.001 | <0.001 | <0.001 |
| X2-X7 | >0.006 | >0.006 | =0.004 | =0.001 | <0.001 |
| X2-X8 | <0.001 | <0.001 | >0.006 | >0.006 | =0.001 |

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между парами групп (по критерию Данна со степенью свободы df=7); уровень статистической значимости α=0,05/8=0,006 (согласно поправке Бонферрони), т.е. все значения, которые были больше 0,006 считались статистически незначимыми

Note: p indicates the statistical significance of differences between pairs of groups according to Dunn's test (df=7). The statistical significance threshold was set at α=0.05/8=0.006 after Bonferroni correction; therefore, all p values greater than 0.006 were considered statistically non-significant

существенно ослаблял повышение уровня трансаминаз, окислительный стресс в митохондриях, образование нитротирозина, повреждение ДНК в печени и некроптоз печени [22].

Кроме того, в отдельных клинических исследованиях, осуществлённых на лабораторных животных in vivo установлено, что метформин оказывает протекцию печени при передозировке ацетаминофена. Сочетание метформина с парацетамолом способны уменьшить окислительный стресс [23].

На предварительном этапе было проведено моделирование биоскрининга, что способствовало в дальнейшем целенаправленно вывить отдельные производные цианотиоацетамида, обладающие гепатопротекторной активностью. Это позволило установить потенциальные биологические мишени для веществ с лабораторными кодами Mar-014, Mar-037, Mar-075, d02-123, TD-0331. Они представлены на рис. 2.

Дериват 1,4-дигидропиридина с кодом Mar-037 потенциально может взаимодействовать с аденозиновыми A2a и A1

trolled use further increase access to these medications and aggravate the problem of drug-induced hepatotoxicity [20].

One study suggested that the addition of fomepizole (4-methylpyrazole) may be useful as an adjunctive treatment for paracetamol poisoning. Fomepizole is a competitive inhibitor of alcohol dehydrogenase and a potent inhibitor of CYP2E1, one of the principal cytochrome P450 isoenzymes involved in the conversion of acetaminophen to NAPQI. In addition, fomepizole inhibits the c-Jun N-terminal kinase pathway, which is implicated in mitochondrial dysfunction [21].

Another experimental study demonstrated a protective effect of Mito-TEMPO against acetaminophen-induced liver injury in mice. Mito-TEMPO substantially attenuated the increase in transaminase activity, mitochondrial oxidative stress, nitrotyrosine formation, hepatic DNA damage, and liver necroptosis [22].

Furthermore, several in vivo experimental studies in laboratory animals have demonstrated that metformin may exert hepatoprotective effects in acetaminophen overdose. Co-administra-

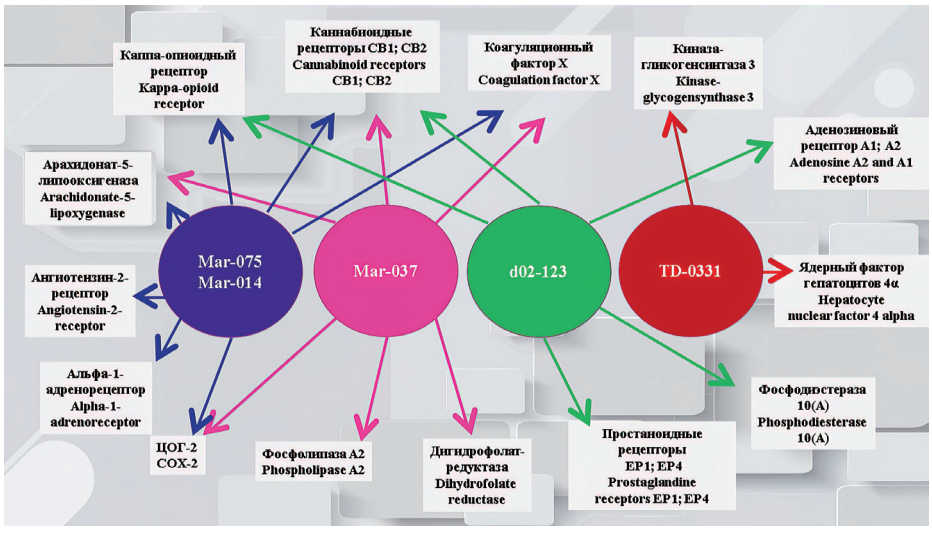



***Рис. 2*** *Потенциальные биологические мишени новых производных α-цианотиоацетамида*

***Fig. 2*** *Potential biological targets of the novel α-cyanothioacetamide derivatives*

рецепторами. Рецепторы A1 и A2a играют важную роль в энергообеспечении клетки. Аденозин, как продукт метаболической трансформации АТФ, диффундирует из клетки и действует на местном уровне, активируя аденозиновые рецепторы. При стимуляции A1 аденозиновых рецепторов снижается потребность клеток в кислороде, а при стимуляции аденозиновых рецепторов A2a происходит увеличение обеспечения кислородом тканей. Этот антигипоксантный эффект важен в условиях повреждения паренхимы печени при воздействии на организм гепатотропных ядов. Кроме этого, соединение Mar-037 имеет такие биомишени, как циклооксигеназа-2, арахидонат-5-липоксигеназа, фосфолипаза A2 и CB2-каннабиоидные рецепторы.

Соединения под кодами Mar-014 и Mar-075, которые схожи по химическому строению с анестезином, с высокой вероятностью могут влиять на арахидонат-5-липоксигеназу и циклооксигеназу-2. Также в диапазоне биомишеней этих образцов есть коагуляционный фактор X и, в результате, потенциальная антикоагулянтная активность.

Гепатопротекторные свойства изучаемых нами новых биологически активных соединений могут быть результатом их потенциального влияния на HNF4α (ядерный фактор гепатоцитов 4α), что было нами установлено *in silico.*

Высокая гепатопротекторная активность соединения из ряда тиадиазинов с кодом TD-0331 с Microtubule-associated protein предопределяет его потенциальную способность в модулировании цитоскелетных взаимодействий, наиболее важными из которых являются митотическая активность, дифференцировка и подвижность клеток (в том числе и регенерационная активность гепатоцитов).

**Ограничения исследования.** Возможными ошибками в проведённом эксперименте могут быть различия по массе крыс, которых взяли в опыт, в диапазоне 50 мг.

## Заключение

В опытах на белых крысах при моделировании ОПГ установлены выраженные гепатопротекторные свойства синтезированных нами de novo образцов гетероциклических соединений с ранее установленной анальгетической и противовоспалительной активностью. Изученные биохимические показатели крови крыс с ОПГ свидетельствуют о том, что новые гетероциклические соединения с шифрами d02-123, Mar-014, Mar-075 и TD-0331 способны предотвратить острое парацетамолоиндуцированное повреждение печени, не изменив значений биохимических маркёров функционирования печени, что косвенно свидетельствует о целостности гепатоцитов.

Принимая во внимание результаты ранее проведённых нами экспериментов о высокой анальгетической и противовоспалительной активности изучаемых образцов, превышающей таковые у анальгина, ибупрофена, индометацина и мелоксикама в десятки раз, установленные их гепатопротекторные свойства свидетельствуют о целесообразности дальнейших доклинических исследований.

Перспективами дальнейших исследований является запланированное морфологическое исследование с анализом морфометрических показателей печени крыс в условиях проводимого эксперимента.

tion of metformin and paracetamol has been shown to reduce oxidative stress [23].

At the preliminary stage of the study, in silico bioscreening was performed to facilitate the targeted identification of individual cyanothioacetamide derivatives with potential hepatoprotective activity. This approach made it possible to identify potential biological targets for compounds coded Mar-014, Mar-037, Mar-075, d02-123, and TD-0331. These potential targets are presented in Fig. 2.

The 1,4-dihydropyridine derivative coded Mar-037 may potentially interact with adenosine A2A and A1 receptors. A1 and A2A receptors play an important role in cellular energy homeostasis. Adenosine, which is generated during ATP metabolism, diffuses out of cells and acts locally through the activation of adenosine receptors. Stimulation of A1 adenosine receptors reduces cellular oxygen demand, whereas stimulation of A2A adenosine receptors increases oxygen delivery to tissues. This antihypoxic effect may be particularly important in conditions associated with hepatic parenchymal injury caused by hepatotoxic agents. In addition, potential biological targets of Mar-037 include cyclooxygenase-2, arachidonate 5-lipoxygenase, phospholipase A2, and cannabinoid CB2 receptors.

Compounds Mar-014 and Mar-075, which are structurally similar to benzocaine, are highly likely to affect arachidonate 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2. Their predicted target profiles also include coagulation factor X, suggesting the possibility of anticoagulant activity.

The hepatoprotective properties of the novel biologically active compounds investigated in the present study may also be associated with their potential effects on hepatocyte nuclear factor 4 alpha (HNF4α), as suggested by our *in silico* analysis.

The pronounced hepatoprotective activity of the thiadiazine derivative TD-0331 may also be related to its predicted interaction with microtubule-associated proteins. Such interactions may contribute to modulation of cytoskeletal processes involved in mitotic activity, cell differentiation, and cell motility, including regenerative processes in hepatocytes.

**Study limitations.** A potential limitation of the experiment was variability in the body weight of the rats included in the study within the specified weight range.

## Conclusion

Experiments in albino rats with experimentally induced APH demonstrated pronounced hepatoprotective properties of the de novo synthesized heterocyclic compounds that had previously been shown to possess analgesic and anti-inflammatory activity. The biochemical blood parameters obtained in rats with paracetamol-induced liver injury indicate that the novel heterocyclic compounds coded d02-123, Mar-014, Mar-075, and TD-0331 were able to prevent acute paracetamol-induced hepatic injury while maintaining biochemical markers of liver function at levels comparable to those of intact animals, indirectly suggesting preservation of hepatocyte integrity.

Considering the results of our previous experiments demonstrating pronounced analgesic and anti-inflammatory activity of the investigated compounds, reportedly exceeding that of metamizole, ibuprofen, indomethacin, and meloxicam by several-fold to several tens of fold, the hepatoprotective properties identified in the present study support the rationale for further preclinical investigation. Future studies are planned to include morpholog-

ical examination of the liver with morphometric analysis under the same experimental conditions.

## Литература


1. Kadirov MA, Yusufova IA, Azamatova FA. Liver biochemistry: Neutralization of toxic substances in the body. The role of the liver in metabolism. *Science and Innovation.* 2023;2(6):97-100. https://doi.org/10.5281/zenodo.8045700
2. Кочетков АИ, Акимова ЕС, Остроумова ОД. Патогенетические механизмы лекарственных повреждений печени. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;6:36-50. https://doi.org/10.20333/2500136-2020-6-36-50
3. Такиуллина ИВ, Хасанова ЛА, Хасанова ЗМ. Роль печени в метаболизме жиров в организме человека. *Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы.* 2019;2:70-2.
4. Оковитый СВ, Тарасова ЛВ, Цыганова ЮВ. Гепатотоксичность в XXI веке: возможности коррекции. *Поликлиника*. 2023;5-1:44-8.
5. Зотов ПБ, Любов ЕБ, Абузарова ГР, Скрябин ЕГ, Кляшев СМ, Петров ВГ. Парацетамол среди средств суицидальных действий в России и за рубежом. *Суицидология*. 2019;10(4):99-119. https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-99-119
6. Тимашёва ГВ, Байгильдин СС, Бакиров АБ, Репина ЭФ, Каримов ДО, Хуснутдинова НЮ, и др. Морфологические изменения в печени экспериментальных животных на ранних сроках после коррекции воздействия высоких доз парацетамола. *Токсикологический вестник.* 2022;30(1):21-8. https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-21-28
7. Bibik EYu, Saphonova AA, Eryomin AV, Frolov KA, Dotsenko VV, Krivokolysko SG. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]tiadiazine derivatives. *Res Results Pharmacol.* 2017;3(4):20-5. https://doi.org/10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
8. Бибик ИВ, Бибик ЕЮ, Доценко ВВ, Фролов КА, Кривоколыско СГ, Аксёнов НА, и др. Синтез и анальгетическая активность новых гетероциклических производных цианотиоацетамида. *Журнал общей химии.* 2021;91(2):190-204. https://doi.org/10.31857/S0044460X21020025
9. Доценко ВВ, Фролов КА, Чигорина ЕА, Хрусталёва АН, Бибик ЕЮ, Кривоколыско СГ. Новые возможности реакции Манниха в синтезе N-, S,N- и Se,N-гетероциклов. *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2019;4:691-707. https://doi.org/10.1007/s11172-019-2476-5
10. Krivokolysko DS, Dotsenko VV, Bibik EYu, Samokish AA, Venidiktova YuS, Frolov KA, et al. New 4-(2-furyl)-1,4-dihydronicotinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydron icotinonitriles: Synthesis, structure, and analgesic activity. *Russ J Gen Chem.* 2021;91(9):1646-60. https://doi.org/10.1134/S1070363221090073
11. Дяченко ВД, Дяченко ИВ, Ненайденко ВГ. Цианотиоацетамид – полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями. *Успехи химии.* 2018;87(1):1-27. https://doi.org/10.1070/RCR4760
12. Bibik IV, Bibik EYu, Dotsenko VV, Frolov KA, Krivokolysko SG, Aksenov NA, et al. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russ J Gen Chem.* 2021;91(2):154-66. https://doi.org/10.1134/S107036322102002X
13. Бибик ЕЮ, Кривоколыско ДС, Батищева ГА, Самокиш АА, Венидиктова ЮС, Мязина АВ, и др. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридинов как потенциальных средств с противовоспалительной активностью: рандомизированное контролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2022;29(1):77-95. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95
14. Бибик ЕЮ, Кривоколыско БС, Петлюк ЕП, Деменко АВ, Фролов КА, Доценко ВВ, и др. Изучение влияния частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с острым тетрациклиновым гепатитом. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2019;2:42-6. https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2(70)-42-46


## References


1. Kadirov MA, Yusufova IA, Azamatova FA. Liver biochemistry: Neutralization of toxic substances in the body. The role of the liver in metabolism. *Science and Innovation.* 2023;2(6):97-100. https://doi.org/10.5281/zenodo.8045700
2. Kochetkov AI, Akimova ES, Ostroumova OD. Patogeneticheskie mekhanizmy lekarstvennykh povrezhdeniy pecheni [Pathogenetic mechanisms of drug-induced liver injury]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2020;6:36-50. https://doi.org/10.20333/2500136-2020-6-36-50
3. Takiullina IV, Khasanova LA, Khasanova ZM. Rol' pecheni v metabolizme zhirov v organizme cheloveka [The role of the liver in fat metabolism in the human body]. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. M. Akmully.* 2019;2:70-2.
4. Okovityy SV, Tarasova LV, Tsyganova YuV. Gepatotoksichnost' v XXI veke, vozmozhnosti korrektsii [Hepatotoxicity in the 21st century, possibilities of correction]. *Poliklinika*. 2023;5-1:44-8.
5. Zotov PB, Lyubov EB, Abuzarova GR, Skryabin EG, Klyashev SM, Petrov VG. Paratsetamol kak sredstvo suitsidal'nykh deistviy v Rossii i zarubezhom [Paracetamol as a means of suicidal actions in Russia and abroad]. *Suitsidologiya*. 2019; 4:99-119. https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-99-119
6. Timashyova GV, Baygildin SS, Bakirov AB, Repina EF, Karimov DO, Khusnutdinova NYu, i dr. Morfologicheskie izmeneniya v pecheni eksperimental'nykh zhivotnykh na rannikh srokakh posle korrektsii vozdeystviya vysokikh doz paratsetamola [Morphological changes in the liver of experimental animals in the early stages after correction of the effect of high doses of paracetamol]. *Toksikologicheskiy vestnik.* 2022;1:21-8. https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-21-28
7. Bibik EYu, Saphonova AA, Eryomin AV, Frolov KA, Dotsenko VV, Krivokolysko SG. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]tiadiazine derivatives. *Res Results Pharmacol.* 2017;3(4):20-5. https://doi.org/10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
8. Bibik IV, Bibik EYu, Dotsenko VV, Frolov KA, Krivokolysko SG, Aksyonov NA, i dr. Sintez i anal'geticheskaya aktivnost' novykh geterotsiklicheskikh proizvodnykh tsianotioatsetamida [Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic derivatives of cyanothioacetamide]. *Zhurnal obshchey khimii.* 2021;91(2):154-66. https://doi.org/10.31857/S0044460X21020025
9. Dotsenko VV, Frolov KA, Chigorina EA, Khrustalyova AN, Bibik EYu, Krivokolysko SG. Novye vozmozhnosti reaktsii Mannikha v sinteze N-, S,N- i Se,N-geterotsiklov [New possibilities of the Mannich reaction in the synthesis of N-, S,N- and Se,N-heterocycles]. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya.* 2019;4:691-707. https://doi.org/10.1007/s11172-019-2476-5
10. Krivokolysko DS, Dotsenko VV, Bibik EYu, Samokish AA, Venidiktova YuS, Frolov KA, et al. New 4-(2-furyl)-1,4- dihydronicotinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydro nicotinonitriles: Synthesis, structure, and analgesic activity. *Russ J Gen Chem.* 2021;91(9):1646-60. https://doi.org/10.1134/S1070363221090073
11. Dyachenko VD, Dyachenko IV, Nenaydenko VG. Tsianotioatsetamid – polifunktsional'nyy reagent s bol'shimi sinteticheskimi vozmozhnostyami [Cyanothioacetamide is a multifunctional reagent with great synthetic potential]. *Uspekhi khimii.* 2018;87(1):1-27. https://doi.org/10.1070/RCR4760
12. Bibik IV, Bibik EYu, Dotsenko VV, Frolov KA, Krivokolysko SG, Aksenov NA, et al. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic derivatives of cyanothioacetamide. *Russ J Gen Chem.* 2021;91(2):190-204. https://doi.org/10.31857/S0044460X21020025
13. Bibik EYu, Krivokolysko SG, Batishcheva GA, Samokish AA, Venidiktova YuS, Myazina AV, i dr. Issledovanie novykh proizvodnykh 1,4-digidropiridinov kak potentsial'nykh sredstv s protivovospalitel'noy aktivnost'yu: randomizirovannoe kontroliruemoe issledovanie [Investigation of new 1,4-dihydropyridine derivatives as potential agents with anti-inflammatory activity: a randomized controlled trial]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2022;29(1):77-95. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95
14. Bibik EYu, Krivokolysko BS, Petlyuk EP, Demenko AV , Frolov KA, Dotsenko VV, i dr. Izuchenie vliyaniya chastichno gidrirovannykh piridinov, proizvodnykh tsianotioatsetamida, na pokazateli krovi krys s ostrym tetratsiklinovym gepatitom [Study of the effect of partially hydrogenated pyridines, derivatives of cyanothioacetamide, on blood parameters in rats with acute tetracycline hepatitis]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2019;70(2):42-6. https://doi.org/ 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-42-46

15. Бибик ЕЮ, Кривоколыско БС, Бурдейная АА, Деменко АВ, Фролов КА, Доценко ВВ, и др. Влияние частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2019;26(2):106-14. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114

16. Бибик ЕЮ, Саул АС, Кривоколыско СГ, Олейник ИС, Моисеева ИЯ, Бухтоярова ДР, и др. Исследование гепатотоксичности новых производных цианотиоацетамида в хроническом эксперименте. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2024;2:1-8. https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.69

17. Бибик ЕЮ, Кривоколыско БС, Бурдейная АА, Самокиш АА, Венидиктова ЮС, Заболотная НГ, и др. Изучение острой пероральной токсичности частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида *in vivo*. *Морфологический альманах им. В.Г. Ковешникова.* 2019;17(3):66-7.

18. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury – Types and phenotypes. *N Engl J Med.* 2019;381(3):264-73. https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149

19. Cano-Paniagua A, Amariles P, Angulo N, Restrepo-Garay M. Epidemiology of drug-induced liver injury in a university hospital from Colombia: Updated RUCAM being used for prospective causality assessment. *Ann Hepatol.* 2019;18(3):501-7. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2018.11.008

20. Сенцов ВГ, Гусев КЮ, Давыдова НС, Чекмарёв АВ. Отравления парацетамолом: эпидемиология, диагностика, лечение (состояние вопроса). *Уральский медицинский журнал.* 2024;23(6):108-31. https://doi.org/10.52420/umj.23.6.108

21. Chiu MH, Jaworska N, Li NL, Yarema M. Massive acetaminophen overdose treated successfully with N-acetylcysteine, fomepizole, and hemodialysis. *Case Rep Crit Care.* 2021;2021:6695967. https://doi.org/10.1155/2021/6695967

22. Abdullah-Al-Shoeb M, Sasaki K, Kikutani S, Namba N, Ueno K, Kondo Y, et al. The late-stage protective effect of Mito-TEMPO against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mouse and three-dimensional cell culture models. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(10):965. https://doi.org/10.3390/antiox9100965

23. Tripathi SS, Singh S, Garg G, Kumar R, Verma AK, Singh AK, et al. Metformin ameliorates acetaminophen-induced sub-acute toxicity via antioxidant property. *Drug Chem Toxicol.* 2022;45(1):52-60. https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1658769

15. Bibik EYu, Krivokolysko BS, Burdeynaya AA, Demenko AV, Frolov KA, Dotsenko AA, i dr. Vliyanie chastichno gidrirovannykh piridinov, proizvodnykh tsianotioatsetamida, na pokazateli krovi krys s sochetannym paratsetamol'no-alkogol'nym porazheniem pecheni [The effect of partially hydrogenated pyridines, derivatives of cyanothioacetamide, on blood parameters in rats with combined paracetamol-alcohol liver damage]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2019;26(2):106-14. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114

16. Bibik EYu, Saul AS, Krivokolysko SG, Oleynik IS, Moiseeva IYa, Bukhtoyarova DR, i dr. Issledovanie gepatotoksichnosti novykh proizvodnykh tsianotioatsetamida v khronicheskom eksperimente [Study of hepatotoxicity of new cyanothioacetamide derivatives in a chronic experiment]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel`skiy zhurnal.* 2024;2(140):8. https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.69

17. Bibik EYu, Krivokolysko BS, Burdeynaya AA, Samokish AA, Venidiktova YuS, Zabolotnaya NG, i dr. Izuchenie ostroy peroral`noy toksichnosti chastichno gidrirovannykh piridinov, proizvodnykh tsianotioaysetamida *in vivo* [*In vivo* study of acute oral toxicity of partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives]. *Morfologicheskiy al`manakh im. V.G. Koveshnikova.* 2019;17(3):66-7.

18. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury – Types and phenotypes. *N Engl J Med.* 2019;381(3):264-73. https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149

19. Cano-Paniagua A, Amariles P, Angulo N, Restrepo-Garay M. Epidemiology of drug-induced liver injury in a university hospital from Colombia: Updated RUCAM being used for prospective causality assessment. *Ann Hepatol.* 2019;18(3):501-7. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2018.11.008

20. Sentsov VG. Gusev KYu. Davydova NS. Chekmaryov AV. Otravleniya paratsetamolom: epidemiologiya, diagnostika, lechenie (sostoyanie voprosa) [Paracetamol poisoning: Epidemiology, diagnostics, treatment (State of the art)]. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal.* 2024;23(6):108-31. https://doi.org/10.52420/umj.23.6.108

21. Chiu MH, Jaworska N, Li NL, Yarema M. Massive acetaminophen overdose treated successfully with N-acetylcysteine, fomepizole, and hemodialysis. *Case Rep Crit Care.* 2021;2021:6695967. https://doi.org/10.1155/2021/6695967

22. Abdullah-Al-Shoeb M, Sasaki K, Kikutani S, Namba N, Ueno K, Kondo Y, et al. The late-stage protective effect of Mito-TEMPO against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mouse and three-dimensional cell culture models. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(10):965. https://doi.org/10.3390/antiox9100965

23. Tripathi SS, Singh S, Garg G, Kumar R, Verma AK, Singh AK, et al. Metformin ameliorates acetaminophen-induced sub-acute toxicity via antioxidant property. *Drug Chem Toxicol.* 2022;45(1):52-60. https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1658769

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бибик Елена Юрьевна,** доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки
ORCID ID: 0000-0001-7470-608X
SPIN-код: 9832-4659
Author ID: 1204736
E-mail: helen_bibik@mail.ru

**Бухтоярова Дарья Романовна,** младший научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории, старший лаборант кафедры фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки
ORCID ID: 0009-0001-6658-3574
SPIN-код: 9467-9355
Author ID: 1280200
E-mail: darya.rupengey.00@mail.ru

**Фролов Константин Александрович,** кандидат химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки; доцент кафедры химии и инновационных химических технологий, Луганский государственный университет им. Владимира Даля

## AUTHORS' INFORMATION

**Bibik Elena Yurievna,** Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology of the St. Luke Lugansk State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-7470-608X
SPIN: 9832-4659
Author ID: 1204736
E-mail: helen_bibik@mail.ru

**Bukhtoyarova Darya Romanovna,** Junior Researcher at the Research Laboratory, Senior Laboratory Assistant at the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luke Lugansk State Medical University

ORCID ID: 0009-0001-6658-3574
SPIN: 9467-9355
Author ID: 1280200
E-mail: darya.rupengey.00@mail.ru

**Frolov Konstantin Aleksandrovich,** Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Research Laboratory of the St. Luke Lugansk State Medical University; Associate Professor of the Department of Chemistry and Innovative Technologies, Vladimir Dahl Lugansk State University

ORCID ID: 0000-0002-8045-7582
SPIN-код: 5418-1054
Author ID: 1250685
E-mail: ka.frolov@inbox.ru

**Кривоколыско Сергей Геннадиевич,** доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки; заведующий кафедрой химии и инновационных химических технологий, заведующий научно-исследовательской лаборатории «Химэкс», Луганский государственный университет им. Владимира Даля
ORCID ID: 0000-0001-9879-9217
SPIN-код: 7682-4986
Author ID: 133297
E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**
Работа была выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации по теме: «Новые гетероциклические производные метиленактивных нитрилов, тиоамидов и селенамидов: синтез, свойства и биологическая активность» (код «FREE-2023-0002»), а также при финансовой поддержке в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме: «Поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств среди ранее неизвестных гетероциклических цианотиоацетамидных производных отечественного производства» (код «ZUNP-2024-0002»). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

ORCID ID: 0000-0002-8045-7582
SPIN: 5418-1054
Author ID: 1250685
E-mail: ka.frolov@inbox.ru

**Krivokolysko Sergey Gennadievich,** Doctor of Chemical Sciences, Full Professor, Principal Researcher at the Scientific Research Laboratory of the St. Luke Lugansk State Medical University; Head of the Department of Chemistry and Innovative Technologies, Head of the «ChemEx» Research Laboratory, Vladimir Dahl Lugansk State University

ORCID ID: 0000-0001-9879-9217
SPIN: 7682-4986
Author ID: 133297
E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

This study was financially supported within the framework of the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, project entitled “Novel heterocyclic derivatives of methylene-active nitriles, thioamides, and selenamides: Synthesis, properties, and biological activity” (project code FREE-2023-0002), as well as by the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation, project entitled “Search for novel highly effective and safe medicinal agents among previously unknown domestically produced heterocyclic cyanothioacetamide derivatives” (project code ZUNP-2024-0002). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Бухтоярова Дарья Романовна**
младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, старший лаборант кафедры фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки

291045, Российская Федерация, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г

Тел.: +7 (959) 1115848
E-mail: darya.rupengey.00@mail.ru

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Bukhtoyarova Darya Romanovna**
Junior Researcher at the Research Laboratory, Senior Laboratory Assistant at the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luke Lugansk State Medical University

291045, Russian Federation, Lugansk, 1G Quarter of 50th Anniversary of the Defence of Lugansk

Tel.: +7 (959) 1115848
E-mail: darya.rupengey.00@mail.ru

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БЕЮ, ФКА, КСГ
Сбор материала: БДР
Статистическая обработка данных: БДР, ФКА
Анализ полученных данных: БЕЮ, ФКА, КСГ
Подготовка текста: БДР
Редактирование: БЕЮ, ФКА, КСГ
Общая ответственность: БЕЮ, БДР, ФКА, КСГ

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BEYu, FKA, KSG
Data collection: BDR
Statistical analysis: BDR, FKA
Analysis and interpretation: BEYu, FKA, KSG
Writing the article: BDR
Critical revision of the article: BEYu, FKA, KSG
Overall responsibility: BEYu, BDR, FKA, KSG

*Поступила* *05.03.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *05.03.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | REVIEW ARTICLE

**Неврология** | **Neurology**

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-739-749

# ГЛУБОКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ, РИСКОВ И ПЕРСПЕКТИВ

Ф.А. ЮСУПОВ, М.Ш. АБДЫКАДЫРОВ

Ошский государственный университет, медицинский факультет, Ош, Кыргызская Республика

Глубокая стимуляция мозга (ГСМ) является одним из наиболее эффективных методов лечения нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), таких как болезнь Паркинсона (БП). Методика была разработана в 1950-х и 1960-х годах для лечения хронической боли и психических расстройств. Современные технологии, включающие стимуляцию субталамического ядра и бледного шара, доказали свою эффективность в снижении акинезии, тремора и других симптомов БП. Несмотря на минимальную инвазивность, процедура может вызывать осложнения, такие как кровоизлияния, инсульты и инфекционные осложнения. Долгосрочные наблюдения выявили и побочные эффекты, включая увеличение массы тела, аксиальную симптоматику, речевые нарушения и психические расстройства. Эти данные подчёркивают необходимость мультидисциплинарного подхода, тщательного мониторинга и индивидуального подбора терапии для минимизации рисков и повышения качества жизни пациентов.

Данный обзор охватывает ключевые аспекты истории, развития и современных применений глубокой стимуляции мозга. Поиск осуществлялся по базам данных Google Scholar, Scopus, PubMed и Web of Science с использованием ключевых запросов и их синонимов, включая «глубокая стимуляция мозга», «нейродегенеративные заболевания», «болезнь Паркинсона», «стимуляция субталамического ядра», «бледный шар», «осложнения» и «побочные эффекты». Для включения в обзор рассматривались оригинальные исследования, обзорные статьи и мета-анализы, посвящённые ГСМ при НДЗ, особенно при БП. Проанализирована литература, преимущественно за 2015-2025 гг.

**Ключевые слова**: *болезнь Паркинсона, нейродегенерация, глубокая стимуляция мозга, субталамическое ядро, тремор, бледный шар, чёрная субстанция.*

**Для цитирования:** Юсупов ФА, Абдыкадыров МШ. Глубокая стимуляция мозга при болезни Паркинсона: обзор эффективности, рисков и перспектив. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):739-49. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-739-749

# DEEP BRAIN STIMULATION IN PARKINSON'S DISEASE: A REVIEW OF EFFECTIVENESS, RISKS, AND PROSPECTS

F.A. YUSUPOV, M.SH. ABDYKADYROV

Osh State University, Medical Faculty, Osh, Republic of Kyrgyzstan

Deep brain stimulation (DBS) is one of the most effective surgical interventions for neurodegenerative diseases (NDDs), particularly Parkinson's disease (PD). Although the technique originated in the 1950s and 1960s to treat chronic pain and psychiatric disorders, modern advancements targeting the subthalamic nucleus (STN) and globus pallidus internus (GPi) regions have proven highly successful in mitigating akinesia, tremor, and other debilitating motor symptoms of PD. Despite being minimally invasive, the surgical procedure carries risks of acute complications, including hemorrhages, strokes, and infections. Furthermore, long-term follow-up studies have revealed potential adverse effects, such as weight gain, axial symptoms, speech impairment, and neuropsychiatric changes. These outcomes underscore the imperative for a multidisciplinary approach, rigorous patient screening, and personalized treatment selection to minimize risks and improve patients' quality of life.

This comprehensive review synthesizes the historical development, technical evolution, and current clinical applications of DBS. A literature search of Google Scholar, Scopus, PubMed, and Web of Science was conducted using relevant keywords and synonyms, including "deep brain stimulation", "neurodegenerative diseases", "Parkinson's disease", "subthalamic nucleus stimulation", "globus pallidus", "complications", and "side effects". We evaluated original research, review articles, and meta-analyses on DBS in NDDs, specifically PD, published primarily between 2015 and 2025.

**Keywords**: *Parkinson's disease, neurodegeneration, deep brain stimulation, subthalamic nucleus, tremor, globus pallidus, substantia nigra.*

**For citation:** Yusupov FA, Abdykadyrov MSh. Glubokaya stimulyatsiya mozga pri bolezni Parkinsona: obzor effektivnosti, riskov i perspektiv [Deep brain stimulation in Parkinson's disease: A review of effectiveness, risks, and prospects]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):739-49. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-739-749

## Введение

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины, ввиду её сложного патогенеза. Глубокая стимуляция мозга (ГСМ) является одним из эффективных методов лечения, направленных на уменьшение выраженности симптомов заболевания. Методика была разработана в 1950-х и 1960-х годах для лечения хронической боли и психических расстройств, что позволяет проследить её эволюцию до сегодняшних дней. Современные подходы, включая стимуляцию субталамического ядра и бледного шара, эффективно уменьшают такие симптомы, как акинезия и тремор, однако процедура может сопровождаться осложнениями и побочными эффектами. Это подчёркивает необходимость индивидуального и мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов.

## Цель исследования

Изучение эффективности ГСМ в лечении БП, а также оценка связанных с ней рисков и побочных эффектов. Обзор также затрагивает исторические аспекты метода, демонстрируя эволюцию подходов от его первых применений до современных технологий, что позволяет выявить направления для оптимизации терапии и повышения качества жизни пациентов.

## Материал и методы

Поиск осуществлялся по базам данных Google Scholar, Scopus, PubMed и Web of Science с использованием ключевых запросов и их синонимов, включая «глубокая стимуляция мозга», «нейродегенеративные заболевания», «болезнь Паркинсона», «стимуляция субталамического ядра», «бледный шар», «осложнения» и «побочные эффекты». Для включения в обзор рассматривались оригинальные исследования, обзорные статьи и мета-анализы, посвящённые ГСМ при нейродегенеративных заболеваниях (НДЗ), особенно при БП. Проанализирована литература, преимущественно за 2015-2025 гг., однако в обзоре также представлены исторические данные, отражающие развитие метода с 1950-х и 1960-х годов. В анализ включены работы, рассматривающие механизм действия, целевые зоны стимуляции (субталамическое ядро, бледный шар), а также терапевтические эффекты и возможные осложнения. Дополнительным критерием являлось наличие чётко описанной методологии, достаточной выборки и статистической значимости результатов.

Исключены нерецензируемые публикации, тезисы конференций и короткие сообщения без методологической прозрачности. Не рассматривались исследования, посвящённые альтернативным методам лечения без связи с ГСМ, а также работы с низким качеством данных, например, недостаточной выборкой или сомнительной статистической обработкой. В обзор не включались статьи, анализирующие исключительно технические аспекты ГСМ без клинических данных.

## Актуальность

Актуальность БП обусловлена её широкой распространённостью и возрастающим глобальным бременем: по данным на 2020 год патология затронула более 10 миллионов человек во всём мире, а к 2030 году прогнозируется рост числа случаев на 56% [1]. БП занимает второе место среди НДЗ, уступая только болезни Альцгеймера, поражает около 0,3% населения, причём её распространённость увеличивается до 3% у лиц старше 65 лет [2].

## Introduction

Parkinson's disease (PD) remains one of the most pressing challenges in modern medicine due to its complex and multifaceted pathogenesis. Among advanced therapeutic strategies, deep brain stimulation (DBS) has emerged as a highly effective intervention that significantly reduces motor and non-motor symptom severity. Although the foundational principles of this neuromodulatory technique were developed in the 1950s and 1960s to manage chronic pain and psychiatric disorders, its application has evolved dramatically over the decades. Modern clinical protocols, particularly those targeting the subthalamic nucleus (STN) and globus pallidus internus (GPi) regions, successfully mitigate cardinal symptoms such as akinesia, rigidity, and tremor. However, because the procedure carries inherent risks of surgical complications and long-term adverse effects, implementing a highly personalized, multidisciplinary approach to patient selection and postoperative management is essential.

## Purpose of the study

This review aims to evaluate the clinical effectiveness of DBS in managing PD and systematically assess its associated surgical risks and long-term side effects. By examining the method's historical trajectory, from early exploratory applications to modern technologies, this study seeks to identify strategic avenues to optimize stimulation therapy, minimize complications, and ultimately improve patients' long-term quality of life.

## Methods

We conducted a comprehensive literature search across Google Scholar, Scopus, PubMed, and Web of Science. The search strategy utilized relevant keywords and their synonyms, including: "deep brain stimulation", "neurodegenerative diseases", "Parkinson's disease", "subthalamic nucleus stimulation", "globus pallidus", "complications", and "side effects". We evaluated original research articles, literature reviews, and meta-analyses on DBS in neurodegenerative diseases (NDDs), primarily focusing on PD, for inclusion. While the reviewed literature predominantly spans 2015-2025, we also included key historical data tracing the method's development since the 1950s and 1960s to provide context. The analysis specifically focused on studies examining the underlying mechanisms of action, anatomical targets for stimulation (the subthalamic nucleus and globus pallidus), therapeutic efficacy, and potential complications. To ensure data integrity, we required a clearly defined methodology, an adequate sample size, and statistically significant findings for inclusion.

Conversely, we excluded non-peer-reviewed publications, conference abstracts, and short communications lacking methodological transparency. This review also excluded studies evaluating alternative treatments unrelated to DBS, papers with low-quality data (such as insufficient sample sizes or inadequate statistical analysis), and articles limited to the technical or engineering aspects of DBS devices without clinical data.

## Relevance

The profound clinical and societal relevance of PD stems from its high prevalence and escalating global burden. Data from 2020 indicate that the pathology affected more than 10 million people worldwide, with the total number of cases projected to in-

Морфологически БП сопровождается прогрессирующей утратой дофаминергических нейронов в компактной зоне чёрной субстанции и образованием телец Леви, богатых α-синуклеином [3, 4]. Двигательные симптомы проявляются клинически лишь после гибели 50-80% указанных нейронов [5].

Клинические проявления БП охватывают широкий спектр симптомов, включающих как классические моторные проявления – тремор покоя, брадикинезию и ригидность [6] – так и обширный перечень немоторных нарушений, таких как боль, депрессия, тревожные расстройства, апатия, дисфункция обоняния, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, расстройства контроля побуждений, нарушения сна, когнитивные дисфункции и психотические расстройства [7-10]. Совокупность этих разнообразных симптомов существенно ухудшает качество жизни пациентов, требуя мультидисциплинарного подхода к лечению и постоянной поддержки.

Несмотря на наличие лекарственных средств, способных временно купировать отдельные проявления, в настоящее время не существует терапии, способной остановить прогрессирование БП или обеспечить полное излечение, что подчёркивает актуальность разработки новых патогенетически обоснованных стратегий лечения. Изначально рассматриваемая как расстройство, ограниченное повреждением чёрной субстанции и базальных ганглиев, современная наука описывает БП как мультисистемное и мультинейротрансмиттерное заболевание [11, 12], влияющее не только на моторные, но и на немоторные функции. Стандартная фармакотерапия на ранних этапах, основанная на применении леводопы и других дофаминергических препаратов, демонстрирует высокую эффективность в контроле симптомов, однако со временем приводит к осложнениям, таким как дискинезия, флуктуации и феномен «истощения», что ограничивает её долгосрочную применимость.

Эти ограничения обосновывают потребность в дополнительных или альтернативных подходах, включая немедикаментозные методы и нейропротективные стратегии, направленные на модификацию течения заболевания. В этом контексте ГСМ привлекает особое внимание: изначально нацеленная на коррекцию двигательных нарушений, она также демонстрирует потенциальное влияние на немоторные симптомы, что требует дальнейшего изучения.

## Исторический путь и методологическая эволюция ГСМ

За последние годы технологии нейромодуляции, направленные на воздействие на мозговые схемы и поведение человека, значительно продвинулись [13]. Их история уходит корнями в 1950-е и 1960-е годы, когда первые эксперименты по электростимуляции глубоких структур проводились для лечения хронической боли [14]. Начиная с 1980-х годов, ГСМ одобрена для терапии различных психиатрических и неврологических состояний, включая БП, эссенциальный тремор, дистонию и обсессивно-компульсивное расстройство. Широкое применение этого метода подчёркивает его потенциал, как универсального средства нейромодуляции, а успешное использование при БП подтверждает его ключевую роль в лечении данного НДЗ.

Опыт, накопленный при использовании ГСМ при других патологиях, служит основой для дальнейшего совершенствования этой терапии. В отличие от методов, основанных на разрушении тканей путём нагревания, ГСМ предполагает стимуляцию целевых участков мозга с помощью имплантированных электродов.

crease by 56% by 2030 [1]. PD ranks as the second most common NDD globally, surpassed only by Alzheimer's disease. It affects approximately 0.3% of the general population, with its prevalence rising sharply to 3% among individuals over 65 years of age [2]. Histopathologically, PD is characterized by progressive degeneration and loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and intracellular accumulation of Lewy bodies rich in alpha -synuclein [3, 4]. Crucially, classic motor symptoms manifest clinically only after 50% to 80% of these dopaminergic neurons have already degenerated [5].

The clinical phenotype of PD encompasses an extensive spectrum of manifestations. These include the classic triad of motor symptoms: resting tremor, bradykinesia, and rigidity [6], alongside a wide array of non-motor disorders. The latter group includes pain, depression, anxiety, apathy, olfactory dysfunction, gastrointestinal motility disorders, impulse control disorders, sleep disturbances, cognitive decline, and psychotic symptoms [7-10]. The complex interplay of these diverse symptoms severely impairs patients' quality of life, necessitating a comprehensive, multidisciplinary therapeutic approach and continuous long-term clinical support.

While current pharmacological interventions can temporarily alleviate specific symptoms, no available disease-modifying therapy can halt the underlying progression of PD or offer a definitive cure. This gap underscores the urgent need to develop novel, pathogenetically targeted treatment strategies. Although historically classified as a localized disorder restricted to the substantia nigra and basal ganglia, contemporary research defines PD as a multisystem and multineurotransmitter disease [11, 12] that disrupts both motor and non-motor pathways. Standard first-line pharmacotherapy utilizing levodopa and other dopaminergic agonists is highly effective during the early stages of the disease. However, long-term administration invariably precipitates severe motor complications, such as dyskinesias, motor fluctuations, and the "wearing-off" phenomenon, which severely limit its long-term utility.

These therapeutic limitations underscore the necessity for adjunctive or alternative interventions, including non-pharmacological modalities and neuroprotective regimens designed to alter the disease trajectory. In this context, DBS attracts significant attention. While primarily established for refractory motor dysfunction, emerging evidence suggests it may modulate non-motor symptoms, an avenue that warrants rigorous, ongoing investigation.

## Historical path and methodological evolution of DBS

Neuromodulation technologies designed to modulate neural circuits and alter pathological behaviors have advanced significantly in recent years [13]. The historical foundations of these interventions date back to the 1950s and 1960s, when pioneering experiments with deep electrical stimulation were first conducted to manage intractable chronic pain [14]. Since the 1980s, DBS has achieved regulatory approval for an expanding spectrum of psychiatric and neurological conditions, including PD, essential tremor, dystonia, and obsessive-compulsive disorder. The widespread clinical adoption of this modality underscores its utility as a versatile neuromodulation toolkit. In contrast, its clinical success in PD cements its position as a cornerstone therapy for this NDD.

Эти имплантаты позволяют точно направлять электрические импульсы в определённые зоны мозга, что помогает контролировать симптомы и улучшать качество жизни пациентов. Аналогичным образом, в ранние годы стереотаксической хирургии при БП предпринимались попытки использовать ГСМ вместо создания поражений [15]. Однако на тот момент технологии были недостаточно развиты, а оборудование оказалось слишком сложным и громоздким для широкого применения.

Ситуация кардинально изменилась с появлением имплантируемых кардиостимуляторов, что дало толчок к разработке имплантируемых устройств для стимуляции мозга, так называемых «кардиостимуляторов мозга» [16]. Эти новшества существенно облегчили применение метода хронической стимуляции подкорковых областей головного мозга, что и привело к названию «глубокая стимуляция мозга» в отличие от поверхностной стимуляции коры головного мозга. Внедрение этих технологий позволило значительно расширить возможности лечения заболеваний центральной нервной системы, таких как БП, предоставляя новые подходы к терапии. ГСМ была зарегистрирована как торговая марка компании Medtronic, Inc. (Minneapolis, Minnesota, USA) для первых коммерчески доступных устройств, которые появились на рынке в середине 1970-х годов [16]. Эти устройства в основном использовались для лечения хронической боли путём имплантации электродов в центральные болевые пути, такие как лемнисковый пучок в стволе мозга и сенсорные ядра таламуса.

## Ключевые этапы и идентификация основных ядер-мишеней (таламус, GPi, STN)

В 1987 году одно из исследований положило начало современной эре использования ГСМ для лечения двигательных расстройств [17]. Во время стандартной процедуры таламотомии для лечения тремора, применили высокочастотную (100-130 Гц) стимуляцию к вентральному промежуточному ядру таламуса (Ventral intermediate nucleus, VIN). Результаты были впечатляющими: тремор резко прекращался при применении тока, не оказывая негативного влияния на силу или ловкость руки пациента. Вдохновлённые этими результатами, учёные приняли решение вместо традиционной таламотомии имплантировать постоянный электрод и подключить его к нейрокардиостимулятору, который обеспечивал непрерывную электрическую стимуляцию с частотой 130 Гц, эффективно блокируя тремор [17]. Выяснилось, что высокочастотная ГСМ имеет аналогичный эффект, как и создание поражений, но без повреждения мозговой ткани. Более того, ГСМ является неразрушающим, обратимым и адаптируемым методом, который можно безопасно применять на обоих полушариях мозга, что значительно расширяет возможности терапии.

Таким образом, зародилась новая терапия, получившая мировое признание. Таламический ГСМ постепенно вытеснил таламотомию в лечении не только паркинсонического, но и эссенциального треморов [18]. Современная медицина высоко оценила преимущества ГСМ, включая её безопасность, эффективность и возможность индивидуальной настройки для каждого пациента. В то же время, односторонняя задневентральная паллидотомия продолжала использоваться для лечения различных симптомов прогрессирующей БП, таких как акинезия, флуктуации включения-выключения и дискинезии, вызванные терапией леводопой. Влияние ГСМ на тремор имитирует эффект, достигаемый таламотомией, что поднимает вопрос о возможности применения ГСМ к бледному шару (globus pallidus internus, GPi) вместо паллидото-

Clinical experience from using DBS across various neurological pathologies continues to underpin refinement of the therapy. Unlike ablative neurosurgical procedures that rely on tissue destruction via thermal lesions, DBS exerts its effects by delivering controlled electrical currents to target deep brain structures via surgically implanted leads. These microelectrodes enable precise, adjustable delivery of electrical impulses to highly localized networks, mitigating clinical symptoms and substantially improving quality of life. Historically, during the nascent years of stereotactic surgery for PD, early attempts were made to utilize high-frequency electrical stimulation as an alternative to permanent lesioning [15]. However, the technology of that era was primitive; the necessary hardware was excessively complex, bulky, and clinically impractical for widespread, long-term therapeutic application.

This technological paradigm shifted dramatically with the advent of implantable cardiac pacemakers, which spurred the engineering of fully implantable neurostimulation systems, colloquially termed "brain pacemakers". These biomedical engineering innovations streamlined the clinical application of chronic, long-term subcortical stimulation. This shift solidified the terminology "deep brain stimulation" to deliberately distinguish it from superficial cortical stimulation techniques. The clinical translation of these advanced hardware systems fundamentally expanded the therapeutic arsenal for central nervous system disorders like PD. Medtronic, Inc. (Minneapolis, Minnesota, USA) subsequently registered the term DBS as a trademark for the first commercially manufactured systems, which entered the market in the mid-1970s [16]. These early iterations were primarily indicated for managing chronic pain, with electrodes surgically targeted to central pain pathways, including the medial lemniscus in the brainstem and the sensory relay nuclei of the thalamus.

## Key stages and identification of the main target nuclei

In 1987, a landmark study marked the dawn of the modern era of DBS for treating movement disorders [17]. During a standard thalamotomy procedure aimed at mitigating refractory tremor, high-frequency (100-130 Hz) stimulation was applied to the ventral intermediate nucleus of the thalamus. The intraoperative results were profound: tremors ceased abruptly upon application of the electrical current without compromising the patient's motor strength or manual dexterity. Inspired by these outcomes, investigators replaced traditional destructive thalamotomy with a permanently implanted electrode connected to an implantable pulse generator. This system delivered continuous electrical stimulation at 130 Hz, effectively suppressing the tremor [17]. High-frequency DBS was found to mimic the clinical efficacy of a surgical lesion without inflicting permanent tissue damage. Furthermore, because DBS is non-destructive, reversible, and adjustable, it can be safely applied bilaterally, vastly expanding the therapeutic potential.

Through these breakthroughs, a novel neuromodulatory paradigm achieved worldwide clinical recognition. Thalamic VIM-DBS gradually replaced destructive thalamotomy as the gold-standard surgical intervention for both Parkinsonian and essential tremors [18]. Modern clinical neurology has heavily embraced the distinct advantages of DBS, particularly its safety profile, efficacy, and possibilities for patient-specific adjustments. Concurrently, unilateral posteroventral pallidotomy remained a mainstay for managing advanced symptoms of progressive PD,

мии для лечения этих симптомов у пациентов прогрессирующей БП. Поскольку ГСМ продемонстрировала эффективность в блокировании тремора без повреждения мозговой ткани, аналогичное применение метода в GPi могло бы предложить неразрушающую и обратимую альтернативу паллидотомии. Такой подход мог бы обеспечить более безопасное и адаптивное лечение, сохраняя при этом положительные терапевтические эффекты, аналогичные паллидотомии, для управления акинезией, дискинезиями и моторными флуктуациями у пациентов с БП.

В 1994 году учёные в Цюрихе первыми выполнили высокочастотную ГСМ в GPi вместо паллидотомии. Они показали, что ГСМ приводит к эквивалентному улучшению акинезии, флуктуаций включения-выключения и дискинезий [19]. Так же, как и ГСМ в таламусе при треморе, ГСМ в GPi можно безопасно выполнять двусторонним методом у пациентов с прогрессирующей БП [20]. В 1990 году нейробиологи из Университета Джона Хопкинса в Балтиморе, США, опубликовали в журнале Science статью, в которой показали, что повреждение субталамического ядра (STN) в модели БП у приматов оказывает значительное влияние на акинезию и тремор [21]. Это открытие было подтверждено в следующем году аналогичным экспериментом, проведённым в Манчестере, Великобритания [22]. В 1993 году учёные продемонстрировали, что высокочастотная ГСМ в области STN оказывает значительное влияние на симптомы в аналогичной животной модели БП [23]. Эти исследования заложили основу для применения ГСМ в STN у пациентов с прогрессирующей БП.

Группа учёных из Гренобля первой провела клинические испытания ГСМ в STN на людях: в 1993 году процедуру сначала провели у одного пациента односторонне [24], а в 1995 году – двусторонне у трёх пациентов, результаты которых были опубликованы в журнале Lancet [25]. ГСМ в STN оказалась эффективной не только при акинезии, ригидности и моторных колебаниях, но и при треморе. Известный невролог в области двигательных расстройств профессор Дэвид Марсден назвал ГСМ в STN «самым важным открытием со времен леводопы».

На основании данных когорты пациентов, опубликованных в 1998 году, выяснилилось, что эта процедура позволяет большинству больных значительно снизить дозы антипаркинсонических препаратов, что является уникальной особенностью по сравнению с другими операциями при прогрессирующей БП [26, 27]. ГСМ STN приводит к устойчивому снижению эквивалентной суточной дозы леводопы, что означает уменьшение зависимости от дофаминергических средств, сокращение побочных эффектов медикаментозной терапии и потенциальное снижение расходов на здравоохранение [28].

## Клиническая эффективность ГСМ при БП

Метод оказывается наиболее эффективным для контроля симптомов, которые хорошо реагируют на леводопу в состоянии «выключения», а также для уменьшения дискинезий, вызванных леводопой, и тремора [29]; чувствительность к леводопе часто используется как предиктор успеха терапии. Многочисленные метаанализы рандомизированных контролируемых исследований демонстрируют, что применение ГСМ в сочетании с антипаркинсоническими препаратами приводит к значительному улучшению двигательной функции, оценённой по Унифицированной шкале оценки БП (UPDRS), по сравнению с медикаментозной терапией [30, 31]. В частности, исследования показывают, что примерно через год после проведения операции наблюдается среднее улучшение касательно проявлений тремора на 74%, ригидности на

including akinesia, motor fluctuations ("on-off" phenomena), and levodopa-induced dyskinesias. Because DBS in the thalamus effectively replicated the anti-tremor effects of a thalamotomy, it raised a pivotal clinical question: could high-frequency stimulation be targeted to the GPi to substitute for pallidotomy in advanced PD? Because DBS offered a non-destructive, reversible alternative, applying it to the GPi promised a safer, more adaptive treatment strategy while maintaining the therapeutic benefits of pallidotomy for akinesia, dyskinesia, and motor fluctuations.

In 1994, investigators in Zurich pioneered high-frequency DBS within the GPi as an alternative to pallidotomy. Their work demonstrated that GPi-DBS yielded equivalent, robust improvements in akinesia, motor fluctuations, and LIDs [19]. Crucially, much like thalamic stimulation, GPi-DBS could be performed safely as a bilateral procedure in patients with progressive PD [20]. In 1990, neurobiologists at Johns Hopkins University demonstrated in a seminal Science paper that lesioning the STN in a non-human primate model of PD profoundly alleviated akinesia and tremor [21]. Independent investigators in Manchester, UK, validated this finding the following year [22]. By 1993, researchers showed that high-frequency electrical stimulation of the STN produced a similar therapeutic effect in these animal models [23], firmly establishing the preclinical rationale for human translation.

A pioneering neurosurgical team in Grenoble conducted the first clinical trials of human subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS). The procedure was initially performed unilaterally in a single patient in 1993 [24], followed by bilateral implantations in three patients in 1995, with the landmark outcomes published in The Lancet [25]. Human STN-DBS proved extraordinarily effective, reversing not only akinesia, rigidity, and motor fluctuations, but also tremor. This prompted the renowned movement disorder neurologist Professor David Marsden to hail STN-DBS as "the most important discovery since levodopa".

Long-term cohort data published in 1998 confirmed a unique clinical benefit of this target: STN-DBS allowed most patients to achieve a dramatic reduction in their daily antiparkinsonian medication dosages, a feature unmatched by other surgical target interventions for progressive PD [26, 27]. This sustained reduction in levodopa equivalent daily dose translates directly into decreased reliance on dopaminergic agents, marked reductions in drug-induced side effects, and meaningful reductions in long-term healthcare costs [28].

## Clinical efficacy of DBS in PD

The clinical efficacy of DBS is most pronounced in controlling motor symptoms that respond robustly to levodopa during the "off" state, as well as in suppressing medication-refractory tremor and levodopa-induced dyskinesias [29]. Consequently, preoperative levodopa responsiveness is widely utilized as a key clinical predictor of long-term surgical success. Numerous meta-analyses of randomized controlled trials show that combining DBS with optimal medical therapy yields significantly greater improvements in motor function, as quantified by the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), than pharmacological therapy alone [30, 31]. Specifically, clinical data reveal that at approximately one-year post-surgery, patients experience substantial, quantifiable relief across cardinal motor symptoms and dyskinesia metrics:

- Tremor severity decreases by an average of 74%.
- Rigidity improves by an average of 57%.

57% и брадикинезии на 49%, а также значительное сокращение дискинезий – уменьшение их продолжительности на 80% и снижение инвалидности на 94% [30].

## Исследование новых данных о влиянии ГСМ на немоторные симптомы

Хотя ГСМ, в первую очередь, направлена на улучшение двигательных цепей, процедура также способствует улучшению некоторых немоторных симптомов БП, таких как боль, нарушения сна и поведенческие колебания. Это свидетельствует о том, что эффективность ГСМ выходит за рамки контроля двигательных аспектов заболевания, хотя влияние на немоторные проявления бывает менее стабильным. Улучшения в этих областях могут значительно повысить общее качество жизни пациента.

В частности, одно исследование, посвящённое долгосрочному влиянию ГСМ STN на сон, выявило устойчивое повышение субъективного качества сна и снижение ночных двигательных симптомов [32]. Полученные данные подтверждают, что улучшение сна оказывает каскадный положительный эффект на настроение, дневную активность и общее самочувствие. Долгосрочные исследования также свидетельствуют о том, что пациенты с БП, прошедшие ГСМ, как правило, сохраняют более стабильное качество жизни и двигательную функцию по сравнению с пациентами, получающими только медикаментозное лечение.

Так, исследование с 15-летним периодом наблюдения показало, что ГСМ STN обеспечивает устойчивое облегчение двигательных осложнений и существенное снижение потребности в лекарствах, сохраняя при этом улучшение общего качества жизни, несмотря на естественное прогрессирование заболевания [33]. Эти результаты позволяют конкретно выделить направления, в которых ГСМ имеет явное преимущество: улучшение двигательных симптомов, общего самочувствия и снижение потребности в медикаментах.

## Проблемы и нежелательные исходы, связанные с ГСМ

Несмотря на то, что ГСМ, особенно с воздействием на STN или бледный шар, остаётся одним из самых распространённых и эффективных методов хирургического лечения НДЗ, таких как БП, исследований долгосрочного наблюдения за пациентами немного [34]. В одном из таких исследований изучались выживаемость и исходы (например, галлюцинации и деменция) у пациентов с БП, получавших ГСМ и находившихся на наблюдении не менее десяти лет. В этой когорте деменция выявлялась у 46%, а галлюцинации – у 58% из 79 пациентов [35]. Другие исходы – удовлетворённость пациентов, контроль двигательных симптомов и возможность выполнять повседневные задачи – изучались учёными, которые отметили общее улучшение состояния пациентов [34].

Однако при наблюдении, превышающем 20 лет после ГСМ, возникают дополнительные этические вопросы, рассмотренные в тематическом исследовании [36]: учёные проанализировали, как увеличение продолжительности жизни без существенного улучшения её качества может стать испытанием для пациентов и их семей. Кроме того, несмотря на минимальную инвазивность ГСМ, могут возникать разнообразные осложнения и побочные эффекты как в раннем послеоперационном периоде, так и при длительной нейростимуляции [37].

Послеоперационные осложнения обычно делят на инфекционно-воспалительные и технические [38]. Хотя ГСМ считается,

- Bradykinesia is reduced by an average of 49%.
- Dyskinesia duration decreases by 80%.
- Dyskinesia-related disability falls by 94% [30].

## New data on the therapeutic impact of DBS on non-motor symptoms

Although dbs primarily targets basal ganglia motor loops, it frequently yields secondary improvements in key non-motor dimensions of PD, including chronic pain, sleep disturbances, and behavioral fluctuations. These findings indicate that DBS's clinical utility extends well beyond classic motor control, even if its modulatory effects on non-motor pathways show greater individual variability. Crucially, improvements in these non-motor domains contribute substantially to enhancing the patient's global quality of life (QoL).

Specifically, a long-term cohort study evaluating the effects of STN-DBS on sleep architecture demonstrated a sustained improvement in subjective sleep quality alongside a marked reduction in nocturnal motor symptoms [32]. This stabilization of sleep patterns triggers a cascading positive effect, subsequently optimizing daytime alertness, mood regulation, and overall functional well-being. Furthermore, longitudinal data indicate that PD patients treated with DBS maintain more stable motor function and a better health-related quality of life over extended periods than those managed with optimal medical therapy alone.

Reflecting these long-term benefits, a landmark 15-year follow-up study demonstrated that STN-DBS provides durable, lifelong relief from motor complications and a sustained, significant reduction in daily dopaminergic requirements. Remarkably, this therapeutic efficacy and preservation of overall QoL persisted despite the natural, inevitable progression of underlying neurodegeneration [33]. Collectively, these longitudinal outcomes delineate the primary clinical advantages of DBS: robust, long-term mitigation of motor symptoms, improved global well-being, and a permanent reduction in pharmacological interventions.

## Problems and adverse outcomes associated with DBS

Although dbs targeting the STN or GPi regions remains one of the most widely utilized and effective surgical interventions for NDDs like PD, long-term, multi-decade follow-up studies remain relatively scarce [34]. One such longitudinal study evaluated survival and chronic neuropsychiatric outcomes (e.g., hallucinations and dementia) in a cohort of 79 PD patients treated with DBS and monitored for at least ten years. Within this cohort, dementia was detected in 46% and hallucinations in 58% of the patients [35]. Conversely, other long-term outcomes, including overall patient satisfaction, sustained motor symptom control, and autonomy in activities of daily living, showed a net positive impact on global patient well-being [34].

However, extending follow-up timelines beyond 20 years post-implantation introduces profound clinical and ethical challenges, as recent case analyses illustrate [36]. Investigators have increasingly highlighted the dilemma in which neurostimulation can extend life expectancy without preserving high health-related quality of life, creating significant psychological and caregiving burdens for patients and their families. Furthermore, despite the minimally invasive classification of DBS, a broad spectrum of

в целом, низкорискованной, сама операция является инвазивной нейрохирургической процедурой и сопряжена с типичными рисками операций на головном мозге. К ним относятся кровоизлияние в мозг (внутричерепное кровоизлияние), инсульт, инфекция, а также судороги [39].

В одно из исследований были включены данные 69 пациентов с БП (40 женщин и 29 мужчин), которым проводилось оперативное лечение методом двусторонней имплантации STN-DBS в период с января 2019 по декабрь 2022 года. При этом, внутримозговое кровоизлияние было обнаружено у двух пациентов (2,7%). У одного из них выявлено небольшое кровоизлияние, которое не требовало хирургического вмешательства. У другого – КТ головного мозга сначала не выявила патологии, однако через 72 часа повторное исследование обнаружило кровоизлияние в области левых базальных ядер с прорывом в желудочковую систему. Кроме того, инфекционные осложнения в зоне хирургического вмешательства и эрозии были зафиксированы у трёх пациентов (4,1%) [30].

Описаны и другие побочные эффекты в группе пациентов с БП, получавших нейростимуляцию. Среди них отмечены увеличение массы тела, а также нарушения осевой симптоматики, включающие постоянное ухудшение равновесия, акинезию ходьбы, учащённые приступы застывания и трудности при инициировании движения. Кроме того, у некоторых пациентов развивались речевые нарушения, которые часто ассоциировались с распространением возбуждения на внутреннюю капсулу и дисфункцией недофаминергических путей на поздних стадиях заболевания. Также наблюдались гиперкинезы, принимающие форму хореи, баллистических или дистонических движений, напоминающих дискинезии, индуцированные леводопой. Аффективные и когнитивные изменения включали повышение активности, работоспособности, творческой инициативы, общительности и импульсивности. Эти симптомы могли проявляться как в дневное, так и в ночное время, вызывая беспокойство у пациентов и их родственников. Дополнительно фиксировались транзиторные психические расстройства, включая органический галлюциноз, а также нарушения сна, сопровождающиеся кошмарными сновидениями [38].

## Заключение

ГСМ – это эффективный минимально инвазивный хирургический метод для лечения БП. Он значительно снижает не только моторные симптомы, но и немоторные, что позволяет уменьшить дозы лекарств и их побочные эффекты. Однако, несмотря на свои преимущества, ГСМ связана с определёнными рисками. У некоторых пациентов наблюдаются деменция, галлюцинации, а также возможны технические осложнения – повреждение или миграция электродов, а также отказ нейростимулятора. Важно понимать, что ГСМ облегчает симптомы, но не излечивает заболевание и не замедляет его прогрессирование. Пациенты должны иметь реалистичные ожидания относительно результатов лечения.

Не всем больным с БП подходит этот метод. Он эффективен, если двигательные симптомы изначально хорошо реагировали на леводопу, а затем возникли осложнения. У пациентов с ранее существующими проблемами речи, глотания, мышления или походки эффект от ГСМ может быть ограничен или даже отрицателен. Поэтому необходим тщательный отбор пациентов на основе всесторонней оценки их состояния и реакции на предыдущее лечение. Кроме того, ГСМ может усилить проблемы с когнитивными функциями. Обязательное нейропсихологическое обследование помогает выявить тех, кто может быть подвержен повышенному

adverse events can manifest during both the acute postoperative phase and over the course of chronic, long-term neurostimulation [37].

Postoperative complications are conventionally categorized as hardware-related/technical or infectious-inflammatory [38]. While DBS possesses a generally favorable safety profile, it remains an invasive stereotactic neurosurgical procedure subject to typical intracranial risks. These include acute cerebral hemorrhage (intracranial hemorrhage), ischemic stroke, surgical site infections, and perioperative seizures [39].

Reflecting these risks, a recent study analyzed data from 69 PD patients (40 women and 29 men) who underwent bilateral STN-DBS implantation between January 2019 and December 2022. Within this group intracerebral hemorrhage occurred in two patients (2.7%). In one case, the hemorrhage was microstructural and resolved without surgical intervention. In the second case, an initial immediate postoperative computed tomography scan revealed no acute pathology; however, a repeat scan performed 72 hours later revealed an evolving hemorrhage within the left basal ganglia with intraventricular extension. Infectious complications and skin erosions at the surgical or hardware site were documented in three patients (4.1%) [30].

Patients undergoing long-term neurostimulation exhibited various stimulation-induced and disease-progression side effects. Notable somatic and motor sequelae included marked weight gain and worsening axial symptoms, such as persistent postural instability, gait akinesia, increased frequency of freezing of gait episodes, and hesitation during movement initiation. Several patients also developed speech impairments, often attributable to spread into the adjacent internal capsule or progressive degeneration of non-dopaminergic pathways characteristic of advanced disease stages. Hyperkinesias, manifesting as choreic, ballistic, or dystonic movements reminiscent of severe levodopa-induced dyskinesias, were also observed. Neuropsychiatric and cognitive shifts included marked behavioral changes, such as hypomania-like states characterized by hyperactivity, increased output, heightened creativity, uncharacteristic sociability, and impulsivity. These behavioral symptoms fluctuated across both daytime and nighttime hours, frequently causing severe anxiety for patients and their caregivers. Finally, transient psychiatric disturbances were recorded, including organic hallucinosis and severe sleep disruptions accompanied by nightmares [38].

## Conclusion

DBS is a highly effective, minimally invasive surgical intervention for the management of advanced PD. It provides profound therapeutic relief for both classic motor features and select non-motor symptoms, enabling a significant reduction in total dopaminergic medication dosages and their associated adverse effects. However, despite these clear advantages, DBS is associated with distinct long-term risks. A subset of patients may experience cognitive decline, dementia, or hallucinations, alongside hardware-related technical complications such as electrode lead damage, lead migration, or implantable pulse generator failure. Crucially, clinicians and patients must recognize that while DBS is efficient at symptom mitigation, it is purely a symptomatic therapy; it does not cure the disease or halt the underlying progression of neurodegeneration. Managing patient and caregiver expectations to align with realistic therapeutic outcomes is therefore paramount.

риску таких побочных эффектов, ведь сохранение памяти и мышления является важной частью лечения НДЗ.

This advanced surgical modality is not universally suitable for all individuals with PD. Its primary therapeutic window is optimized for patients whose motor symptoms initially demonstrated a robust response to levodopa, but who subsequently developed severe, quality-of-life-limiting motor complications. Conversely, in patients presenting with pre-existing, medically refractory dysarthria, dysphagia, severe cognitive impairment, or non-dopaminergic gait disturbances, the therapeutic impact of DBS may be limited, negligible, or even detrimental. Consequently, meticulous patient selection, guided by a comprehensive, multidisciplinary assessment, is mandatory to ensure surgical success. Because DBS can potentially exacerbate baseline cognitive vulnerabilities, particularly when targeting the STN, a rigorous preoperative neuropsychological evaluation is vital. This assessment is an indispensable tool for identifying high-risk candidates and ensuring that preserving memory, executive function, and overall cognitive architecture remains a core priority in the holistic treatment of this NDD.

## Литература

1. Marzouk NH, Rashwan HH, El-Hadidi M, Ramadan R. Proinflammatory and GABA eating bacteria in Parkinson's disease gut microbiome from a meta-analysis prospective. *NPJ Parkinsons Dis.* 2025;11(1):145. https://doi.org/10.1038/s41531-025-00950-z
2. Катунина ЕА, Залялова ЗА, Похабов ДВ, Путятин ИА. Творчество и креативность при болезни Паркинсона: загадочные эффекты дофамина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2025;125(4):13-20. https://doi.org/10.17116/jnevro202512504113
3. Юсупов ФА, Юлдашев АА, Абдыкадыров МШ, Юсупов ТФ. Влияние мочевой кислоты на прогрессирование болезни Паркинсона: миф или реальность? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2025;125(7):7-14. https://doi.org/10.17116/jnevro20251250717
4. Stocchi F, Bravi D, Emmi A, Antonini A. Parkinson disease therapy: Current strategies and future research priorities. *Nature Reviews Neurology.* 2024;20(12):695-707. https://doi.org/10.1038/s41582-024-01034-x
5. Fan HH, Hou NN, Zhang DL, Liu DN. Substantia nigra and blood gene signatures and biomarkers for Parkinson's disease from integrated multicenter microarray-based transcriptomic analyses. *Front Aging Neurosci.* 2025;17:1540830. https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1540830
6. Юсупов ФА, Ыдырысов ИТ, Абдыкадыров МШ, Юсупова ТФ. Возрастные и гендерные аспекты болезни Паркинсона. *Клиническая медицина.* 2025;103(1):13-22. https://doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-1-13-22
7. Копылова ЛИ, Николаева ТЯ, Таппахов АА, Попова ТЕ. Влияние немоторных симптомов болезни Паркинсона на качество жизни пациентов. *Забайкальский медицинский вестник.* 2024;1:56-61. https://doi.org/10.52485/19986173_2022_1_56
8. Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1464-79. https://doi.org/10.1007/s13311-020-00897-4
9. Катунина ЕА, Ильина ЕП, Садекова ГИ, Гайсенюк ЕИ. Подходы к ранней диагностике болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(6):119-27. https://doi.org/10.17116/jnevro2019119061119
10. Kincl V, Panovský R, Bočková M, Rektor I. Parkinson´s Disease cardiovascular symptoms: A new complex functional and structural insight. *Eur J Neurol.* 2024;31(2):16110. https://doi.org/10.1111/ene.16110
11. Chen R, Berardelli A, Bhattacharya A, Bologna M. Clinical neurophysiology of Parkinson's disease and parkinsonism. *Clinical Neurophysiol Pract.* 2022;7:201-27. https://doi.org/10.1016/j.cnp.2022.06.002

## References

1. Marzouk NH, Rashwan HH, El-Hadidi M, Ramadan R. Proinflammatory and GABA eating bacteria in Parkinson's disease gut microbiome from a meta-analysis prospective. *NPJ Parkinsons Dis.* 2025;11(1):145. https://doi.org/10.1038/s41531-025-00950-z
2. Katunina EA, Zalyalova ZA, Pokhabov DV, Putyatin IA. Tvorchestvo i creativnost' pri bolezhni Parkinsona: zagadochnye effekty dofamina [Art and creativity in Parkinson's disease: The mysterious effects of dopamine]. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2025;125(4):13-20. https://doi.org/10.17116/jnevro202512504113
3. Yusupov FA, Yuldashev AA, Abdykadyrov MSh, Yusupova TF. Vliyanie mochevoy kisloty na progressirovanie bolezni Parkinsona: mif ili realnost'? [Effect of uric acid on the progression of Parkinson's disease: Myth or reality?] *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2025;125(7):7-14. https://doi.org/10.17116/jnevro20251250717
4. Stocchi F, Bravi D, Emmi A, Antonini A. Parkinson disease therapy: Current strategies and future research priorities. *Nature Reviews Neurology.* 2024;20(12):695-707. https://doi.org/10.1038/s41582-024-01034-x
5. Fan HH, Hou NN, Zhang DL, Liu DN. Substantia nigra and blood gene signatures and biomarkers for Parkinson's disease from integrated multicenter microarray-based transcriptomic analyses. *Front Aging Neurosci.* 2025;17:1540830. https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1540830
6. Yusupov FA, Ydyrysov IT, Abdykadyrov MSh, Yusupova TF. Vozrastnye i gendernye aspekty bolezni Parkinsona [Age and gender aspects of Parkinson's disease]. *Klinicheskaya Meditsina.* 2025;103(1):13-22. https://doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-1-13-22
7. Kopylova LI, Nikolaeva TY, Tappakhov AA, Popova TE. Vliyanie nemotornykh simptomov bolezhni Parkinsona na kachestvo zhizni patsientov [Influence of non-motor symptoms of Parkinson's disease on patients' quality of life]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2024;1:56-61. https://doi.org/10.52485/19986173_2022_1_56
8. Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1464-79. https://doi.org/10.1007/s13311-020-00897-4
9. Katunina EA, Ilina EP, Sadekhova GI, Gaysenyuk EI. Podkhody k ranney diagnostike bolezhni Parkinsona [Approaches to early diagnosis of Parkinson's disease]. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(6):119-27. https://doi.org/10.17116/jnevro2019119061119
10. Kincl V, Panovský R, Bočková M, Rektor I. Parkinson´s Disease cardiovascular symptoms: A new complex functional and structural insight. *Eur J Neurol.* 2024;31(2):16110. https://doi.org/10.1111/ene.16110
11. Chen R, Berardelli A, Bhattacharya A, Bologna M. Clinical neurophysiology of Parkinson's disease and parkinsonism. *Clinical Neurophysiol Pract.* 2022;7:201-27. https://doi.org/10.1016/j.cnp.2022.06.002

12. Каржаубаева МА, Сапаргалиева АБ, Рысбаева АС. Болезнь Паркинсона: краткий обзор и клиническое наблюдение. *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины.* 2024;44(2):66-72. https://doi.org/10.24412/2790-1289-2024-2-66-72
13. Marsili L, Bologna M, Miyasaki JM, Colosimo C. Parkinson's disease advanced therapies – a systematic review: More unanswered questions than guidance. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;83:132-9. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.042
14. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: The untold story. *Neurosurg Focus.* 2010;29(2):1. https://doi.org/10.3171/2010.4.FOCUS10106
15. Blomstedt P, Hariz MI. Deep brain stimulation for movement disorders before DBS for movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(7):429-33. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.04.005
16. Coffey RJ. Deep brain stimulation devices: A brief technical history and review. *Artif Organs.* 2009;33(3):208-20. https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2008.00620.x
17. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987;50(1-6):344-6. https://doi.org/10.1159/000100803
18. Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Törnqvist AL, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: Double-blind assessments. *Mov Disord.* 2003;18(2):163-70. https://doi.org/10.1002/mds.10309
19. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: A new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery*. 1994;35(6):1126-30. https://doi.org/10.1227/00006123-199412000-00016
20. Barbosa RMG, Soares MC, Portela DMMC, Guimarães TG, Cury RG. New perspectives of deep brain stimulation indications for Parkinson's disease: A critical review. *Brain Sci.* 2024;14(7):638. https://doi.org/10.3390/brainsci14070638
21. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science (New York, N.Y.).* 1990;249(4975):1436-8. https://doi.org/10.1126/science.2402638
22. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord.* 1991;6(4):288-92. https://doi.org/10.1002/mds.870060404
23. Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci.* 1993;5(4):382-9. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1993.tb00505.x
24. Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, et al. Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson. *Revue Neurologique.* 1993;149(3):175-6.
25. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet (London, England).* 1995;345(8942):91-5. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90062-4
26. Бриль ЕВ, Томский АА, Гамалея АА. Место DBS в лечении болезни Паркинсона. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* 2022;2:23-5. https://doi.org/10.24412/2226-079X-2022-12428
27. Harmsen IE, Wolff Fernandes F, Krauss JK, Lozano AM. Where are we with deep brain stimulation? A review of scientific publications and ongoing research. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2022;100(3):184-97. https://doi.org/10.1159/000521372
28. Cai YZ, Zheng Y, Li W, Saffari SE, Ng HL, Zhan A, et al. Long-term outcomes of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2024;53(8):481-9. https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2023374
29. Bucur M, Papagno C. Deep brain stimulation in Parkinson disease: A meta-analysis of the long-term neuropsychological outcomes. *Neuropsychol Rev.* 2023;33(2):307-46. https://doi.org/10.1007/s11065-022-09540-9
30. França C, Carra RB, Diniz JM, Munhoz RP, Cury RG. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: State of the art and future perspectives. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2022;80(5 Suppl 1):105-15. https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S133

12. Karzhaubaeva MA, Sapargalieva AB, Rysbaeva AS. Bolezn' Parkinsona: kratkiy obzor i klinicheskoe nablyudenie [Parkinson's disease: Ф brief review and clinical observation]. *Aktual'nye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny.* 2024;44(2):66-72. https://doi.org/10.24412/2790-1289-2024-2-66-72
13. Marsili L, Bologna M, Miyasaki JM, Colosimo C. Parkinson's disease advanced therapies – a systematic review: More unanswered questions than guidance. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;83:132-9. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.042
14. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: The untold story. *Neurosurg Focus.* 2010;29(2):1. https://doi.org/10.3171/2010.4.FOCUS10106
15. Blomstedt P, Hariz MI. Deep brain stimulation for movement disorders before DBS for movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(7):429-33. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.04.005
16. Coffey RJ. Deep brain stimulation devices: A brief technical history and review. *Artif Organs.* 2009;33(3):208-20. https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2008.00620.x
17. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987;50(1-6):344-6. https://doi.org/10.1159/000100803
18. Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Törnqvist AL, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: Double-blind assessments. *Mov Disord.* 2003;18(2):163-70. https://doi.org/10.1002/mds.10309
19. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: A new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery*. 1994;35(6):1126-30. https://doi.org/10.1227/00006123-199412000-00016
20. Barbosa RMG, Soares MC, Portela DMMC, Guimarães TG, Cury RG. New perspectives of deep brain stimulation indications for Parkinson's disease: A critical review. *Brain Sci.* 2024;14(7):638. https://doi.org/10.3390/brainsci14070638
21. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science (New York, N.Y.).* 1990;249(4975):1436-8. https://doi.org/10.1126/science.2402638
22. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord.* 1991;6(4):288-92. https://doi.org/10.1002/mds.870060404
23. Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci.* 1993;5(4):382-9. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1993.tb00505.x
24. Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, et al. Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson. *Revue Neurologique*. 1993;149(3):175-6.
25. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet (London, England).* 1995;345(8942):91-5. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90062-4
26. Bril EV, Tomskiy AA, Gamaleya AA. Mesto DBS v lechenii bolezni Parkinsona [The role of DBS in the treatment of Parkinson's disease]. *Byulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroystv dvizheniy.* 2022;2:23-5. https://doi.org/10.24412/2226-079X-2022-12428
27. Harmsen IE, Wolff Fernandes F, Krauss JK, Lozano AM. Where are we with deep brain stimulation? A review of scientific publications and ongoing research. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2022;100(3):184-97. https://doi.org/10.1159/000521372
28. Cai YZ, Zheng Y, Li W, Saffari SE, Ng HL, Zhan A, et al. Long-term outcomes of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2024;53(8):481-9. https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2023374
29. Bucur M, Papagno C. Deep brain stimulation in Parkinson disease: A meta-analysis of the long-term neuropsychological outcomes. *Neuropsychol Rev.* 2023;33(2):307-46. https://doi.org/10.1007/s11065-022-09540-9
30. França C, Carra RB, Diniz JM, Munhoz RP, Cury RG. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: State of the art and future perspectives. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2022;80(5 Suppl 1):105-15. https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S133

31. Bratsos S, Karponis D, Saleh SN. Efficacy and safety of deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus*. 2018;10(10):3474. https://doi.org/10.7759/cureus.3474
32. Choi JH, Kim HJ, Lee JY, Yoo D, Im JH, Paek SH, et al. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep in patients with Parkinson's disease. *PLoS One.* 2019;14(8):221219. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221219
33. Bove F, Mulas D, Cavallieri F, Castrioto A, Chabardès S, Meoni S, et al. Long-term outcomes (15 years) after subthalamic nucleus deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2021;97(3): 254-62. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000012246
34. Hitti FL, Ramayya AG, McShane BJ, Yang AI, Vaughan KA, Baltuch GH. Long-term outcomes following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 2020;132(1):205-10. https://doi.org/10.3171/2018.8.JNS182081
35. Bang Henriksen M, Johnsen EL, Sunde N, Vase A, Gjelstrup MC, Østergaard K. Surviving 10 years with deep brain stimulation for Parkinson's disease – a follow-up of 79 patients. *Eur J Neurol.* 2016;23(1):53-61. https://doi.org/10.1111/ene.12614
36. Gilbert F, Lancelot M. Incoming ethical issues for deep brain stimulation: When long-term treatment leads to a new form of the disease. *J Med Ethics.* 2021;47(1):20-5. https://doi.org/10.1136/medethics-2019-106052
37. Petersen JJ, Kamp CB, Faltermeier P, Juul S, Løkkegaard A, Gluud C, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ Medicine.* 2024;3(1):705. https://doi.org/10.1136/bmjmed-2023-000705
38. Лихачёв СА, Алексеевец ВВ, Буняк АГ. Осложнения и побочные эффекты глубокой стимуляции мозга у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.* 2018;8(1):38-48.
39. Aidarov SA, Mammadinova IZ, Nurakay NA, Nurimanov CS. Retrospective analysis of the effectiveness of deep stimulation of the subthalamic nuclei in Parkinson's disease. *Neyrokhirurgiya i Nevrologiya Kazakhstana.* 2024;75:20-9.

31. Bratsos S, Karponis D, Saleh SN. Efficacy and safety of deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus*. 2018;10(10):3474. https://doi.org/10.7759/cureus.3474
32. Choi JH, Kim HJ, Lee JY, Yoo D, Im JH, Paek SH, et al. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep in patients with Parkinson's disease. *PLoS One.* 2019;14(8):221219. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221219
33. Bove F, Mulas D, Cavallieri F, Castrioto A, Chabardès S, Meoni S, et al. Long-term outcomes (15 years) after subthalamic nucleus deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2021;97(3): 254-62. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000012246
34. Hitti FL, Ramayya AG, McShane BJ, Yang AI, Vaughan KA, Baltuch GH. Long-term outcomes following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 2020;132(1):205-10. https://doi.org/10.3171/2018.8.JNS182081
35. Bang Henriksen M, Johnsen EL, Sunde N, Vase A, Gjelstrup MC, Østergaard K. Surviving 10 years with deep brain stimulation for Parkinson's disease – a follow-up of 79 patients. *Eur J Neurol.* 2016;23(1):53-61. https://doi.org/10.1111/ene.12614
36. Gilbert F, Lancelot M. Incoming ethical issues for deep brain stimulation: When long-term treatment leads to a new form of the disease. *J Med Ethics.* 2021;47(1):20-5. https://doi.org/10.1136/medethics-2019-106052
37. Petersen JJ, Kamp CB, Faltermeier P, Juul S, Løkkegaard A, Gluud C, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ Medicine.* 2024;3(1):705. https://doi.org/10.1136/bmjmed-2023-000705
38. Likhachyov SA, Alekseevets VV, Bunyak AG. Oslozhneniya i pobochnye effekty glubokoy stimulyatsii mozga u patsientov s bolezn'yu Parkinsona [Complications and side effects of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease]. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa.* 2018;8(1):38-48.
39. Aidarov SA, Mammadinova IZ, Nurakay NA, Nurimanov CS. Retrospective analysis of the effectiveness of deep stimulation of the subthalamic nuclei in Parkinson's disease. *Neyrokhirurgiya i Nevrologiya Kazakhstana.* 2024;75:20-9.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Юсупов Фуркат Абдулахатович,** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета, Ошский государственный университет
Scopus ID: 57194719351
ORCID ID: 0000-0003-0632-6653
SPIN-код: 7415-1629
Author ID: 1047873
E-mail: furcat_y@mail.ru

**Абдыкадыров Мухаммадюсуф Шкуратович,** аспирант, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета, Ошский государственный университет
Researcher ID: LMP-2727-2024
Scopus ID: 59677073200
ORCID ID: 0000-0001-5549-3832
SPIN-код: 5384-7010
Author ID: 1116061
E-mail: aratingo@mail.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**
Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

## AUTHORS' INFORMATION

**Yusupov Furkat Abdulakhatovich,** Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Osh State University
Scopus ID: 57194719351
ORCID ID: 0000-0003-0632-6653
SPIN: 7415-1629
Author ID: 1047873
E-mail: furcat_y@mail.ru

**Abdykadyrov Mukhammadyusuf Shkuratovich,** Postgraduate Student, Assistant at the Department of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, Medical Faculty, Osh State University
Researcher ID: LMP-2727-2024
Scopus ID: 59677073200
ORCID ID: 0000-0001-5549-3832
SPIN: 5384-7010
Author ID: 1116061
E-mail: aratingo@mail.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Абдыкадыров Мухаммадюсуф Шкуратович**
аспирант, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета, Ошский государственный университет

723500, Кыргызская Республика, г. Ош, ул. Ленина, 320
Тел.: +996 (999) 565637
E-mail: aratingo@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Abdykadyrov Mukhammadyusuf Shkuratovich**
Postgraduate Student, Assistant at the Department of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, Medical Faculty, Osh State University

723500, Republic of Kyrgyzstan, Osh, Lenin str., 320
Tel.: +996 (999) 565637
E-mail: aratingo@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЮФА, АМШ
Сбор материала: АМШ
Анализ полученных данных: ЮФА, АМШ
Подготовка текста: АМШ
Редактирование: ЮФА
Общая ответственность: ЮФА, АМШ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: YuFA, AMSh
Data collection: AMSh
Analysis and interpretation: YuFA, AMSh
Writing the article: AMSh
Critical revision of the article: YuFA
Overall responsibility: YuFA, AMSh

*Поступила* *10.05.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *10.05.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ REVIEW ARTICLE

**Онкология, лучевая терапия** **Oncology**

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-750-770

# СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

М.Р. НУРИТДИНЗОДА[1], Д.Р. САНГИНОВ[1], О.Х. ХУШКАДАМОВА[1,2], И.К. НИЯЗОВ[1,2]

[1] Кафедра онкологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан
[2] Республиканский онкологический научный центр, Душанбе, Республика Таджикистан

В статье обобщены данные систематических обзоров, мета-анализов и клинических рекомендаций (ASCO, ESMO, MASCC, NCCN, RUSSCO), опубликованных в 2020-2025 гг., с акцентом на междисциплинарный и персонализированный подход. Поиск литературы выполнен систематически в соответствии с рекомендациями PRISMA. Были использованы базы PubMed, Scopus, Web of Science и РИНЦ (eLibrary.ru). Установлены временные рамки поиска: 1 января 2018 – 1 августа 2025 г. Поисковые запросы публикаций на английском и русском языках строились по ключевым словам «supportive care», «chemotherapy-induced nausea and vomiting», «febrile neutropenia», «cardiotoxicity», «personalized oncology», «immune-related adverse events», «oncology guidelines», «CIPN» и др. с применением булевых операторов (AND, OR) для максимального охвата публикаций. Всего было найдено 4936 ссылок, из которых после фильтрации, удаления дублей и первичного отбора нерелевантных записей в обзор включены 43 статьи.

Проведено сравнение зарубежных и отечественных исследований, выявлены пробелы в стандартизации протоколов поддерживающей терапии, обозначены перспективные направления: внедрение новых антиэметических схем с включением оланзапина, расширение применения Г-КСФ и их биоаналогов при профилактике нейтропении, использование дулоксетина для лечения болевой нейропатии, исследование роли декразоксана и кардиоонкологического мониторинга в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности, а также применение гепатопротекторов и маннитола для снижения риска органной токсичности. Полученные данные подчёркивают необходимость разработки национальных алгоритмов и широкого внедрения мультидисциплинарных стратегий ведения пациентов с токсическими осложнениями.

**Ключевые слова**: *поддерживающая терапия, химиоиндуцированная тошнота и рвота, фебрильная нейтропения, анемия, нейропатия, кардиотоксичность.*

**Для цитирования:** Нуритдинзода МР, Сангинов ДР, Хушкадамова ОХ, Ниязов ИК. Современный взгляд на проблему поддерживающей терапии в онкологии. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):750-70. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-750-770

# CURRENT PERSPECTIVES ON SUPPORTIVE CARE IN ONCOLOGY

M.R. NURITDINZODA[1], D.R. SANGINOV[1], O.KH. KHUSHKADAMOVA[1,2], I.K. NIYAZOV[1,2]

[1] Department of Oncology, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan
[2] Republican Oncology Scientific Center, Dushanbe, Republic of Tajikistan

This article summarizes data from systematic reviews, meta-analyses, and clinical guidelines (ASCO, ESMO, MASCC, NCCN, RUSSCO) published between 2020 and 2025, emphasizing interdisciplinary and personalized approaches. The literature search was conducted systematically in accordance with PRISMA recommendations. PubMed, Scopus, Web of Science, and the Russian Science Citation Index (RSCI; eLibrary.ru) databases were searched. The search period was defined as January 1, 2018, to August 1, 2025. Search strategies for publications in English and Russian included the keywords “supportive care”, “chemotherapy-induced nausea and vomiting”, “febrile neutropenia”, “cardiotoxicity”, “personalized oncology”, “immune-related adverse events”, “oncology guidelines”, “CIPN”, and others, combined using Boolean operators (AND, OR) to maximize literature coverage. A total of 4,936 records were identified; after filtering, duplicate removal, and preliminary screening of irrelevant records, 43 articles were included in the review.

International and Russian studies were compared, gaps in the standardization of supportive care protocols were identified, and several promising directions were outlined. These include the introduction of new antiemetic regimens incorporating olanzapine; broader use of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSFs) and their biosimilars for the prevention of neutropenia; the use of duloxetine for the treatment of painful neuropathy; further investigation of dexrazoxane and cardio-oncology monitoring for the prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity; and the use of hepatoprotective agents and mannitol to reduce the risk of organ toxicity. The findings underscore the need to develop national algorithms and to widely implement multidisciplinary strategies for the management of patients with treatment-related toxicities.

**Keywords**: *Supportive care, chemotherapy-induced nausea and vomiting, febrile neutropenia, anemia, neuropathy, cardiotoxicity.*

**For citation:** Nuritdinzoda MR, Sanginov DR, Khushkadamova OKh, Niyazov IK. Sovremennyy vzglyad na problemu podderzhivayushchey terapii v onkologii [Current perspectives on supportive care in oncology]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):750-70. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-750-770

## Введение

Поддерживающая терапия в онкологии определяется MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, Многонациональная ассоциация поддерживающей терапии при раке) как «предотвращение и управление побочными эффектами рака и его лечения», включая управление физическими и психологическими симптомами на протяжении всего онкологического пути [1]. Химио- и таргетная терапия сопряжены с широким спектром токсических осложнений: от химиоиндуцированной тошноты и рвоты (ХИТР) и фебрильной нейтропении (ФН) до химиоиндуцированной анемии (ХИА), химиоиндуцированной периферической нейропатии (ХИПН), кардио-, гепато- и нефротоксичности и др. Эти осложнения встречаются часто и существенно ухудшают исходы лечения и качество жизни пациентов. Так, ХИТР наблюдается у большинства пациентов и значительно ухудшает качество жизни [2], анемия выявляется примерно у 30-49% онкопациентов при поступлении и достигает ~70% во время проведения терапии [3], ХИПН развивается у 30-40% больных и может сохраняться длительно, нефротоксичность от цисплатина отмечается в 20-30% случаев [4]. Эти токсические осложнения часто приводят к снижению дозы, отсрочкам или прерыванию лечения [3, 5], что дополнительно ухудшает прогноз и качество жизни пациентов.

Международные клинические рекомендации (ASCO, ESMO, MASCC, NCCN) содержат доказательные рекомендации по профилактике и лечению описанных осложнений [2]. Однако в реальной практике отмечается разрыв между рекомендациями и их выполнением: соблюдение современных протоколов остаётся низким [2], и многие пациенты не получают полного объёма необходимой поддержки. Это подчёркивает необходимость стандартизации (внедрения алгоритмов) и персонализации поддерживающей терапии – например, учёта индивидуальных факторов риска при подборе дозы цисплатина [4]. Мультидисциплинарный подход (команда онкологов, фармацевтов, реабилитологов и др.) рекомендуется для оптимизации мероприятий поддерживающей терапии и улучшения клинических исходов [1].

## Материал и методы

**Методология поиска литературы.** Поиск литературы выполнен систематически в соответствии с рекомендациями PRISMA. Были использованы базы PubMed, Scopus, Web of Science и РИНЦ (eLibrary.ru). Установлены временные рамки поиска: 1 января 2018 – 1 августа 2025 г. Поисковые запросы публикаций на английском и русском языках строились по ключевым словам «supportive care», «chemotherapy-induced nausea and vomiting», «febrile neutropenia», «cardiotoxicity», «personalized oncology», «immune-related adverse events», «oncology guidelines», «CIPN» и др. с применением булевых операторов (AND, OR) для максимального охвата публикаций.

**Критерии включения и исключения.** Включались статьи из рецензируемых журналов (систематические обзоры, мета-анализы, клинические рекомендации) по поддерживающей терапии при онкологических заболеваниях. Исключались работы до 2018 г., нерецензируемые источники (препринты, тезисы, материалы конференций), публикации по педиатрической онкологии и экспериментальные исследования на животных моделях.

**Отбор литературы.** Отбор публикаций проведён по четырёхэтапной схеме PRISMA: идентификация (по ключевым словам), скрининг (по заглавиям и аннотациям), оценка полных текстов и включение в анализ. Всего было найдено 4936 ссылок, из которых

## Introduction

Supportive care in oncology is defined by MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) as “the prevention and management of the adverse effects of cancer and its treatment”, including the management of physical and psychological symptoms throughout the entire cancer care continuum [1]. Chemotherapy and targeted therapy are associated with a broad spectrum of toxic complications, ranging from chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) and febrile neutropenia (FN) to chemotherapy-induced anemia (CIA), chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN), cardiotoxicity, hepatotoxicity, nephrotoxicity, and others. These complications are common and substantially impair treatment outcomes and patients’ quality of life. For example, CINV occurs in the majority of patients and significantly reduces quality of life [2]; anemia is detected in approximately 30-49% of patients with cancer at presentation and reaches approximately 70% during treatment [3]; CIPN develops in 30-40% of patients and may persist for a prolonged period, while cisplatin-induced nephrotoxicity occurs in 20-30% of cases [4]. These toxic complications frequently lead to dose reductions, treatment delays, or discontinuation of therapy [3, 5], further compromising prognosis and patients’ quality of life.

International clinical guidelines (ASCO, ESMO, MASCC, NCCN) provide evidence-based recommendations for the prevention and management of the above complications [2]. However, a gap between guideline recommendations and their implementation in routine clinical practice remains evident: adherence to contemporary protocols is still suboptimal [2], and many patients do not receive the full range of required supportive care measures. This highlights the need for both standardization through the implementation of clinical algorithms and personalization of supportive care, for example, by considering individual risk factors when selecting an appropriate cisplatin dose [4]. A multidisciplinary approach involving oncologists, pharmacists, rehabilitation specialists, and other healthcare professionals is recommended to optimize supportive care interventions and improve clinical outcomes [1].

## Methods

**literature search methodology.** The literature search was conducted systematically in accordance with PRISMA recommendations. PubMed, Scopus, Web of Science, and the Russian Science Citation Index (RSCI; eLibrary.ru) databases were searched. The search period was defined as January 1, 2018 to August 1, 2025. Search strategies for publications in English and Russian included the keywords “supportive care”, “chemotherapy-induced nausea and vomiting”, “febrile neutropenia”, “cardiotoxicity”, “personalized oncology”, “immune-related adverse events”, “oncology guidelines”, “CIPN”, and others, combined using the Boolean operators AND and OR to maximize literature coverage.

**Inclusion and exclusion criteria.** Articles published in peer-reviewed journals, including systematic reviews, meta-analyses, and clinical guidelines addressing supportive care in oncology, were eligible for inclusion. Publications issued before 2018, non-peer-reviewed sources such as preprints, abstracts, and conference proceedings, publications on pediatric oncology, and experimental studies using animal models were excluded.

**Literature selection.** Publication selection was performed according to the four-stage PRISMA framework: identification

после фильтрации, удаления дублей и первичного отбора нерелевантных записей к обзору включены 43 статьи. Такой подход обеспечил прозрачность и воспроизводимость выборки литературы.

**Анализ литературы.** Выбранные источники тематически сгруппированы по направлениям токсичности: ХИТР, ФН, ХИА, ХИПН, кардио-, гепато- и нефротоксичность. Для каждого направления проведён качественный сравнительный анализ соответствующих клинических рекомендаций и уровня доказательности.

## Химиоиндуцированная тошнота и рвота (ХИТР)

ХИТР остаётся одним из самых тягостных нежелательных явлений в противоопухолевой лекарственной терапии. По оценкам, без надлежащей профилактики, до 70-80% пациентов могут испытывать симптомы тошноты и рвоты при химиотерапии, что приводит к значительному ухудшению качества жизни [6]. ХИТР классифицируют по времени возникновения на острую (в первые 24 часа после введения химиопрепарата) и отсроченную (24-120 часов), причём оба типа могут серьёзно нарушать повседневную активность пациентов. Недостаточный контроль ХИТР способен привести к отказу от лечения или снижению доз химиопрепаратов, поэтому эффективная профилактика имеет критически важное значение [7].

**Международные клинические рекомендации.** Современные международные протоколы (MASCC/ESMO 2023, ASCO 2020, NCCN 2023 и др.) предлагают стратифицированный подход к профилактике ХИТР в зависимости от эметогенного риска химиотерапии [7]. Высокоэметогенные схемы (риск рвоты >90%, включая режимы с цисплатином и комбинацией антрациклин+циклофосфамид) требуют обязательной четырёхкомпонентной профилактики – комбинации антагониста NK1-рецепторов нейрокинина-1, антагониста рецепторов серотонина 5-НТ3, дексаметазона, а также атипичного антипсихотика оланзапина [7]. Именно такая схема признана наиболее эффективной для предупреждения как острой, так и отсроченной тошноты и рвоты при высоком риске [8].

Рандомизированные исследования показали, что добавление оланзапина к стандартной тройной терапии (NK1-антагонист + 5-НТ3-антагонист + дексаметазон) достоверно повышает эффективность профилактики ХИТР. В частности, в недавнем испытании при умеренно-эметогенной химиотерапии включение оланзапина повысило частоту полного контроля симптомов с 82% до 91% (p=0,005), значительно улучшив предотвращение тошноты (96% vs 87% случаев) [9]. Эти данные подтверждают целесообразность применения оланзапина не только при высоком, но и при среднем эмегенном риске как стандарта профилактики [9]. Следует учитывать, что наиболее частым побочным эффектом оланзапина является седативное действие; в связи с этим в рекомендациях ASCO предложена опция сниженной дозы оланзапина 5 мг вместо 10 мг для сохранения эффективности при лучшей переносимости [10].

Для умеренноэметогенной химиотерапии (риск 30-90%) международные рекомендации обычно придерживаются двойной профилактики (антагонист 5-НТ3 + дексаметазон) [7], однако в отдельных случаях средней эметогенности может рассматриваться расширенная схема. Так, карбоплатин с дозой AUC≥4 сейчас отнесён к категории высокого риска в руководствах ASCO и NCCN, требуя добавления NK1-антагониста. В целом, тенденция такова, что граница между высоким и умеренным риском частично размывается: при наличии дополнительных факторов риска (мало-

based on keywords, screening of titles and abstracts, full-text assessment, and inclusion in the final analysis. A total of 4,936 records were identified. Following filtering, duplicate removal, and preliminary exclusion of irrelevant records, 43 articles were included in the review. This approach ensured transparency and reproducibility of the literature selection process.

**Literature analysis.** The selected publications were thematically grouped according to the type of treatment-related toxicity: CINV, FN, CIA, CIPN, cardiotoxicity, hepatotoxicity, and nephrotoxicity. For each category, a qualitative comparative analysis of the relevant clinical guidelines and levels of evidence was performed.

## Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)

CINV remains one of the most distressing adverse effects of anticancer drug therapy. It has been estimated that, in the absence of appropriate prophylaxis, up to 70–80% of patients receiving chemotherapy may experience nausea and vomiting, resulting in a substantial deterioration in quality of life [6]. CINV is classified by time of onset as acute, occurring within the first 24 hours after chemotherapy administration, and delayed, occurring 24-120 hours after treatment. Both types may considerably interfere with patients' daily activities. Inadequate control of CINV may result in refusal of treatment or dose reductions of anticancer drugs; therefore, effective prophylaxis is critically important [7].

**International clinical guidelines.** Current international guidelines, including MASCC/ESMO 2023, ASCO 2020, NCCN 2023, and others, recommend a risk-stratified approach to CINV prophylaxis based on the emetogenic potential of chemotherapy [7]. Highly emetogenic regimens, associated with a >90% risk of vomiting and including cisplatin-containing regimens and anthracycline–cyclophosphamide combinations, require mandatory four-drug prophylaxis consisting of a neurokinin-1 (NK1) receptor antagonist, a serotonin 5-HT3 receptor antagonist, dexamethasone, and the atypical antipsychotic olanzapine [7]. This regimen is currently regarded as the most effective strategy for preventing both acute and delayed nausea and vomiting in patients at high emetic risk [8].

Randomized clinical trials have demonstrated that adding olanzapine to standard triple therapy comprising an NK1 receptor antagonist, a 5-HT3 receptor antagonist, and dexamethasone significantly improves the efficacy of CINV prophylaxis. In particular, in a recent trial involving moderately emetogenic chemotherapy, adding olanzapine increased the rate of complete symptom control from 82% to 91% (p=0.005) and significantly improved nausea prevention, with rates of 96% versus 87% [9]. These findings support the potential use of olanzapine not only in highly emetogenic chemotherapy but also in selected patients receiving moderately emetogenic regimens as part of an intensified prophylactic strategy [9]. The most common adverse effect of olanzapine is sedation; accordingly, ASCO guidelines include the option of using a reduced olanzapine dose of 5 mg instead of 10 mg to maintain efficacy while improving tolerability [10].

For moderately emetogenic chemotherapy, associated with an emetic risk of 30–90%, international guidelines generally recommend two-drug prophylaxis with a 5-HT3 receptor antagonist plus dexamethasone [7]. However, clinicians may consider an intensified regimen in selected clinical settings. For example, carboplatin administered at an AUC ≥4 is now treated as requiring

дой возраст, женский пол, отсутствие опыта химиотерапии и др.) даже при умеренно эметогенных режимах возможна усиленная профилактика, включая оланзапин [9].

Напротив, при низкоэметогенных режимах (риск <30%) достаточна монотерапия одним препаратом (например, дексаметазоном или метоклопрамидом), а при минимальном риске (<10%) стандартная профилактика не требуется [2]. Следует отметить, что исследований по оптимальной профилактике при низкой и минимальной эметогенности мало, что подчёркивают сами эксперты. Это создаёт неопределённость в ведении отдельных пациентов данной категории и указывает на необходимость дальнейших исследований.

**Эффективность и реализация на практике.** В последние годы достигнут значительный прогресс в профилактике ХИТР: внедрены новые препараты (например, комбинированный препарат NEPA – нетупитан/палоносетрон [7]) и оптимальные схемы. Систематические обзоры и мета-анализы подтверждают, что трёхкомпонентная схема (NK1-антагонист + 5-НТ3-антагонист + дексаметазон) существенно превосходит прежние режимы двойной терапии по способности предотвращать рвоту [8]. Добавление же четвёртого компонента – оланзапина – позволяет значительно улучшить контроль над тошнотой, которая хуже поддаётся терапии [7]. Так, в сетевом мета-анализе 27 исследований (более 13 тысяч пациентов) все режимы, содержащие оланзапин, продемонстрировали наивысшую эффективность в достижении полного ответа (отсутствие рвоты и приёма спасительных средств) в острый и отсроченный периоды [8]. Эти результаты легли в основу обновлённых рекомендаций ведущих онкологических сообществ, которые с 2017-2018 гг. последовательно включали оланзапин в списки предпочтительных антиэметиков для высокоэметогенных схем, а к 2020-2023 гг. – и для отдельных режимов средней эметогенности.

В российской клинической практике подходы, в целом, соответствуют мировым: национальные рекомендации RUSSCO с 2020 года также включают оланзапин (5 мг) как опцию первичной профилактики тошноты и рвоты при высоком эметогенном риске химиотерапии в сочетании с 5-НТ3-антагонистом и дексаметазоном [11]. Однако воплощение рекомендаций в реальной практике сталкивается с трудностями. Исследования показывают низкую приверженность антиэметическим протоколам: по данным многоцентрового анализа в Европе, лишь ~15% пациентов, получающих высокоэметогенные или карбоплатин-содержащие режимы, фактически получают все три рекомендованных препарата для профилактики, тогда как 12% вовсе не получают никаких антиэметиков [7]. Основные причины – недооценка врачами истинного эметогенного потенциала схем и недостаточная осведомлённость о текущих рекомендациях.

Аналогичные проблемы отмечаются и в России: несмотря на наличие современных рекомендаций, внедрение четверной профилактики с оланзапином остаётся ограниченным и применяется лишь в отдельных центрах, что может быть связано с инерцией клинического мышления и опасениями седативных эффектов. Таким образом, существует разрыв между рекомендациями и их реализацией, и преодоление этого пробела – актуальная задача. Необходимо активное внедрение стандартов профилактики ХИТР в практику онкологических учреждений, обучение врачей, а также обеспечение доступа к современным антиэметикам. Только при условии своевременной и полной профилактики ХИТР удастся в большинстве случаев предотвратить развитие тошноты и рвоты у пациентов, повысив, тем самым, их приверженность к лечению и качество жизни [7].

the addition of an NK1 receptor antagonist in ASCO and NCCN recommendations. Overall, the distinction between high and moderate emetogenic risk has become less rigid: with additional patient-related risk factors, such as younger age, female sex, and no previous exposure to chemotherapy, intensified prophylaxis, including olanzapine, may be considered even with moderately emetogenic regimens [9].

In contrast, for low-emetogenic-risk regimens, associated with a risk of <30%, single-agent prophylaxis, such as dexamethasone or metoclopramide, is generally sufficient, whereas routine prophylaxis is not required for regimens with minimal emetogenic risk (<10%) [2]. Evidence on optimal prophylactic strategies for low- and minimally emetogenic chemotherapy remains limited, as guideline experts have emphasized. This creates uncertainty in managing some patients in these categories and highlights the need for further research.

**Effectiveness and implementation in clinical practice.** Recent years have seen considerable progress in preventing CINV through the introduction of novel agents, such as the fixed-dose combination NEPA (netupitant/palonosetron) [7], and the optimization of antiemetic regimens. Systematic reviews and meta-analyses confirm that a three-drug regimen consisting of an NK1 receptor antagonist, a 5-HT3 receptor antagonist, and dexamethasone is substantially more effective than earlier two-drug regimens in preventing vomiting [8]. Adding a fourth component, olanzapine, further improves nausea control, which is generally more difficult to manage [7]. In a network meta-analysis of 27 studies involving more than 13,000 patients, all olanzapine-containing regimens demonstrated the highest efficacy in achieving complete response, defined as no vomiting and no use of rescue medication, during both the acute and delayed phases [8]. These findings formed the basis for updated recommendations from leading oncology societies, which since 2017-2018 have progressively incorporated olanzapine as a preferred antiemetic agent for highly emetogenic chemotherapy and, by 2020-2023, for selected moderately emetogenic regimens.

In Russian clinical practice, the general approach is broadly consistent with international standards. Since 2020, national RUSSCO guidelines have also included olanzapine at a dose of 5 mg as an option for primary prophylaxis of nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy, in combination with a 5-HT3 receptor antagonist and dexamethasone [11]. However, implementation of these recommendations in routine practice remains challenging. Studies have shown poor adherence to antiemetic protocols. According to a multicenter European analysis, only about 15% of patients receiving highly emetogenic or carboplatin-containing regimens received all three recommended prophylactic agents, whereas 12% received no antiemetic prophylaxis at all [7]. The main reasons include clinicians underestimating the true emetogenic potential of chemotherapy regimens and insufficient awareness of current recommendations.

Similar problems have been reported in Russia. Despite the availability of contemporary guidelines, implementation of four-drug prophylaxis, including olanzapine, remains limited and confined to selected centers, which may reflect inertia in clinical practice and concerns about sedative adverse effects. Thus, a considerable gap persists between guideline recommendations and their implementation, and addressing this gap remains an important clinical priority. Integrating CINV prevention standards into oncology practice, continuing physician education, and improved access to modern antiemetic agents are required. Only

## Фебрильная нейтропения (ФН)

ФН – это неотложное онкологическое осложнение, характеризующееся развитием лихорадки на фоне глубокой нейтропении у пациентов, получающих химиотерапию [12]. ФН возникает примерно у 8-20% пациентов, получающих противоопухолевое лечение, и ассоциируется с летальностью порядка 10%. Согласно общепринятым критериям, ФН диагностируется при однократном повышении температуры тела ≥38,3°C либо при длительной (≥1 час) температуре ≥38,0°C в сочетании с снижением абсолютного числа нейтрофилов <0,5×10⁹/л (или <1,0×10⁹/л с прогнозируемым падением <0,5×10⁹/л в ближайшие 48 часов) [12]. ФН рассматривается как жизнеугрожающее состояние, приводящее к увеличению общей летальности и затрат на лечение онкологических больных [13]. Основной причиной ФН у пациентов с солидными опухолями в 90% случаев являются бактериальные инфекции, поэтому при развитии этого синдрома показано немедленное начало эмпирической антибиотикотерапии широкого спектра, нацеленной на устранение предполагаемых бактериальных возбудителей [13]. Последствия эпизодов ФН крайне серьёзны: они могут приводить к длительным госпитализациям, отсрочке последующих курсов химиотерапии, снижению дозировки и, как следствие, ухудшению отдалённых результатов терапии [12]. Именно поэтому своевременная профилактика и правильное ведение ФН имеют высокую клиническую значимость.

**Профилактика ФН.** Разработаны стратификации риска развития ФН, позволяющие идентифицировать пациентов, которым показаны превентивные меры. Международные онкологические рекомендации (ASCO, ESMO, NCCN и др.) разделяют химиотерапевтические режимы по риску возникновения ФН на три категории: высокий риск – более 20%, промежуточный – 10-20% и низкий – менее 10% [14]. При высоком риске (>20%) первичная профилактика ФН с помощью колониестимулирующих гранулоцитопоэз факторов (G-CSF) настоятельно рекомендована, начиная с первого цикла химиотерапии. При промежуточном риске (10-20%) решение о профилактическом применении G-CSF принимается индивидуально с учётом дополнительных факторов риска у пациента [14]. К клиническим факторам, повышающим риск ФН, относятся возраст старше 65 лет, наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний (например, дисфункции печени или сердца), поздняя стадия онкологического заболевания, а также гематологические злокачественные новообразования [15]. В случаях низкого риска (<10%) применение G-CSF обычно не показано [14].

Мета-анализы и клинические исследования подтверждают, что профилактическое использование G-CSF достоверно снижает частоту эпизодов ФН, риск инфекционных осложнений и связанной с ними смертности, а также уменьшает частоту госпитализаций [15]. В современных протоколах допускается применение как филграстима или пегфилграстима, так и их биоаналогов – эти препараты одинаково эффективны и одобрены регуляторными органами для профилактики химиотерапией индуцированной нейтропении и ФН [16]. Таким образом, адекватная оценка риска перед каждым циклом химиотерапии и проактивная профилактика с G-CSF (по показаниям) являются ключевыми стратегиями снижения заболеваемости и смертности, связанной с ФН.

**Ведение пациентов при развитии ФН.** Каждый эпизод ФН требует неотложного начала лечения согласно принципам интенсивной поддерживающей терапии. Стандартом является немедленное эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра парентерально (предпочтительно в течение первого часа после выявления лихорадки) с покрытием наиболее вероятных

timely, comprehensive prophylaxis can prevent nausea and vomiting in most patients, improving treatment adherence and quality of life [7].

## Febrile neutropenia (FN)

FN is an oncological emergency characterized by the development of fever in the setting of profound neutropenia in patients receiving chemotherapy [12]. FN occurs in approximately 8-20% of patients undergoing anticancer treatment and is associated with a mortality rate of approximately 10%. According to generally accepted criteria, FN is diagnosed in the presence of a single oral temperature of ≥38.3°C or a sustained temperature of ≥38.0°C for at least 1 hour, accompanied by an absolute neutrophil count of <0.5×10⁹/L, or <1.0×10⁹/L with an anticipated decline to <0.5×10⁹/L within the following 48 hours [12]. FN is considered a potentially life-threatening condition associated with increased overall mortality and healthcare costs in patients with cancer [13]. In patients with solid tumors, bacterial infections account for most infectious causes of FN; therefore, the syndrome requires immediate initiation of empirical broad-spectrum antibiotic therapy directed against the most likely bacterial pathogens [13]. The consequences of FN episodes are potentially severe and include prolonged hospitalization, delays in subsequent chemotherapy cycles, dose reductions, and, consequently, impaired long-term treatment outcomes [12]. Timely prevention and appropriate management of FN are therefore clinically important.

**Prevention of FN.** Risk-stratification approaches have been developed to identify patients eligible for preventive interventions. International oncology guidelines, including those of ASCO, ESMO, and NCCN, classify chemotherapy regimens into three categories by FN risk: high risk, >20%; intermediate risk, 10-20%; and low risk, <10% [14]. For high-risk regimens (>20%), primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is strongly recommended beginning with the first cycle of chemotherapy. For intermediate-risk regimens (10-20%), the decision to use prophylactic G-CSF should be individualized according to additional patient-specific risk factors [14]. Clinical factors associated with an increased risk of FN include age >65 years, severe comorbidities such as hepatic or cardiac dysfunction, advanced-stage malignancy, and hematologic malignancies [15]. For low-risk regimens (<10%), routine use of G-CSF is generally not indicated [14].

Meta-analyses and clinical studies show that prophylactic G-CSF significantly reduces the incidence of FN, the risk of infectious complications and associated mortality, and the frequency of hospitalization [15]. Current protocols permit the use of filgrastim, pegfilgrastim, and their biosimilars. These agents have shown comparable clinical effectiveness and have been approved by regulatory authorities to prevent chemotherapy-induced neutropenia and FN [16]. Thus, appropriate assessment of FN risk before each chemotherapy cycle and proactive G-CSF prophylaxis when indicated represent key strategies for reducing FN-related morbidity and mortality.

**Management of patients with FN.** Every episode of FN requires urgent treatment initiation in accordance with the principles of intensive supportive care. The standard approach involves immediate empirical parenteral broad-spectrum antibiotics, preferably within the first hour after fever recognition, with activity against the most likely pathogens, particularly Gram-negative

возбудителей, включая грамотрицательные бактерии (особое внимание – риску инфекций *P. aeruginosa*). Одновременно проводится тщательный поиск очага инфекции, и этиотропная терапия корректируется по мере получения данных о возбудителе.

Для стратификации прогноза и планирования оптимальной тактики лечения широко применяется прогностическая шкала MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer index) [16]. Данный индекс позволяет разделить пациентов с ФН на группы низкого и высокого риска развития тяжёлых осложнений. Больные низкого риска (MASCC ≥21 балл при отсутствии настораживающих факторов) могут получать лечение в амбулаторных условиях под тщательным наблюдением – например, пероральными антибиотиками широкого спектра в сочетании с ежедневным врачебным контролем. В свою очередь, пациенты высокого риска осложнённого течения ФН (MASCC <21 или наличие серьёзных коморбидностей, гипотонии, органной дисфункции и т.д.) подлежат обязательной госпитализации, проведению инфузионной антибактериальной терапии (обычно карбапенемы, пиперациллин/тазобактам или цефалоспорины антипсевдомонадного ряда) и интенсивной поддержки в условиях стационара [16].

В дальнейшем продолжительность антибиотикотерапии и необходимость дополнительных мер (противогрибковой профилактики, колониестимулирующей терапии G-CSF и др.) определяются индивидуально в зависимости от клинического ответа и результатов обследования. Такой дифференцированный подход, опирающийся на оценку риска по MASCC и другим шкалам (напр. CISNE), позволяет оптимизировать лечение: минимизировать неоправданные госпитализации для стабильных пациентов и, одновременно, обеспечить своевременное агрессивное лечение тем, у кого высока вероятность жизнеугрожающих осложнений [16].

**Проблемы реализации рекомендаций.** Несмотря на наличие детальных клинических рекомендаций, реальная практика профилактики и лечения ФН зачастую отстаёт от стандарта. Исследования указывают на недостаточную приверженность онкологов протоколам первичной профилактики G-CSF. Так, в недавнем мультицентровом ретроспективном анализе из России лишь 44% пациентов, получавших химиотерапию с высоким (≥20%) риском ФН, фактически получили профилактирующее назначение G-CSF. В результате, у значительной доли пациентов возникали предотвратимые осложнения: например, у 8% больных из этой когорты потребовалось снижение доз химиопрепаратов, а у 27% – отсрочка второго цикла химиотерапии из-за гематологической токсичности. Это свидетельствует о том, что на практике врачи нередко продолжают прибегать к уменьшению доз или задержке лечения при нейтропенических осложнениях вместо соблюдения рекомендаций по применению G-CSF [16].

Подобные отклонения от стандарта отмечены и в международных опросах: вариабельность в назначении профилактики, недостаточная оценка факторов риска и опасения относительно побочных эффектов G-CSF приводят к тому, что часть пациентов не получает своевременной профилактики. Проблемой могут быть также организационные и экономические барьеры, однако в эпоху появления доступных биоаналогов и накопления данных о их эффективности и рентабельности эти препятствия постепенно снижаются. В совокупности, текущие данные подчёркивают необходимость улучшения внедрения рекомендаций в реальную клиническую практику. Усиление образовательных программ для врачей, автоматизация оценок риска (например, с помощью электронных систем поддержки решений) и регулярный аудит применения G-CSF способны повысить приверженность стандартам [16].

bacteria and *Pseudomonas aeruginosa.* At the same time, clinicians should conduct a comprehensive search for the source of infection and adjust antimicrobial therapy based on microbiological findings and clinical response.

The MASCC risk index (Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index) is widely used for prognostic stratification and selection of an appropriate treatment strategy [16]. This index classifies patients with FN as low- or high-risk for severe complications. Low-risk patients, generally defined by a MASCC score of ≥21 in the absence of other concerning clinical features, may be eligible for outpatient management under close supervision, for example, with an appropriate oral antibiotic regimen combined with regular clinical reassessment. In contrast, patients at high risk of complicated FN, including those with a MASCC score <21 or serious comorbidities, hypotension, organ dysfunction, or other adverse clinical features, require hospitalization, intravenous broad-spectrum antibacterial therapy, and intensive supportive care [16]. Common empiric antipseudomonal regimens include piperacillin/tazobactam, an antipseudomonal cephalosporin, or, in selected situations, a carbapenem.

Determine the duration of antimicrobial therapy and the need for additional interventions, including antifungal treatment or prophylaxis and therapeutic administration of G-CSF, individually based on the clinical course, response to treatment, duration of neutropenia, and diagnostic findings. This differentiated approach, based on risk assessment using the MASCC index and other tools such as the CISNE score, helps optimize management by avoiding unnecessary hospitalization in clinically stable low-risk patients while ensuring timely intensive treatment for those at high risk of life-threatening complications [16].

**Challenges in guideline implementation.** Despite detailed clinical guidelines, real-world practice in preventing and managing FN often falls short of recommended standards. Studies indicate that oncologists often adhere insufficiently to protocols for primary G-CSF prophylaxis. In a recent multicenter retrospective analysis conducted in Russia, only 44% of patients receiving chemotherapy associated with a high (≥20%) risk of FN actually received prophylactic G-CSF. As a result, many patients experienced potentially preventable complications. For example, 8% of patients in this cohort required chemotherapy dose reductions, while 27% experienced delays in the second chemotherapy cycle because of hematologic toxicity. These findings suggest that, in routine practice, clinicians may still resort to dose reduction or treatment delay in response to neutropenic complications rather than consistently implementing guideline-recommended G-CSF prophylaxis [16].

Similar deviations from recommended standards have been reported in international surveys. Variability in prophylactic prescribing, inadequate assessment of individual risk factors, and concerns about G-CSF-related adverse effects may lead to delayed or omitted prophylaxis in some patients. Organizational and economic barriers may also contribute; however, the increasing availability of biosimilars and the growing body of evidence supporting their efficacy and cost-effectiveness may gradually reduce these limitations. Overall, current evidence highlights the need to improve implementation of clinical guidelines in routine practice. Enhanced physician education, automated risk assessment (for example, through electronic clinical decision-support systems), and regular auditing of G-CSF use may improve adherence to recommended standards [16]. This, in turn, may reduce the inci-

Это, в свою очередь, позволит снизить частоту эпизодов фебрильной нейтропении, предотвратить угрожающие жизни инфекции и обеспечить проведение химиотерапии в полном запланированном объёме, что напрямую отражается на выживаемости онкологических пациентов.

## Химиоиндуцированная анемия и эритропоэз-стимулирующие препараты

Химиотерапия злокачественных опухолей часто приводит к развитию анемии, что имеет существенное клиническое значение. По данным крупных исследований, более 40% онкологических пациентов страдают анемией, причём у пациентов, получающих химиотерапию, частота анемии достигает 75-90% [17]. Анемия при опухолевом процессе сопровождается ухудшением самочувствия – хроническая усталость, слабость и снижение толерантности к нагрузкам существенно снижают качество жизни больных. Кроме того, тяжёлая анемия может приводить к задержкам или снижению доз химиопрепаратов, отрицательно сказываясь на эффективности противоопухолевого лечения [17]. Нелеченная анемия ассоциирована с более неблагоприятным прогнозом и выживаемостью при ряде новообразований, поэтому своевременная коррекция ХИА является важной частью поддерживающей терапии в онкологии.

Основными методами лечения анемии у онкологических больных являются трансфузия эритроцитарной массы и применение эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА) [18]. В клиническую практику введены рекомбинантные препараты эритропоэтина (ЭПО), прежде всего эпоэтин альфа и дарбэпоэтин альфа, а также их биоаналоги, обладающие сопоставимой эффективностью и безопасностью [17, 18]. ЭСА стимулируют костный мозг и повышают продукцию эритроцитов, что способствует увеличению уровня гемоглобина без необходимости гемотрансфузий [11]. Доказательная база, включающая результаты крупных РКИ и мета-анализов, подтверждает эффективность ЭСА при ХИА: гемоглобин повышается, как минимум, на 1 г/дл у ~50-70% пациентов, получающих ЭСА, а потребность в трансфузиях снижается примерно на 30-40% по сравнению с отсутствием терапии [11, 18].

В ряде исследований показано улучшение самочувствия на фоне терапии ЭСА, в том числе ослабление анемических симптомов (головокружение, слабость, одышка) [11]. Однако влияние на ключевые показатели качества жизни, например связанную с утомляемостью усталость, оказалась незначительным или статистически недостоверным [18]. Таким образом, хотя применение ЭСА позволяет избежать трансфузий и частично облегчить симптомы анемии, полноценного восстановления работоспособности и самочувствия может не наблюдаться.

Использование ЭСА ограничено определёнными рисками. Наиболее серьёзное осложнение – рост частоты тромбоэмболических событий на фоне терапии. По итогам обобщённых данных клинических испытаний применение ЭСА примерно на 50-70% повышает риск венозных тромбоэмболий по сравнению с плацебо [11]. Этот эффект обусловлен усилением эритропоэза и повышением вязкости крови, и, хотя рутинная тромбопрофилактика при лечении ЭСА не рекомендована, риск тромбозов следует учитывать [11].

Другой проблемный аспект – потенциальное влияние ЭСА на исходы онкологического заболевания. Ранние исследования сигнализировали о возможном ухудшении выживаемости при применении ЭПО у некоторых групп (например, у больных, получающих лучевую терапию без химиотерапии, или при целевом

dence of febrile neutropenia, prevent life-threatening infections, and help maintain planned chemotherapy dose intensity, which may ultimately improve oncological outcomes.

## Chemotherapy-induced anemia and erythropoiesis-stimulating agents

Chemotherapy for malignant neoplasms frequently results in anemia, which is of considerable clinical importance. According to large studies, more than 40% of patients with cancer experience anemia, while among those receiving chemotherapy its prevalence may reach 75-90% [17]. Cancer-related anemia is associated with deterioration in general well-being; chronic fatigue, weakness, and reduced exercise tolerance substantially impair patients' quality of life. Severe anemia may also delay treatment or reduce chemotherapy doses, thereby adversely affecting the effectiveness of anticancer treatment [17]. Untreated anemia has been associated with poorer prognosis and survival in several malignancies, making timely correction of chemotherapy-induced anemia an important component of supportive cancer care.

The principal treatment options for anemia in patients with cancer include red blood cell transfusion and erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) [18]. Recombinant erythropoietin preparations, primarily epoetin alfa and darbepoetin alfa, as well as their biosimilars, have been introduced into clinical practice and demonstrate broadly comparable efficacy and safety [17, 18]. ESAs stimulate bone marrow erythropoiesis and increase red blood cell production, thereby raising hemoglobin levels and reducing the need for blood transfusions [11]. Evidence from large randomized controlled trials and meta-analyses confirms the efficacy of ESAs in chemotherapy-induced anemia: an increase in hemoglobin of at least 1 g/dL is observed in approximately 50-70% of treated patients, while the need for transfusion is reduced by approximately 30-40% compared with no ESA treatment [11, 18].

Several studies have reported improvements in patients' general well-being during ESA therapy, including reductions in anemia-related symptoms such as dizziness, weakness, and dyspnea [11]. However, effects on major quality-of-life outcomes, particularly fatigue-related measures, have been modest or statistically non-significant in some studies [18]. Thus, although ESAs can reduce transfusion requirements and alleviate some anemia symptoms, complete restoration of functional capacity and overall well-being cannot always be expected.

Several clinically important risks limit ESA use. The most significant is an increased incidence of thromboembolic events during treatment. Pooled clinical trial data indicate that ESA therapy increases the risk of venous thromboembolism by approximately 50-70% compared with placebo or no ESA treatment [11]. Although routine thromboprophylaxis solely because of ESA use is not generally recommended, clinicians should carefully consider the underlying thrombotic risk when selecting patients for treatment [11].

Another concern is the potential effect of ESAs on cancer-related outcomes. Earlier studies raised concerns regarding possible reductions in survival in some patient populations, including patients receiving radiotherapy without chemotherapy and those treated to achieve hemoglobin concentrations above 120 g/L [18]. Meta-analyses have yielded conflicting findings: three reviews reported reduced overall survival among patients receiving ESAs, whereas two others found no statistically significant adverse effect on survival [11].

повышении Hb >120 г/л) [18]. Мета-анализы демонстрировали противоречивые результаты: в трёх обзорах отмечено снижение общей выживаемости у пациентов, получавших ЭСА, тогда как два других – достоверного влияния на выживаемость не было выявлено [11].

Важно подчеркнуть, что ни в одном мета-анализе не обнаружено отрицательного влияния ЭСА на выживаемость именно у пациентов, получающих химиотерапию. Таким образом, потенциальный неблагоприятный эффект на исход опухоли был связан преимущественно с несоблюдением показаний (назначение ЭСА больным вне проведения химиотерапии или при курсовом лечении) и с избыточной коррекцией гемоглобина. В связи с этим, современные рекомендации ограничивают использование ЭСА случаями ХИА у пациентов, получающих паллиативное лечение, и не рекомендуют назначение ЭСА при анемии у больных вне химиотерапии или при намерении паллиативной терапии (за исключением отдельных случаев миелодиспластического синдрома) [17].

Согласно актуальным клиническим руководствам, терапия ЭСА проводится при строгом соблюдении показаний и контроля эффективности. Совместное руководство ASCO/ASH (2019) рекомендует рассматривать назначение ЭСА у пациентов с анемией, ассоциированной с химиотерапией, если цель лечения – паллиативная, и уровень гемоглобина снизился ниже 10 г/дл [17]. Аналогично, российские рекомендации RUSSCO (2021) указывают, что ЭСА показаны при симптоматической анемии (Hb<100 г/л) у онкологических больных на химиотерапии; при тяжёлой анемии (Hb<80 г/л) они целесообразны вне зависимости от наличия симптоматики [11].

Перед началом терапии необходимо исключить дефицит железа: оценить уровни сывороточного ферритина, насыщение трансферрина и другие показатели метаболизма железа [18]. Выявленный абсолютный или функциональный железодефицит подлежит коррекции, оптимально – внутривенным введением препаратов железа, что существенно повышает эффективность лечения ЭСА [17, 18]. Исследования показывают, что добавление парентерального железа к ЭСА увеличивает вероятность гемопоэтического ответа и дополнительно снижает потребность в трансфузиях по сравнению с монотерапией ЭСА [17]. Таким образом, комбинированный подход (ЭСА + препараты железа) предпочтителен при выявленном дефиците железа или высоком риске его развития в ходе ЭПО терапии.

Целевой уровень гемоглобина при лечении ЭСА – минимальный, достаточный для устранения симптомов гипоксии и отказа от трансфузий. Как правило, повышение Hb до ~110-120 г/л считается оптимальным; превышение порога 120 г/л – нежелательно, ввиду роста риска осложнений [11]. В процессе терапии регулярно контролируется динамика Hb; при достижении целевого уровня дозы ЭСА уменьшаются, а при отсутствии эффекта (повышение Hb<10 г/л от исходного за 8 недель) лечение ЭСА прекращается, как неэффективное.

Альтернативным или дополнительным методом коррекции анемии остаётся гемотрансфузия эритроцитов, которая показана при жизнеугрожающей анемии (Hb<7-8 г/дл) или наличии выраженных симптомов [18]. Однако трансфузии дают лишь кратковременное улучшение и сопряжены с риском инфекций и иммунологических осложнений, поэтому при хронической анемии на фоне химиотерапии предпочтительно использование ЭСА с целью поддержания гемоглобина на безопасном уровне и улучшения переносимости противоопухолевого лечения.

It is important to note that the adverse effect of ESAs on survival has not been consistently demonstrated specifically in appropriately selected patients receiving chemotherapy. Concerns regarding poorer oncological outcomes have been associated primarily with use outside approved indications and with excessive correction of hemoglobin levels. Consequently, current guidelines restrict ESA use primarily to patients with chemotherapy-associated anemia receiving noncurative treatment and generally do not recommend ESAs for anemia in patients not receiving chemotherapy, except in selected circumstances such as certain myelodysplastic syndromes [17].

Current clinical guidelines recommend initiating ESA therapy only when strict indications are met and accompanying it with regular monitoring of treatment response. The joint ASCO/ASH guideline recommends considering ESAs in patients with chemotherapy-associated anemia when anticancer treatment is not curative in intent, and the hemoglobin level has declined to <10 g/dL [17]. Similarly, Russian RUSSCO recommendations indicate that ESAs may be used in patients receiving chemotherapy with symptomatic anemia and Hb<100 g/L; in severe anemia, additional clinical factors and the need for rapid correction should also be considered [11].

Before initiating ESA therapy, assess iron deficiency by measuring serum ferritin, transferrin saturation, and other relevant indices of iron metabolism [18]. Correct absolute or functional iron deficiency, preferably with intravenous iron when clinically appropriate, as this may substantially improve the effectiveness of ESA therapy [17, 18]. Studies have shown that adding parenteral iron to an ESA increases the likelihood of a hematopoietic response and further reduces transfusion requirements compared with ESA monotherapy [17]. Thus, combined treatment with an ESA and iron supplementation is preferable in patients with documented iron deficiency or in those at high risk of developing iron-restricted erythropoiesis during ESA treatment.

The target hemoglobin concentration during ESA therapy should be the lowest level sufficient to avoid transfusion and alleviate clinically significant symptoms of anemia. In practice, hemoglobin values of approximately 110-120 g/L have traditionally been regarded as an upper therapeutic range, while exceeding 120 g/L is generally avoided because of the increased risk of complications [11]. Monitor hemoglobin levels regularly during treatment; reduce or withhold ESA doses once an adequate response is achieved. If there is no meaningful response within an appropriate treatment period, reconsider continued ESA therapy.

Red blood cell transfusion remains an alternative or complementary approach to correcting anemia. It may be indicated in patients with severe or life-threatening anemia, particularly when rapid correction is clinically required [18]. However, transfusion provides only temporary correction and is associated with its own risks, including transfusion reactions, alloimmunization, circulatory overload, and infectious complications. Therefore, manage chronic chemotherapy-associated anemia by individualizing treatment based on anemia severity, symptoms, treatment intent, thrombotic risk, iron status, and the need for rapid hemoglobin correction.

## Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)

CIPN is a common and clinically significant adverse effect of several anticancer agents, particularly taxanes, platinum com-

## Химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН)

ХИПН – частый и клинически значимый нежелательный эффект применения ряда противоопухолевых препаратов, прежде всего, таксанов, производных платины и винкаалкалоидов [19]. В основе ХИПН лежит преимущественно дистальная аксональная полинейропатия с преобладающим поражением чувствительных нервных волокон; типичные симптомы включают симметричные парестезии, онемение и жжение в кистях и стопах, тогда как выраженная нейропатическая боль возникает лишь у части пациентов. Высокая распространённость ХИПН среди онкологических больных делает её серьёзной проблемой как для пациентов, так и для врачей: нейропатия снижает качество жизни, ухудшает повседневное функционирование, может приводить к снижению приверженности лечению и требовать редукции доз химиопрепаратов или даже преждевременной отмены химиотерапии [19]. Таким образом, болевая форма ХИПН существенно ограничивает качество жизни и может компрометировать эффективность противоопухолевого лечения, особенно учитывая, что у некоторых пациентов сенсорные нарушения и боль сохраняются в течение месяцев и лет после окончания химиотерапии.

Современные клинические рекомендации (ASCO, RUSSCO и др.) отражают недостаточность эффективных средств профилактики и ограниченность возможностей терапии ХИПН [20]. Американское общество клинической онкологии (ASCO) в обновлении 2020 г. не рекомендует ни одного специфического препарата для лечения уже развившейся нейропатии, кроме дулоксетина, который имеет умеренную доказанную эффективность при болевой форме ХИПН [20]. Дулоксетин – антидепрессант из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировал статистически значимое (хотя и умеренное по клинической величине) снижение выраженности боли у пациентов с нейропатией на фоне таксановой или платиновой химиотерапии [21]. На основании этих данных, дулоксетин рекомендован в качестве препарата первой линии при болезненной ХИПН (уровень доказательности I). В одном из систематических обзоров подтверждено, что применение дулоксетина приводит к достоверному улучшению болевых симптомов по сравнению с плацебо [21].

В то же время, результаты недавнего мета-анализа ставят под вопрос выраженность клинической пользы дулоксетина: объединённый анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований (5 – для лечения, 2 – для профилактики) показал, что ни в терапии, ни в профилактике ХИПН эффект дулоксетина не превосходил плацебо (относительный риск улучшения боли ~0,92; p>0,05) [22]. Таким образом, дулоксетин остаётся единственным препаратом с доказанной эффективностью при болевой форме ХИПН, однако его клинический эффект ограничен умеренным снижением боли, и необходимость в новых подходах к лечению сохраняется.

Эффективность альтернативных методов фармакотерапии болевой ХИПН не доказана. Применение других антидепрессантов (венлафаксин, трициклические антидепрессанты) и противосудорожных средств (габапентин, прегабалин), несмотря на патогенетическую обоснованность, не продемонстрировало значимого преимущества над плацебо в клинических исследованиях [22]. В частности, венлафаксин в небольших исследованиях показывал способность уменьшать острую нейротоксичность оксалиплатина, однако его влияние на профилактику хронической нейропатии [19]. Прегабалин и габапентин не показали эффективности в профилактике ХИПН [22]. Дулоксетин остаётся единственным препаратом с доказанной эффективностью при болевой форме ХИПН, однако его клинический эффект ограничен умеренным снижением боли, и необходимость в новых подходах к лечению сохраняется.

Эффективность альтернативных методов фармакотерапии болевой ХИПН не доказана. Применение других антидепрессантов (венлафаксин, трициклические антидепрессанты) и противосудорожных средств (габапентин, прегабалин), несмотря на патогенетическую обоснованность, не продемонстрировало значимого преимущества над плацебо в клинических исследованиях [22]. В частности, венлафаксин в небольших исследованиях показывал способность уменьшать острую нейротоксичность оксалиплатина, однако его влияние на профилактику хронической нейропатии [19]. Различные нейропротективные средства и нутрицевтики, включая витамины группы B, витамин E, ацетил-L-карнитин, антиоксиданты и другие соединения, также изучались для профилактики или смягчения ХИПН; однако ни одно из них не показало достаточно убедительной эффективности в рандомизированных клинических исследованиях [19]. Следовательно, международные рекомендации признают отсутствие установленных фармакологических вариантов лечения болевой ХИПН, кроме дулоксетина [20].

pounds, and vinca alkaloids [19]. CIPN is predominantly characterized by distal axonal polyneuropathy with preferential involvement of sensory nerve fibers. Typical manifestations include symmetrical paresthesia, numbness, and burning sensations in the hands and feet, whereas severe neuropathic pain occurs only in a subset of patients. The high prevalence of CIPN among patients with cancer makes it a major clinical problem for both patients and healthcare professionals. Neuropathy impairs quality of life and daily functioning, may reduce treatment adherence, and can necessitate chemotherapy dose reduction or even premature discontinuation of anticancer therapy [19]. Painful CIPN may therefore substantially impair quality of life and potentially compromise the delivery of effective anticancer treatment, particularly because sensory disturbances and pain may persist for months or even years after completion of chemotherapy in some patients.

Current clinical guidelines, including those issued by ASCO and RUSSCO, emphasize the lack of effective preventive interventions and the limited therapeutic options available for CIPN [20]. In its 2020 guideline update, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) identified duloxetine as the only pharmacological agent with sufficient evidence to support its use in patients with established painful CIPN. However, the magnitude of benefit is modest [20]. Duloxetine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, demonstrated a statistically significant, although clinically moderate, reduction in pain severity in a randomized placebo-controlled trial involving patients with taxane- or platinum-induced neuropathy [21]. Based on these findings, duloxetine is generally considered the preferred pharmacological option for painful CIPN. A systematic review likewise reported a significant improvement in pain symptoms with duloxetine compared with placebo [21].

At the same time, more recent pooled evidence has raised questions about the magnitude and consistency of duloxetine's clinical benefit. A meta-analysis of seven randomized controlled trials, including five treatment studies and two prevention studies, found no clear overall advantage of duloxetine over placebo for either treatment or prevention of CIPN, with an estimated relative effect on pain improvement of approximately 0.92 and no statistically significant difference [22]. Thus, duloxetine remains the pharmacological agent with the strongest evidence base for established painful CIPN. Still, its therapeutic effect is generally modest, and a substantial unmet need remains for more effective treatment strategies.

The efficacy of alternative pharmacological treatments for painful CIPN has not been convincingly demonstrated. Other antidepressants, including venlafaxine and tricyclic antidepressants, as well as anticonvulsants such as gabapentin and pregabalin, have not consistently shown clinically meaningful superiority over placebo in controlled studies despite their plausible mechanisms of action [22]. In particular, small studies of venlafaxine suggested a possible reduction in acute oxaliplatin-induced neurotoxicity. However, its effects on prevention of chronic neuropathy and long-term pain control have been inconsistent and insufficiently established [19]. Various neuroprotective agents and nutraceuticals, including B-group vitamins, vitamin E, acetyl-L-carnitine, antioxidants, and other compounds, have also been investigated to prevent or mitigate CIPN; however, none has shown sufficiently convincing efficacy in randomized clinical trials [19]. Consequently, international guidelines recognize no established pharmacological treatment options for painful CIPN other than duloxetine [20].

ропатии или контроль болевого синдрома был недостаточным и носил противоречивый характер [19]. Ранее изучались различные нейропротекторные средства и нутрицевтики (витамины группы В, витамин Е, ацетил-L-карнитин, антиоксиданты и др.) с целью профилактики или смягчения ХИПН, однако ни одно из них не показало убедительной эффективности в рандомизированных исследованиях [19]. В связи с этим, международные рекомендации признают отсутствие подтверждённых медикаментозных опций, кроме дулоксетина [20].

Немедикаментозные методы рассматриваются как вспомогательные стратегии при ХИПН, хотя доказательная база по ним ограничена. Регулярная физическая активность во время химиотерапии и выполнение индивидуально подобранных упражнений может частично предотвращать мышечную слабость и функциональные нарушения, связанные с нейропатией, а также улучшать общее состояние и качество жизни пациентов [19]. Отдельные исследования сообщают о пользе акупунктуры, методик релаксации, тренировки равновесия и современных методов нейростимуляции (например, транскутанной электрической стимуляции нервов или «scrambler»-терапии) для снижения выраженности болевого синдрома и парестезий при ХИПН [19, 21]. Однако данные об этих методах всё ещё недостаточны; их эффективность оценивается преимущественно в небольших исследованиях, и требуются дальнейшие рандомизированные исследования для выработки чётких рекомендаций.

Профилактика ХИПН остаётся сложной задачей. На сегодняшний день не разработано ни одной стратегии фармакопрофилактики с доказанной эффективностью [20]. Многочисленные попытки найти нейропротектор для предупреждения ХИПН не увенчались успехом: так, недавнее рандомизированное исследование (Alliance A221805) и мета-анализ 2023 г. продемонстрировали отсутствие влияния дулоксетина (30 или 60 мг ежедневно во время химиотерапии) на частоту развития периферической нейропатии по сравнению с плацебо [22]. Аналогично, такие подходы, как профилактическое введение кальций/магнийсодержащих инфузий при лечении производными платины, использование антиоксидантов (например, глутатиона) и других потенциальных нейропротекторов, не дали однозначно положительных результатов и в настоящее время не рекомендованы к рутинному применению [19].

В условиях отсутствия эффективной профилактики акцент делается на раннем выявлении ХИПН и персонализированном подходе к ведению пациентов. При появлении нейропатии ≥2 степени тяжести на фоне химиотерапии рекомендуется рассмотреть снижение дозы либо временную приостановку/прекращение введения нейротоксичного препарата, чтобы предотвратить прогрессирование необратимых неврологических нарушений [20]. Одновременно следует начинать симптоматическую терапию, направленную на облегчение имеющихся проявлений нейропатии (прежде всего боли) у конкретного пациента.

Индивидуализация подхода признана необходимым условием эффективного ведения ХИПН. Составление плана лечения с учётом факторов риска (например, сахарного диабета или ранее существовавшей периферической нейропатии), сопутствующих заболеваний, функционального статуса и потребностей каждого пациента позволяет оптимизировать контроль симптомов ХИПН при минимальном влиянии на проведение химиотерапии [20]. Такой персонализированный подход, сочетающий фармакотерапию (в том числе дулоксетин) и немедикаментозные методы реабилитации, направлен на повышение качества жизни больных и требует дальнейшего изучения в клинических исследованиях.

Non-pharmacological interventions are considered potentially useful adjunctive strategies, although the supporting evidence remains limited. Regular physical activity during chemotherapy and individually tailored exercise programs may help reduce muscle weakness and functional impairment associated with neuropathy. It may improve overall well-being and quality of life [19]. Some studies have also suggested potential benefits from acupuncture, relaxation techniques, balance training, and neuromodulation approaches such as transcutaneous electrical nerve stimulation and scrambler therapy in reducing pain and paresthesia associated with CIPN [19, 21]. However, the evidence for these interventions remains insufficient, as most studies have involved relatively small patient populations. Further well-designed randomized controlled trials are therefore needed before definitive recommendations can be made.

Prevention of CIPN remains particularly challenging. To date, no pharmacological preventive strategy has demonstrated sufficiently consistent efficacy to support routine use [20]. Numerous attempts to identify effective neuroprotective agents have been unsuccessful. For example, a recent randomized trial (Alliance A221805) and a 2023 meta-analysis found that duloxetine at 30 or 60 mg daily during chemotherapy did not significantly reduce the incidence of peripheral neuropathy compared with placebo [22]. Similarly, preventive calcium and magnesium infusions during platinum-based therapy, antioxidants such as glutathione, and other proposed neuroprotective interventions have produced inconsistent results. They are not currently recommended for routine prophylaxis [19].

In the absence of effective prophylaxis, the focus is on early recognition of CIPN and individualized patient management. When clinically significant neuropathy develops during treatment, particularly grade 2 or higher toxicity, consider dose reduction, temporary interruption, or discontinuation of the neurotoxic agent based on symptom severity, functional impairment, treatment goals, and available alternative anticancer regimens [20]. At the same time, symptomatic treatment should be initiated to alleviate the patient's predominant manifestations, particularly neuropathic pain.

Individualization of management is essential in patients with CIPN. Treatment planning should consider pre-existing risk factors, including diabetes mellitus and pre-existing peripheral neuropathy, as well as comorbidities, functional status, severity of neurological symptoms, anticancer treatment goals, and individual patient needs [20]. Such a personalized approach, combining pharmacological treatment, including duloxetine when appropriate, with rehabilitation and other non-pharmacological strategies, aims to optimize symptom control while minimizing disruption of effective anticancer therapy and preserving patients' quality of life. Further clinical studies are needed to determine the most effective combinations and sequencing of these interventions.

## Anthracycline-induced cardiotoxicity

Anthracyclines are widely used in the treatment of both solid and hematologic malignancies; however, they are considered among the major causes of chemotherapy-induced cardiotoxicity [23]. Their cardiotoxic effects typically manifest as hypokinetic cardiomyopathy, which may progress to heart failure. The incidence of clinically significant left ventricular (LV) dysfunction increases with cumulative dose: at a cumulative doxorubicin dose

## Кардиотоксичность антрациклинов

Антрациклины широко применяются при солидных и гематологических опухолях, однако считаются «главными виновниками» химиотерапевтически индуцированной кардиотоксичности [23]. Их кардиотоксический эффект проявляется формированием гипокинетической кардиомиопатии, прогрессирующей до сердечной недостаточности. Частота клинически значимой дисфункции левого желудочка (ЛЖ) возрастает с накопленной дозой: при~400 мг/м² доксорубицина риск хронической сердечной недостаточности оценивается в 3-5%, а при ~700 мг/м² – до 18-48% [23]. Важно, что подавляющее большинство случаев кардиотоксичности развивается в течение первого года после лечения (острое/раннее течение), тогда как истинно поздние события (>1 года) встречаются значительно реже [24].

К патогенетическим механизмам антрациклиновой кардиотоксичности относятся индуцирование оксидативного стресса и дисбаланс обмена железа с повреждением митохондрий, а также ингибирование топоизомеразы IIβ, запускающее апоптоз кардиомиоцитов [25]. Ключевыми факторами риска развития кардиотоксичности являются пожилой возраст (>65 лет), наличие исходных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска (гипертония, ИБС, сахарный диабет и др.), предшествующая лучевая терапия грудной клетки и генетическая предрасположенность. Комбинация антрациклинов с другими кардиотоксичными средствами (например, трастузумабом) дополнительно увеличивает риск повреждения миокарда [25].

Диагностика базируется на регулярном мониторинге функции ЛЖ. Эхокардиография (ФВ и глобальная продольная деформация) и измерение кардиальных биомаркёров (тропонины I/T, NT-proBNP и др.) играют в этом ключевую роль [26]. Снижение глобальной продольной деформации <16% или ухудшение >15% от базового уровня считаются ранним признаком субклинического повреждения [25]. По рекомендациям экспертов, всем пациентам до начала антрациклинотерапии необходимо провести оценку сердечно-сосудистого статуса, а в течение и после химиотерапии – плановое обследование (ЭхоКГ через 3 и 12 месяцев у групп высокого риска) [27].

Для профилактики кардиотоксичности важно ограничивать кумулятивную дозу антрациклинов (обычно доксорубицин <300-360 мг/м²) и по возможности применять кардиопротективные стратегии. Единственным одобренным кардиопротектором при антрациклинах является декразоксан: его назначают при превышении пороговой дозы доксорубицина (~300 мг/м²) [27]. Липосомальные формы доксорубицина, благодаря более низкой концентрации препарата в кардиомиоцитах, снижают риск токсичности [24].

Кроме того, показано, что предварительное назначение ингибиторов РААС, β-адреноблокаторов и статинов может уменьшать частоту кардиальных осложнений в группах высокого риска – так, продемонстрировано снижение признаков кардиотоксичности при их использовании [24, 26]. При развитии кардиотоксичности необходима немедленная терапия сердечной недостаточности по стандартам (ИАПФ/АРБ, β-блокаторы, диуретики); при раннем начале такой терапии ФВ ЛЖ восстанавливается у большинства пациентов [25].

Тем не менее, многие аспекты управления кардиотоксичностью антрациклинов остаются спорными из-за ограниченности данных. Так, в новых рекомендациях ESC до 76 % положений имеют уровень доказательности С (экспертные мнения) [24]. Существует необходимость дополнительных исследований оптималь-

of approximately 400 mg/m², the risk of chronic heart failure is estimated at 3-5%, whereas at approximately 700 mg/m² it may reach 18-48% [23]. Importantly, the vast majority of cardiotoxic events occur within the first year after treatment, representing acute or early-onset toxicity, whereas truly late events occurring more than 1 year after treatment are considerably less common [24].

The pathogenic mechanisms underlying anthracycline-induced cardiotoxicity include oxidative stress, disturbances in iron metabolism with subsequent mitochondrial injury, and inhibition of topoisomerase IIβ, resulting in cardiomyocyte apoptosis [25]. Major risk factors for cardiotoxicity include advanced age (>65 years), pre-existing cardiovascular disease and cardiovascular risk factors such as hypertension, coronary artery disease, and diabetes mellitus, previous thoracic radiotherapy, and genetic predisposition. The combination of anthracyclines with other cardiotoxic agents, such as trastuzumab, further increases the risk of myocardial injury [25].

Diagnosis is based on regular monitoring of LV function. Echocardiography, including assessment of left ventricular ejection fraction (LVEF) and global longitudinal strain (GLS), together with measurement of cardiac biomarkers such as cardiac troponins I/T and NT-proBNP, plays a key role [26]. A reduction in absolute GLS to <16% or a relative decrease of >15% from baseline is generally considered an early marker of subclinical myocardial dysfunction [25]. Expert recommendations advise cardiovascular assessment before initiation of anthracycline therapy in all patients, followed by scheduled monitoring during and after chemotherapy; in high-risk patients, echocardiography may be performed, for example, at 3 and 12 months after treatment [27].

Prevention of cardiotoxicity includes limiting cumulative anthracycline exposure and implementing cardioprotective strategies whenever appropriate. Dexrazoxane is an established pharmacological cardioprotective agent for patients receiving anthracyclines and may be considered in patients exposed to substantial cumulative doses or otherwise at increased risk of cardiotoxicity [27]. Liposomal formulations of doxorubicin reduce cardiac exposure and are associated with a lower risk of cardiotoxicity compared with conventional formulations [24].

In addition, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, β-blockers, and statins have been investigated as preventive strategies in patients at increased cardiovascular risk, and several studies have demonstrated reductions in selected markers or manifestations of cardiotoxicity with their use [24, 26]. However, the magnitude of benefit and the optimal populations for preventive therapy remain subjects of ongoing investigation. Once cardiotoxicity develops, guideline-directed therapy for heart failure should be initiated promptly, including appropriate use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers, β-blockers, diuretics, and other standard heart failure therapies as indicated. Early initiation of cardioprotective treatment may result in partial or complete recovery of LVEF in a substantial proportion of patients [25].

Nevertheless, many aspects of anthracycline cardiotoxicity management remain controversial because of limitations in the available evidence. In recent ESC cardio-oncology guidelines, a substantial proportion of recommendations are supported by level C evidence based largely on expert consensus [24]. Further studies are needed to establish optimal screening and treatment strategies, including the role of troponins and novel biomarkers and the value of prophylactic neurohormonal blockade. In clinical practice, decisions regarding continuation, temporary interrup-

ных схем скрининга и терапии (например, оценки значимости тропонинов и новых биомаркёров, роли профилактического применения нейрогормональных блокаторов). В клинической практике решение о назначении или отмене антрациклинотерапии при признаках кардиотоксичности должно приниматься мультидисциплинарной командой («кардиоонкологической бригадой») [24]. Такой совместный подход позволяет учитывать как эффективность противоопухолевого лечения, так и риски для сердца, а также адаптировать последующее наблюдение (кардиоонкологические протоколы после прекращения химиотерапии).

## Гепато- и нефротоксичность при противоопухолевой терапии

Противоопухолевые препараты часто обладают высоким гепато- и нефротоксическим потенциалом вследствие своей неспецифической цитотоксичности [28]. Практически у 80% онкобольных, получающих противоопухолевую терапию, назначаются препараты с возможной нефротоксичностью, а повреждение почек ухудшает эффективность лечения, повышая смертность и длительность госпитализации [29]. Гепатотоксичность варьирует от умеренного увеличения уровней печёночных ферментов до острого лекарственного гепатита и печёночной недостаточности.

Так, при иммунотерапии ингибиторами контрольных точек гепатобилиарные осложнения встречаются у ~5-12% больных (при комбинированной блокаде CTLA-4 и PD-1/L1 – до ~30%) [30], хотя тяжёлые фульминантные реакции редки. Иммуноопосредованная нефротоксичность проявляется преимущественно острым тубулоинтерстициальным нефритом: в многоцентровом анализе острая почечная недостаточность развилась у ~2,2% пациентов при иммунохимиотерапии в моно-режиме (включая 0,6% III-IV степеней тяжести) [31]. Таргетные ингибиторы VEGF/mTOR часто вызывают артериальную гипертензию и протеинурию (гипертония отмечается в 30-80% случаев, протеинурия – до 6-27% в зависимости от препарата) [32], что отражает их воздействие на почечные сосуды и клубочки. Таким образом, токсическое поражение печени и почек при химио-, таргетной и иммунотерапии является значимым клиническим осложнением, требующим ранней диагностики и коррекции.

Патогенетически гепатотоксичность связана с прямым повреждением гепатоцитов токсичными метаболитами, окклюзией синусоидов и иммуновоспалением [33]. Поражение печени может проявляться холестазом, некрозом и фиброзом в результате действия лекарств (алкилирующие агенты, метотрексат, ингибиторы тирозинкиназ и др.). Нефротоксичность обусловлена сочетанием прямого цитотоксического эффекта и нарушения почечного кровотока: ингибиторы VEGF разрушают эндотелий гломерул и вызывают тромботическую микроангиопатию [32]. Иммуноопосредованные реакции обычно имеют вид острого тубулоинтерстициального нефрита [31]. Основные факторы риска развития гепато- и нефротоксичности включают:

- пожилой возраст и женский пол (снижение функционального резерва органов) [28];
- наличие хронических заболеваний печени или почек (снижение исходной функции);
- множественные курсы полихимиотерапии и полифармакотерапия (повышенная нагрузка на систему CYP450);
- сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, диабет, ожирение, а также приём нефротоксичных средств (НПВП, контрастные вещества) [28, 29].

Ключевым является регулярный лабораторный мониторинг.

tion, or discontinuation of anthracycline therapy in patients who develop signs of cardiotoxicity should ideally be made by a multidisciplinary cardio-oncology team [24]. Such an approach allows the expected oncological benefit to be balanced against cardiovascular risk and facilitates individualized long-term surveillance after completion of anticancer treatment.

## Hepatotoxicity and nephrotoxicity associated with anticancer therapy

Antineoplastic agents frequently have hepatotoxic and nephrotoxic potential as a consequence of their direct or indirect effects on normal tissues [28]. A large proportion of patients with cancer receive agents with potential nephrotoxicity, and treatment-related kidney injury may compromise anticancer therapy, increase morbidity and mortality, and prolong hospitalization [29]. Hepatotoxicity ranges from mild elevations in liver enzymes to acute drug-induced hepatitis and liver failure.

During treatment with immune checkpoint inhibitors, hepatobiliary adverse events occur in approximately 5-12% of patients, with higher rates reported for combined CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade, potentially approaching 30% depending on the regimen and definition used [30], although severe fulminant reactions remain uncommon. Immune-mediated nephrotoxicity most commonly manifests as acute tubulointerstitial nephritis. In multicenter analyses, acute kidney injury has been reported in a small but clinically significant proportion of patients receiving immune checkpoint inhibitors, with severe grade III-IV events being considerably less frequent [31]. Targeted VEGF/mTOR inhibitors may cause hypertension and proteinuria; depending on the individual agent, hypertension has been reported in approximately 30-80% of patients and proteinuria in up to 6-27% [32], reflecting their effects on renal vasculature and glomerular function. Thus, hepatic and renal toxicity associated with chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy represents an important clinical problem requiring early recognition and appropriate management.

From a pathophysiological perspective, hepatotoxicity may result from direct hepatocellular injury caused by toxic metabolites, sinusoidal obstruction, and immune-mediated inflammation [33]. Drug-induced liver injury may manifest as cholestasis, hepatocellular necrosis, or fibrosis following treatment with agents such as alkylating drugs, methotrexate, tyrosine kinase inhibitors, and others. Nephrotoxicity results from a combination of direct cytotoxic injury and alterations in renal perfusion. VEGF inhibitors may damage glomerular endothelial cells and promote thrombotic microangiopathy [32], whereas immune-mediated renal injury most commonly presents as acute tubulointerstitial nephritis [31]. Major risk factors for hepatotoxicity and nephrotoxicity include:

- advanced age and, for some drug-related toxicities, female sex, reflecting differences in pharmacokinetics and reduced physiological reserve [28];
- pre-existing chronic liver or kidney disease;
- repeated courses of multidrug chemotherapy and polypharmacy, which increase the likelihood of drug interactions and metabolic burden;
- concomitant cardiovascular disease, diabetes mellitus, obesity, and exposure to other potentially nephrotoxic agents, including non-steroidal anti-inflammatory drugs and iodinated contrast media [28, 29].

Рекомендуется периодически определять уровни АлАТ, АсАТ, ЩФ, γ-ГТ, билирубина и протромбинового индекса [30]. Параллельно контролируют функцию почек: креатинин, мочевина, расчёт СКФ (например, по Кокрофту-Голту) и электролиты. При приёме ингибиторов контрольных точек целесообразно проводить общий анализ мочи (протеинурия, лейкоцитурия) перед каждым введением препарата [31].

Обнаружение отклонений (повышение меченых лимфоцитов или нарушения клиренса креатинина) требует немедленной оценки. Лёгкие нарушения (I-II ст.) обычно корректируют уменьшением дозы или временной отменой препарата [33]. При резком нарастании печёночных ферментов или почечной недостаточности необходима интенсивная терапия: форсированный диурез (включая маннитол) и оказание поддерживающих мер, вплоть до гемодиализа при острой почечной недостаточности [34].

Профилактические меры включают адаптацию доз в соответствии с функцией печени/почек (особенно у пожилых и ослабленных пациентов) [33]. Профилактическая инфузия маннитола (≥25 г за цикл) при цисплатиновой химиотерапии демонстрирует эффективность в снижении частоты тяжёлой нефротоксичности [34]. При иммуноопосредованных реакциях (гепатит, нефрит) основным методом лечения являются глюкокортикостероиды [31], нередко в комбинации с иммунодепрессантами (микфенолат, тоцилизумаб) [30]. После стабилизации функции органов курс стероидов постепенно отменяют (обычно 4-6 нед), что у большинства пациентов приводит к разрешению реакции. Некоторые врачи назначают гепатопротекторы (эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевую кислоту и др.) для поддержки печени, но достоверных данных об их эффективности нет [35]. Выбор схемы терапии во многом индивидуален и должен учитывать тяжесть реакции и общий статус пациента.

Данные о гепато- и нефротоксичности при противоопухолевом лечении в основном представлены небольшими клиническими сериями и мета-анализами, что ограничивает их обобщаемость. До настоящего времени известно мало объективных биомаркёров для ранней диагностики и оценки риска тяжёлых осложнений [29]. Отсутствуют стандартизованные протоколы ведения токсичности, а многие рекомендации основаны на экспертном мнении. Эффективность профилактических стратегий (гепатопротекторов, антиоксидантов, ранней диуретической терапии) не подтверждена крупными исследованиями [35]. Таким образом, требуется проведение дополнительных клинических испытаний и разработка единых рекомендаций по мониторингу и коррекции гепато- и нефротоксичности при современных онкологических методах лечения.

## Междисциплинарный и персонализированный подход в поддерживающей терапии

Поддерживающая терапия в онкологии должна быть ориентирована на все потребности пациента и включать управление физическими, психологическими и социальными симптомами на всём протяжении заболевания [36]. Именно поэтому в неё привлекаются специалисты разных профилей: онкологи совместно с кардиологами (при кардиотоксичности лечения), гематологами (при гемобластозах и цитопении), нефрологами (при нефротоксичности), гастроэнтерологами, эндокринологами, диетологами, физиотерапевтами, психотерапевтами и др. По мнению MASCC, «любой врач – специалист по органу, геронтолог, специалист паллиативной помощи, специалист по боли, диетолог, психо-онколог,

Regular laboratory monitoring is essential. Liver function should be assessed using alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, γ-glutamyl transferase, bilirubin, and, when clinically indicated, coagulation parameters such as prothrombin time or INR [30]. Renal monitoring includes serum creatinine, urea, estimated glomerular filtration rate, and serum electrolytes. In patients receiving immune checkpoint inhibitors, urinalysis may also be useful when renal toxicity is suspected or in patients at increased risk, particularly to assess proteinuria and urinary sediment abnormalities [31].

Detection of clinically significant abnormalities, such as increasing serum creatinine, declining glomerular filtration rate, or marked elevation of liver enzymes, requires prompt evaluation. Mild toxicities may be managed by close monitoring, dose modification, or temporary interruption of the causative anticancer agent, depending on the drug and the grade of toxicity [33]. Severe liver injury or acute kidney injury requires intensive supportive management and treatment directed at the underlying cause. In selected patients with severe acute kidney injury, renal replacement therapy, including hemodialysis, may be required [34].

Preventive measures include adjustment of anticancer drug doses according to hepatic and renal function, particularly in older and frail patients [33]. Adequate intravenous hydration remains a cornerstone of prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity. Mannitol-induced diuresis has also been investigated as an adjunct to hydration, particularly with higher-dose cisplatin regimens, and some studies suggest that it may reduce nephrotoxicity in selected clinical settings [34]. Its routine use in all patients, however, remains less firmly established. For immune-mediated toxicities such as hepatitis and nephritis, corticosteroids are the mainstay of treatment for clinically significant cases [31]. In steroid-refractory immune-mediated hepatitis, additional immunosuppressive therapy, most commonly mycophenolate mofetil, may be required [30]. Other immunomodulatory agents may be considered in selected refractory cases according to the organ involved and current clinical guidelines. Following improvement, corticosteroids are generally tapered gradually over several weeks, although the exact duration depends on the severity and clinical response. Hepatoprotective agents, including essential phospholipids, ursodeoxycholic acid, and other compounds, are used in some clinical settings; however, convincing evidence supporting their routine use for prevention or treatment of anticancer therapy-induced hepatotoxicity is lacking [35]. Treatment strategies should therefore be individualized according to the causative agent, severity and mechanism of organ injury, underlying organ function, and overall clinical status.

Evidence regarding hepatic and renal toxicity associated with anticancer therapy is derived from heterogeneous clinical studies, observational series, and meta-analyses, which limits the generalizability of some findings. Reliable biomarkers for early detection and prediction of severe toxicity remain limited [29]. For several forms of organ toxicity, standardized management protocols are still evolving, and many recommendations are based partly on expert consensus. Moreover, the effectiveness of several proposed preventive strategies, including hepatoprotective agents, antioxidants, and routine diuretic interventions, has not been confirmed in large randomized trials [35]. Further clinical research is therefore required to refine risk stratification, establish reliable early biomarkers, and develop standardized evidence-based approaches to monitoring, prevention, and man-

социальный работник, физиотерапевт, медсестра или прочий медработник, привлечённый для облегчения симптомов пациента, может участвовать в поддерживающей терапии в мультидисциплинарном формате» [36].

ESMO подчёркивает, что поддерживающая (пациент-центрированная) помощь должна интегрироваться многопрофильной командой уже с момента постановки диагноза и сохраняться в течение всего онкологического пути (до выживания или паллиативной помощи) [36]. Междисциплинарная команда обсуждает не только противоопухолевое лечение, но и все интервенции по поддержке пациента с учётом его предпочтений, культурных и личных особенностей. Таким образом, концепция междисциплинарного подхода в поддерживающей терапии предусматривает тесное взаимодействие всех вовлечённых специалистов и ориентирована на повышение качества жизни больного за счёт комплексного учёта всех сопутствующих осложнений и рисков.

**Примеры инструментов и каналов координации.** Для реализации мультидисциплинарного подхода используются различные форматы взаимодействия. Регулярные консилиумы (мультидисциплинарные конференции) позволяют врачам разных профилей совместно обсуждать каждый случай, координируя план лечения и поддержки. Важным инструментом является мониторинг исходов, сообщаемых пациентами (PRO) – регулярного опроса пациентов о симптомах (усталость, боль, тошнота и пр.) с помощью валидированных анкет (например, MD Anderson Symptom Inventory). Исследования показывают, что применение таких PRO-опросников в онкологической практике облегчает выявление жалоб и обеспечивает своевременную реакцию специалистов. Так, в одном проекте введение опросника MDASI в процесс телефонного триажа (сортировки) привело к статистически значимому снижению необоснованных обращений в отделение неотложной помощи (снижение на 6,8 п.п.) [37]. Пациентам это дало возможность самим отмечать актуальность симптомов, что улучшило коммуникацию с врачами и позволило предотвратить многие лишние госпитализации.

В последние годы в поддержку эффективной координации применяется цифровое здоровье. Мобильные приложения, онлайн-платформы и системы «цифровой терапии» позволяют собирать PRO в режиме реального времени, отслеживать жизненные показатели и напоминать пациентам о самолечении. Обзор исследований продемонстрировал, что порядка 38 электронных систем мониторинга симптомов (ePRO) дают пациентам существенную поддержку: повышают достоверность учёта симптомов, снижают выраженность симптомного дистресса, сокращают неотложные госпитализации и даже улучшают качество жизни и выживаемость [38]. Примерно половина таких решений включала модули самопомощи для пациентов, что дополнительно улучшало их качество жизни и уверенность. Авторы обзора отмечают, что эти цифровые инструменты можно интегрировать в рутинную поддержку пациентов, что способствует более «пациентоцентричному» уходу. Вместе с тем, они указывают на сложности разработки и внедрения подобных платформ – необходимы адаптация для разных групп пациентов, обучение и контроль соблюдения пациентом рекомендаций [38].

**Персонализированные стратегии.** Современный подход к поддерживающей терапии учитывает индивидуальные особенности каждого пациента. Во-первых, оцениваются молекулярно-клинические факторы риска токсичности. К примеру, при прогнозировании нейтропении и лихорадочной нейтропении руководство ASCO/ESMO рекомендует принимать во внимание не только риск химиотерапевтического режима, но и возраст пагement of hepatotoxicity and nephrotoxicity associated with modern anticancer therapies.

## Multidisciplinary and personalized approaches to supportive care

Supportive care in oncology should address the full range of patient needs and manage physical, psychological, and social symptoms throughout the disease course [36]. For this reason, supportive care involves specialists from multiple disciplines, including oncologists working together with cardiologists for treatment-related cardiotoxicity, hematologists for hematologic malignancies and cytopenias, nephrologists for nephrotoxicity, as well as gastroenterologists, endocrinologists, dietitians, physiotherapists, psychotherapists, and other healthcare professionals. According to MASCC, supportive care may involve any organ-specific specialist, geriatrician, palliative care specialist, pain specialist, dietitian, psycho-oncologist, social worker, physiotherapist, nurse, or other healthcare professional engaged in alleviating a patient's symptoms within a multidisciplinary framework [36].

ESMO emphasizes integrating supportive, patient-centered care by a multidisciplinary team from diagnosis through the entire cancer care continuum, including survivorship and palliative care [36]. The multidisciplinary team addresses not only anticancer treatment but also the full range of supportive interventions, taking into account the patient's preferences, cultural background, and individual circumstances. Thus, the multidisciplinary model of supportive care is based on close collaboration among all involved specialists and aims to improve quality of life through comprehensive management of treatment-related complications, symptoms, and individual risk factors.

**Examples of coordination tools and communication pathways.** Various interactions support multidisciplinary care. Regular multidisciplinary team meetings allow healthcare professionals from different specialties to discuss individual cases jointly and coordinate anticancer and supportive treatment plans. An important tool is monitoring patient-reported outcomes (PROs), which involves regularly assessing symptoms such as fatigue, pain, nausea, and other complaints using validated questionnaires, including instruments such as the MD Anderson Symptom Inventory. Studies suggest that systematic use of PRO measures in oncology facilitates symptom recognition and enables timely clinical intervention. In one project, incorporation of the MDASI into a telephone triage system resulted in a statistically significant 6.8-percentage-point reduction in potentially avoidable emergency department visits [37]. This approach enabled patients to communicate the severity and relevance of their symptoms more effectively, improved communication with healthcare professionals, and helped prevent unnecessary hospital visits and admissions.

In recent years, digital health technologies have increasingly supported effective care coordination. Mobile applications, online platforms, and digital therapeutic systems can collect electronic patient-reported outcomes (ePROs) in real time, monitor selected health parameters, and provide patients with reminders and self-management guidance. A review of approximately 38 electronic symptom-monitoring systems demonstrated that ePRO-based interventions may improve the accuracy and timeliness of symptom reporting, reduce symptom burden, decrease emergency healthcare utilization, and, in some studies, improve quality of life and survival [38]. Approximately half of these systems incorporated patient self-management modules, which may

циента, сопутствующую патобиохимию, функции печени и почек, сопутствующие заболевания – и на основе этого решать вопрос о первичной профилактике фактором роста гранулоцитов. Аналогичным образом для иммунотоксичности препарата (например, кардиомиопатии или нефритов) разработаны рекомендации MASCC 2020, в которых подчёркивается необходимость раннего выявления кардиологических, ревматологических и нефрологических осложнений и участия соответствующих специалистов в их лечении [39].

Во-вторых, при персонализации важно учитывать предпочтения пациента и его образ жизни. ESMO рекомендует обсуждать с командой поддерживающих вмешательств выбор терапий, исходя из желаемого качества жизни, культурного контекста и личных целей пациента [40]. Например, решение о проведении паллиативного лечения боли или продолжении интенсивной терапии может опираться на мнение пациента о допустимом уровне нежелательных явлений и личных целях лечения. Таким образом, персонализация включает в себя не только биологические и клинические характеристики (генетические полиморфизмы, геномные мутации, предшествующую токсичность), но и учёт настроений и предпочтений пациента, что позволяет выбрать наиболее приемлемый баланс между эффективностью лечения и его переносимостью.

**Ограничения внедрения и перспективы развития.** Несмотря на преимущества, реализация междисциплинарного и цифрового подхода в поддерживающей терапии сопряжена с трудностями. Во многих учреждениях ограничены ресурсы для формирования полноценной мультидисциплинарной команды (нехватка кадров смежных специальностей, загруженность врачей), что усложняет скоординированную работу [38]. Пациенты не всегда готовы к регулярному самостоятельному мониторингу: требуется их информированность и мотивация.

Кроме того, многое ещё предстоит исследовать – пока не существует универсальных алгоритмов верификации цифровых платформ, мониторинга PRO и маршрутизации пациентов. По мнению экспертов MASCC, область поддерживающей терапии нуждается в дальнейшем расширении доказательной базы и в разработке стандартов интеграции новых технологий в ежедневную практику [36, 38].

Будущие направления включают развитие платформ искусственного интеллекта для прогнозирования нежелательных явлений, создание персональных алгоритмов коррекции терапий и усиление взаимодействия между специализированными центрами. Таким образом, хотя междисциплинарный и персонализированный подходы уже доказали свою эффективность в повышении качества поддержки онкологических пациентов, их повсеместное внедрение потребует решения организационных и технических задач.

## Обсуждение

Сравнительный анализ различных подходов выявил и сходства, и различия. Российские рекомендации (например, RUSSCO) широко применяют комбинации 5-НТ3-антагонистов с дексаметазоном как основу противорвотной профилактики [41], при необходимости дополняя схемы НК1-антагонистом или оланзапином. Международные рекомендации MASCC/ESMO/ASCO выдвигают аналогичные принципы (включая роль оланзапина при высоко эметогенной химиотерапии), но в России использование новейших схем и препаратов пока не повсеместно реализовано. Рекомендации по применению колониестимулирующих факторов

further improve quality of life and patients' confidence in managing symptoms. The authors concluded that digital tools can be integrated into routine supportive care and may contribute to a more patient-centered model of oncology care. At the same time, developing and implementing such platforms remains challenging. Systems need to be adapted to different patient populations, and both patients and healthcare professionals require appropriate training; adherence to recommendations and long-term engagement with digital tools must also be monitored [38].

**Personalized strategies.** Modern supportive care increasingly considers each patient's individual characteristics. First, assess clinical and, where appropriate, molecular factors associated with treatment toxicity. For example, when estimating the risk of neutropenia and febrile neutropenia, ASCO and ESMO guidelines recommend considering not only the intrinsic risk associated with the chemotherapy regimen but also patient-related factors such as age, baseline clinical status, hepatic and renal function, and comorbidities when deciding whether primary prophylaxis with G-CSF is indicated. Similarly, recommendations for managing immune-related adverse events emphasize early recognition of cardiac, rheumatologic, renal, and other organ-specific toxicities and timely involvement of relevant specialists [39]. This approach facilitates early diagnosis and individualized management of potentially serious treatment-related complications.

Second, personalization requires consideration of patients' preferences, lifestyles, and individual treatment goals. ESMO recommends discussing supportive interventions in the context of expected quality of life, cultural background, values, and personal priorities [40]. For example, decisions regarding symptom-directed palliative treatment or continuation of intensive anticancer therapy may depend partly on the patient's perception of acceptable toxicity and individual goals of care.

Personalization therefore extends beyond biological and clinical characteristics, such as genetic polymorphisms, genomic alterations, organ function, and previous treatment-related toxicity. It also incorporates patient values and preferences, allowing clinicians and patients to identify an acceptable balance between treatment efficacy, toxicity, functional status, and quality of life.

**Implementation barriers and future perspectives.** Despite their potential benefits, multidisciplinary and digital approaches to supportive care face several implementation challenges. Many healthcare institutions lack the resources to establish fully integrated multidisciplinary teams because of shortages of relevant specialists, high clinical workloads, and organizational constraints, which may impede coordinated care [38]. Patients may also struggle to engage in regular self-monitoring, particularly when adequate education, motivation, digital literacy, or technological support is lacking.

In addition, several important questions remain unresolved. Universal standards for validation of digital health platforms, PRO monitoring, clinical response algorithms, and patient referral pathways have not yet been established. MASCC experts have emphasized the need to strengthen the evidence base for supportive care further and to develop standards for integrating emerging technologies into routine clinical practice [36, 38].

Future directions include developing artificial intelligence-based tools to predict treatment-related adverse events, personalized algorithms to adjust supportive and anticancer therapies, and improved collaboration between specialized centers and multidisciplinary teams. Thus, although multidisciplinary and personalized approaches have demonstrated substantial po-

(Г-КСФ) для первичной и вторичной профилактики ФН сформированы чётко аналогично стандартам назначения ЭСА при симптомной ХИА [11, 12]. Отмечается, что в настоящее время пока нет эффективных мер профилактики ХИПН: ASCO прямо констатирует отсутствие рекомендованных превентивных препаратов [42]. В целом, российские рекомендации по поддерживающей терапии гармонизированы с мировыми, однако российская система отстаёт в интеграции цифровых инструментов мониторинга и междисциплинарного взаимодействия. Так, международные исследования показывают положительный эффект цифровых сервисов (мобильных приложений, ePRO) на вовлечённость и самообслуживание пациентов [43], тогда как в России соответствующие практики только начинают внедряться.

Выявленные сильные стороны отражают эффективность современных подходов. Подтверждена значимая клиническая эффективность современных антиэметических комбинаций: сочетание 5-НТ3-антагониста и дексаметазона (с добавлением апрепитанта или оланзапина при высоком риске) обеспечивает контроль ХИТР у большинства пациентов [41]. На международном уровне единичный препарат с доказанной эффективностью при уже возникшей нейропатической боли – дулоксетин [42], что подтверждает актуальность его использования. Рекомендации по Г-КСФ и ЭСА хорошо апробированы: применение препаратов Г-КСФ сокращает длительность и глубину нейтропении [12], а ЭСА позволяют повысить Hb и снизить потребность в трансфузиях [11]. Высокая распространённость назначения дексаметазона в составе противорвотных схем также признана стандартом [41]. Кроме того, появляется опыт применения цифровых технологий поддержки (мониторинг симптомов, телемедицина), положительно влияющий на приверженность терапии и качество жизни пациентов [43].

В то же время имеются значимые проблемы. Во многих лечебных учреждениях недостаточна реализация национальных протоколов и стандартов, что связано с низкой осведомлённостью врачей и отсутствием необходимых ресурсов [42]. В России широко распространена практика «устного» следования рекомендациям без строгой стандартизации, что снижает эффективность поддержки. Как уже отмечено, нехватка мер профилактики ХИПН является слабой стороной: ни одни рекомендации пока не предлагают действенной стратегии предотвращения нейропатии при химиотерапии [42]. Проблемной остаётся и цифровая интеграция: отечественная медицина отстаёт в создании и внедрении электронных систем учёта симптомов и телемедицинских сервисов, тогда как зарубежный опыт демонстрирует перспективность таких подходов [43]. Наконец, междисциплинарная коллаборация в РФ нуждается в развитии. Хотя эксперты подчёркивают необходимость «скоординированной работы онкологов и кардиологов на всех этапах» лечения кардиотоксичности [27], на практике обмен опытом между специалистами часто ограничен, а стандарты совместной работы пока формируются.

Таким образом, анализ указывает на приоритетные направления дальнейшей работы. Требуются исследования и клинические испытания новых методов профилактики побочных эффектов – особенно ХИПН (например, компрессионная терапия, физические упражнения, фармакопрофилактика) [42]. Необходима разработка и верификация цифровых решений (мобильных приложений, систем удалённого мониторинга) для повышения вовлечённости пациентов и контроля симптомов. Следует усилить междисциплинарный подход: разработать объединённые рекомендации онкологов, кардиологов, неврологов и других смежных специалистов, внедрить мультидисциплинарные онкологические

tential to improve supportive care for patients with cancer, their widespread implementation will require further organizational, technological, methodological, and clinical development.

## Discussion

The comparative analysis of different approaches revealed both similarities and differences. Russian guidelines, including those issued by RUSSCO, widely recommend combining 5-HT3 receptor antagonists with dexamethasone as the basis of antiemetic prophylaxis [41], with the addition of an NK1 receptor antagonist or olanzapine when indicated. International MASCC/ESMO/ASCO guidelines follow broadly similar principles, including the use of olanzapine for highly emetogenic chemotherapy; however, implementation of the most recent regimens and agents in Russian clinical practice remains variable. Recommendations for granulocyte colony-stimulating factors (G-CSFs) for primary and secondary prevention of FN are clearly established, as are standards for ESAs in symptomatic chemotherapy-induced anemia [11, 12]. In contrast, effective preventive measures for CIPN remain lacking: ASCO explicitly states that no pharmacological agent can currently be recommended for routine prevention [42]. Overall, Russian supportive care recommendations largely align with international standards, although the integration of digital monitoring tools and multidisciplinary care models appears less developed. International studies have demonstrated beneficial effects of digital services, including mobile applications and ePRO systems, on patient engagement and self-management [43]. In contrast, implementation of such approaches in Russia remains at an earlier stage.

The identified strengths reflect the effectiveness of several contemporary supportive care strategies. Modern antiemetic combinations have demonstrated substantial clinical efficacy: regimens based on a 5-HT3 receptor antagonist and dexamethasone, with the addition of an NK1 receptor antagonist and/or olanzapine according to emetogenic risk, effectively control CINV in a large proportion of patients [41]. Duloxetine remains the pharmacological agent with the strongest evidence for treatment of established painful CIPN [42], supporting its use in appropriately selected patients. Recommendations regarding G-CSFs and ESAs are also supported by extensive clinical experience: G-CSF reduces the incidence and severity of chemotherapy-induced neutropenia and FN [12], whereas ESAs can increase hemoglobin levels and reduce transfusion requirements in appropriately selected patients with chemotherapy-induced anemia [11]. Dexamethasone also remains a key component of standard antiemetic regimens [41]. In addition, experience with digital supportive care technologies, including symptom monitoring and telemedicine, is growing and may improve treatment adherence, symptom control, and quality of life [43].

At the same time, several important challenges remain. Many healthcare settings have not fully implemented national protocols and supportive care standards, potentially because of insufficient awareness, resource limitations, and variability in local practice [42]. In Russia, standardized implementation of supportive care pathways remains uneven, which may reduce care consistency. The absence of effective preventive strategies for CIPN remains a major limitation: current guidelines do not recommend any established pharmacological intervention for routine prevention of chemotherapy-induced neuropathy [42]. Digital integration is another area requiring further development.

комитеты поддержки. Полученные выводы находят отражение в заключении исследования и позволяют сформулировать практические рекомендации по совершенствованию поддерживающей терапии: обновлению и внедрению протоколов в РФ с учётом международного опыта, расширению образования врачей в области поддержки и инвестициям в цифровую инфраструктуру.

## Заключение

Поддерживающая терапия является очень важным компонентом комплексного противоопухолевого лечения, поскольку она позволяет контролировать клинически значимые токсические осложнения (анемию, ФН, ХИТР, периферическую нейропатию, кардио-, гепато- и нефротоксичность), которые существенно снижают качество жизни пациентов и могут потребовать изменений режима противоопухолевой терапии.

Практическая реализация поддерживающего ухода остаётся фрагментарной, и стандартизация подходов отсутствует. Особенно сложно контролировать ХИПН, в первую очередь, в уязвимых группах (пожилые пациенты и лица с коморбидными состояниями). Единых протоколов профилактики и лечения нет, что требует дальнейших исследований.

Перспективными направлениями оптимизации поддержки являются разработка методов профилактики ХИПН, оптимизация цифровых платформ для дистанционного мониторинга симптомов, создание интегрированных алгоритмов оценки токсичности и разработка унифицированных протоколов ведения осложнений. Подчёркнута важность унификации и персонализации вмешательств, междисциплинарных команд и адаптированных маршрутов ведения. Врачам рекомендуется строгое соблюдение современных протоколов (комбинированные антиэметические схемы, профилактика ФН G-КСФ, коррекция анемии), регулярный мониторинг функций органов-мишеней и комплексное сопровождение пациентов мультидисциплинарной командой.

Electronic symptom-reporting systems, remote monitoring platforms, and telemedicine services are increasingly used internationally, whereas their incorporation into routine oncology care in Russia remains limited [43]. Finally, multidisciplinary collaboration requires further strengthening. Although experts emphasize the importance of coordinated management by oncologists and cardiologists throughout the course of treatment-related cardiotoxicity [27], structured interspecialty collaboration models are not yet uniformly implemented.

The present analysis therefore identifies several priority areas for further development. Additional clinical trials are needed to evaluate new approaches to preventing treatment-related adverse effects, particularly CIPN, including compression-based interventions, exercise programs, and pharmacological prophylaxis [42]. Digital solutions, such as mobile applications and remote symptom-monitoring systems, require further development, validation, and integration into routine clinical pathways. Multidisciplinary care should also be strengthened through coordinated recommendations involving oncologists, cardiologists, neurologists, and other relevant specialists, together with the development of dedicated multidisciplinary supportive care teams or committees.

These findings support several practical priorities for improving supportive oncology: updating and implementing national protocols in accordance with current international evidence, expanding continuing professional education in supportive care, developing standardized toxicity-management pathways, and investing in digital health infrastructure.

## Conclusion

Supportive care is an essential component of comprehensive anticancer treatment because it enables the prevention, early detection, and management of clinically significant treatment-related toxicities, including anemia, febrile neutropenia, chemotherapy-induced nausea and vomiting, peripheral neuropathy, cardiotoxicity, hepatotoxicity, and nephrotoxicity. These complications substantially impair patients' quality of life and may necessitate dose reductions, treatment delays, or discontinuation of anticancer therapy.

Despite evidence-based recommendations, supportive care implementation remains heterogeneous, and standardized approaches are not consistently applied across clinical settings. CIPN remains particularly difficult to prevent and manage, especially in vulnerable populations such as older patients and those with comorbidities. The absence of effective preventive pharmacological strategies highlights the need for further research.

Promising directions for improving supportive care include developing effective CIPN prevention strategies, optimizing digital platforms for remote symptom monitoring, creating integrated toxicity-risk assessment algorithms, and developing standardized protocols for managing treatment-related complications. Greater emphasis should be placed on standardizing and personalizing supportive interventions, multidisciplinary team-based care, and individualized patient pathways. In clinical practice, strict adherence to current evidence-based protocols is recommended, including appropriate combination antiemetic regimens, G-CSF prophylaxis for patients at risk of FN, individualized correction of chemotherapy-induced anemia, regular monitoring of organ function, and comprehensive multidisciplinary management throughout anticancer therapy.

## Литература

1. Scotté F, Taylor A, Davies A. Supportive care: The "keystone" of modern oncology practice. *Cancers (Basel)*. 2023;15(15):3860. https://doi.org/10.3390/cancers15153860
2. Kennedy SKF, Goodall S, Lee SF, DeAngelis C, Jocko A, Charbonneau F, et al. 2020 ASCO, 2023 NCCN, 2023 MASCC/ESMO, and 2019 CCO: A comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2024;32(5):280. https://doi.org/10.1007/s00520-024-08462-x
3. Bozzini C, Busti F, Marchi G, Vianello A, Cerchione C, Martinelli G, et al. Anemia in patients receiving anticancer treatments: Focus on novel therapeutic approaches. *Front Oncol.* 2024;14:1380358. https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1380358
4. Higuchi K, Yanagawa T. Evaluating dose of cisplatin responsible for causing nephrotoxicity. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215757. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215757
5. Schaper T, Gross B, Franzmann L, Darsow M. Using a new controlled thermotherapy (Hilotherapy®) during chemotherapy prevents chemotherapy induced polyneuropathy (CIPN). *Ann Oncol.* 2020;31(2):S83-S84. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.125
6. Wang D-Y, Chen Y, Zhang Y and Shen Y-Q. The balance between the effectiveness and safety for chemotherapy-induced nausea and vomiting of different doses of olanzapine (10 mg versus 5 mg): A systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2021;11:705866. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.705866
7. Aapro M, Scotté F, Escobar Y, Celio L, Berman R, Franceschetti A, et al. Practice patterns for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting and antiemetic guideline adherence based on real-world prescribing data. *Oncologist*. 2021;26(6):e1073-e1082. https://doi.org/10.1002/onco.13716
8. Yokoe T, Hayashida T, Nagayama A, Nakashoji A, Maeda H, Seki T, et al. Effectiveness of antiemetic regimens for highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and network meta-analysis. *Oncologist*. 2019;24(6):e347-e357. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0140
9. Ostwal V, Ramaswamy A, Mandavkar S, Bhargava P, Naughane D, Sunn SF, et al. Olanzapine as antiemetic prophylaxis in moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(8):e2426076. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.26076
10. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2782-97. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01296
11. Орлова РВ, Гладков ОА, Кутукова СИ, Копп МВ, Королёва ИА, Ларионова ВБ, и др. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях (RUSSCO, 2021). *Злокачественные опухоли.* 2021;11(3s2):36-43. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-36
12. Сакаева ДД, Борисов КЕ, Булавина ИС, Когония ЛМ, Курмуков ИА, Орлова РВ, и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. *Злокачественные опухоли.* 2021;11(3s2-2):55-63. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-39
13. Borgeaud M, Perano S, Addeo A, Tsantoulis P. Rates of febrile neutropenia and its causes in the real world. *Future Oncol*. 2024;20(29):2203-12. https://doi.org/10.1080/14796694.2024.2349510
14. Wang W, Li E, Campbell K, McBride A, D'Amato S. Economic analysis on adoption of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors in patients with nonmyeloid cancer at risk of febrile neutropenia within the Oncology Care Model Framework. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(8):e1139-e1149. https://doi.org/10.1200/OP.20.00994
15. Saad ESP, Oualla K, Talibova N, Gening S, YousefYousef SG. Afebrile chemotherapy-induced neutropenia: an international survey spots oncologists' routine clinical practice versus the standard of care and the impact of COVID-19. *Support Care Cancer.* 2022;30(12):9921-8. https://doi.org/10.1007/s00520-022-07421-8
16. Moir H. The role of granulocyte-colony stimulating factor biosimilars for supportive cancer care: Ф year in review. *EMJ*. 2023;8(1):16-24. https://doi.org/10.33590/emjoncol/10305851
17. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1336-51. https://doi.org/10.1200/JCO.18.02142
18. Heregger R, Greil R. Erythropoiesis-stimulating agents – Benefits and harms in the treatment of anemia in cancer patients. *Memo*. 2023;16:259-62. https://doi.org/10.1007/s12254-023-00902-4

## References

1. Scotté F, Taylor A, Davies A. Supportive care: The "keystone" of modern oncology practice. *Cancers (Basel).* 2023;15(15):3860. https://doi.org/10.3390/cancers15153860
2. Kennedy SKF, Goodall S, Lee SF, DeAngelis C, Jocko A, Charbonneau F, et al. 2020 ASCO, 2023 NCCN, 2023 MASCC/ESMO, and 2019 CCO: A comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2024;32(5):280. https://doi.org/10.1007/s00520-024-08462-x
3. Bozzini C, Busti F, Marchi G, Vianello A, Cerchione C, Martinelli G, et al. Anemia in patients receiving anticancer treatments: Focus on novel therapeutic approaches. *Front Oncol.* 2024;14:1380358. https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1380358
4. Higuchi K, Yanagawa T. Evaluating dose of cisplatin responsible for causing nephrotoxicity. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215757. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215757
5. Schaper T, Gross B, Franzmann L, Darsow M. Using a new controlled thermotherapy (Hilotherapy®) during chemotherapy prevents chemotherapy induced polyneuropathy (CIPN). *Ann Oncol.* 2020;31(2):S83-S84. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.125
6. Wang D-Y, Chen Y, Zhang Y and Shen Y-Q. The balance between the effectiveness and safety for chemotherapy-induced nausea and vomiting of different doses of olanzapine (10 mg versus 5 mg): A systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2021;11:705866. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.705866
7. Aapro M, Scotté F, Escobar Y, Celio L, Berman R, Franceschetti A, et al. Practice patterns for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting and antiemetic guideline adherence based on real-world prescribing data. *Oncologist*. 2021;26(6):e1073-e1082. https://doi.org/10.1002/onco.13716
8. Yokoe T, Hayashida T, Nagayama A, Nakashoji A, Maeda H, Seki T, et al. Effectiveness of antiemetic regimens for highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and network meta-analysis. *Oncologist*. 2019;24(6):e347-e357. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0140
9. Ostwal V, Ramaswamy A, Mandavkar S, Bhargava P, Naughane D, Sunn SF, et al. Olanzapine as antiemetic prophylaxis in moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(8):e2426076. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.26076
10. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2782-97. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01296
11. Orlova RV, Gladkov OA, Kutukova SI, Kopp MV, Korolyova IA, Larionova VB, i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniyu anemii pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh (RUSSCO, 2021) [Practical recommendations for the treatment of anemia in malignant neoplasms (RUSSCO, 2021)]. *Zlokachestvennye opukholi.* 2021;11(3s2):36-43. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-36
12. Sakaeva DD, Borisov KE, Bulavina IS, Kogoniya LM, Kurmukov IA, Orlova RV, Shabaeva MM. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu febril'noy neytropenii [Practical recommendations for the diagnosis and treatment of febrile neutropenia]. *Zlokachestvennye opukholi.* 2021;11(3s2-2):55-63. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-39
13. Borgeaud M, Perano S, Addeo A, Tsantoulis P. Rates of febrile neutropenia and its causes in the real world. *Future Oncol.* 2024;20(29):2203-12. https://doi.org/10.1080/14796694.2024.2349510
14. Wang W, Li E, Campbell K, McBride A, D'Amato S. Economic analysis on adoption of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors in patients with nonmyeloid cancer at risk of febrile neutropenia within the Oncology Care Model Framework. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(8):e1139-e1149. https://doi.org/10.1200/OP.20.00994
15. Saad ESP, Oualla K, Talibova N, Gening S, YousefYousef SG. Afebrile chemotherapy-induced neutropenia: an international survey spots oncologists' routine clinical practice versus the standard of care and the impact of COVID-19. *Support Care Cancer.* 2022;30(12):9921-8. https://doi.org/10.1007/s00520-022-07421-8
16. Moir H. The role of granulocyte-colony stimulating factor biosimilars for supportive cancer care: Ф year in review. *EMJ*. 2023;8(1):16-24. https://doi.org/10.33590/emjoncol/10305851
17. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1336-51. https://doi.org/10.1200/JCO.18.02142
18. Heregger R, Greil R. Erythropoiesis-stimulating agents – Benefits and harms in the treatment of anemia in cancer patients. *Memo*. 2023;16:259-62. https://doi.org/10.1007/s12254-023-00902-4

19. Богомолова ИА, Удалов ЮД, Белова ЛА, Данилова ЛА, Козлова ИВ, Кувайская АА. Современное состояние проблемы, возможности лечения периферической полинейропатии и реабилитации пациентов с колоректальным раком, получающих химиотерапию на основе препаратов платины. *Поволжский онкологический вестник.* 2023;14(2):73-80. https://doi.org/10.32000/2078-1466-2023-2-73-80

20. Mezzanotte JN, Grimm M, Shinde NV, Nolan T, Worthen-Chaudhari L, Williams NO, et al. Updates in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23(1):29-42. https://doi.org/10.1007/s11864-021-00926-0

21. D'Souza RS, Alvarez GAM, Dombovy-Johnson M, Eller J, Abd-Elsayed A. Evidence-based treatment of pain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep.* 2023;27(5):99-116. https://doi.org/10.1007/s11916-023-01107-4

22. Chow R, Novosel M, So OW, Bellampalli S, Xiang J, Boldt G, et al. Duloxetine for prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): Systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care.* 2023;13(1):27-34. https://doi.org/10.1136/spcare-2022-003815

23. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:26. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026

24. Gent DG, Rebecca D. The 2022 European Society of Cardiology Cardio-oncology Guidelines in Focus. *Eur Cardiol.* 2023;18:e16. https://doi.org/10.15420/ecr.2022.63

25. Camilli M, Cipolla CM, Dent S, Minotti G, Cardinale DM. Anthracycline cardiotoxicity in adult cancer patients: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2024;6(5):655-77. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2024.07.016

26. Sotiropoulou IM, Manetas-Stavrakakis N, Kourek C, Xanthopoulos A, Magouliotis D, Giamouzis G, et al. Prevention of anthracyclines and HER2 inhibitor-induced cardiotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2024;16(13):2419. https://doi.org/10.3390/cancers16132419

27. Виценя МВ, Агеев ФТ, Орлова РВ, Полтавская МГ, Потиевская ВИ. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2):83-107. https://doi.org/10.18027 / 2224-5057-2023-13-3s2-2-83-107

28. Ткаченко ПЕ, Ивашкин ВТ, Маевская МВ. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-2):64-77. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-40

29. Chen C, Xie D, Gewirtz DA, Li N. Nephrotoxicity in cancer treatment: An update. *Adv Cancer Res.* 2022;155:77-129. https://doi.org/10.1016/bs.acr.2022.03.005

30. Shatila M, Zhang HC, Shirwaikar Thomas A, Machado AP, Naz S, Mittal N, et al. Systematic review of immune checkpoint inhibitor-related gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic adverse events. *J Immunother Cancer.* 2024;12(11):e009742. https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009742

31. Камышова ЕС, Бобкова ИН, Секачева МИ. Поражение почек, ассоциированное с противоопухолевой терапией: фокус на нежелательные явления современных иммуноонкологических препаратов. *Терапевтический архив.* 2021;93(6):649-60. https://doi.org/10.26442/00403660.2021.06.200860

32. Kala J, Joseph T, Pirovano M, Fenoglio R, Cosmai L. Acute kidney injury associated with anticancer therapies: small molecules and targeted therapies. *Kidney360.* 2024;5(11):1750-62. https://doi.org/10.34067/KID.0000000566

33. Mudd TW, Guddati AK. Management of hepatotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *Am J Cancer Res.* 2021;11(7):3461-74.

34. Li S, He X, Ruan L, Ye T, Wen Y, Song Z, et al. Protective effect of mannitol on cisplatin-induced nephrotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2021;11:804685. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.804685

35. Liu Z, Yuan D, Chang J, Shi L, Li J, Zhao M, Yang Q. The effect of prophylactic hepatoprotective therapy on drug-induced liver injury in patients undergoing chemotherapy for cervical cancer: A retrospective analysis based on propensity score matching. *Curr Oncol.* 2025;32(7):393. https://doi.org/10.3390/curroncol32070393

36. Olver I, Keefe D, Herrstedt J, Warr D, Roila F, Ripamonti CI. Supportive care in cancer-a MASCC perspective. *Support Care Cancer*. 2020;28(8):3467-75. https://doi.org/10.1007/s00520-020-05447-4

19. Bogomolova IA, Udalov YuD, Belova LA, Danilova LA, Kozlova IV, Kuvayskaya AA. Sovremennoe sostoyanie problemy, vozmozhnosti lecheniya periphericheskoy polineyropatii i reabilitatsii patsientov s kolorektal'nym rakom, poluchayushchikh khimioterapiyu na osnove preparatov platiny [Current state of the problem, possibilities of treating peripheral polyneuropathy and rehabilitation of patients with colorectal cancer receiving platinum-based chemotherapy]. *Povolzhskiy onkologicheskiy vestnik.* 2023;14(2):73-80. https://doi.org/10.32000/2078-1466-2023-2-73-80

20. Mezzanotte JN, Grimm M, Shinde NV, Nolan T, Worthen-Chaudhari L, Williams NO, et al. Updates in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23(1):29-42. https://doi.org/10.1007/s11864-021-00926-0

21. D'Souza RS, Alvarez GAM, Dombovy-Johnson M, Eller J, Abd-Elsayed A. Evidence-based treatment of pain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep.* 2023;27(5):99-116. https://doi.org/10.1007/s11916-023-01107-4

22. Chow R, Novosel M, So OW, Bellampalli S, Xiang J, Boldt G, et al. Duloxetine for prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): Systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care.* 2023;13(1):27-34. https://doi.org/10.1136/spcare-2022-003815

23. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:26. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026

24. Gent DG, Rebecca D. The 2022 European Society of Cardiology Cardio-oncology Guidelines in Focus. *Eur Cardiol.* 2023;18:e16. https://doi.org/10.15420/ecr.2022.63

25. Camilli M, Cipolla CM, Dent S, Minotti G, Cardinale DM. Anthracycline cardiotoxicity in adult cancer patients: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2024;6(5):655-77. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2024.07.016

26. Sotiropoulou IM, Manetas-Stavrakakis N, Kourek C, Xanthopoulos A, Magouliotis D, Giamouzis G, et al. Prevention of anthracyclines and HER2 inhibitor-induced cardiotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2024;16(13):2419. https://doi.org/10.3390/cancers16132419

27. Vitsenya MV, Ageev FT, Orlova RV, Poltavskaya MG, Potievskaya VI. Prakticheskie rekomendatsii po korrektsii kardiovaskulyarnoy toksichnosti protivoopukholevoy lekarstvennoy terapii. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 2 [Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. Practical recommendations RUSSCO, part 2]. *Zlokachestvennye opukholi.* 2023;13(3s2):83-107. https://doi.org/10.18027 / 2224-5057-2023-13-3s2-2-83-107

28. Tkachenko PE, Ivashkin VT, Maevskaya MV. Klinicheskie rekomendatsii po korrektsii gepatotoksichnosti, indutsirovannoy protivoopukholevoy terapiey [Clinical guidelines for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor therapy]. *Zlokachestvennye opukholi.* 2021;11(3s2-2):64-77. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-40

29. Chen C, Xie D, Gewirtz DA, Li N. Nephrotoxicity in cancer treatment: An update. *Adv Cancer Res.* 2022;155:77-129. https://doi.org/10.1016/bs.acr.2022.03.005

30. Shatila M, Zhang HC, Shirwaikar Thomas A, Machado AP, Naz S, Mittal N, et al. Systematic review of immune checkpoint inhibitor-related gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic adverse events. *J Immunother Cancer.* 2024;12(11):e009742. https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009742

31. Kamyshova ES, Bobkova IN, Sekacheva MI. Porazhenie pochek, assotsiirovannoe s protivoopukholevoy terapiey: fokus na nezhelatel'nye yavleniya sovremennykh immunoonkologicheskikh preparatov [Kidney damage associated with antitumor therapy: Focus on adverse events of modern immuno-oncological drugs]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2021;93(6):649-60. https://doi.org/10.26442/00403660.2021.06.200860

32. Kala J, Joseph T, Pirovano M, Fenoglio R, Cosmai L. Acute kidney injury associated with anticancer therapies: small molecules and targeted therapies. *Kidney360.* 2024;5(11):1750-62. https://doi.org/10.34067/KID.0000000566

33. Mudd TW, Guddati AK. Management of hepatotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *Am J Cancer Res.* 2021;11(7):3461-74.

34. Li S, He X, Ruan L, Ye T, Wen Y, Song Z, et al. Protective effect of mannitol on cisplatin-induced nephrotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2021;11:804685. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.804685

35. Liu Z, Yuan D, Chang J, Shi L, Li J, Zhao M, Yang Q. The effect of prophylactic hepatoprotective therapy on drug-induced liver injury in patients undergoing chemotherapy for cervical cancer: A retrospective analysis based on propensity score matching. *Curr Oncol.* 2025;32(7):393. https://doi.org/10.3390/curroncol32070393

36. Olver I, Keefe D, Herrstedt J, Warr D, Roila F, Ripamonti CI. Supportive care in cancer-a MASCC perspective. *Support Care Cancer.* 2020;28(8):3467-75. https://doi.org/10.1007/s00520-020-05447-4

37. Neves K. Implementing a validated multi-symptom assessment tool during telephone triage to reduce oncology patient emergency room visits. *J Adv Pract Oncol.* 2024:1-8. https://doi.org/10.6004/jadpro.2024.15.8.12
38. Aapro M, Bossi P, Dasari A, Fallowfield L, Gascón P, Geller M, et al. Digital health for optimal supportive care in oncology: Benefits, limits, and future perspectives. *Support Care Cancer.* 2020;28(10):4589-612. https://doi.org/10.1007/s00520-020-05539-1
39. Suarez-Almazor ME, Pundole X, Abdel-Wahab N, Johnson DB, Gupta D, Glezerman I, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of immune-mediated cardiovascular, rheumatic, and renal toxicities from checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer.* 2020;28(12):6159-73. https://doi.org/10.1007/s00520-020-05710-8
40. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, Ripamonti CI, Scotté F, Strasser F, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol.* 2018;29(1):36-43. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx757
41. Владимирова ЛЮ, Гладков ОА, Королёва ИА, Румянцев АА, Семиглазова ТЮ, Трякин АА, и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2021;11(3s2-2):25-38. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-37
42. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3325-48. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399
43. Tuominen L, Leino-Kilpi H, Poraharju J, Cabutto D, Carrion C, Lehtiö L, et al. Interactive digital tools to support empowerment of people with cancer: A systematic literature review. *Support Care Cancer.* 2024;32(6):396. https://doi.org/10.1007/s00520-024-08545-9

37. Neves K. Implementing a validated multi-symptom assessment tool during telephone triage to reduce oncology patient emergency room visits. *J Adv Pract Oncol.* 2024:1-8. https://doi.org/10.6004/jadpro.2024.15.8.12
38. Aapro M, Bossi P, Dasari A, Fallowfield L, Gascón P, Geller M, et al. Digital health for optimal supportive care in oncology: Benefits, limits, and future perspectives. *Support Care Cancer.* 2020;28(10):4589-612. https://doi.org/10.1007/s00520-020-05539-1
39. Suarez-Almazor ME, Pundole X, Abdel-Wahab N, Johnson DB, Gupta D, Glezerman I, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of immune-mediated cardiovascular, rheumatic, and renal toxicities from checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer.* 2020;28(12):6159-73. https://doi.org/10.1007/s00520-020-05710-8
40. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, Ripamonti CI, Scotté F, Strasser F, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol.* 2018;29(1):36-43. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx757
41. Vladimirova LYu, Gladkov OA, Korolyova IA, Rumyantsev AA, Semiglazova TYu, Tryakin AA, i dr. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu toshnoty i rvoty u onkologicheskikh bol'nykh [Practical recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients]. *Zlokachestvennye opukholi.* 2021;11(3s2-2):25-38. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-37
42. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3325-48. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399
43. Tuominen L, Leino-Kilpi H, Poraharju J, Cabutto D, Carrion C, Lehtiö L, et al. Interactive digital tools to support empowerment of people with cancer: A systematic literature review. *Support Care Cancer.* 2024;32(6):396. https://doi.org/10.1007/s00520-024-08545-9

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Нуритдинзода Манзура Рустам,** аспирант кафедры онкологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0009-0005-9025-6775
SPIN-код: 3044-6793
E-mail: ibadullaeva.manzura@mail.ru

**Сангинов Джумабой Рахматович,** доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Researcher ID: AAH-2351-2021
Scopus ID: 58758943100
ORCID: 0000-0002-4311-3094
SPIN-код: 3535-1025
Author ID: 1099938
E-mail: sanginov1952@gmail.com

**Хушкадамова Офтоб Хушкадамовна,** ассистент кафедры онкологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино; врач-онколог отделения химиотерапии и паллиативной помощи, Республиканский онкологический научный центр
ORCID ID: 0009-0003-2639-4781
E-mail: sun_0090@mail.ru

**Ниязов Илхомидин Каримович,** кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино; врач-онколог отделения общей онкологии, Республиканский онкологический научный центр
Researcher ID: AAH-2357-2021
ORCID ID: 0000-0002-2361-043X
SPIN-код: 1212-0435
Author ID: 805452
E-mail: ilhomnike@mail.ru

## AUTHORS' INFORMATION

**Nuritdinzoda Manzura Rustam,** Postgraduate Student, Department of Oncology, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0009-0005-9025-6775
SPIN: 3044-6793
E-mail: ibadullaeva.manzura@mail.ru

**Sanginov Dzhumaboy Rakhmatovich,** Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Oncology, Avicenna Tajik State Medical University
Researcher ID: AAH-2351-2021
Scopus ID: 58758943100
ORCID: 0000-0002-4311-3094
SPIN: 3535-1025
Author ID: 1099938
E-mail: sanginov1952@gmail.com

**Khushkadamova Oftob Khushkadakmovna,** Assistant Professor, Department of Oncology, Avicenna Tajik State Medical University; Oncologist, Chemotherapy and Palliative Care Department, Republican Oncology Scientific Center

ORCID ID: 0009-0003-2639-4781
E-mail: sun_0090@mail.ru

**Niyazov Ilhomidin Karimovich,** Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Oncology, Avicenna Tajik State Medical University; Oncologist, Department of General Oncology, Republican Scientific Oncology Center
Researcher ID: AAH-2357-2021
ORCID ID: 0000-0002-2361-043X
SPIN: 1212-0435
Author ID: 805452
E-mail: ilhomnike@mail.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Нуритдинзода Манзура Рустам**
аспирант кафедры онкологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Сино, 29-31
Тел.: +992 (933) 336781
E-mail: ibadullaeva.manzura@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Nuritdinzoda Manzura Rustam**
Postgraduate Student, Department of Oncology, Avicenna Tajik State Medical University

734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Sino str., 29-31
Tel.: +992 (933) 336781
E-mail: ibadullaeva.manzura@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: СДР, НИК
Сбор материала: НМР, ХОХ
Анализ полученных данных: СДР, НИК
Подготовка текста: НМР, ХОХ
Редактирование: СДР, НИК
Общая ответственность: НМР, СДР, ХОХ, НИК

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SDR, NIK
Data collection: NMR, KhOKh
Analysis and interpretation: SDR, NIK
Writing the article: NMR, KhOKh
Critical revision of the article: SDR, NIK
Overall responsibility: NMR, SDR, KhOKh, NIK

*Поступила* *04.09.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *04.09.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ REVIEW ARTICLE

**Онкология, лучевая терапия** **Oncology**

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-771-781

# КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЖЕЛУДКА: РОЛЬ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

А.Р. САБУРОВ[1], К.С. КЕМЕЛЬБЕКОВ[1], З.Х. ХУСЕЙНЗОДА[2], Д.Т. АРЫБЖАНОВ[3], Д.С.ТУРСУМЕТОВ[4], Б.А. АБДУРАХМАНОВ[1]

[1] Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Республика Казахстан
[2] Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан
[3] Областная многопрофильная клиника, Талдыкорган, Республика Казахстан
[4] Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

**Введение**: рак желудка (РЖ) III-IV стадий характеризуется высокой частотой локорегионарных рецидивов и отдалённого метастазирования, что определяет неблагоприятный прогноз даже при использовании современных режимов системной химиотерапии (ХТ). Несмотря на улучшение результатов при применении периоперационных схем, достигаемых с помощью трёх- и четырёхкомпонентных режимов, у значительной доли пациентов сохраняется низкая резектабельность опухоли и ограниченная частота полного патоморфологического ответа. В связи с этим, актуален поиск методов, обеспечивающих локальное повышение концентрации цитостатиков в опухолевом очаге при минимизации системной токсичности.

**Цель исследования**: проанализировать современные подходы к лечению местнораспространённого и метастатического РЖ с акцентом на место внутриартериальной химиотерапии (ВАХТ) и её возможное влияние на вероятность выполнения R0-резекции, патоморфологический ответ, включая частоту полного патоморфологического ответа (pCR).

**Материал и методы**: поиск литературы выполнялся в PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и РИНЦ (eLIBRARY.ru) за 2014-2025 гг. с использованием ключевых слов MeSH: “gastric cancer”, “neoadjuvant chemotherapy”, “regional chemotherapy”, “intra-arterial chemotherapy”, “hyperthermic intraperitoneal chemotherapy”, “conversion therapy”, “perioperative treatment”, “hepatic metastasis” и русскоязычных аналогов. Идентифицировано 642 публикации; после устранения дубликатов и нерелевантных работ в анализ включены 48 статей. Приоритет отдавался РКИ, проспективным когортным исследованиям и метаанализам.

**Результаты**: использование ВАХТ в неоадъювантном режиме продемонстрировало увеличение частоты выраженного патоморфологического регресса и pCR по сравнению с изолированной системной ХТ. Во многих сериях отмечено повышение доли R0-резекций, включая случаи исходной нерезектабельности. При этом профиль системной токсичности, как правило, не превышал аналогичный при внутривенном введении цитостатиков, однако требовал контроля локальных сосудистых осложнений.

**Заключение**: ВАХТ представляет собой перспективный компонент мультимодального лечения, способный повысить шансы на радикальное хирургическое вмешательство и улучшить локорегионарный контроль заболевания. Дальнейшая оценка её эффективности требует проведения стандартизованных проспективных исследований с унифицированными критериями отбора пациентов.

**Ключевые слова**: *рак желудка, неоадъювантная терапия, внутриартериальная химиотерапия, регионарная химиотерапия, конверсионное лечение, патоморфологический ответ, резектабельность.*

**Для цитирования:** Сабуров АС, Кемельбеков КС, Хусейнзода ЗХ, Арыбжанов ДТ, Турсуметов ДС, Абдурахманов БА. Комплексное лечение местнораспространённого и метастатического рака желудка: роль неоадъювантной внутриартериальной химиотерапии. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):771-81. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-771-781

# COMPREHENSIVE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC GASTRIC CANCER: THE ROLE OF NEOADJUVANT INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY

A.R. SABUROV[1], K.S. KEMELBEKOV[1], Z.KH. KHUSEYNZODA[2], D.T. ARYBZHANOV[3], D.S. TURSUMETOV[4], B.A. ABDURAKHMANOV[1]

[1] South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan
[2] Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan
[3] Regional Multidisciplinary Clinic, Taldykorgan, Republic of Kazakhstan
[4] Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

**Introduction**: Stage III-IV gastric cancer (GC) is characterized by high rates of locoregional recurrence and distant metastasis, resulting in a poor prognosis despite modern systemic chemotherapy regimens. Although triple- and quadruple-drug perioperative regimens have improved outcomes, a significant proportion of patients still exhibit low tumor resectability and limited pathological complete response (pCR) rates. Consequently, identifying methods that locally increase cytostatic agent concentrations within the tumor lesion while minimizing systemic toxicity is essential.

**Objective**: To evaluate contemporary therapeutic strategies for locally advanced and metastatic GC, with a specific focus on the clinical role of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy (IACT) and its impact on achieving R0 resection margins and enhancing pathological response rates, including the pCR rate.
**Methods**: We conducted a comprehensive literature search in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and eLIBRARY.ru from 2014 to 2025. We used the following Medical Subject Headings (MeSH) keywords and their Russian-language equivalents: "gastric cancer", "neoadjuvant chemotherapy", "regional chemotherapy", "intra-arterial chemotherapy", "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy", "conversion therapy", "perioperative treatment", and "hepatic metastasis". Of the 642 publications identified, we excluded duplicates and irrelevant works, leaving 48 articles for final analysis. We prioritized randomized controlled trials, prospective cohort studies, and meta-analyses.
**Results**: Neoadjuvant IACT showed higher rates of significant tumor regression and pCR than isolated systemic chemotherapy. Multiple series reported a higher proportion of R0 resections, including cases initially classified as unresectable disease. The systemic toxicity profile was generally no higher than that observed with intravenous cytostatics; however, rigorous monitoring for localized vascular complications remains necessary.
**Conclusion**: Neoadjuvant IACT is a promising component of multimodal treatment that can increase rates of radical surgery and improve locoregional disease control. Further validation of its long-term efficacy requires standardized, prospective studies with unified patient selection criteria.
**Keywords**: *Gastric cancer, neoadjuvant therapy, intra-arterial chemotherapy, regional chemotherapy, conversion treatment, pathological response, resectability.*

**For citation:** Saburov AS, Kemelbekov KS, Khuseynzoda ZKh, Arybzhanov DT, Tursumetov DS, Abdurakhmanov BA. Kompleksnoe lechenie mestnoraspostranyonnogo i metastaticheskogo raka zheludka: rol' neoad'yuvantnoy vnutriarterial'noy khimioterapii [Comprehensive treatment of locally advanced and metastatic gastric cancer: The role of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):771-81. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-771-781

## Введение

Рак желудка (РЖ) остаётся одной из ведущих причин онкологической смертности и вносит значительный вклад в глобальное бремя злокачественных новообразований. В 2022 году в мире зарегистрировано около 969 тыс. новых случаев заболевания, смертность составила около 660 тыс. случаев, что соответствует 5-му месту как по заболеваемости, так и – по смертности среди злокачественных новообразований [1].

Прогноз во многом определяется стадией заболевания на момент постановки диагноза: при I-II стадиях он существенно благоприятнее, тогда как при III-IV стадиях показатели заметно хуже в связи с высокой вероятностью микрометастатического и перитонеального распространения [2-4]. На поздних стадиях клиническая картина часто обусловлена инвазией опухоли в соседние структуры и ранним метастазированием (перитонеальным и гематогенным), что ограничивает возможности радикального лечения и требует применения мультимодальных терапевтических подходов, направленных на повышение резектабельности опухоли и улучшение контроля над заболеванием [3, 4].

При III стадии РЖ стандартный мультимодальный подход включает радикальное хирургическое лечение в сочетании с системной лекарственной терапией в зависимости от клинической ситуации, тогда как при IV стадии основой лечения является системная терапия, а хирургические вмешательства применяются селективно [3-5]. Несмотря на совершенствование хирургической техники и современных схем химиотерапии, прогноз при III-IV стадиях остаётся неблагоприятным [3, 4]. На исходы влияют частота локорегионарных рецидивов, развитие отдалённых метастазов и токсичность системной химиотерапии [5-8].

В связи с этим, сохраняется интерес к методам регионарной доставки цитостатиков, целью которых является повышение локальной экспозиции препарата в опухолевом сосудистом бассейне. Одним из таких методов является внутриартериальная химиотерапия (ВАХТ) [9].

## Цель исследования

Проанализировать современные подходы к лечению местнораспространённого и метастатического РЖ с акцентом на место

## Introduction

Gastric cancer (GC) remains a leading cause of cancer-related mortality, contributing significantly to the global burden of malignant neoplasms. In 2022, approximately 969,000 new cases were diagnosed worldwide, resulting in roughly 660,000 deaths; this places GC fifth in both incidence and mortality among all malignancies [1].

The prognosis for GC largely depends on the clinical stage at diagnosis. While stages I-II carry a significantly more favorable prognosis, outcomes for stages III-IV decline sharply due to a high propensity for micrometastatic dissemination and peritoneal seeding [2-4]. In advanced stages, the clinical course is frequently complicated by direct tumor invasion into adjacent anatomical structures and early hematogenous or peritoneal metastasis. These factors severely limit the feasibility of initial radical surgical resection, necessitating multimodal therapeutic approaches to improve tumor resectability and optimize disease control [3, 4].

For stage III GC, the standard clinical approach relies on a multimodal strategy combining radical surgical intervention with systemic drug therapy. Conversely, for stage IV disease, systemic treatment is the primary mainstay, while surgical options are reserved for highly selective cases [3-5]. Despite refined surgical techniques and aggressive modern chemotherapy regimens, the long-term prognosis for patients with stages III-IV disease remains poor [3, 4]. Overall clinical outcomes continue to be compromised by high rates of locoregional recurrence, the development of distant metastases, and the severe toxicity profiles associated with intensive systemic chemotherapy [5-8].

In this regard, there remains interest in methods of regional delivery of cytostatics, the purpose of which is to increase the local exposure of the drug in the tumor vascular system. One of these methods is intra-arterial chemotherapy (IACT) [9].

## Purpose of the study

To evaluate contemporary therapeutic strategies for locally advanced and metastatic GC, with a specific focus on the clinical role of neoadjuvant IACT and its impact on achieving R0 resection margins and enhancing pathological response rates, including the pathological complete response (pCR) rate.

BAXT и её возможное влияние на вероятность выполнения R0-резекции, патоморфологический ответ, включая частоту полного патоморфологического ответа (pCR).

## Материал и методы

Поиск выполнялся в PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и РИНЦ (eLIBRARY.ru) за 2014-2026 гг. с использованием ключевых слов MeSH: “gastric cancer”, “neoadjuvant chemotherapy”, “regional chemotherapy”, “intra-arterial chemotherapy”, “hyperthermic intraperitoneal chemotherapy”, “conversion therapy”, “perioperative treatment”, “hepatic metastasis” и русскоязычных аналогов. Идентифицировано 642 публикации; после устранения дубликатов и нерелевантных работ в анализ включены 48 статей. Отбор проводился по критериям: клиническая направленность (III-IV стадии), наличие количественных конечных точек (патоморфологический ответ, влияние на резектабельность), описание методики BAXT/регионарной ХТ или комбинированных подходов. Приоритет отдавался РКИ, проспективным когортным исследованиям и метаанализам; дополнительно учитывались руководства (ESMO, JGCA), AJCC 8-е изд. и GLOBOCAN [1-5]. В тексте сохранён приоритет источников с высокой внешней валидностью.

## Современные подходы к лечению РЖ III-IV стадий

**Хирургия**. У отдельных пациентов с ограниченным метастатическим поражением печени хирургическая резекция метастазов может рассматриваться как селективный подход [10]. При технически резектабельных опухолях стандартом остаются гастрэктомия или субтотальная резекция с лимфодиссекцией D2, что подтверждено японскими рекомендациями и современными обзорами [2, 11]. Объём лимфодиссекции имеет принципиальное значение: D1 ассоциирована с более высокой частотой локорегионарных рецидивов, тогда как D2 обеспечивает лучший контроль заболевания при сопоставимой послеоперационной летальности в специализированных центрах [12].

При T4b-опухолях возможно выполнение комбинированных резекций (сегментарная резекция поджелудочной железы, селезёнки, поперечной ободочной кишки, диафрагмы), однако подобные вмешательства требуют строгого отбора пациентов и опыта высокоспециализированной бригады. Оценка резектабельности проводится мультидисциплинарно с учётом КТ/МРТ, УЗИ, лапароскопической ревизии (при сомнениях). При нерезектабельном процессе лечебные подходы различаются по цели: конверсионные стратегии [13], регионарные интраперитонеальные методы, включая внутрибрюшинную аэрозольную химиотерапию под давлением (PIPAC) [14], и паллиативные вмешательства для контроля осложнений (обструкция, кровотечение) [15].

**Системная терапия.** Периоперационная ХТ на основе FLOT улучшает исходы относительно хирургии в монорежиме (MAGIC/FLOT4) [5, 16]. В исследовании MATTERHORN добавление дурвалумаба к периоперационному FLOT у резектабельного РЖ/рака пищеводно-желудочного перехода улучшило выживаемость без негативных событий и увеличило частоту pCR [17].

Для IV стадии основой лечения остаётся системная терапия, включающая таргетные и иммуноонкологические подходы. Для HER2-положительного распространённого РЖ базисом 1-й линии остаётся трастузумаб в комбинации с ХТ [18]; в финальном анализе KEYNOTE-811 добавление пембролизумаба к трастузумабу и ХТ улучшило выживаемость без прогрессирования и общую выжива-

## Methods

We conducted a comprehensive literature search in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and eLIBRARY.ru from 2014 to 2026. The search strategy utilized the following Medical Subject Headings (MeSH) terms and their Russian-language equivalents: "gastric cancer", "neoadjuvant chemotherapy", "regional chemotherapy", "intra-arterial chemotherapy", "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy", "conversion therapy", "perioperative treatment", and "hepatic metastasis". We initially identified 642 publications. After removing duplicates and screening out irrelevant papers, 48 articles met the criteria for final inclusion in this analysis.

Studies were selected based on the following explicit eligibility criteria:

- **Clinical focus:** Patients diagnosed with stage III or IV GC.
- **Quantitative endpoints:** Reports evaluating pathological response rates or direct impacts on surgical resectability.
- **Therapeutic intervention:** Detailed descriptions of neoadjuvant IACT, regional chemotherapy protocols, or related combination modalities.

We prioritized high-quality evidence with strong external validity, including randomized controlled trials, prospective cohort studies, and systematic reviews/meta-analyses. We also integrated global clinical guidelines (ESMO, JGCA), the AJCC Cancer Staging Manual (8th edition), and epidemiological registry data from GLOBOCAN [1-5].

## Modern approaches to the treatment of stages III-IV GC

**Surgical interventions.** In highly selected patients presenting with limited metastatic liver disease, surgical resection of hepatic metastases may be considered a viable, individualized approach [10]. For technically resectable primary tumors, gastrectomy or subtotal gastric resection combined with a D2 lymphadenectomy remains the established gold standard, as validated by Japanese GC treatment guidelines and contemporary systematic reviews [2, 11]. The extent of lymph node dissection is clinically paramount. While D1 dissection is consistently linked with higher rates of locoregional recurrence, D2 dissection offers superior locoregional control with comparable postoperative mortality when performed at high-volume, specialized centers [12].

For T4b tumors exhibiting direct invasion into adjacent structures, multi-organ combined resections (including segmental resection of the pancreas, spleen, transverse colon, or diaphragm) can be pursued. However, these aggressive interventions demand stringent patient selection and the technical expertise of a highly specialized surgical team. A multidisciplinary team approach must determine preoperative resectability using computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), endoscopic ultrasound, or, in radiologically ambiguous cases, diagnostic laparoscopy. When a primary tumor is deemed unresectable, therapeutic strategies shift dynamically based on targeted clinical goals: these include conversion therapy strategies [13], regional intraperitoneal techniques such as pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) [14], or palliative surgical/endoscopic interventions dedicated to managing acute complications like tumor-induced obstruction or hemorrhage [15].

**Systemic therapy.** Perioperative, FLOT-based chemotherapy regimens significantly improve survival outcomes compared to sur-

емость [19]. Для HER2-отрицательного CLDN18.2-положительного распространённого РЖ в исследованиях SPOTLIGHT и GLOW добавление золбетуксимаба к mFOLFOX6 или CAPOX улучшило показатели выживаемости [20, 21]. В HER2-отрицательных PD-L1-положительных когортах эффективность ингибиторов PD-1 зависит от линии терапии и режима: в 1-й линии преимущество комбинации ХТ+ниволумаб показано в CheckMate 649 [22], тогда как во 2-й линии у азиатских пациентов исследование KEYNOTE-063 не продемонстрировало превосходства пембролизумаба над паклитакселом [23]. Во 2-й линии комбинация рамуцирумаба с паклитакселом улучшает общую выживаемость по сравнению с паклитакселом в монорежиме [24]. У пациентов с ранее леченным HER2-положительным распространённым РЖ трастузумаб дерукстекан продемонстрировал клиническую эффективность после предшествующей HER2-направленной терапии [25]. Таким образом, выбор иммуно-таргетных стратегий следует соотносить с биомаркёрным профилем и линией терапии, с учётом HER2-, PD-L1-, MSI- и CLDN18.2-статуса [18-25].

**Инновационные стратегии.** Конверсионная терапия (индукционная ХТ с последующей оценкой резектабельности) позволяет у части больных перевести опухоль в резектабельное состояние [26, 27]. Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (HIPEC) при перитонеальном канцероматозе изучалась в сочетании с циторедукцией у тщательно отобранных пациентов [28, 29].

В финальном рандомизированном исследовании PERISCOPE II добавление гастрэктомии, циторедуктивной хирургии и HIPEC к системной терапии при ограниченных перитонеальных метастазах не продемонстрировало улучшения общей выживаемости по сравнению с системной терапией [30]. Наблюдательные и обзорные данные сохраняют значение для оценки отдельных клинических сценариев, однако не отменяют результатов рандомизированного исследования [31, 32]. В настоящем обзоре HIPEC рассматривается как отдельный исследуемый компонент комбинированных стратегий, но не как центральная тема.

## Регионарная ВАХТ в лечении РЖ

**Теоретические основы и методика.** ВАХТ представляет собой метод селективной инфузии цитостатиков в артериальный бассейн опухоли, позволяющий повысить локальную концентрацию препарата в зоне опухолевого кровоснабжения [9]. Артериальный доступ и селективность катетеризации определяются анатомией сосудистого русла, локализацией опухоли и опытом интервенционной команды. Опубликованные режимы ВАХТ существенно варьируют; в отдельных сообщениях применялись повторные циклы регионарной инфузии с последующей оценкой ответа перед возможным хирургическим этапом [33]. Контроль позиции катетера осуществляется ангиографически; возможными осложнениями являются спазм, диссекция или тромбоз артерии, транзиторный болевой синдром, локальные химические повреждения слизистых. Профиль безопасности и ограничения метода рассмотрены ниже.

**Ограничения и токсичность.** ВАХТ сопряжена с рисками локальных осложнений: сосудистых (спазм, диссекция, тромбоз), ишемических явлений, химических повреждений близлежащих органов и болевого синдрома во время инфузии. Метод требует ангиографической инфраструктуры и опыта мультидисциплинарной команды; целесообразность повторных инфузий определяется переносимостью и динамикой ответа. В сравнительной ретроспективной когорте профиль нежелательных явлений комбинированного внутриартериального и внутривенного

gical resection alone, a paradigm shift solidified by the milestone MAGIC and FLOT4 trials [5, 16]. Building on this cytotoxic backbone, the MATTERHORN study showed that adding the checkpoint inhibitor durvalumab to perioperative FLOT for resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinomas substantially improved event-free survival and significantly increased pCR rates [17].

For stage IV disease, systemic therapy remains the foundational mainstay of clinical care, increasingly driven by targeted and immuno-oncological regimens tailored to the tumor's molecular footprint:

• **HER2-Positive Disease:** The anti-HER2 monoclonal antibody trastuzumab combined with a platinum-fluoropyrimidine doublet remains the standard first-line backbone [18]. In the final analysis of the KEYNOTE-811 trial, adding the anti-PD-1 inhibitor pembrolizumab to the trastuzumab-chemotherapy regimen significantly prolonged progression-free survival and overall survival (OS) [19]. For patients with previously treated, refractory HER2-positive advanced disease, the antibody-drug conjugate trastuzumab deruxtecan (T-DXd) has shown remarkable clinical efficacy after failure of initial HER2-targeted protocols [25].

• **HER2-Negative/Claudin** 18.2-Positive Disease: In the landmark SPOTLIGHT and GLOW phase III trials, adding the anti-CLDN18.2 monoclonal antibody zolbetuximab to mFOLFOX6 or CAPOX regimens established superior survival rates, defining a new standard of care for this distinct molecular biomarker cohort [20, 21].

• **HER2-Negative/PD-L1-Positive Disease:** The therapeutic value of PD-1 inhibitors depends heavily on the line of therapy and specific regimen. In the first-line setting, the phase III CheckMate 649 trial established a definitive survival benefit with nivolumab plus systemic chemotherapy [22]. Conversely, in the second-line setting for Asian populations, the KEYNOTE-063 study showed that pembrolizumab monotherapy did not outperform single-agent paclitaxel [23].

• **Second-Line Anti-Angiogenesis:** In the unselected second-line setting, combining the anti-VEGFR2 monoclonal antibody ramucirumab with paclitaxel provides superior overall survival benefits compared to paclitaxel monotherapy [24].

Consequently, selecting modern immuno-targeted strategies requires strict correlation with a patient's comprehensive biomarker profile, precisely balancing HER2, PD-L1 (CPS), MSI, and CLDN18.2 expression status across sequential lines of therapy [18-25].

**Innovative strategies.** Conversion therapy – defined as aggressive induction chemotherapy followed by rigorous restaging to assess surgical resectability – enables a subset of patients with initially unresectable disease to undergo radical, R0 surgical resections [26, 27]. Similarly, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with isolated peritoneal carcinomatosis has been extensively evaluated in tandem with cytoreductive surgery in tightly curated clinical scenarios [28, 29].

Notably, in the final randomized PERISCOPE II study, adding gastrectomy, cytoreductive surgery, and HIPEC to standard systemic therapy for patients with limited peritoneal metastases did not improve overall survival compared with systemic therapy alone [30]. While observational datasets and institutional reviews remain valuable for tailoring individual clinical scenarios, they do not supersede the high-level evidence from this negative randomized controlled trial [31, 32]. Within this review, HIPEC is treated as an independent investigational component of broader combination protocols rather than the central operational topic.

лечения был сопоставим с внутривенной ХТ [34]. Пилотная серия неоадъювантной непрерывной внутриартериальной инфузии с последующей операцией продемонстрировала приемлемую переносимость без очевидного увеличения перипроцедурных осложнений, однако объём выборки был крайне мал [35]. В другом ретроспективном сравнении токсичность III-IV степени встречалась нечасто в обеих группах [36].

**Клиническая эффективность.** Ключевыми маркёрами ответа выступают патоморфологический ответ и степень регрессии по шкалам Becker/Mandard. pCR трактуется как отсутствие жизнеспособной опухоли в первичном очаге и лимфоузлах. По системе Becker степень регрессии опухоли (tumor regression grade, TRG) 1a соответствует полному ответу (0% остаточной опухоли), TRG 1b – субтотальному ответу (<10%), TRG 2 – частичному ответу (10-50%), TRG 3 – минимальному ответу или его отсутствию (>50 % жизнеспособной опухоли). В ретроспективных сравнениях и пилотных сериях ВАХТ ассоциировалась с более выраженным патоморфологическим ответом, однако частота pCR существенно варьирует, а имеющиеся данные не позволяют обоснованно указывать единый диапазон [35, 36].

В когортах с конверсионной стратегией отмечено увеличение доли R0-резекций у исходно нерезектабельных/пограничных случаев, что согласуется с концепцией конверсии к потенциально радикальному хирургическому лечению при тщательном отборе пациентов [26, 37, 38]. Данные по внутрибрюшинной химиотерапии и системной неоадъювантной ХТ представлены в отдельных исследованиях и не должны использоваться как прямое подтверждение эффективности ВАХТ [39, 40].

В пилотном исследовании суперселективной непрерывной артериальной инфузии оксалиплатина в сочетании с пероральным S-1 у четырёх пациентов с cT4N1-3M0 РЖ после трёх циклов неоадъювантного лечения R0-резекция была достигнута у всех пациентов; патоморфологический ответ составил TRG 1a у 1 пациента, TRG 1b – у 1 и TRG 2 – у 2 (общая частота регрессии 100%), без очевидных нежелательных явлений или периоперационных осложнений [35].

В исследовании непрерывной инфузии в желудочную артерию в сочетании с системной химиотерапией у 29 пациентов частота объективного ответа составила 89,7%, симптомы обструкции ЖКТ уменьшились у 75,9% после первых двух циклов, а 13/29 (44,8%) исходно нерезектабельных пациентов были признаны потенциально радикально резектабельными [41].

В более раннем нерандомизированном ретроспективном исследовании из 178 пациентов 96 получали внутривенную неоадъювантную ХТ по схеме EOX, а 82 – регионарное внутриартериальное введение эпирубицина и оксалиплатина в сочетании с пероральным капецитабином; медиана безрецидивной выживаемости составила 48,0 против 34,0 мес. (p=0,049), при этом статистически значимого различия общей выживаемости между группами не получено (p=0,137) [36].

Кроме того, появились сообщения о комбинировании РВАХТ с иммунотерапией: в серии из 12 пациентов с плоскоклеточным раком нижней трети пищевода/пищеводно-желудочного перехода cT3N0-2M0 после полного неоадъювантного курса частота объективного ответа (ORR) составила 100%, выраженного патоморфологического ответа (MPR) – 91,7%, полного патоморфологического ответа (pCR) – 58,3% [42]. Отдельно описаны три случая гигантских язв желудка на фоне печёночной артериальной инфузионной химиотерапии или её сочетания с иммунотерапией; причинно-следственная связь между компонентами лечения остаётся неясной [43]. Оба сообщения относятся к смежным клиническим моделям

## IACT IN THE TREATMENT OF GC

**Theoretical basis and methodology.** IACT selectively infuses cytostatics into a tumor's arterial pool, allowing higher local drug concentrations within the tumor's blood supply zone [9]. Arterial access and catheterization selectivity depend on vascular anatomy, tumor location, and interventional team expertise. Published IACT regimens vary significantly; some reports used repeated cycles of regional infusion, followed by response assessment before a potential surgical stage [33]. Catheter position is strictly controlled angiographically. Possible acute complications include arterial spasm, dissection, or thrombosis of the artery, transient pain syndrome, and local chemical damage to the surrounding mucous membranes.

**Limitations and toxicity.** IACT is associated with risks of localized complications, including vascular events (spasm, dissection, thrombosis), ischemic phenomena, chemical damage to nearby organs, and acute pain syndrome during active infusion. The method requires specialized angiographic infrastructure and a highly experienced multidisciplinary team. Clinicians determine the appropriateness of repeated infusions based on individual patient tolerability and real-time response dynamics. In a comparative retrospective cohort study, the adverse event profile of combined intra-arterial and intravenous treatment was comparable to standard intravenous chemotherapy alone [34]. A pilot series evaluating neoadjuvant continuous intra-arterial infusion followed by surgery showed acceptable tolerability without an obvious increase in periprocedural complications, though the extremely small sample size limits interpretation [35]. This finding aligns with another retrospective comparison where Grade III-IV toxicities were uncommon in both patient groups [36].

**Clinical efficacy.** The key markers of therapeutic response are the pathomorphological response and the degree of tumor regression according to the Becker or Mandard scales. A pCR is interpreted as the total absence of viable tumor cells in both the primary lesion and harvested lymph nodes. According to the Becker system, the tumor regression grade (TRG) is classified as follows:

- TRG 1a corresponds to a complete response (0% residual tumor).
- TRG 1b indicates a subtotal response (<10% residual tumor).
- TRG 2 denotes a partial response (10-50% residual tumor).
- TRG 3 reflects minimal or no response (>50% viable tumor).

In retrospective comparisons and pilot series, neoadjuvant IACT was associated with a more pronounced pathomorphological response; however, pCR rates vary considerably across datasets, and available data do not allow a single definitive range [35, 36].

In patient cohorts using a conversion strategy, the proportion of R0 resections increased in initially unresectable or borderline cases. This finding is consistent with the clinical concept of converting advanced disease to a potentially radical surgical treatment state through careful patient selection [26, 37, 38]. Data on isolated intraperitoneal chemotherapy and standard systemic neoadjuvant chemotherapy are presented in separate studies and should not be used to directly confirm IACT efficiency [39, 40].

Several small-scale and institutional datasets detail specific IACT protocols:

• In a pilot study evaluating superselective continuous arterial infusion of oxaliplatin combined with oral S-1 in 4 patients with cT4N1-3M0 GC, all patients achieved R0 resection after 3 cycles

(плоскоклеточный рак пищевода/пищеводно-желудочного перехода и печёночная артериальная инфузия при первичном раке печени) и не могут рассматриваться как прямое доказательство эффективности или токсичности ВАХТ при аденокарциноме желудка.

**Прогностические факторы.** Статус резекции (R) является независимым прогностическим показателем; достижение R0 связано с лучшей выживаемостью [4, 11]. Прогностическое значение перстневидноклеточного компонента неоднозначно и зависит, в частности, от его доли; в исследовании резецированных опухолей I-III стадий более высокая доля перстневидных клеток была ассоциирована с лучшей общей выживаемостью [44].

Глубина инвазии (T) и объём поражения лимфоузлов (N) по TNM устойчиво коррелируют с исходами [45]; в исследовании пациентов с РЖ стадии IB экстранодальное распространение было ассоциировано с худшим прогнозом [46].

Молекулярно-биологические и гистотипические характеристики важны для стратификации: HER2-положительный статус определяет выбор анти-HER2-терапии при распространённом заболевании [18, 19]; экспрессия PD-L1 и статус MSI-H важны для оценки потенциала иммунотерапии и её интеграции в мультимодальные схемы [4, 22]; типы по Lauren коррелируют с паттернами рецидива, включая перитонеальный, и могут учитываться при оценке риска и характера рецидивирования [47, 48].

**Влияние лечебных подходов на прогноз.** Неоадъювантная терапия является одним из модифицируемых компонентов лечебной стратегии, способных влиять на патоморфологический ответ и возможность R0-резекции. В отдельных сериях с включением ВАХТ отмечались более выраженный патоморфологический ответ и увеличение возможности радикального хирургического лечения [35, 36, 41]. Данные по общей выживаемости неоднородны: в сравнительной когорте комбинированного внутриартериального и внутривенного лечения против только внутривенной ХТ медиана общей выживаемости (OS) составила 14 и 13 месяцев соответственно (p=0,044) [34], а в серии непрерывной инфузии в желудочную артерию в сочетании с системным лечением у 29 пациентов медиана OS составила 16 месяцев [41]. Учитывая неоднородность дизайнов и ограниченность сравнительных данных, эти результаты следует интерпретировать с осторожностью.

**Сравнение подходов и комбинированные стратегии.** Данные сопоставлений ВАХТ/комбинированного артериально-венозного введения с системной ХТ указывают на улучшение отдельных показателей ответа и безрецидивной выживаемости, однако результаты по общей выживаемости неоднородны [34, 36]. В опубликованных схемах ВАХТ сочеталась с системной терапией [34, 41].

Данные по внутрибрюшинной химиотерапии формируют самостоятельную доказательную базу [39] и не должны экстраполироваться как прямое подтверждение эффективности сочетания ВАХТ с интраперитонеальными методиками. Последовательность «регионарное лечение → оценка ответа → возможный хирургический этап» может рассматриваться у тщательно отобранных пациентов; применение HIPEC требует самостоятельных показаний и не является стандартным продолжением ВАХТ (табл. 1, 2).

С учётом регионарного характера доставки цитостатиков при ВАХТ в опубликованных исследованиях её интегрировали в мультимодальные программы с системной терапией, последующей оценкой ответа и возможным хирургическим этапом у отобранных пациентов [34-36, 41]. Интраперитонеальные методики имеют самостоятельную доказательную базу и не должны рассматриваться как обязательное продолжение ВАХТ. Финальные результаты PERISCOPE II не показали улучшения общей выживаемости

of neoadjuvant treatment. Pathomorphological responses were graded as TRG 1a in 1 patient, TRG 1b in 1 patient, and TRG 2 in 2 patients (100% overall regression rate), with no obvious adverse events or perioperative complications [35].

• In a study of continuous gastric artery infusion combined with systemic chemotherapy in 29 patients, the objective response rate was 89.7%. Symptoms of gastrointestinal obstruction improved in 75.9% of patients after the first two cycles, and 13 of 29 patients (44.8%) with initially unresectable disease were successfully downstaged to potentially curatively resectable disease [41].

• In an earlier, non-randomized retrospective study of 178 patients, 96 received intravenous neoadjuvant chemotherapy via the EOX regimen. In contrast, 82 received regional intra-arterial epirubicin and oxaliplatin combined with oral capecitabine. The median relapse-free survival was significantly higher in the regional group (48.0 months) than in the intravenous group (34.0 months) (p=0.049), although overall survival did not differ significantly between groups (p=0.137) [36].

Additionally, emerging reports combine regional IACT with immunotherapy. In a series of 12 patients with squamous cell carcinoma of the lower third of the esophagus or esophagogastric junction (cT3N0-2M0), a full neoadjuvant course yielded an objective response rate of 100%, a major pathological response rate of 91.7%, and a pCR rate of 58.3% [42]. Separately, 3 cases of giant gastric ulcers have been described occurring against the background of hepatic arterial infusion chemotherapy or its combination with immunotherapy. However, the causal relationship between these treatment components remains unclear [43]. It is critical to note that both of these reports relate to distinct clinical models (squamous cell carcinoma of the esophagus/esophagogastric junction and hepatic arterial infusion for primary or metastatic liver cancer) and cannot be considered direct evidence of the efficacy or toxicity profile of IACT in gastric adenocarcinoma.

**Prognostic factors.** Surgical resection status (R) is a powerful, independent prognostic indicator in advanced GC, and achieving an R0 resection is strongly associated with superior overall survival [4, 11]. The prognostic value of the signet ring cell component remains highly controversial and depends heavily on its proportion; in a study of resected stage I-III tumors, a higher proportion of signet ring cells was associated with better overall survival [44].

As defined by TNM staging, the depth of primary tumor invasion (T) and the extent of lymph node involvement (N) consistently correlate with patient outcomes [45]. For instance, in a study of patients with stage IB GC, the presence of extranodal tumor extension was associated with a worse prognosis [46].

Molecular biological and histotypic characteristics are imperative for patient risk-stratification:

- **HER2 Status**: Positive HER2 status determines the need for targeted anti-HER2 therapies in advanced disease [18, 19].
- **PD-L1 & MSI Status**: PD-L1 expression levels and microsatellite instability-high (MSI-H) status are critical for evaluating the therapeutic potential of immunotherapy and its integration into multimodal regimens [4, 22].
- **Lauren Classification**: Lauren histotypes correlate strongly with distinct relapse patterns (including a high propensity for peritoneal seeding) and should be considered when assessing recurrence risk and nature [47, 48].

**Impact of treatment approaches on prognosis.** Neoadjuvant therapy is one of the few modifiable components of a comprehensive treatment strategy that can actively influence pathomor-

***Таблица 1*** *Системная неоадъювантная ХТ и ВАХТ (обобщение по включённым источникам)*

***Table 1*** *Systemic neoadjuvant chemotherapy versus IACT: summary of the included studies*

| Показатель<br>Parameter | Системная ХТ<br>Systemic chemotherapy | ВАХТ<br>IACT |
|---|---|---|
| Локорегионарная лекарственная экспозиция<br><br>Locoregional drug exposure | Определяется системной фармакокинетикой режима<br><br>Determined entirely by the systemic pharmacokinetics of the selected regimen | Потенциально более высокая локорегионарная экспозиция при селективной артериальной инфузии [9]<br><br>Provides significantly higher locoregional drug concentration within the selective arterial infusion zone [9] |
| Патоморфологический ответ<br><br>Pathological response | Зависит от схемы и популяции<br><br>Variable; highly dependent on the chosen drug regimen and patient population | Более выраженный патоморфологический ответ описан в ретроспективных/пилотных сериях; единый диапазон pCR не установлен [35, 36]<br><br>Associated with a more pronounced pathological response in retrospective and pilot series; however, a uniform pCR range remains unestablished [35, 36] |
| Конверсия к потенциальной резектабельности<br><br>Conversion to potential resectability | Зависит от исходной распространённости и режима<br><br>Dependent on initial disease stage, tumor burden, and the chosen systemic regimen | 13/29 (44,8%) в серии непрерывной инфузии в желудочную артерию в сочетании с системной ХТ [41]<br><br>Demonstrated downstaging in 13/29 patients (44.8%) within a series evaluating continuous gastric artery infusion combined with systemic chemotherapy [41] |
| Системная токсичность<br><br>Systemic toxicity profile | Зависит от режима<br><br>Variable; dependent on regimen intensity and scheduling | В отдельных сравнительных ретроспективных сериях системная токсичность была сопоставимой; возможны локальные сосудистые осложнения [34-36]<br>Shown to be comparable to systemic regimens in select comparative retrospective series; however, requires monitoring for localized vascular complications [34-36] |

***Таблица 2*** *ВАХТ: потенциальные клинические сценарии и ограничения (суммарно по тексту)*

***Table 2*** *IACT: Potential clinical scenarios and limitations*

| Потенциальные клинические сценарии, изучавшиеся в публикациях<br>Potential clinical scenarios explored in publications | Ограничения/риски<br><br>Limitations/Risks |
|---|---|
| Местнораспространённый РЖ T4b, пограничная резектабельность<br>Locally advanced GC (cT4b): Management of borderline resectable tumors or those with direct adjacent organ invasion | Необходимость ангиографической инфраструктуры<br><br>Absolute necessity for dedicated angiographic suites and interventional equipment |
| Конверсия к резектабельности с последующей возможностью R0-резекции<br>Downstaging and conversion strategies: Conversion of initially unresectable disease to a resectable state, maximizing the likelihood of an R0 margin | Риск сосудистых/локальных осложнений<br><br>Inherent risks of arterial spasm, vascular dissection, localized thrombosis, and chemical mucositis |
| Отбор в специализированном центре в рамках индивидуализированной мультимодальной стратегии<br>Individualized multimodal stratification: Strict patient selection performed exclusively at specialized centers within a multidisciplinary framework | Ограниченная доказательная база, преимущественно одноцентровые серии<br>Highly limited evidence base, derived primarily from non-randomized, single-center retrospective series |

мости при добавлении гастрэктомии, циторедуктивной хирургии и HIPEC к системной терапии у пациентов с ограниченными перитонеальными метастазами [30].

Таким образом, регионарный путь введения химиопрепаратов представляет исследовательский интерес как компонент мультимодальных стратегий. Комбинации ВАХТ с иммунотерапией также заслуживают дальнейшего изучения, однако прямые данные об их эффективности при аденокарциноме желудка в настоящее время отсутствуют [42, 43].

phological response and expand the feasibility of an R0 resection [35, 36, 41]. In select institutional series, patients undergoing neoadjuvant IACT exhibited a more pronounced pathomorphological response and an increased rate of radical surgical treatment. However, data regarding OS remain highly heterogeneous. In a comparative cohort study evaluating combined intra-arterial and intravenous therapy against isolated intravenous chemotherapy alone, median overall survival was 14 months and 13 months, respectively – a small but statistically significant difference (p=0.044) [34]. Meanwhile, a series evaluating continuous gastric artery in-

## Заключение

Лечение РЖ III-IV стадий остаётся сложной клинической задачей. Периоперационная системная терапия улучшает результаты у резектабельных больных, но сохраняются токсичность и риск рецидивов. ВАХТ обеспечивает локорегионарную доставку цитостатиков; в отдельных ретроспективных и пилотных сериях её применение в составе комбинированного лечения ассоциировалось с более выраженным патоморфологическим ответом и повышением вероятности последующего радикального хирургического этапа.

На текущем уровне доказательность ВАХТ не является стандартизированным компонентом лечения РЖ и может рассматриваться, прежде всего, как исследовательский элемент индивидуализированных мультимодальных программ у тщательно отобранных пациентов в центрах с развитой ангиографической инфраструктурой и междисциплинарным опытом. Необходимы стандартизация критериев отбора и режимов ВАХТ, унифицированная оценка ответа после индукционного этапа и качественные проспективные исследования, способные определить влияние регионарного подхода на резектабельность, качество жизни и выживаемость.

fusion combined with systemic treatment in 29 patients reported a median OS of 16 months [41]. Given the pronounced heterogeneity of study designs and the inherent limitations of retrospective comparative data, these survival results must be interpreted with caution.

Comparison of approaches and combined strategies. Direct comparisons of IACT (or combined arterial-venous regimens) with standard systemic chemotherapy show improved localized objective response rates and relapse-free survival; however, overall survival results remain heterogeneous [34, 36]. In most successful published protocols, IACT was not used as a standalone approach but was tightly integrated with a systemic chemotherapy backbone [34, 41].

Crucially, data regarding isolated intraperitoneal chemotherapy form an entirely independent evidence base [39] and should not be extrapolated as direct validation for combining IACT with intraperitoneal techniques. The therapeutic sequence of "regional treatment → response evaluation → potential surgical stage" represents a viable investigational framework in tightly selected patients. Ultimately, HIPEC requires separate clinical indications and does not constitute a standard or routine continuation of an IACT protocol (Tables 1, 2).

Given the regional nature of cytostatic delivery during IACT, published studies have predominantly integrated this modality into comprehensive multimodal programs alongside concurrent systemic therapy, followed by a rigorous response assessment and a subsequent surgical stage in highly selected patients [34-36, 41]. Crucially, regional intraperitoneal techniques possess an independent evidence base and should not be interpreted as a mandatory or routine continuation of an IACT protocol. Indeed, the final results of the randomized PERISCOPE II trial showed that adding gastrectomy, cytoreductive surgery, and HIPEC to standard systemic therapy did not improve overall survival in patients with limited peritoneal metastases [30].

Consequently, IACT administration remains an investigational area of interest within broader multimodal strategies. The potential synergistic combination of neoadjuvant IACT with modern immunotherapy also warrants further clinical exploration; however, direct, high-level data confirming its efficacy specifically in gastric adenocarcinoma are currently lacking [42, 43].

## Conclusion

The clinical management of stages III-IV GC remains a formidable challenge in modern oncology. While perioperative systemic therapy has significantly improved outcomes in resectable cohorts, severe treatment-related toxicities and high rates of disease recurrence persist. Neoadjuvant IACT offers a targeted approach to locoregional delivery of cytostatic agents. Several retrospective and pilot series have linked integrating IACT into combined-modality treatment frameworks to a more pronounced pathomorphological response and a higher likelihood of achieving subsequent radical, margin-negative (R0) surgical resections.

However, given the current level of clinical evidence, IACT is not recognized as a standardized component of routine GC guidelines. At present, it should be considered primarily as an investigational element of individualized, multimodal protocols for carefully selected patients. Furthermore, its deployment must be restricted to highly specialized centers possessing both advanced angiographic infrastructure and comprehensive interdisciplinary expertise. Future progress will depend on standardizing patient selection criteria, optimizing specific intra-arterial dosing regimens, and imple-

menting unified post-induction response assessments. Ultimately, robust prospective studies are urgently needed to definitively determine the long-term impact of this regional approach on patient resectability, quality of life, and overall survival rates.

## Литература

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. https://doi.org/10.3322/caac.21834
2. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer.* 2023;26(1):1-25. https://doi.org/10.1007/s10120-022-01331-8
3. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NCT, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635-48. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5
4. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for gastric cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1005-20. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004
5. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1
6. Kumar V, Soni P, Garg M, Kamholz S, Chandra AB. Emerging therapies in advanced gastric cancer. *Front Pharmacol.* 2018;9:404. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00404
7. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1437-48. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30739-3 Erratum in: *Lancet Oncol.* 201819(12):e668. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30843-X
8. Ha GY, Yang SH, Kang HJ, Lee HL, Kim J, Kim YJ, et al. First-line trastuzumab-containing chemotherapy in HER2+ gastric cancer. *Korean J Clin Oncol.* 2020;16(2):63-70. https://doi.org/10.14216/kjco.20011
9. Zhang CW, Zou SC, Shi D, Zhao DJ. Clinical significance of preoperative regional intra-arterial infusion chemotherapy for advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2004;10(20):3070-2. https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i20.3070
10. Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, et al. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer.* 2014;17(2):206-12. https://doi.org/10.1007/s10120-013-0299-x
11. Coccolini F, Montori G, Ceresoli M, Cima S, Valli MC, Nita GE, et al. Advanced gastric cancer: What we know. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1139-59. https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1139
12. Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A, D'Ugo D, Galasso E, Marrelli D, et al. Lymph node dissection in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(10):2875-93. https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i10.2875
13. Sato Y, Ohnuma H, Nobuoka T, Hirakawa M, Sagawa T, Fujikawa K, et al. Conversion therapy using DCS regimen. *Gastric Cancer.* 2017;20(3):517-26. https://doi.org/10.1007/s10120-016-0633-1
14. Graversen M, Lundell L, Fristrup C, Pfeiffer P, Mortensen MB. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) as an outpatient procedure. *Pleura Peritoneum.* 2018;3(4):20180128. https://doi.org/10.1515/pp-2018-0128
15. Gingrich AA, Flojo RB, Walsh A, Olson J, Hanson D, Bateni SB, et al. Are palliative interventions worth the risk in advanced gastric cancer? A systematic review. *J Clin Med.* 2024;13(19):5809. https://doi.org/10.3390/jcm13195809
16. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531
17. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2
18. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X
19. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab in HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med.* 2024;391(14):1360-2. https://doi.org/10.1056/NEJMc2408121
20. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10389):1655-68. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00620-7
21. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: The randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2133-41. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02465-7
22. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2
23. Chung HC, Kang YK, Chen Z, Bai Y, Wan Ishak WZ, Shim BY, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (KEYNOTE-063): A randomized, open-label, phase 3 trial in Asian patients. *Cancer*. 2022;128(5):995-1003. https://doi.org/10.1002/cncr.34019
24. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224-35. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6
25. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2419-30. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413
26. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Tanahashi T, Kodera Y. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: The proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer.* 2016;19(2):329-38. https://doi.org/10.1007/s10120-015-0575-z
27. Ohnuma H, Sato Y, Hirakawa M, Kikuchi S, Miyanishi K, Sagawa T, et al. Docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS) combination chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal metastasis: A retrospective study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;81(3):539-48. https://doi.org/10.1007/s00280-018-3523-x
28. Rihuete Caro C, Manzanedo I, Pereira F, Carrion-Alvarez L, Serrano Á, Pérez-Viejo E. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(11):1805-10. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.06.036
29. Lei Z, Wang J, Li Z, Li B, Luo J, Wang X, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis: A multicenter propensity score-matched cohort study. *Chin J Cancer Res.* 2020;32(6):794-803. https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.12
30. Quik JSE, Vollebergh MA, Retèl VP, van der Sluis K, Koemans WJ, van der Kaaij RT, et al. Systemic therapy, gastrectomy, cytoreductive surgery, and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic therapy alone for gastric cancer with limited peritoneal metastases (PERISCOPE II): Final results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial after an unplanned commissioned interim analysis. *Lancet Oncol.* 2026;27(8):1031-42. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(26)00144-0
31. Jain AJ, Badgwell BD. Current evidence for the use of HIPEC and cytoreductive surgery in gastric cancer metastatic to the peritoneum. *J Clin Med.* 2023;12(20):6527. https://doi.org/10.3390/jcm12206527
32. Yonemura Y, Canbay E, Li Y, Coccolini F, Glehen O, Sugarbaker PH, et al. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(8):1123-31. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.03.016

## References

33. Lin W, Huang Z, Du Z, Wang Y, Zuo T. Case report: Clinical application of continuous arterial infusion chemotherapy in neoadjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. *Front Oncol.* 2023;13:1214599. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1214599
34. Wang J, Shi H, Yang G, Han G, Zhao M, Duan X, et al. Combined intra-arterial and intravenous chemotherapy for unresectable, advanced gastric cancer has an improved curative effect compared with intravenous chemotherapy only. *Oncol Lett.* 2018;15(4):5662-70. https://doi.org/10.3892/ol.2018.8068
35. Li B, Tang R, Zhang G, Cheng J, Chao M, Ding K. The efficacy and safety of continuous intra-arterial infusion neoadjuvant chemotherapy with surgery for locally advanced gastric cancer: A preliminary pilot study. *J Gastrointest Oncol.* 2022;13(3):968-76. https://doi.org/10.21037/jgo-22-304
36. Wu ZF, Cao QH, Wu XY, Chen C, Xu Z, Li WS, et al. Regional arterial infusion chemotherapy improves the pathological response rate for advanced gastric cancer with short-term neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep.* 2015;5:17516. https://doi.org/10.1038/srep17516
37. Yang Z, Lu S, Shi M, Yuan H, Wang Z, Ni Z, et al. Oncological outcomes of conversion therapy in gastric cancer patients with peritoneal metastasis: A large-scale retrospective cohort study. *Gastric Cancer.* 2024;27(2):387-99. https://doi.org/10.1007/s10120-023-01452-8
38. Han S, Han S, Qian J, Guo M, Fan J. Analysis of the therapeutic effect and influencing factors on unresectable gastric cancer treated with conversion therapy. *Front Oncol.* 2024;14:1435398. https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1435398
39. Yang S, Feng R, Pan ZC, Jiang T, Xu Q, Chen Q. A comparison of intravenous plus intraperitoneal chemotherapy with intravenous chemotherapy alone for the treatment of gastric cancer: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:12538. https://doi.org/10.1038/srep12538
40. Xu W, Wang L, Yan C, He C, Lu S, Ni Z, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus direct surgery for locally advanced gastric cancer with serosal invasion (cT4NxM0): A propensity score-matched analysis. *Front Oncol.* 2021;11:718556. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.718556
41. Tang R, Chen GF, Jin K, Zhang GQ, Wu JJ, Han SG, et al. Efficacy of continuous gastric artery infusion chemotherapy in relieving digestive obstruction in advanced gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2023;15(7):1283-94. https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i7.1283
42. Yang Q, Lv S, Li Q, Lan L, Liu N, Wang M, et al. Neoadjuvant arterial infusion chemotherapy combined with immunotherapy in treating locally advanced lower esophageal and esophagogastric junction cancer. *J Thorac Dis.* 2025;17(4):2273-85. https://doi.org/10.21037/jtd-24-1908
43. Chen S, Zhao N, Li X, Cao D. Analysis of complications of giant gastric ulcers induced by hepatic arterial infusion chemotherapy or combined immunotherapy: A report of three cases. *Exp Ther Med.* 2024;28(5):418. https://doi.org/10.3892/etm.2024.12707
44. Li Y, Zhong Y, Xu Q, Zhu Z, Tian Y. Prognostic significance of signet ring cells in gastric cancer: The higher proportion, the better survival. *Front Oncol.* 2021;11:713587. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.713587
45. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9. https://doi.org/10.3322/caac.21388
46. Lee IS, Kang HJ, Park YS, Ryu MH, Yook JH, Kang YK, et al. Prognostic impact of extranodal extension in stage 1B gastric carcinomas. *Surg Oncol.* 2018;27(2):299-305. https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.05.014
47. Xu J, Shen L, Shui Y, Yu W, Guo Q, Yu R, et al. Patterns of recurrence after curative D2 resection for gastric cancer: implications for postoperative radiotherapy. *Cancer Med.* 2020;9(13):4724-35. https://doi.org/10.1002/cam4.3085
48. Lee JH, Chang KK, Yoon C, Tang LH, Strong VE, Yoon SS. Lauren histologic type is the most important factor associated with pattern of recurrence following resection of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2018;267(1):105-13. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002040

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сабуров Алишер Раджапбаевич,** ассистент кафедры «Врач общей практики-3», Южно-Казахстанская медицинская академия
Researcher ID: HCI-7367-2024
Scopus ID: 57194709214
ORCID ID: 0000-0002-6698-2831
SPIN-код: 2308-9483
Author ID: 916776
E-mail: alisher_saburov@internet.ru

**Кемельбеков Канатжан Сауханбекович,** PhD, заведующий кафедрой «Педиатрия-1», Южно-Казахстанская медицинская академия
Researcher ID: ILU-4137-2023
Scopus ID: 56050252100
ORCID ID: 0000-0003-4980-8987
SPIN-код: 2234-1379
Author ID: 700152
E-mail: kanat-270184@mail.ru

**Хусейнзода Зафар Хабибулло,** доктор медицинских наук, профессор, проректор по лечебной работе, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Researcher ID: IVF-1790-2021
Scopus ID: 6506960235
ORCID ID: 0000-0002-4823-8531
SPIN-код: 9316-4084
Author ID: 1111789
E-mail: zafhab@mail.ru

**Арыбжанов Дауранбек Турсункулович,** кандидат медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, Областная многопрофильная клиника
Researcher ID: IJX-7095-2022
Scopus ID: 57273495200
ORCID ID: 0000-0002-0237-9064

## AUTHORS' INFORMATION

**Saburov Alisher Radzhapbaevich,** Assistant Professor, Department of General Medical Practice-3, South Kazakhstan Medical Academy
Researcher ID: HCI-7367-2024
Scopus ID: 57194709214
ORCID ID: 0000-0002-6698-2831
SPIN: 2308-9483
Author ID: 916776
E-mail: alisher_saburov@internet.ru

**Kemelbekov Kanatzhan Saukhanbekovich,** PhD, Head of the Department of Pediatrics-1, South Kazakhstan Medical Academy
Researcher ID: ILU-4137-2023
Scopus ID: 56050252100
ORCID ID: 0000-0003-4980-8987
SPIN: 2234-1379
Author ID: 700152
E-mail: kanat-270184@mail.ru

**Khuseynzoda Zafar Khabibullo,** Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Clinical Affairs, Avicenna Tajik State Medical University

Researcher ID: IVF-1790-2021
Scopus ID: 6506960235
ORCID ID: 0000-0002-4823-8531
SPIN: 9316-4084
Author ID: 1111789
E-mail: zafhab@mail.ru

**Arybzhanov Dauranbek Tursunkulovich,** Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Clinical Affairs, Regional Multidisciplinary Clinic

Researcher ID: IJX-7095-2022
Scopus ID: 57273495200
ORCID ID: 0000-0002-0237-9064

SPIN-код: 1009-9780
Author ID: 720677
E-mail: davran_a@mail.ru

**Турсуметов Давлат Сайтмуратович,** кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и клинической морфологии Башкирского государственного медицинского университета
Researcher ID: KKR-6126-2024
Scopus ID: 57991242900
ORCID ID: 0000-0003-4069-6594
SPIN-код: 6094-8362
Author ID: 898784
E-mail: ufa.davlat@gmail.com

**Абдурахманов Бабур Анварович,** доктор медицинских наук, и.о.профессора, заведущий кафедрой хирургии и онкологии, Южно-Казахстанская медицинская академия
ORCID ID: 0009-0004-6967-385X
E-mail: babur_ad@mail.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Сабуров Алишер Раджапбаевич**
ассистент кафедры «Врач общей практики-3», Южно-Казахстанская медицинская академия

160019, Республика Казахстан, г. Шымкент, пр. Аль-Фараби, 1
Тел.: +7 (775) 6345500
E-mail: alisher_saburov@internet.ru

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: САР, ХЗХ, АДТ
Сбор материала: ККС, АБА, ТДС
Анализ полученных данных: САР, ККС, ХЗХ, АДТ
Подготовка текста: ККС, АБА, ТДС
Редактирование: САР, ХЗХ
Общая ответственность: САР, ККС, ХЗХ, АДТ, АБА, ТДС

*Поступила* *12.07.25*

SPIN: 1009-9780
Author ID: 720677
E-mail: davran_a@mail.ru

**Tursumetov Davlat Saytmuratovich,** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Oncology and Clinical Morphology, Bashkir State Medical University
Researcher ID: KKR-6126-2024
Scopus ID: 57991242900
ORCID ID: 0000-0003-4069-6594
SPIN: 6094-8362
Author ID: 898784
E-mail: ufa.davlat@gmail.com

**Abdurakhmanov Babur Anvarovich,** Doctor of Medical Sciences, Acting Professor, Head of the Department of Surgery and Oncology, South Kazakhstan Medical Academy
ORCID ID: 0009-0004-6967-385X
E-mail: babur_ad@mail.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Saburov Alisher Radzhapbaevich**
Assistant Professor, Department of General Medical Practice-3, South Kazakhstan Medical Academy

160019, Republic of Kazakhstan, Shymkent, Al-Farabi Ave., 1
Tel.: +7 (775) 6345500
E-mail: alisher_saburov@internet.ru

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SAR, KhZKh, ADT
Data collection: KKS, ABA, TDS
Analysis and interpretation: SAR, KKS, KhZKh, ADT
Writing the article: KKS, ABA, TDS
Critical revision of the article: SAR, KhZKh
Overall responsibility: SAR, KKS, KhZKh, ADT, ABA, TDS

*Submitted* *12.07.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | REVIEW ARTICLE

**Онкология, лучевая терапия** | **Oncology**

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-782-790

# КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

К.З. УРАКОВ, М.А. ШОНАЗАРОВА, Г.Х. КУВАТЗОДА, Г.Б. ХОДЖИЕВА

Кафедра внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Кардиотоксичность – это способность лекарственного средства вызывать неблагоприятные структурные и/или функциональные изменения сердечно-сосудистой системы. Внедрение современных протоколов химиотерапии привело к росту числа случаев и широкому временному диапазону манифестации кардиотоксических эффектов, которые могут проявляться как в острой фазе лечения, так и спустя месяцы и годы после его завершения.

В настоящем обзоре систематизированы данные литературы, посвящённые химиопрепаратам, ассоциированным с развитием кардиотоксичности. Для поиска использованы электронные ресурсы PubMed, eLibrary и CyberLeninka с ключевыми словами «острые лейкозы», «хронические лейкозы», «химиотерапевтические препараты», «кардиотоксичность», «ранние и отдалённые последствия», а также «дисфункция эндотелия». В обзор включены исследования, опубликованные в период 2015-2025 гг. Критерием отбора послужили публикации, описывающие поражения миокарда и сосудистой ткани, обусловленные применением таких групп препаратов, как антрациклины, таргетные моноклональные антитела и тирозинкиназные ингибиторы. Из анализа были исключены работы, фокусировавшиеся преимущественно на токсичных эффектах в отношении иных органов и систем.

Результаты многочисленных исследований подтверждают, что химиотерапевтическая кардиотоксичность остаётся актуальной глобальной проблемой онкокардиологии. Раннее обнаружение предклинических и клинических маркёров повреждения сердечной ткани позволяет оптимизировать дозировку противоопухолевых средств, обладающих меньшей кардиотоксичностью, и формировать новые комбинированные режимы терапии.

**Ключевые слова**: *острые лейкозы, хронические лейкозы, химиотерапевтические препараты, кардиотоксичность, ранние и отдалённые последствия, дисфункция эндотелия.*

**Для цитирования:** Ураков КЗ, Шоназарова МА, Куватзода ГХ, Ходжиева ГБ. Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):782-90. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-782-790

# CARDIOTOXICITY OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

K.Z. URAKOV, M.A. SHONAZAROVA, G.KH. KUVATZODA, G.B. KHODZHIEVA

Department of Internal Diseases No. 3, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Cardiotoxicity is the ability of a medicinal product to induce adverse structural and/or functional changes in the cardiovascular system. The introduction of modern chemotherapy protocols has been associated with an increasing incidence of cardiotoxic effects and a broad time range of their manifestation, which may occur both during the acute phase of treatment and months or even years after its completion. This review systematizes the available literature on chemotherapeutic agents associated with cardiotoxicity.

The literature search used the PubMed, eLibrary, and CyberLeninka electronic databases with the following keywords: “acute leukemia”, “chronic leukemia”, “chemotherapeutic agents”, “cardiotoxicity”, “early and long-term effects”, and “endothelial dysfunction”. We included studies published between 2015 and 2025. The inclusion criteria included publications describing myocardial and vascular tissue injury associated with drug classes such as anthracyclines, targeted monoclonal antibodies, and tyrosine kinase inhibitors. Studies focusing predominantly on toxic effects involving other organs and systems were excluded.

The findings of numerous studies confirm that chemotherapy-induced cardiotoxicity remains an important global concern in cardio-oncology. Early detection of preclinical and clinical markers of cardiac injury may help optimize anticancer treatment, including dose adjustment, selection of agents with a more favorable cardiotoxicity profile, and development of new combination treatment regimens.

**Keywords**: *Acute leukemia, chronic leukemia, chemotherapeutic agents, cardiotoxicity, early and long-term effects, endothelial dysfunction.*

**For citation:** Urakov KZ, Shonazarova MA, Kuvatzoda GKh, Khodzhieva GB. Kardiotoksichnost' khimioterapevticheskikh preparatov [Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):782-90. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-782-790

## Введение

Кардиотоксичность остаётся одним из наиболее тяжёлых побочных явлений при использовании классических химиотерапевтических агентов. Выделяют несколько форм её течения – обратимую и необратимую, острую, хроническую и отдалённую – каждая из которых требует индивидуального подхода к мониторингу и ведению пациента. Глубокое понимание механизмов и клинических проявлений кардиотоксичности, а также умелая коррекция дозировок таких препаратов, как антрациклины, фторурацил, таксаны, моноклональные антитела и тирозинкиназные ингибиторы, критически важны для своевременного выявления и минимизации сердечно-сосудистых осложнений [1, 2].

В последние годы участились сообщения о развитии инотропно-диастолических расстройств, в том числе острых миокардитов и фатальной сердечной недостаточности, у онкологических пациентов, получавших ингибиторы иммунных контрольных точек. Эти осложнения могут проявляться в ранний период терапии и, нередко, протекают бурно, что обуславливает необходимость постоянного кардиологического надзора [3, 4].

Особую группу риска составляют больные, получающие ибрутиниб (при хроническом лимфолейкозе, мантийноклеточной лимфоме, макроглобулинемии Вальденстрема): у 12% пациентов в первые шесть месяцев терапии регистрируются фибрилляция предсердий, тяжёлые формы атриовентрикулярной блокады – у 1%, а у аналогичного процента больных выявляется наджелудочковая тахикардия высокой градации; описаны также отдельные случаи экстрасистолии [5]. Профилактика и лечение аритмий проводятся в соответствии с современными рекомендациями по антикоагулянтной терапии и ремодуляции ритма [6].

В 2016 г. Европейское кардиологическое сообщество опубликовало практические рекомендации по предупреждению и лечению кардиотоксичности, ассоциированной с химиолучевой терапией. Основой профилактики осложнений при применении антрациклиновых антибиотиков считается строгий контроль их кумулятивной дозы и режима инфузии: установлено, что частота развития кардиомиопатии коррелирует с величиной суммарной дозы доксорубицина [7].

При изучении онкологических и кардиологических заболеваний сформировалась новая междисциплинарная область – кардиоонкология. Внедрение современных противоопухолевых препаратов значительно повысило выживаемость пациентов, однако привело к росту сердечно-сосудистых осложнений. Непрерывный мониторинг онкологических больных выявил многочисленные случаи лекарственно-опосредованной кардиотоксичности: развивались клинические варианты миокардита на фоне применения ингибиторов контрольных точек иммунитета и синдром левого желудочка с последующими аритмиями и нарушением насосной функции сердца [8].

По данным Национального онкологического центра США, среди пациентов, получавших ибрутиниб, регистрировались желудочковые аритмии, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, проявления сердечной недостаточности и случаи внезапной сердечной смерти [9]. В ретроспективном анализе 95 онкологических больных с имплантированными кардиовертер-дефибрилляторами у 23 пациентов выявлена кардиомиопатия, ассоциированная с антрациклинами, за которой в 73,9% случаев последовала фибрилляция предсердий, в 56,6% – устойчивая желудочковая тахикардия и в 30,4 % – желудочковая фибрилляция [10]. Для адриомицина доказана прямая корреляция между кумулятивной дозой и вероятностью развития кардиоми-

## Introduction

Cardiotoxicity remains one of the most serious adverse effects associated with the use of conventional chemotherapeutic agents. Several patterns of cardiotoxicity are distinguished, including reversible and irreversible, acute, chronic, and delayed forms, each requiring an individualized approach to patient monitoring and management. A thorough understanding of the mechanisms and clinical manifestations of cardiotoxicity, along with appropriate dose adjustment of agents such as anthracyclines, fluorouracil, taxanes, monoclonal antibodies, and tyrosine kinase inhibitors, is critical for timely detection and minimization of cardiovascular complications [1, 2].

In recent years, an increasing number of reports have described the development of inotropic and diastolic dysfunction, including acute myocarditis and fatal heart failure, in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors. These complications may occur early during treatment and frequently follow a fulminant course, highlighting the need for continuous cardiological monitoring [3, 4].

Patients receiving ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia, mantle cell lymphoma, or Waldenström macroglobulinemia constitute a particularly high-risk group. During the first six months of treatment, atrial fibrillation has been reported in 12% of patients, severe atrioventricular block in 1%, and high-grade supraventricular tachycardia in a similar proportion; isolated cases of extrasystoles have also been described [5]. Prevention and treatment follow current recommendations for anticoagulant therapy and rhythm management [6].

In 2016, the European Society of Cardiology published practical recommendations for preventing and managing cardiotoxicity associated with chemoradiotherapy. Prevention of complications related to anthracycline antibiotics is based primarily on strict control of cumulative dose and infusion regimen. The incidence of cardiomyopathy correlates with the total cumulative dose of doxorubicin [7].

The intersection of oncology and cardiovascular medicine has given rise to a new interdisciplinary field, cardio-oncology. The introduction of modern anticancer therapies has substantially improved patient survival; however, it has also been accompanied by an increase in cardiovascular complications. Continuous monitoring of patients with cancer has revealed numerous cases of treatment-related cardiotoxicity, including clinically apparent myocarditis associated with immune checkpoint inhibitor therapy and left ventricular dysfunction followed by arrhythmias and impaired cardiac pump function [8].

According to data from the U.S. National Cancer Institute, patients receiving ibrutinib have experienced ventricular arrhythmias, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, manifestations of heart failure, and cases of sudden cardiac death [9]. In a retrospective analysis of 95 patients with cancer who had implanted cardioverter-defibrillators, anthracycline-associated cardiomyopathy was identified in 23 patients; this was followed by atrial fibrillation in 73.9% of cases, sustained ventricular tachycardia in 56.6%, and ventricular fibrillation in 30.4% [10]. For doxorubicin, a direct relationship between cumulative dose and cardiomyopathy risk has been demonstrated: at a cumulative dose of 550 mg/m², the risk is approximately 7%, whereas at 1,000 mg/m² it increases to 50% [1]. With increasing numbers of long-term cancer survivors and longer follow-up periods, delayed consequences of anthracycline therapy have become increasingly ap-

опатии: при суммарной дозе 550 мг/м² риск составляет 7%, а при достижении 1000 мг/м² – уже 50% [1]. С увеличением числа выживших и продолжительности наблюдения выявлены отдалённые последствия антрациклиновой терапии – ранние смерти, вторичные опухоли, хронические дисфункции сердца и лёгких; значимый вклад в отдалённую кардиотоксичность вносит и лучевая терапия [11].

Мониторинг кардиального статуса онкопациентов включает стандартные методы: электрокардиографию, эхокардиографию, определение сердечных биомаркёров, магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную томографию (КТ) сердца [12, 13]. Популяционные исследования показывают, что у трети больных хроническим лимфолейкозом к моменту верификации диагноза отмечается высокий уровень сердечно-сосудистой патологии, а после химиотерапии частота таких осложнений продолжает оставаться повышенной [14]. У пациентов с лимфомой Ходжкина, пролеченных в течение пяти лет, у 3,5% развивалась умеренная или тяжёлая сердечная недостаточность [15].

Кроме антрациклинов, кардиотоксичны алкилирующие агенты (циклофосфамид, ифосфамид, цисплатин, кармустин, бусульфан, хлорметин-митомицин) и многочисленные другие циторедуктивные средства – паклитаксел, этопозид, тениипозид, винкалоиды, фторурацил, капецитабин, цитарабин, кладрибин, аспарагиназа, третиноин [16, 17]. Пациенты с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающие непрерывные инфузии 5-фторурацила, оказываются в группе повышенного риска кардиальных осложнений [18]. В последние годы изучается эффективность дигоксина в качестве противоопухолевого агента как в монотерапии, так и в сочетании с химиопрепаратами [19].

Реестр PROSPERO и клинические базы PubMed, Embase, Web of Science и Cochrane Library описывают исследования артериальной гипертензии, индуцированной ингибиторами тирозинкиназы, которая может служить прогностическим маркёром у больных почечно-клеточным раком, получающих сунитиниб или пазопаниб [20, 21]. Клинические испытания показали, что ингибиторы VEGF-рецептора вызывают артериальную гипертензию почти у 70% пациентов, а циклофосфамид способствует эндотелиальной дисфункции и нефротоксичности. Антигипертензивная терапия с блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может опосредованно влиять на эндотелий сосудов [22-24].

В дебюте острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) фиксируют эндотелиальную дисфункцию и активацию внутрисосудистого свёртывания [25]. С 2016 г. публикуются сообщения о случаях аутоиммунного миокардита на фоне терапии ИКТИ, преимущественно в виде ретроспективных и наблюдательных исследований [26, 27]. Исследования пациентов, страдающих раком с детства, не выявили значимых половых различий в кардиальной ремоделирующей способности спустя годы наблюдения [28].

Современные методы лечения сердечной недостаточности на фоне полихимиотерапии сопровождаются развитием кардиомиопатии в 2-3% случаев [29]. Одновременное течение острого коронарного синдрома и активного злокачественного новообразования создаёт серьёзные клинические проблемы: сочетание кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов и гемодинамической нестабильности существенно затрудняет ведение таких больных, поскольку стандартные схемы реваскуляризации и антитромботической терапии сопряжены у них с повышенным риском геморрагических осложнений. Комбинированное противоопухолевое лечение способно как провоцировать ранние проявления сердечной дисфункции, так и обусловливать отдалённые сердечно-сосудистые последствия [29, 30].

parent, including premature mortality, secondary malignancies, and chronic cardiac and pulmonary dysfunction. Radiotherapy also contributes substantially to long-term cardiotoxicity [11].

Monitoring of cardiovascular status in patients with cancer includes standard diagnostic methods such as electrocardiography, echocardiography, measurement of cardiac biomarkers, cardiac magnetic resonance imaging (MRI), and computed tomography (CT) [12, 13]. Population-based studies indicate that approximately one-third of patients with chronic lymphocytic leukemia have a substantial burden of cardiovascular disease at the time of diagnosis, and the incidence of cardiovascular complications remains elevated after chemotherapy [14]. Among patients with Hodgkin lymphoma followed for five years after treatment, 3.5% developed moderate or severe heart failure [15].

In addition to anthracyclines, several alkylating agents are cardiotoxic, including cyclophosphamide, ifosfamide, cisplatin, carmustine, busulfan, mechlorethamine, and mitomycin, as well as numerous other cytoreductive agents, such as paclitaxel, etoposide, teniposide, vinca alkaloids, fluorouracil, capecitabine, cytarabine, cladribine, asparaginase, and tretinoin [16, 17]. Patients with pre-existing cardiovascular disease who receive continuous infusions of 5-fluorouracil are at increased risk of cardiac complications [18]. In recent years, researchers have also investigated the potential efficacy of digoxin as an anticancer agent, both as monotherapy and in combination with chemotherapeutic agents [19].

Studies registered in PROSPERO and reported in the PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Library databases have addressed tyrosine kinase inhibitor-induced arterial hypertension, which may serve as a prognostic marker in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib [20, 21]. Clinical studies have shown that VEGF receptor inhibitors may induce arterial hypertension in nearly 70% of patients, whereas cyclophosphamide contributes to endothelial dysfunction and nephrotoxicity. Antihypertensive therapy that blocks the renin–angiotensin–aldosterone system may indirectly modulate vascular endothelial function [22-24].

At the onset of acute lymphoblastic leukemia (ALL), endothelial dysfunction and activation of intravascular coagulation have been reported [25]. Since 2016, cases of autoimmune myocarditis associated with immune checkpoint inhibitor therapy have been increasingly described, predominantly in retrospective and observational studies [26, 27]. Studies of survivors of childhood cancer have not demonstrated significant sex-related differences in cardiac remodeling capacity after long-term follow-up [28].

Modern treatment strategies for heart failure developing during polychemotherapy are associated with cardiomyopathy in 2-3% of cases [29]. The coexistence of acute coronary syndrome and active malignancy poses substantial clinical challenges. The combined effects of anticancer drug-related cardiotoxicity and hemodynamic instability complicate patient management considerably, as standard approaches to revascularization and antithrombotic therapy are associated with an increased risk of hemorrhagic complications in this population. Combined anticancer treatment may both precipitate early manifestations of cardiac dysfunction and contribute to delayed cardiovascular complications [29, 30].

Management of patients with concomitant acute coronary syndrome (ACS) and acute leukemia is complicated by thrombocytopenia, platelet dysfunction, and systemic coagulopathy,

Ведение больных с сочетанием ОКС и острых лейкозов осложняется тромбоцитопенией, дисфункцией тромбоцитов и системной коагулопатией, что повышает риск как кровотечений, так и тромбозов, а назначение антитромбоцитарных средств может быть фатальным [30].

Лейкемическая инфильтрация миокарда при посмертных вскрытиях встречается в 30-44% случаев и остаётся бессимптомной у 99% пациентов; частота инфильтрации выше при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ), чем при ОЛЛ [31]. Описан случай быстрого развития и обратного разрешения очаговой гипертрофии левого желудочка и систолической дисфункции, вызванных инфильтрацией при ОЛЛ [32].

Разрабатываются новые стратегии профилактики внезапной сердечной смерти у больных острым лейкозом. Так, при дебюте ОЛЛ нередко выявляют тяжёлую ишемию миокарда на фоне анемии и снижения оксигенации, что на вскрытии подтверждается острым трансмуральным инфарктом задней стенки левого желудочка и ишемической болезнью сердца, осложнёнными острой сердечной недостаточностью [33]. Оценка факторов сердечно-сосудистого риска у больных ОЛЛ до и после полихимиотерапии показывает, что однажды возникшая дисфункция сердца часто остаётся необратимой, а сердечное ремоделирование развивается даже у молодых пациентов без исходных факторов риска. Ранняя диагностика кардиотоксичности способствует улучшению терапии и снижению смертности при лейкемии [34].

Профиль токсичности по протоколу ALLIC-BFM 2002, проанализированный по частоте побочных эффектов III-IV степеней, признан приемлемым для проведения полного объёма сопроводительной терапии: отмеченные осложнения были обратимы и не приводили к необратимым последствиям [35].

Сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные новообразования остаются ведущими причинами смертности в Европе и США, что обуславливает бурное развитие кардиоонкологии, как междисциплинарного направления. Оптимизация мультимодальных методов визуализации необходима для ранней диагностики поражения сердца и своевременного назначения эффективных терапевтических мероприятий [36].

Ассоциации между соматическими мутациями у пациентов с ОМЛ и риском сердечно-сосудистых осложнений продолжают активно исследоваться, демонстрируя генотип-фенотипические корреляции [37]. У больных с острыми лейкозами соотношение бластных клеток положительно коррелировало с маркёрами миокардиального повреждения (тропонин, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа) ещё до начала химиотерапии, что свидетельствует о субклиническом поражении миокарда на доклинической стадии заболевания [38].

Эффективность шкалы Хорана в прогнозировании венозно-тромбоэмболических осложнений у амбулаторных онкологических пациентов подтверждена в нескольких когортных исследованиях [39].

К числу наиболее значимых поздних осложнений лучевой терапии относят клапанные пороки: у больных лимфомой Ходжкина, прошедших химиолучевое лечение, в 49,3% случаев выявлена патология клапанов, преимущественно митральная регургитация (46,5%), аортальная регургитация отмечена в 11,3%, а стеноз аортального клапана – в 4,2% [40]. Клинические проявления лучевой болезни сердца разнообразны и прогрессирующие, что диктует необходимость длительного динамического наблюдения за пациентами после торакального облучения [41].

Среди таргетных препаратов у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, получавших дазатиниб, описаны случаи

which increase the risks of both bleeding and thrombosis. At the same time, antiplatelet therapy may be associated with life-threatening complications [30].

Leukemic infiltration of the myocardium is detected in 30-44% of cases at autopsy and remains clinically silent in 99% of patients; it is more frequent in acute myeloid leukemia (AML) than in ALL [31]. A case of rapid development and subsequent resolution of focal left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction caused by leukemic infiltration in ALL has also been described [32].

New strategies are being developed to prevent sudden cardiac death in patients with acute leukemia. At the onset of ALL, severe myocardial ischemia may occur in the setting of anemia and impaired oxygenation; autopsy findings may reveal acute transmural myocardial infarction of the posterior wall of the left ventricle and coronary artery disease complicated by acute heart failure [33]. Assessment of cardiovascular risk factors in patients with ALL before and after polychemotherapy indicates that once cardiac dysfunction develops, it often remains irreversible. In contrast, cardiac remodeling may occur even in young patients without baseline cardiovascular risk factors. Early diagnosis of cardiotoxicity may improve treatment outcomes and reduce mortality in patients with leukemia [34].

The toxicity profile of the ALLIC-BFM 2002 protocol, assessed according to the incidence of grade III-IV adverse events, was considered acceptable when appropriate supportive care was provided. The observed complications were reversible and did not result in permanent sequelae [35].

Cardiovascular diseases and malignant neoplasms remain among the leading causes of death in Europe and the United States, contributing to the rapid development of cardio-oncology as an interdisciplinary field. Optimizing multimodality imaging is essential for early detection of cardiac injury and timely initiation of effective therapeutic interventions [36].

Associations between somatic mutations in patients with AML and the risk of cardiovascular complications remain under active investigation, revealing genotype-phenotype correlations [37]. In patients with acute leukemia, the proportion of blast cells was positively correlated with markers of myocardial injury, including troponin, lactate dehydrogenase, and creatine kinase, even before chemotherapy initiation, suggesting subclinical myocardial involvement before treatment [38].

Several cohort studies have confirmed the effectiveness of the Khorana risk score for predicting venous thromboembolic complications in ambulatory patients with cancer [39].

Valvular heart disease is among the most clinically significant late complications of radiotherapy. In patients with Hodgkin lymphoma who underwent chemoradiotherapy, valvular abnormalities were detected in 49.3% of cases, most commonly mitral regurgitation (46.5%); aortic regurgitation was reported in 11.3% and aortic stenosis in 4.2% [40]. The clinical manifestations of radiation-induced heart disease are diverse and progressive, underscoring the need for long-term follow-up of patients after thoracic irradiation [41].

Among targeted therapies, cases of precapillary pulmonary arterial hypertension have been reported in patients with chronic myeloid leukemia receiving dasatinib, suggesting a direct and specific effect of the drug on the pulmonary vasculature [42].

Patients who have undergone thoracic radiotherapy are at increased risk of aortic stenosis and require careful selection of the optimal approach to valve replacement [43].

прекапиллярной лёгочной артериальной гипертензии, что указывает на прямое специфическое воздействие препарата на лёгочные сосуды [42].

Пациенты, перенёсшие лучевую терапию грудной клетки, относятся к группе высокого риска аортального стеноза и требуют тщательного выбора метода замены клапана [43].

При хронических миелопролиферативных заболеваниях – ХМЛ, истинной полицитемии и идиопатическом миелофиброзе – в результате прогрессирования опухолевого процесса отмечается повышение давления в лёгочной артерии и нарастание дисфункции как правого, так и левого желудочков; наиболее выраженные изменения наблюдаются у больных ХМЛ и ИМФ в фазе бластного кризиса [44].

В последнее время растёт интерес к кардиореспираторным стратегиям в начале лечения рака молочной железы с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий [45]. Лучевая терапия при раке молочной железы удваивает долгосрочный риск сердечно-сосудистой патологии и смертности: спустя десять лет после облучения у большинства пациенток выявляются радиационно-индуцированные изменения сердца [46].

Химиотерапия, включающая антрациклины (доксорубицин), таксаны и трастузумаб, ведёт к снижению фракции выброса левого желудочка, особенно в септальном и переднем сегментах, а спектр радиационно-индуцированных поражений сердца охватывает перикардит и кардиомиопатию [47]. Концепция кардио-онкологической реабилитации предусматривает интеграцию физических упражнений и кардиологической реабилитации в программу онкологического лечения для уменьшения сердечно-сосудистых рисков и восстановления функции сердца у выживших пациентов [48, 49].

Своевременная профилактика и лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, ассоциированных с противоопухолевой терапией, остаются ключевым направлением кардиоонкологии: раннее назначение кардиопротективной терапии и динамическое наблюдение позволяют снизить частоту необратимого поражения миокарда и сохранить возможность продолжения полноценного противоопухолевого лечения [50].

## Заключение

Противоопухолевая химиотерапия заметно улучшила прогноз онкологических больных, однако нередко сопровождается развитием сердечно-сосудистых осложнений, объединяемых под термином «кардиотоксичность». Эти нежелательные эффекты могут проявляться в виде острой или отсроченной сердечной недостаточности и требуют коррекции или даже приостановки противоопухолевого лечения, что чревато снижением его эффективности. Кардиотоксичность оказывает существенное влияние на качество жизни и выживаемость пациентов и определяется такими факторами, как класс и кумулятивная доза химиопрепарата, режим и длительность его введения, а также индивидуальная предрасположенность больного. Следует подчеркнуть, что в ряде случаев нарушения функции миокарда обратимы после отмены терапии, тогда как при необратимых повреждениях происходит гибель кардиомиоцитов с формированием долговременной дисфункции сердца.

In chronic myeloproliferative neoplasms, including chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, and idiopathic myelofibrosis, disease progression may be accompanied by increased pulmonary artery pressure and worsening right and left ventricular dysfunction. The most pronounced abnormalities are observed in patients with chronic myeloid leukemia and idiopathic myelofibrosis during blast crisis [44].

In recent years, growing attention has been paid to cardiorespiratory strategies initiated early in the treatment of breast cancer to reduce the risk of cardiovascular events [45]. Radiotherapy for breast cancer has been associated with an approximately twofold increase in the long-term risk of cardiovascular disease and mortality; ten years after irradiation, radiation-induced cardiac abnormalities may be detected in a substantial proportion of patients [46].

Chemotherapy regimens containing anthracyclines, particularly doxorubicin, taxanes, and trastuzumab may reduce left ventricular ejection fraction, with particularly pronounced changes in the septal and anterior segments. In contrast, the spectrum of radiation-induced heart disease includes pericarditis and cardiomyopathy [47]. Cardio-oncology rehabilitation integrates physical exercise and cardiac rehabilitation into cancer care to reduce cardiovascular risk and restore cardiac function in cancer survivors [48, 49].

Timely prevention and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure associated with anticancer therapy remain key priorities in cardio-oncology. Early initiation of cardioprotective therapy and regular follow-up may reduce the incidence of irreversible myocardial injury and help preserve the possibility of continuing optimal anticancer treatment [50].

## Conclusion

Anticancer chemotherapy has substantially improved the prognosis of patients with malignancies; however, it is frequently accompanied by cardiovascular complications collectively referred to as cardiotoxicity. These adverse effects may manifest as acute or delayed heart failure and may require modification or even temporary discontinuation of anticancer treatment, potentially reducing its effectiveness. Cardiotoxicity significantly affects patients' quality of life and survival. Factors such as the class and cumulative dose of the chemotherapeutic agent, the mode and duration of administration, and individual patient susceptibility influence it. In some cases, myocardial dysfunction may be reversible after treatment discontinuation. In contrast, irreversible injury is associated with cardiomyocyte loss and the development of persistent cardiac dysfunction.

## Литература

1. Thomas SA. Chemotherapy agents that cause cardiotoxicity. *US Pharm.* 2017;42(9): HS24-HS33.
2. Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, Tyagi NK, Barron CC, Wright D, et al. Safety of continuing trastuzumab despite mild cardiotoxicity: A phase I trial. *J Am Coll Cardiol CardioOnc.* 2019;1(1):1-10. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.06.004
3. Кулиева АА, Емелина ЕИ, Гендлин ГЕ, Никитин ИГ, Зырянов СК, Варенцов СИ, и др. Сердечно-сосудистые осложнения терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. *Качественная клиническая практика.* 2019;1:55-65.
4. Андержанова ЛХ, Рыбалко НА, Шатский МА, Тихомирова ЕА, Мякова НВ. Сердечная недостаточность как проявление острого лимфобластного лейкоза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2023;22(1):147-51. https://doi.org/10.24287/1726-8-2023-22-1-147-51
5. Емелина ЕИ, Гендлин ГЕ, Никитин ИГ. Антитромботическая терапия у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, получающих ибрутиниб. *Клиническая онкогематология.* 2019;12(4):449-60.
6. Чазова ИЕ, Тюляндин СА, Виценя МВ, Авчининников АГ, Полтавская МГ, Гиляров МЮ, и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. *Системные гипертензии*. 2017;14(3):6-20.
7. Гендлин ГЕ, Емелина ЕИ, Никитин ИГ, Васюк ЮА. Современные взгляды на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал.* 2017;3:145-54.
8. Romitan DM, Rădulescu D, Berindan-Neagoe I, Stoicescu L, Grosu A, Rădulescu L, et al. Cardiomyopathies and arrhythmias induced by cancer therapies. *Biomedicines*. 2020;8(11):496. https://doi.org/10.3390/biomedicines8110496
9. Avirup G, Mohamed HD, Tracy EW, John CB, Farrukh TA. Ventricular arrhythmias following ibrutinib initiation for cancer immunotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):697-8. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.002
10. Matylda M, Feilong W. Burden of cardiac arrhythmias in patients with anthracycline-related cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(2):139-50. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.08.009
11. Kang Y, Assuncao BL, Denduluri S, McCurdy S, Luger S, Lefebvre B, et al. Symptomatic heart failure in acute leukemia patients treated with anthracyclines. *JACC CardioOncol.* 2019;1(2):208-17. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.10.008
12. Фашафша 33, Меситская ДФ, Копылов ФЮ, Салпагарова ЗК, Быкова АА. Диагностические аспекты сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2022;15(1):40-5.
13. Baron T, Berglund L, Hedin EM, Flachskampf FA. Test-retest reliability of new and conventional echocardiographic parameters of left ventricular systolic function. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(4):355-65. https://doi.org/10.1007/s00392-018-1363-7
14. Larsson K, Mattsson M, Ebrahim F, Glimelius I, Höglund M. High prevalence and incidence of cardiovascular disease in chronic lymphocytic leukaemia: A nationwide population-based study. *Br J Haematol.* 2020;190(4):e245-e248. https://doi.org/10.1111/bjh.16859
15. van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg PJ, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: Effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood*. 2017;129(16):2257-65. https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-740332
16. Refaie MMM, Shehata S, El-Hussieny M, Abdelraheem WM, Bayoumi AMA. Role of ATP-sensitive potassium channel (KATP) and eNOS in mediating the protective effect of nicorandil in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol.* 2020;20(1):71-81. https://doi.org/10.1007/s12012-019-09535-8
17. Deac AL, Burz CC, Bocsan IC, Buzoianu AD. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity. *World J Clin Oncol.* 2020;11(12):1008-17. https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i12.1008
18. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: A review. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918780140. https://doi.org/10.1177/1758835918780140
19. Wang Y, Ma Q, Zhang S, Liu H, Zhao B, Du B, et al. Digoxin enhances the anticancer effect on non-small cell lung cancer while reducing the cardiotoxicity

## References

1. Thomas SA. Chemotherapy agents that cause cardiotoxicity. *US Pharm.* 2017;42(9): HS24-HS33.
2. Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, Tyagi NK, Barron CC, Wright D, et al. Safety of continuing trastuzumab despite mild cardiotoxicity: A phase I trial. *J Am Coll Cardiol CardioOnc.* 2019;1(1):1-10. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.06.004
3. Kulieva AA, Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG, Zyryanov SK, Varentsov SI, i dr. Serdechno-sosudistye oslozhneniya terapii ingibitorami kontrol'nykh tochek immuniteta [Cardiovascular complications of therapy with immune checkpoint inhibitors]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1:55-65.
4. Anderzhanova LKh, Rybalko NA, Shatskiy MA, Tikhomirova EA, Myakova NV. Serdechnaya nedostatochnost' kak proyavlenie ostrogo limfoblastnogo leykoza [Heart failure as a manifestation of acute lymphoblastic leukemia]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2023;22(1):147-51. https://doi.org/10.24287/1726-1708-2023-22-1-147-151
5. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Antitromboticheskaya terapiya u patsientov so zlokachestvennymi limfoproliferativnymi zabolevaniyami, poluchayushchikh ibrutinib [Antithrombotic therapy in patients with malignant lymphoproliferative diseases receiving ibrutinib]. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2019;12(4):449-60.
6. Chazova IE, Tyulyandin SA, Vitsenya MV, Avchininnikov AG, Poltavskaya MG, Gilyarov MYu, i dr. Rukovodstvo po diagnostike, profilaktike i lecheniyu serdechno-sosudistykh oslozhneniy protivoopukholevoy terapii [Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of antitumor therapy]. *Sistemnye gipertenzii.* 2017;14(3):6-20.
7. Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YuA. Sovremennye vzglyady na kardiotoksichnost' khimioterapii onkologicheskikh zabolevaniy, vklyuchayushchey antratsiklinovye antibiotiki [A modern view on the cardiotoxicity of cancer chemotherapy, including anthracycline antibiotics]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2017;3:145-54.
8. Romitan DM, Rădulescu D, Berindan-Neagoe I, Stoicescu L, Grosu A, Rădulescu L, et al. Cardiomyopathies and arrhythmias induced by cancer therapies. *Biomedicines*. 2020;8(11):496. https://doi.org/10.3390/biomedicines8110496
9. Avirup G, Mohamed HD, Tracy EW, John CB, Farrukh TA. Ventricular arrhythmias following ibrutinib initiation for cancer immunotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):697-8. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.002
10. Matylda M, Feilong W. Burden of cardiac arrhythmias in patients with anthracycline-related cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(2):139-50. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.08.009
11. Kang Y, Assuncao BL, Denduluri S, McCurdy S, Luger S, Lefebvre B, et al. Symptomatic heart failure in acute leukemia patients treated with anthracyclines. *JACC CardioOncol.* 2019;1(2):208-17. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.10.008
12. Fashafsha ZZ, Mesitskaya DF, Kopylov FYu, Salpagarova ZK, Bykova AA. Diagnosticheskie aspekty serdechno-sosudistykh oslozhneniy khimioterapii [Diagnostic aspects of cardiovascular complications of chemotherapy]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2022;15(1):40-5.
13. Baron T, Berglund L, Hedin EM, Flachskampf FA. Test-retest reliability of new and conventional echocardiographic parameters of left ventricular systolic function. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(4):355-65. https://doi.org/10.1007/s00392-018-1363-7
14. Larsson K, Mattsson M, Ebrahim F, Glimelius I, Höglund M. High prevalence and incidence of cardiovascular disease in chronic lymphocytic leukaemia: A nationwide population-based study. *Br J Haematol.* 2020;190(4):e245-e248. https://doi.org/10.1111/bjh.16859
15. van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg PJ, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: Effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood*. 2017;129(16):2257-65. https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-740332
16. Refaie MMM, Shehata S, El-Hussieny M, Abdelraheem WM, Bayoumi AMA. Role of ATP-sensitive potassium channel (KATP) and eNOS in mediating the protective effect of nicorandil in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol.* 2020;20(1):71-81. https://doi.org/10.1007/s12012-019-09535-8
17. Deac AL, Burz CC, Bocsan IC, Buzoianu AD. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity. *World J Clin Oncol.* 2020;11(12):1008-17. https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i12.1008
18. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: A review. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918780140. https://doi.org/10.1177/1758835918780140
19. Wang Y, Ma Q, Zhang S, Liu H, Zhao B, Du B, et al. Digoxin enhances the anticancer effect on non-small cell lung cancer while reducing the cardiotoxicity

of adriamycin. *Front Pharmacol.* 2020;11:186. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00186

20. Liu Y, Zhou L, Chen Y, Liao B, Ye D, Wang K, Li H. Hypertension as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 2019;19(1):49. https://doi.org/10.1186/s12894-019-0481-5
21. Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy. *NPJ Precis Oncol*. 2018;2:13. https://doi.org/10.1038/s41698-018-0056-z
22. Marvel FA, Whelton SP, Blumenthal RS. A Cardio-oncology cardiovascular prevention framework. *JACC CardioOncol*. 2019;1(2):252-5. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.11.012
23. Bottinor WJ, Shuey MM, Manouchehri A, Farber-Eger EH, Xu M, Nair D, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system modulates blood pressure response during vascular endothelial growth factor receptor inhibition. *JACC CardioOncol.* 2019;1(1):14-23. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.07.002
24. Баранова ОЮ, Ширин АД. Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение отдельных редких вариантов острых лейкозов. *Клиническая онкогематология.* 2022;15(4):307-26. doi:10.21320/2500-2139-2022-15-4-307-326
25. Кушнарёва ЕА, Моисеева ОМ. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):3910. https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-3910
26. Ganatra S, Neilan TG. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Oncologist*. 2018;23(8):879-86. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0130
27. Li VW, Liu AP, So EK, Ho KK, Yau JP, Cheuk DK, et al. Two- and three-dimensional myocardial strain imaging in the interrogation of sex differences in cardiac mechanics of long-term survivors of childhood cancers. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(6):999-1007. https://doi.org/10.1007/s10554-019-01573-1
28. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, Lunde IG, Wakimoto H, Smith AM, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;140(1):31-41. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934
29. Mohanty BD, Mohanty S, Hussain Y, Padmaraju C, Aggarwal S, Gospin R, Yu AF. Management of ischemic coronary disease in patients receiving chemotherapy: An uncharted clinical challenge. *Future Cardiol.* 2017;13(3):247-57. https://doi.org/10.2217/fca-2017-0002
30. Ишекова МЮ, Холматова КК, Мартюшов СИ. Острый коронарный синдром и впервые диагностированный острый лимфобластный лейкоз. *Трудный пациент.* 2020;18(8):61-5.
31. Luo Z, Cheng J, Wang Y Cardiac infiltration as the first manifestation of acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. *Front Oncol.* 2022;12:805981. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.805981
32. Prenner SB, Franken AA, Murphy IG, Mikati IA. Rapid reversal of focal left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction resulting from myocardial infiltration by acute lymphoblastic leukemia. *Circulation*. 2016;133(7):678-9. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020035
33. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617. Erratum in: *Circulation*. 2018;138(20):e652. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000632
34. Militaru AG, Zus S, Cîmpean AM, Iurciuc S, Matusz PL, Iurciuc M, et al. Early diagnosis of cardiotoxicity in patients undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *AntiCancer Research.* 2019;39:3255-64. https://doi.org/10.21873/anticanres.13467
35. Валиев ТТ, Шервашидзе МА, Белышева ТС. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALLIC-BFM 2002. *Онкогематология*. 2022;17(3):137-59.
36. Bohdan M, Kowalczys A, Mickiewicz A, Gruchała M, Lewicka E. Cancer therapy-related cardiovascular complications in clinical practice: Current perspectives. *J Clin Med.* 2021;10(8):1647. https://doi.org/10.3390/jcm10081647
37. Calvillo-Argüelles O, Schoffel A, Capo-Chichi JM, Abdel-Qadir H, Schuh A, Carrillo-Estrada M, et al. Cardiovascular disease among patients with AML

of adriamycin. *Front Pharmacol.* 2020;11:186. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00186

20. Liu Y, Zhou L, Chen Y, Liao B, Ye D, Wang K, Li H. Hypertension as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 2019;19(1):49. https://doi.org/10.1186/s12894-019-0481-5
21. Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy. *NPJ Precis Oncol.* 2018;2:13. https://doi.org/10.1038/s41698-018-0056-z
22. Marvel FA, Whelton SP, Blumenthal RS. A Cardio-oncology cardiovascular prevention framework. *JACC CardioOncol.* 2019;1(2):252-5. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.11.012
23. Bottinor WJ, Shuey MM, Manouchehri A, Farber-Eger EH, Xu M, Nair D, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system modulates blood pressure response during vascular endothelial growth factor receptor inhibition. *JACC CardioOncol.* 2019;1(1):14-23. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.07.002
24. Baranova OYu, Shirin AD. Sovremennyy vzglyad na patogenez, diagnostiku i lechenie otdel'nykh redkikh variantov ostrykh leykozov [A modern perspective on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of certain rare variants of acute leukemias]. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2022;15(4):307-26. http://doi.org/10.21320/2500-2139-2022-15-4-307-326
25. Kushnaryova EA, Moiseeva OM. Miokardity, assotsiirovannye s terapiey ingibitorami kontrol'nykh tochek: sistematicheskiy analizk linicheskikh sluchaev [Myocarditis associated with checkpoint inhibitor therapy: A systematic analysis of clinical cases]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2020;25(11):3910. https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-3910
26. Ganatra S, Neilan TG. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Oncologist*. 2018;23(8):879-86. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0130
27. Li VW, Liu AP, So EK, Ho KK, Yau JP, Cheuk DK, et al. Two- and three-dimensional myocardial strain imaging in the interrogation of sex differences in cardiac mechanics of long-term survivors of childhood cancers. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(6):999-1007. https://doi.org/10.1007/s10554-019-01573-1
28. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, Lunde IG, Wakimoto H, Smith AM, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;140(1):31-41. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934
29. Mohanty BD, Mohanty S, Hussain Y, Padmaraju C, Aggarwal S, Gospin R, Yu AF. Management of ischemic coronary disease in patients receiving chemotherapy: An uncharted clinical challenge. *Future Cardiol*. 2017;13(3):247-57. https://doi.org/10.2217/fca-2017-0002
30. Ishekova MYu, Kholmatova KK, Martyushov SI. Ostryy koronarnyy sindrom i vpervye diagnostirovannyy ostryy limfoblastnyy leykoz [Acute coronary syndrome and newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia]. *Trudnyy patsient.* 2020;18(8):61-5.
31. Luo Z, Cheng J, Wang Y Cardiac infiltration as the first manifestation of acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. *Front Oncol.* 2022;12:805981. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.805981
32. Prenner SB, Franken AA, Murphy IG, Mikati IA. Rapid reversal of focal left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction resulting from myocardial infiltration by acute lymphoblastic leukemia. *Circulation*. 2016;133(7):678-9. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020035
33. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617. Erratum in: *Circulation*. 2018;138(20):e652. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000632
34. Militaru AG, Zus S, Cîmpean AM, Iurciuc S, Matusz PL, Iurciuc M, et al. Early diagnosis of cardiotoxicity in patients undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *AntiCancer Research.* 2019;39:3255-64. https://doi.org/10.21873/anticanres.13467
35. Valiev TT, Shervashidze MA, Belysheva TS. Otsenka toksichnosti terapii ostrogo limfoblastnogo leykoza po protokolu ALLIC-BFM 2002 [Assessment of the toxicity of acute lymphoblastic leukemia therapy according to the ALLIS-BFM protocol 2002]. *Onkogematologiya*. 2022;17(3):137-59.
36. Bohdan M, Kowalczys A, Mickiewicz A, Gruchała M, Lewicka E. Cancer therapy-related cardiovascular complications in clinical practice: Current perspectives. *J Clin Med.* 2021;10(8):1647. https://doi.org/10.3390/jcm10081647
37. Calvillo-Argüelles O, Schoffel A, Capo-Chichi JM, Abdel-Qadir H, Schuh A, Carrillo-Estrada M, et al. Cardiovascular disease among patients with AML

and CHIP-related mutations. *JACC CardioOncol.* 2022;4(1):38-49. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.11.008

38. Xiao W, Ma L, Shang Y, Yang F, Tan Y, Chen G, et al. Cardiac-related lesions in newly diagnosed patients with acute leukemia: A Chinese population-based real-world study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:844350. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.844350
39. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al; CAT-prediction collaborators. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104(6):1277-87. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114
40. Полтавская МГ, Емелина ЕИ, Авдеев ЮВ, Гендлин ГЕ, Парамонова ГН. Поражения клапанов сердца вследствие лучевой терапии злокачественных новообразований. *Кардиология*. 2019;59(2):56-68. https://doi.org/10.18087/cardio.2656
41. Муратов РМ, Бабенко СИ, Сачков АС, Соболева НН, Андрианова ЕА. Постлучевое поражение клапанов сердца. Принципы диагностики и результаты лечения. *Кардиология*. 2019;59(3):36-42. https://doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10239
42. Cheng F, Xu Q, Li Q, Cui Z, Li W, Zeng F. Adverse reactions after treatment with dasatinib in chronic myeloid leukemia: Characteristics, potential mechanisms, and clinical management strategies. *Front Oncol.* 2023;13:1113462. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1113462
43. Zafar MR, Mustafa SF, Miller TW, Alkhawlani T, Sharma UC. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. *Cardiooncology*. 2020;6:8. https://doi.org/10.1186/s40959-020-00062-y
44. Чазова ИЕ, Архипова ОА, Мартынюк ТВ. Лёгочная артериальная гипертензия в России. Анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019;1:24-31.
45. Sárközy M, Varga Z, Gáspár R, Szűcs G, Kovács MG, Kovács ZZA, et al. Pathomechanisms and therapeutic opportunities in radiation-induced heart disease: From bench to bedside. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(4):507-31. https://doi.org/10.1007/s00392-021-01809-y
46. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): Extended follow-up of a 2×2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of Candesartan and Metoprolol. *Circulation*. 2021;143(25):2431-40. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698
47. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: Pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol.* 2015;5:39. https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00039
48. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(1):22-8. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.006
49. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(21):e997-e1012. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679
50. Виценя МВ, Потехина АВ, Гаврюшина СВ, Ибрагимова НМ, Масенко ВП, Агеев ФТ. Профилактика и лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевой терапией: возможности и перспективы. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(18):108-20. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-18-108-120

and CHIP-related mutations. *JACC CardioOncol.* 2022;4(1):38-49. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.11.008

38. Xiao W, Ma L, Shang Y, Yang F, Tan Y, Chen G, et al. Cardiac-related lesions in newly diagnosed patients with acute leukemia: A Chinese population-based real-world study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:844350. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.844350
39. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al; CAT-prediction collaborators. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104(6):1277-87. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114
40. Poltavskaya MG, Emelina EI, Avdeev YuV, Gendlin GE, Paramonova GN. Porazheniya klapanov serdtsa vsledstvie luchevoyt erapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Damage to the heart valves due to radiation therapy of malignant neoplasms]. *Kardiologiya*. 2019;59(2):56-68. https://doi.org/10.18087/cardio.2656
41. Muratov RM, Babenko SI, Sachkov AS, Soboleva NN, Andrianova EA. Postluchevoe porazhenie klapanov serdtsa. Printsipy diagnostiki i rezul'taty lecheniya [Post-radiation damage to the heart valves. The principle of diagnosis and treatment results]. *Kardiologiya*. 2019;59(3):36-42. http://doi.org/10.18087/2019.10239
42. Cheng F, Xu Q, Li Q, Cui Z, Li W, Zeng F. Adverse reactions after treatment with dasatinib in chronic myeloid leukemia: Characteristics, potential mechanisms, and clinical management strategies. *Front Oncol.* 2023;13:1113462. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1113462
43. Zafar MR, Mustafa SF, Miller TW, Alkhawlani T, Sharma UC. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. *Cardiooncology*. 2020;6:8. https://doi.org/10.1186/s40959-020-00062-y
44. Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV. Legochnaya arterial'naya gipertenziya v Rossii. Analiz shestiletnego nablyudeniya po dannym Natsional'nogo registra [Pulmonary arterial hypertension in Russia. Analysis of a six-year follow-up based on data from the National Register]. *Terapevticheskiy arkhiv.*2019;1:24-31.
45. Sárközy M, Varga Z, Gáspár R, Szűcs G, Kovács MG, Kovács ZZA, et al. Pathomechanisms and therapeutic opportunities in radiation-induced heart disease: From bench to bedside. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(4):507-31. https://doi.org/10.1007/s00392-021-01809-y
46. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): Extended follow-up of a 2×2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of Candesartan and Metoprolol. *Circulation*. 2021;143(25):2431-40. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698
47. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: Pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol.* 2015;5:39. https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00039
48. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(1):22-8. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.006
49. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(21):e997-e1012. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679
50. Vitsenya MV, Potekhina AV, Gavryushina SV, Ibragimova NM, Masenko VP, Ageev FT. Profilaktika i lechenie disfunktsii levogo zheludochka i serdechnoy nedostatochnosti, svyazannykh s protivoopukholevoy terapiey: vozmozhnosti i perspektivy [Prevention and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure associated with antitumor therapy: Opportunities and prospects]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2020;16(18):108-20. http://doi.org/10.33978-2307-3586-2020-16-18-108-120

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ураков Комрон Зокирович,** кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-1027-7834
SPIN-код: 3301-7051
Author ID: 1029754
E-mail: komron_med.83@mail.ru

**Шоназарова Марджона Айниддиновна,** соискатель кафедры внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 000-0002-2807-088X
SPIN-код: 7967-4018
Author ID: 1275876
E-mail: marjoshon@mail.ru

**Куватзода Гулафзобону Хайрутдин,** аспирант кафедры внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0009-0004-4657-375X
E-mail: gulafzo.quvatova@icloud.com

**Ходжиева Гулнора Бобоевна,** кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0001-6575-3909
SPIN-код: 7847-2628
Author ID: 1029746
E-mail: gulnora_khodzhieva@mail.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Ураков Комрон Зокирович**
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Сино, 29-31
Тел.: +992 (900) 004666
E-mail: komron_med.83@mail.ru

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: УКЗ, ХГБ
Сбор материала: ШМА, КГХ
Анализ полученных данных: УКЗ, ХГБ
Подготовка текста: ШМА, КГХ
Редактирование: УКЗ, ХГБ
Общая ответственность: УКЗ, ШМА, КГХ, ХГБ

*Поступила* *28.05.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

## AUTHORS' INFORMATION

**Urakov Komron Zokirovich,** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 3, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-1027-7834
SPIN: 3301-7051
Author ID: 1029754
E-mail: komron_med.83@mail.ru

**Shonazarova Mardzhona Ayniddinovna,** Applicant of the Department of Internal Diseases No. 3, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 000-0002-2807-088X
SPIN: 7967-4018
Author ID: 1275876
E-mail: marjoshon@mail.ru

**Kuvatzoda Gulafzobonu Khayrutdin,** Postgraduate Student of the Department of Internal Diseases No. 3, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0009-0004-4657-375X
E-mail: gulafzo.quvatova@icloud.com

**Khodzhieva Gulnora Boboevna,** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 3, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-6575-3909
SPIN: 7847-2628
Author ID: 1029746

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Urakov Komron Zokirovich**
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 3, Avicenna Tajik State Medical University

734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Sino str., 29-31
Tel.: +992 (900) 004666
E-mail: komron_med.83@mail.ru

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: UKZ, KhGB
Data collection: ShMA, KGKh
Analysis and interpretation: UKZ, KhGB
Writing the article: ShMA, KGKh
Critical revision of the article: UKZ, KhGB
Overall responsibility: UKZ, ShMA, KGKh, KhGB

*Submitted* *28.05.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | REVIEW ARTICLE

**Офтальмология** | **Ophthalmology**

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-791-802

# ОМИКСНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Д.Ю. ПЛОТНИКОВ

Центральная научно-исследовательская лаборатория, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Современная офтальмология активно развивается, благодаря внедрению инновационных методов диагностики и лечения. Традиционные подходы часто не позволяют полностью раскрыть механизмы развития заболеваний из-за сложного взаимодействия генетических и средовых факторов. Омиксные технологии, включая геномику, протеомику и метаболомику, обеспечивают комплексный анализ данных, что способствует углублённому пониманию патогенеза и разработке персонализированных стратегий лечения. Высокопроизводительные методы секвенирования позволили выявить генетические предрасположенности к таким заболеваниям, как глаукома, возрастная макулярная дегенерация и миопия, что улучшает раннюю диагностику и таргетную терапию.

Особенности глаза, такие как иммунная привилегированность и связь с центральной нервной системой, делают его уникальной моделью для изучения патологий и нейродегенеративных заболеваний. Омиксные технологии также применяются для анализа слёзной жидкости, выявляя биомаркёры синдрома сухого глаза, диабетической ретинопатии и воспалительных заболеваний. Развитие биоинформатики и машинного обучения ускоряет обработку данных, прогнозирование заболеваний и поиск новых терапевтических мишеней.

Обзор основан на систематическом поиске литературы за период с 2010 по 2025 годы в базах данных PubMed, Science Direct, eLibrary, по ключевым словам, «омиксные технологии», «офтальмология», «геномика», «протеомика», «метаболомика». Отобраны рецензируемые статьи, посвящённые применению омиксных технологий для исследования глазных заболеваний, таких как глаукома, возрастная макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия, синдром сухого глаза и миопия. Были исключены статьи, в которых использовались данные, устаревшие по своему содержанию или с недостаточной детализацией методов. В статье рассмотрены достижения и перспективы омиксных технологий в офтальмологии, их роль в диагностике и лечении, а также вызовы и направления будущих исследований.

**Ключевые слова**: *омиксные технологии, геномика, протеомика, офтальмология, метаболомика.*

**Для цитирования:** Плотников ДЮ. Омиксные технологии в офтальмологии. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):791-802. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-791-802

# OMICS TECHNOLOGIES IN OPHTHALMOLOGY

D.YU. PLOTNIKOV

Central Research Laboratory, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Modern ophthalmology is developing rapidly owing to the introduction of innovative diagnostic and therapeutic approaches. Traditional methods often fail to fully elucidate the mechanisms underlying disease development because of the complex interplay between genetic and environmental factors. Omics technologies, including genomics, proteomics, and metabolomics, enable comprehensive data analysis, thereby contributing to a deeper understanding of pathogenesis and the development of personalized treatment strategies. High-throughput sequencing methods have made it possible to identify genetic predispositions to diseases such as glaucoma, age-related macular degeneration, and myopia, improving early diagnosis and targeted therapy.

The eye's unique characteristics, including its immune-privileged status and close relationship with the central nervous system, make it a valuable model for studying ocular disorders and neurodegenerative diseases. Omics technologies also analyze tear fluid, enabling the identification of biomarkers for dry eye disease, diabetic retinopathy, and inflammatory disorders. Advances in bioinformatics and machine learning accelerate data processing, disease prediction, and the identification of novel therapeutic targets.

This review is based on a systematic literature search covering the period from 2010 to 2025 in PubMed, ScienceDirect, and eLibrary databases using the keywords “omics technologies”, “ophthalmology”, “genomics”, “proteomics”, and “metabolomics”. Peer-reviewed articles addressing the application of omics technologies to the investigation of ocular diseases, including glaucoma, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, dry eye disease, and myopia, were selected. Articles containing outdated data or providing insufficient methodological detail were excluded. This review discusses the current achievements and prospects of omics technologies in ophthalmology, their role in diagnosis and treatment, and existing challenges and directions for future research.

**Keywords**: *Omics technologies, genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, ophthalmology.*

**For citation:** Plotnikov DYu. Omiksnye tekhnologii v oftal'mologii [Omics technologies in ophthalmology]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2026;28(3):791-802. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-791-802

## Введение

Современная офтальмология переживает стремительное развитие, благодаря внедрению инновационных методов диагностики и лечения. Традиционные подходы к изучению офтальмологических заболеваний часто не позволяют получить полное представление о механизмах их развития из-за сложного взаимодействия генетических и средовых факторов. В связи с этим, особую значимость приобретают омиксные технологии, обеспечивающие комплексный анализ генетических, протеомных и метаболомных данных [1, 2]. Эти методы позволяют не только глубже понять патогенез заболеваний глаз, но и разрабатывать персонализированные стратегии диагностики и лечения.

Одним из важнейших достижений последних десятилетий стало развитие высокопроизводительных методов секвенирования, которые позволили существенно расширить знания о генетических предрасположенностях к офтальмологическим патологиям. Например, генетический анализ помогает выявить наследственные факторы риска глаукомы, возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и миопии, что значительно повышает эффективность ранней диагностики [3, 4]. Кроме того, изучение молекулярных механизмов заболеваний способствует разработке целевых терапевтических стратегий, включая генную терапию и персонализированную фармакогеномику [5, 6].

Глаз обладает особыми биологическими характеристиками, которые делают его удобной моделью для изучения патологических процессов. Одной из таких уникальных особенностей является иммунная привилегированность – феномен, при котором иммунный ответ на трансплантированные клетки и ткани оказывается ослабленным, что значительно снижает вероятность их отторжения [7]. Это свойство открывает новые перспективы для регенеративной медицины, включая использование стволовых клеток в терапии заболеваний глаз. Кроме того, тесная связь глаза с центральной нервной системой делает его ценным объектом для изучения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, ранние проявления которых можно выявить на офтальмологическом осмотре [8, 9].

Одним из перспективных направлений молекулярной офтальмологии является изучение слёзной жидкости, которая содержит широкий спектр белков, липидов и метаболитов, отражающих состояние глазных тканей. Омиксные технологии, такие как протеомика, липидомика и метаболомика, позволяют анализировать состав слезы и выявлять биомаркёры, связанные с различными патологиями, включая синдром сухого глаза (ССГ), диабетическую ретинопатию (ДР) и воспалительные заболевания глаз [10, 11].

Развитие биоинформатики и вычислительных методов обработки больших данных стало важным фактором прогресса в офтальмологических исследованиях. Создание специализированных баз данных и алгоритмов машинного обучения позволяет эффективно анализировать омиксные данные, прогнозировать развитие заболеваний и разрабатывать новые терапевтические подходы [12, 13] и ускоряет поиск новых лекарственных мишеней [14].

В данной статье рассматриваются основные достижения и перспективы применения омиксных технологий в офтальмологии, их влияние на диагностику и лечение глазных заболеваний, а также существующие вызовы и направления дальнейших исследований в этой области. Обзор литературы был выполнен на основе систематического поиска публикаций за период с 2010 по 2025 годы в базах данных PubMed, Science Direct и eLibrary. В ка-

## Introduction

Modern ophthalmology is rapidly evolving with the introduction of innovative diagnostic and therapeutic methods. Traditional approaches to studying ophthalmic diseases often fail to fully explain the mechanisms underlying their development because of the complex interplay between genetic and environmental factors. In this context, omics technologies have become particularly important because they enable comprehensive analysis of genetic, proteomic, and metabolomic data [1, 2]. These methods not only provide deeper insight into the pathogenesis of ocular diseases but also contribute to the development of personalized diagnostic and therapeutic strategies.

One of the most important advances of recent decades has been the development of high-throughput sequencing methods, which have substantially expanded our knowledge of genetic predisposition to ophthalmic disorders. For example, genetic analysis helps identify hereditary risk factors for glaucoma, age-related macular degeneration (AMD), and myopia, thereby improving the effectiveness of early diagnosis [3, 4]. In addition, investigation of the molecular mechanisms of disease contributes to the development of targeted therapeutic strategies, including gene therapy and personalized pharmacogenomics [5, 6].

The eye possesses several distinctive biological characteristics that make it a convenient model for studying pathological processes. One such unique feature is immune privilege, a phenomenon in which the immune response to transplanted cells and tissues is attenuated, thereby significantly reducing the likelihood of rejection [7]. This property opens new prospects for regenerative medicine, including using stem cells to treat ocular diseases. Furthermore, the close relationship between the eye and the central nervous system makes it a valuable model for studying neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, whose early manifestations may be detected during ophthalmic examination [8, 9].

One promising area of molecular ophthalmology is the study of tear fluid, which contains a wide range of proteins, lipids, and metabolites reflecting the condition of ocular tissues. Omics technologies such as proteomics, lipidomics, and metabolomics enable analysis of tear composition and the identification of biomarkers associated with various pathological conditions, including dry eye disease (DED), diabetic retinopathy (DR), and inflammatory eye diseases [10, 11].

The development of bioinformatics and computational methods for big data analysis has become an important driver of progress in ophthalmic research. Specialized databases and machine-learning algorithms enable efficient analysis of omics data, prediction of disease development, and the design of novel therapeutic approaches [12, 13], while also accelerating the identification of new drug targets [14].

This article reviews the major achievements and prospects of omics technologies in ophthalmology, their impact on the diagnosis and treatment of ocular diseases, and the current challenges and future research directions in this field. The literature review was based on a systematic search of publications from 2010 to 2025 in PubMed, ScienceDirect, and eLibrary. The keywords used were "omics technologies", "ophthalmology", "genomics", "proteomics", and "metabolomics". Peer-reviewed articles addressing the application of omics technologies to the study of ocular diseases such as glaucoma, AMD, DR, DED, and myopia were selected. Articles containing outdated data or insufficiently detailed methodology were excluded.

честве ключевых слов использовались «омиксные технологии», «офтальмология», «геномика», «протеомика» и «метаболомика». В результате были отобраны рецензируемые статьи, посвящённые применению омиксных технологий для изучения заболеваний глаз, таких как глаукома, ВМД, ДР, ССГ и миопия. Статьи, содержащие устаревшие данные или недостаточно детализированные методы, были исключены.

## Омиксные технологии в медицине

Омиксные технологии позволяют проводить всесторонний анализ биологических процессов на различных уровнях организации живых систем. Эти подходы позволяют исследовать молекулярные механизмы, лежащие в основе различных патологических процессов, и разрабатывать персонализированные подходы к диагностике и лечению. Основными направлениями омиксных исследований являются геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика, каждая из которых вносит значительный вклад в понимание регуляторных и функциональных особенностей живых систем.

**Геномика** занимается изучением полной генетической информации организма, включая вариации ДНК, которые могут раскрыть предрасположенность к определённым заболеваниям. Современные методы секвенирования, такие как NGS (Next-Generation Sequencing), позволяют с высокой точностью идентифицировать мутации, связанные с риском онкологических, аутоиммунных и сердечно-сосудистых патологий, а также моногенных заболеваний [15]. Особую роль играет полногеномное и полноэкзомное секвенирование, которое значительно улучшило диагностику редких наследственных болезней, таких как синдром Марфана, муковисцидоз и семейная гиперхолестеринемия, позволяя не только подтвердить диагноз, но и оценить риск осложнений.

Важно отметить и такое направление геномики как фармакогеномика, которая изучает влияние генетических факторов на эффективность и безопасность лекарственных препаратов, что способствует персонализированному подбору терапии [16]. Например, анализ мутаций в генах *CYP2C19* и *CYP2D6* позволяет корректировать дозировки антидепрессантов и антикоагулянтов, что повышает эффективность лечения и снижает риск развития побочных эффектов [17, 18]. Фармакогенетический анализ помогает прогнозировать эффективность таргетной терапии при онкологических заболеваниях, примером может послужить использование иматиниба при хроническом миелоидном лейкозе [19] или эрлотиниба при немелкоклеточном раке лёгкого [20]. Помимо этого, геномика вирусов активно изучается для мониторинга мутаций вирусов, что особенно важно в условиях пандемий и разработки новых вакцин [21, 22].

**Транскриптомика** направлена на изучение экспрессии генов. При этом анализируются профили РНК, что позволяет оценивать различия в транскрипционной активности между здоровыми и поражёнными тканями. Таким образом, исследователи получают возможность выявить молекулярные механизмы заболеваний и определить потенциальные терапевтические мишени. Современные технологии, такие как секвенирование РНК на уровне отдельных клеток (scRNA-seq), предоставляют ценные данные о клеточной гетерогенности, что особенно важно при исследовании опухолевых процессов и устойчивости к лекарственным препаратам [23]. Например, транскриптомный анализ опухолей молочной железы позволяет классифицировать их, что играет важную роль в выборе наиболее эффективной терапии [24]. Также, результаты

## Omics technologies in medicine

omics technologies enable comprehensive analysis of biological processes at different levels of organization of living systems. These approaches allow investigation of the molecular mechanisms underlying various pathological processes and the development of personalized diagnostic and therapeutic strategies. The major areas of omics research include genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics, each of which contributes substantially to understanding the regulatory and functional characteristics of living systems.

**Genomics** focuses on the complete genetic information of an organism, including DNA variations that may indicate a predisposition to particular diseases. Modern sequencing methods, such as next-generation sequencing (NGS), enable highly accurate identification of mutations associated with cancer risk, autoimmune and cardiovascular diseases, and monogenic disorders [15]. Whole-genome and whole-exome sequencing play a particularly important role and have significantly improved the diagnosis of rare inherited disorders such as Marfan syndrome, cystic fibrosis, and familial hypercholesterolemia, allowing not only diagnosis confirmation but also assessment of complication risk.

Another important area of genomics is pharmacogenomics, which investigates how genetic factors influence medication efficacy and safety and thereby facilitates personalized therapy selection [16]. For example, analyzing mutations in the *CYP2C19* and *CYP2D6* genes makes it possible to adjust dosages of antidepressants and anticoagulants, improving treatment efficacy and reducing the risk of adverse effects [17, 18]. Pharmacogenetic analysis also helps predict the effectiveness of targeted therapy in cancer. Examples include imatinib in chronic myeloid leukemia [19] and erlotinib in non-small cell lung cancer [20]. In addition, viral genomics is used to monitor viral mutations, which is particularly important during pandemics and in developing new vaccines [21, 22].

**Transcriptomics** is focused on the study of gene expression. Researchers analyze RNA profiles to assess differences in transcriptional activity between healthy and affected tissues. This enables researchers to identify disease-related molecular mechanisms and potential therapeutic targets. Modern technologies such as single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) provide valuable information on cellular heterogeneity, which is particularly important in studies of tumor biology and drug resistance [23]. For example, transcriptomic analysis of breast tumors allows their molecular classification, which plays an important role in selecting the most effective therapy [24]. Transcriptomic findings may also be applied in preclinical studies of novel medications and dietary interventions for overweight using in vivo models. In addition, they may help identify clinical predictors and markers of metabolic disorders in patients receiving personalized therapy [25].

**Proteomics** investigates the protein composition of a cell or organism, including protein structure, function, and post-translational modifications. Changes in protein profiles may indicate various pathological processes. For example, proteomic analysis of blood plasma from patients with Alzheimer's disease has identified proteins whose concentrations change during the early stages of the disease [26]. In oncology, identifying protein biomarkers such as prostate-specific antigen (PSA) in prostate cancer [27] and CA-125 in ovarian cancer [28] improves diagnostic accuracy and clinical prognosis. Advances in mass spectrometry and

транскриптомных исследований могут быть применены в доклинических испытаниях новых лекарственных средств и методов диетотерапии при избыточной массе тела на in vivo моделях. Кроме того, они могут помочь в выявлении клинических предикторов и маркёров метаболических расстройств у пациентов, получающих персонализированную терапию [25].

**Протеомика** занимается исследованием белкового состава клетки или организма, оценивая структуру, функции и посттрансляционные модификации белков. Изменения в белковом профиле могут служить индикаторами различных патологических процессов. Например, протеомный анализ плазмы крови пациентов с болезнью Альцгеймера позволил выявить белки, концентрация которых изменяется на ранних стадиях заболевания [26]. В онкологии идентификация белков-биомаркёров, таких как PSA при раке простаты [27] и CA-125 при раке яичников [28], способствует повышению точности диагностики и улучшению клинического прогноза. Развитие технологий масс-спектрометрии и аналитики белков продолжает расширять возможности применения протеомики в медицине.

**Метаболомика** сосредоточена на изучении малых молекул, участвующих в биохимических процессах. Метаболомные исследования позволяют не только выявлять специфические маркёры для ранней диагностики, но и прогнозировать течение болезней, а также оценивать эффективность терапии. Например, анализ метаболического профиля помогает обнаруживать изменения, ассоциированные с сахарным диабетом II типа, что способствует своевременному выбору оптимальных методов лечения [29]. В гастроэнтерологии метаболомный подход используется для идентификации биомаркёров воспалительных заболеваний кишечника, таких как болезнь Крона и язвенный колит, а также для разработки персонализированных диетологических стратегий, направленных на улучшение состояния пациентов [30, 31].

Таким образом, омиксные технологии играют важную роль в исследовательском процессе, благодаря интеграции данных на разных уровнях организации биологических систем.

## Омиксные технологии в офтальмологии

**Геномика**. Современные геномные исследования направлены на изучение генетических факторов, влияющих на развитие многих заболеваний, особенно приводящих к слепоте, таких как ВМД, глаукома, катаракта, ДР. Применение технологий секвенирования нового поколения позволило значительно расширить знания о генетических вариантах, связанных с наследственными заболеваниями глаз, и выявить ключевые молекулярные механизмы их патогенеза.

Особое внимание уделяется поиску генетических маркёров, предсказывающих риск развития заболеваний. В крупных полногеномных исследованиях ВМД было идентифицировано более 60 генетических вариантов, ассоциированных с заболеванием. Выявленные варианты расположены в генах, отвечающих за регуляцию и функции комплемента, иммунный ответ, метаболизм липидов, ангиогенез и ремоделирование внеклеточного матрикса [32]. В генетическом исследовании первичной открытоугольной глаукомы (ОУГ) было выявлено 263 локуса, связанного с риском развития данного заболевания у лиц европейского происхождения и 312 локусов при проведении анализа в смешанной этнической группе. Авторами выделено 69 потенциальных терапевтических мишеней, например, ген *ENG*, мутации которого связаны с нарушением функции зрительного нерва, а его ингибитор каротуксимаб в настоящее время рассматривается

protein analytics continue to expand proteomics applications in medicine.

**Metabolomics** focuses on the study of small molecules involved in biochemical processes. Metabolomic studies enable not only the identification of specific biomarkers for early diagnosis but also the prediction of disease progression and the assessment of therapeutic efficacy. For example, metabolic profile analysis can detect changes associated with type 2 diabetes mellitus, facilitating timely selection of optimal treatment strategies [29]. In gastroenterology, metabolomic approaches identify biomarkers of inflammatory bowel diseases, including Crohn's disease and ulcerative colitis, and help develop personalized dietary strategies to improve patient outcomes [30, 31].

Thus, omics technologies play an important role in biomedical research by integrating data obtained at different levels of biological organization.

## Omics technologies in ophthalmology

**Genomics.** Modern genomic research aims to investigate genetic factors that contribute to the development of numerous diseases, particularly those leading to blindness, such as AMD, glaucoma, cataract, and DR. Next-generation sequencing technologies have greatly expanded knowledge of genetic variants associated with inherited eye diseases and helped identify key molecular mechanisms underlying their pathogenesis.

Researchers are paying particular attention to identifying genetic markers that can predict disease risk. Large genome-wide studies of AMD have identified more than 60 genetic variants associated with the disease. These variants are located in genes involved in complement regulation and function, immune response, lipid metabolism, angiogenesis, and extracellular matrix remodeling [32]. In a genetic study of primary open-angle glaucoma (POAG), researchers identified 263 loci associated with disease risk in individuals of European ancestry and 312 loci in a multiethnic analysis. The authors identified 69 potential therapeutic targets, including the *ENG* gene, mutations in which are associated with impaired optic nerve function, while its inhibitor carotuximab is currently being considered as a potential treatment for neurodegenerative ophthalmic diseases. The *TEK* gene, whose mutations are associated with congenital glaucoma, was also identified [33].

A recent meta-analysis of genome-wide association studies identified 22 genetic variants associated with normal-tension glaucoma, 17 of which were reported for the first time. The authors drew particular attention to the *BMP4* and *TBKBP1* loci, which they identified as potentially involved in the pathogenesis of the disease [34]. In another study, the authors identified 17 single-nucleotide polymorphisms associated with glaucoma development through pathogenic mechanisms unrelated to elevated intraocular pressure [35]. A meta-analysis of diabetic retinopathy studies demonstrated that findings from genome-wide association studies are often not confirmed in independent replication studies, reducing the reliability of such associations. The authors demonstrated a role of the *TCF7L2* gene in the pathogenesis of DR through regulation of retinal neovascularization and through pharmacological responses to glucose-lowering medications [36].

Genomics is also actively used to investigate the heritability and molecular mechanisms of myopia. Studies show that the heritability of myopia may reach 90-98%, whereas currently identified variants explain only 20-25% of genetic variability [37]. This

как препарат для терапии нейродегенеративных офтальмологических заболеваний. Также был идентифицирован ген *TEK*, мутации которого связаны с врождённой глаукомой [33].

В недавнем метаанализе полногеномных исследований было обнаружено 22 генетических варианта, ассоциированных с глаукомой нормального давления, из которых 17 были описаны впервые. Особого внимания заслуживают локусы *BMP4* и *TBKBP1*, которые были выделены как играющие роль в патогенезе заболевания [34]. В другом исследовании авторы выявили 17 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с развитием глаукомы через патогенетические механизмы, не связанные с повышенным внутриглазным давлением [35]. В проведённом метаанализе было установлено, что результаты полногеномных исследований для ДР часто не подтверждаются независимыми репликационными исследованиями, что снижает их достоверность. Авторы показали роль гена *TCF7L2* в патогенезе ДР через регуляцию неоваскуляризации сетчатки, а также через фармакологический ответ на гипогликемические препараты [36].

Геномика также активно используется для изучения наследственности и молекулярных механизмов миопии. Исследования показали, что наследуемость миопии может достигать 90-98%, при этом только 20-25% генетической изменчивости объясняются выявленными вариантами [37]. Это указывает на значительную роль редких генетических вариаций и влияния факторов окружающей среды, таких как работа на близком расстоянии и уровень образования. Основные молекулярные пути, связанные с миопией, включают ремоделирование внеклеточного матрикса склеры, регулирующего развитие глазного яблока.

Геномные данные также используются в генотерапии для лечения наследственных заболеваний сетчатки, таких как амавроз Лебера. Внедрение нормальных копий генов с помощью вирусных векторов привело к значительному улучшению зрения у пациентов, демонстрируя потенциал геномики в терапии ранее неизлечимых заболеваний [38].

**Протеомика** позволяет точнее понять механизмы изменений в белковом составе тканей и жидкостей глаза, происходящих при патологических процессах или под влиянием терапии. Слеза является удобным биоматериалом для исследований, благодаря неинвазивному забору и низкому содержанию фоновых белков, что облегчает поиск маркёров. На сегодня известно более 1600 протеинов слезы, и среди наиболее часто встречающихся – иммуноглобулин А, лактоферрин, липокалин-1 и пролактин-индуцируемый белок, играющие ключевые роли в защите и увлажнении глазной поверхности [39].

Исследования протеома при первичной ОУГ показали значительные изменения в составе слёзной жидкости и влаги передней камеры. На ранних стадиях болезни в слезе выявляют повышенный уровень воспалительных белков, таких как S100 [40]. Однако более ценным материалом для анализа считается влага передней камеры, которая напрямую контактирует с дренажной системой глаза. Протеомный анализ влаги передней камеры у пациентов с первичной ОУГ выявил такие ключевые протеины, как аполипопротеины D (APOD), A4 (APOA4), E (APOE), C1 (APOC1) и C3 (APOC3), которые также присутствуют в сетчатке и стекловидном теле при глаукоме, что делает их перспективными биомаркёрами [41]. Помимо аполипопротеинов, во влаге передней камеры выявлены и другие белки, связанные с патогенезом глаукомы. Например, наблюдалось накопление бета-амилоида (Aβ), связанного с развитием болезни Альцгеймера.

У пациентов с катарактой во влаге передней камеры было определено наличие 44 белков, таких как α-кристаллин А, цито-

suggests a substantial contribution from rare genetic variants and environmental factors such as near work and educational exposure. The major molecular pathways associated with myopia include remodeling of the scleral extracellular matrix, which regulates ocular growth.

Genomic data are also used in gene therapy for inherited retinal diseases such as Leber congenital amaurosis. Introducing normal copies of genes using viral vectors has substantially improved vision in affected patients, demonstrating the potential of genomics to treat previously incurable diseases [38].

**Proteomics** provides a more detailed understanding of changes in the protein composition of ocular tissues and fluids occurring during pathological processes or in response to therapy. Tears are a convenient biological material for research because they can be collected non-invasively and contain relatively low levels of background proteins, facilitating biomarker discovery. To date, researchers have identified more than 1,600 tear proteins. Among the most abundant are immunoglobulin A, lactoferrin, lipocalin-1, and prolactin-inducible protein, all of which play important roles in protection and lubrication of the ocular surface [39].

Proteomic studies in POAG have demonstrated substantial changes in the composition of tear fluid and aqueous humor. At early stages of the disease, elevated levels of inflammatory proteins, such as S100, have been detected in tears [40]. However, aqueous humor is considered a more valuable material for analysis because it is in direct contact with the ocular drainage system. Proteomic analysis of aqueous humor from patients with POAG identified key proteins such as apolipoproteins D (APOD), A4 (APOA4), E (APOE), C1 (APOC1), and C3 (APOC3), which are also present in the retina and vitreous humor in glaucoma, making them promising biomarkers [41]. In addition to apolipoproteins, other proteins associated with glaucoma pathogenesis have been identified in aqueous humor. For example, accumulation of beta-amyloid (Aβ), which is associated with the development of Alzheimer's disease, has been observed.

In patients with cataract, researchers identified 44 proteins in the aqueous humor, including α-crystallin A, cytokeratins, and β-crystallins [42]. These proteins are normally components of the crystalline lens but appear in the aqueous humor as the disease progresses because the lens structurally degrades [43].

Recent studies have shown that clusterin in aqueous humor may serve as a biomarker of AMD progression, with elevated levels detected in patients with the neovascular form of the disease. Proteomic analysis identified 39 proteins associated with neovascularization, including factors involved in lipid metabolism, oxidative stress, and angiogenesis; patients resistant to anti-VEGF therapy showed increased VEGFR-1 levels. Exosome analysis also demonstrated accumulation of APOA1, clusterin, and complement C3 in patients with AMD. In contrast, reduced levels of plasminogen activator inhibitor (SERPINA1) and zinc-alpha-2-glycoprotein (AZGP1) were proposed as potential markers of response to anti-VEGF therapy [44].

Proteomics also contributes to assessing treatment efficacy. For example, analysis of tear fluid after cyclosporine A therapy for DED revealed changes in 54 proteins associated with immune responses [45]. In patients with proliferative DR, ranibizumab therapy was associated with changes in the expression of 38 proteins involved in immune processes and circadian rhythm regulation [46].

**Metabolomics**, as an approach for studying metabolites in biological systems, has substantially contributed to understan-

кератины, β-кристаллины [42]. Эти протеины изначально входят в состав хрусталика, но при прогрессировании заболевания появляются в водянистой влаге в результате разрушения его структуры [43].

Недавние исследования показали, кластерин в водянистой влаге может быть биомаркёром прогрессирования ВМД, его уровень был повышен у пациентов с неоваскулярной формой заболевания. Протеомный анализ выявил 39 белков, связанных с неоангиогенезом, включая факторы липидного метаболизма, окислительного стресса и ангиогенеза; повышение VEGFR-1 было отмечено у пациентов, устойчивых к терапии анти-VEGF. Анализ экзосом также показал накопление APOA1, кластерина и комплемента C3 у пациентов с ВМД, а снижение ингибитора активатора плазминогена (SERPINA1) и цинк-альфа-2-гликопротеина (AZGP1) предлагалось в качестве потенциального маркёра эффективности анти-VEGF терапии [44].

Протеомика также помогает оценивать эффективность лечения. Например, анализ слёзной жидкости после применения циклоспорина А при лечении ССГ выявил изменения в 54 белках, связанных с иммунным ответом [45]. У пациентов с пролиферативной ДР после терапии ранибизумабом наблюдались изменения в экспрессии 38 белков, участвующих в иммунных процессах и регуляции циркадного ритма [46].

**Метаболомика**, как метод исследования метаболитов в биологических системах, оказывает значительное влияние на понимание механизмов различных заболеваний глаз. Одной из особенностей применения метаболомики в офтальмологии является наличие уникального состава метаболитов в глазных тканях, который отличается от общего обмена веществ в организме. Это позволяет исследовать локальные обменные процессы, которые в меньшей степени подвержены влиянию на них организма в целом. Важной задачей является описание нормального состава метаболитов в средах глаза. В недавних исследованиях, например, было идентифицировано более 60 метаболитов в слёзной жидкости. Среди них – ацилкарнитины, аминокислоты, биогенные амины и глицерофосфолипиды [47]. Эти вещества играют важную роль в поддержании структуры клеточных мембран и обмене веществ в глазу.

Исследования показали значительное увеличение концентрации глюкозы, лактата и креатина в слёзной жидкости у пациентов с ССГ, что свидетельствует о повышенной активности энергетического обмена. Зафиксировано возрастание уровней яблочной и молочной кислот, а также пирувата, что указывает на активацию процессов гликолиза и глюконеогенеза. Анализ протеома выявил усиление синтеза ферментов гликолиза, включая альфа-энолазу, фосфоглицераткиназу и альдолазу А. Также было установлено активное формирование аминокислот и интенсивный метаболизм глутатиона [48].

Основной метаболической особенностью первичной ОУГ является нарушение аминокислотного обмена. Особенно важна роль аргинина, участвующего в синтезе оксида азота, который регулирует динамику внутриглазной жидкости, кровоток и апоптоз ганглиозных клеток сетчатки. Также были выявлены нарушения метаболизма биотина и синтеза спермидина и спермина, связанных с функционированием митохондрий и апоптозом. Среди биомаркёров глаукомы стоит отметит глицин, влияющий на нейротрансмиссию и окислительный стресс [49].

Метаболомика активно используется и для диагностики ДР. Метаболизм аминокислот играет важную роль в защите эндотелиальных клеток при ДР. Анализ метаболитов в стекловидном теле показал снижение уровней промежуточных продуктов гли-

ding the mechanisms of various ocular diseases. One distinctive feature of metabolomics in ophthalmology is the unique metabolite composition of ocular tissues, which differs from systemic metabolism. This makes it possible to investigate local metabolic processes that are less influenced by the body's overall metabolic status. An important objective is to characterize the normal metabolite composition of ocular fluids and tissues. Recent studies, for example, have identified more than 60 metabolites in tear fluid, including acylcarnitines, amino acids, biogenic amines, and glycerophospholipids [47]. These compounds play important roles in maintaining cell membrane structure and ocular metabolism.

Studies have shown significantly increased concentrations of glucose, lactate, and creatine in the tear fluid of patients with DED, suggesting increased energy metabolism. Elevated levels of malic acid, lactic acid, and pyruvate have also been reported, indicating activation of glycolysis and gluconeogenesis. Proteomic analysis revealed increased synthesis of glycolytic enzymes, including alpha-enolase, phosphoglycerate kinase, and aldolase A. Increased amino acid synthesis and intensified glutathione metabolism were also observed [48].

A major metabolic feature of POAG is altered amino acid metabolism. Arginine is particularly important because it is involved in nitric oxide synthesis, which regulates aqueous humor dynamics, ocular blood flow, and apoptosis of retinal ganglion cells. Disturbances in biotin metabolism and in the synthesis of spermidine and spermine, which are associated with mitochondrial function and apoptosis, have also been identified. Glycine, which affects neurotransmission and oxidative stress, should also be considered a potential biomarker of glaucoma [49].

Metabolomics is also actively used in the diagnosis of DR. Amino acid metabolism plays an important role in protecting endothelial cells in this disease. Analysis of vitreous metabolites has demonstrated reduced levels of glycolytic intermediates such as glyceraldehyde-3-phosphate and 2/3-phosphoglycerate, indicating impaired cellular energy metabolism that may contribute to retinal hypoxia. These metabolites may therefore serve as biomarkers for diagnosing and treating DR [50].

**Transcriptomics**. Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) is widely used to investigate cell types in the human and laboratory animal retina, retinal pigment epithelium, and choroid. This method is also applied to studies of the anterior segment of the eye, including the cornea, conjunctiva, iris, ciliary body, lens, and trabecular meshwork. For example, transcriptomic analysis of these structures has provided unique data on limbal stem cell populations and their role in maintaining corneal and conjunctival homeostasis [51].

Transcriptomic studies have revealed disease-specific changes in gene expression across a range of ocular disorders. For example, models of retinitis pigmentosa have demonstrated photoreceptor degeneration, activation of immune responses and glial cells, and impaired neurogenesis [52]. In AMD, altered expression of genes involved in angiogenesis and cholesterol metabolism has been identified [53], whereas in DR, transcriptomic changes have been associated with oxidative stress [54]. These findings provide deeper insight into the molecular mechanisms underlying the pathogenesis of these disorders.

In addition, transcriptomics is widely used to investigate gene expression in the corneal epithelium of patients with keratoconus, retinal ganglion cells in glaucoma, the developing lens, and rod and cone photoreceptors. Such studies have enabled the

колиза, таких как глицеральдегид-3-фосфат и 2/3-фосфоглицерат, что указывает на нарушения в энергетическом обмене клеток, приводящих к гипоксии сетчатки. Эти метаболиты могут быть использованы как биомаркёры для диагностики и лечения ДР [50].

**Транскриптомика.** Метод секвенирования РНК единичных клеток (scRNA-seq) активно используется для изучения клеточных типов сетчатки, пигментного эпителия сетчатки и сосудистой оболочки глаза у человека и у лабораторных животных. Этот метод также применяется для исследования переднего отрезка глаза, включая роговицу, конъюнктиву, радужку, цилиарное тело, хрусталик и трабекулярную сеть. Например, анализ транскриптома этих структур позволил получить уникальные данные о популяциях стволовых клеток лимба и их роли в поддержании гомеостаза роговицы и конъюнктивы [51].

Транскриптомные исследования выявили изменения экспрессии генов при различных заболеваниях глаз. Например, при моделях пигментного ретинита были зафиксированы дегенеративные процессы в фоторецепторах, активация иммунного ответа и глиальных клеток, а также нарушения нейрогенеза [52]. В случае ВМД обнаружена активность генов, связанных с ангиогенезом, метаболизмом холестерина [53], а при ДР – с окислительным стрессом [54]. Эти данные помогают глубже понять молекулярные механизмы патогенеза данных заболеваний.

Кроме того, транскриптомика активно применяется для изучения экспрессии генов в эпителии роговицы у пациентов с кератоконусом, в ганглиозных клетках сетчатки при глаукоме, в процессе развития хрусталика, а также в палочковых и колбочковых фоторецепторах. Такие исследования позволили идентифицировать новые гены, вовлечённые в развитие офтальмологических заболеваний, ключевые сигнальные пути и потенциальные терапевтические мишени.

Транскриптомика имеет огромный потенциал в прогнозировании прогрессирования заболеваний и ответа на лечение. Анализ профилей экспрессии генов позволяет выявлять изменения, связанные с прогрессированием болезней, таких как дегенерация фоторецепторов, метаболические сдвиги, активация иммунного ответа и глиальных клеток. Например, транскриптомный анализ выявил гены, ассоциированные с лечением географической атрофии препаратом пегцетакоплан, включая изменения в состоянии пигментного эпителия сетчатки, целостности фоторецепторов и гиперрефлективных очагов.

Также транскриптомные исследования позволяют находить биомаркёры для диагностики и прогноза лечения. Специфические изменения экспрессии генов, например, в сетчатке, могут быть ассоциированы с прогрессированием ДР. Это открывает перспективы персонализированной медицины: анализируя индивидуальные профили экспрессии генов, врачи смогут точнее прогнозировать течение заболевания и подбирать наиболее эффективное лечение. Такой подход позволяет разрабатывать персонализированные стратегии лечения, основанные на уникальном молекулярном профиле пациента.

Кроме того, результаты транскриптомных исследований можно подтверждать с помощью генетических ассоциационных исследований. Это помогает лучше понять причинно-следственные связи и отделить их от простых корреляций. Однако существует ряд сложностей, таких как ограниченные размеры выборок, наличие факторов, связанных с длительностью заболевания или лечения, что может усложнять анализ транскриптомных данных.

identification of novel genes involved in ocular disease, key signaling pathways, and potential therapeutic targets.

Transcriptomics also has considerable potential for predicting disease progression and treatment response. Analysis of gene-expression profiles can identify molecular changes associated with disease progression, including photoreceptor degeneration, metabolic alterations, and activation of immune and glial responses. For example, transcriptomic analysis has identified genes associated with the response to pegcetacoplan therapy for geographic atrophy, including changes related to retinal pigment epithelium status, photoreceptor integrity, and hyperreflective foci.

Transcriptomic studies can also facilitate the identification of biomarkers for diagnosis and prediction of treatment response. Specific changes in retinal gene expression, for example, may be associated with the progression of DR. This creates opportunities for personalized medicine, as analysis of individual gene-expression profiles may enable clinicians to predict disease course more accurately and select the most effective therapy. Such an approach may support the development of personalized treatment strategies based on the individual molecular profile of each patient.

Furthermore, transcriptomic findings can be complemented and validated by genetic association studies. This may help clarify causal relationships and distinguish them from simple correlations. However, several challenges remain, including limited sample sizes and confounding factors related to disease duration and previous or ongoing treatment, which may complicate the interpretation of transcriptomic data.

## Conclusion

Over the past decade, omics research has expanded rapidly in ophthalmology, particularly in the field of genomics. AMD and glaucoma are among the most extensively studied ocular diseases. Large-scale genome-wide studies have improved our understanding of disease heritability, which is particularly important for multifactorial disorders. However, for many ophthalmic diseases, the potential of genome-wide studies remains limited by relatively small sample sizes. At present, predictive models are most often based primarily on genetic and environmental factors. However, incorporation of a broader range of omics data is expected to improve their predictive performance. Integration of multi-omics data may also provide a more comprehensive understanding of pathogenetic mechanisms, which is especially important in multifactorial diseases. This approach has already demonstrated substantial value in oncology, suggesting that omics technologies may likewise contribute significantly to improving the diagnosis and treatment of ocular diseases.

## Заключение

За последнее десятилетие в офтальмологии активно развиваются омиксные исследования, особенно в области геномики. Среди наиболее изученных патологий можно отметить ВМД и глаукому. Проведённые широкомасштабные полногеномные исследования позволили лучше оценить наследуемость, что особенно важно для многофакторных заболеваний. К сожалению, для многих офтальмологических патологий возможности полногеномных исследований пока ограничены вследствие небольшого размера выборки. Чаще всего прогностические модели в основном строятся на основании генетических и средовых факторов, однако включение большего количества омиксных данных должно повысить прогностическую мощность таких моделей. Интеграция омиксных данных позволит глубже понять патогенетические механизмы, что особенно важно для многофакторных заболеваний. Такой подход уже показал свою эффективность в изучении онкологических заболеваний, поэтому омиксные технологии могут значительно улучшить диагностику и лечение заболеваний глаз.

## Литература

1. Fucito M, Spedicato M, Felletti S, Yu AC, Busin M, Pasti L, et al. A look into ocular diseases: The pivotal role of omics sciences in ophthalmology research. *ACS Meas Sci Au.* 2024;4(3):247-59. https://doi.org/10.1021/acsmeasuresciau.3c00067
2. Зайцева НВ, Землянова МА, Долгих ОВ. Геномные, транскриптомные и протеомные технологии как современный инструмент диагностики нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов окружающей среды. *Гигиена и санитария.* 2020;99(1):6-12. https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-1-6-12
3. Катаргина ЛА, Кадышев ВВ, Сорокин АА, Плескова АВ, Зинченко РА. Генетические варианты врождённой глаукомы. Анализ литературы и описание клинического случая. *Российский офтальмологический журнал.* 2022;15(1):105-8. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-105-108
4. Эфендиева МХ, Будзинская МВ, Кадышев ВВ, Зинченко РА, Савочкина ОА, Пупышева АД. Молекулярно-генетические аспекты возрастной макулярной дегенерации и глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(3):121-7. https://doi.org/10.17116/oftalma2019135031121
5. Айтбаев КА, Муркамилов ИТ, Муркамилова ЖА, Юсупов ФА. Генная терапия болезней человека: последние достижения и ближайшие перспективы развития. *Архивъ внутренней медицины.* 2022;12(5):363-9. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-5-363-369
6. Сычёв ДА, Мирзаев КБ, Денисенко НП. Перспективы развития в России фармакогенетики для персонализации фармакотерапии. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(5):39-45. https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-5-39-45
7. Труфанов СВ, Суббот АМ, Маложен СА, Крахмалева ДА. Гипотеза иммунной привилегии роговицы и патофизиология отторжения кератотрансплантата. *Вестник офтальмологии.* 2016;132(5):117-24. https://doi.org/10.17116/oftalma20161325117-124
8. Фурсова АЖ, Гамза ЮА, Зубкова МЮ, Дербенёва АС, Доронина ОБ, Доронина КС. Офтальмологическая диагностика в дебюте и при прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. *Российский офтальмологический журнал.* 2021;14(1):104-10. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-104-110
9. Colligris P, Perez de Lara MJ, Colligris B, Pintor J. Ocular manifestations of alzheimer's and other neurodegenerative diseases: The prospect of the eye as a tool for the early diagnosis of Alzheimer's Disease. *J Ophthalmol.* 2018;8538573. https://doi.org/10.1155/2018/8538573
10. Крылова АА, Захарчук АВ, Кривошеина ОИ, Пеков СИ, Попов ИА. Перспективы применения протеомного анализа в офтальмологии. *Клиническая офтальмология.* 2023;23(4):213-8. https://doi.org/10.32364/2311-7729-2023-23-4-7
11. Тахауова ЛР, Кривошеина ОИ, Попов ИА. Протеомный анализ слезы как перспективный метод диагностики синдрома сухого глаза. *Офтальмология*. 2024;21(2):264-9. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-2-264-269

## References

1. Fucito M, Spedicato M, Felletti S, Yu AC, Busin M, Pasti L, et al. A look into ocular diseases: The pivotal role of omics sciences in ophthalmology research. *ACS Meas Sci Au.* 2024;4(3):247-59. https://doi.org/10.1021/acsmeasuresciau.3c00067
2. Zaytseva NV, Zemlyanova MA, Dolgikh OV. Genomnye, transkriptomnye i proteomnye tekhnologii kak sovremennyy instrument diagnostiki narusheniy zdorov'ya, assotsiirovannykh s vozdeystviem faktorov okruzhayushchey sredy [Genomic, transcriptomic and proteomic technologies as a modern tool for health disorders diagnostics, associated with the impact of environmental factors]. *Gigiena i sanitariya.* 2020;99(1):6-12. https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-1-6-12
3. Katargina LA, Kadyshev VV, Sorokin AA, Pleskova AV, Zinchenko RA. Geneticheskie varianty vrozhdyonnoy glaukomy. Analiz literatury i opisanie klinicheskogo sluchaya [Genetic variants of congenital glaucoma. Analysis of the literature and description of the clinical case]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2022;15(1):105-8. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-105-108
4. Efendieva MKh, Budzinskaya MV, Kadyshev VV, Zinchenko RA, Savochkina OA, Pupysheva AD. Molekulyarno-geneticheskie aspekty vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii i glaukomy [Molecular and genetic aspects of age-related macular degeneration and glaucoma]. *Vestnik oftal'mologii.* 2019;135(3):121-7. https://doi.org/10.17116/oftalma2019135031121
5. Aytbaev KA, Murkamilov IT, Murkamilova ZhA, Yusupov FA. Gennaya terapiya bolezney cheloveka: poslednie dostizheniya i blizhayshie perspektivy razvitiya [Gene therapy for human diseases: Recent achievements and near-term development prospects]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny.* 2022;12(5):363-9. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-5-363-369
6. Sychyov DA, Mirzaev KB, Denisenko NP. Perspektivy razvitiya v Rossii farmakogenetiki dlya personalizatsii farmakoterapii [Prospects for the development of pharmacogenetics in Russia for the personalization of pharmacotherapy]. *Rossiyskiy zhurnal personalizirovannoy meditsiny.* 2023;3(5):39-45. https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-5-39-45
7. Trufanov SV, Subbot AM, Malozhen SA, Krakhmaleva DA. Gipoteza immunnoy privilegii rogovitsy i patofiziologiya ottorzheniya keratotransplantata [Hypothesis of immune privilege of the cornea and pathophysiology of graft rejection]. *Vestnik oftal'mologii.* 2016;132(5):117-24. https://doi.org/10.17116/oftalma20161325117-124
8. Fursova AZh, Gamza YuA, Zubkova MYu, Derbenyova AS, Doronina OB, Doronina KS, i dr. Oftal'mologicheskaya diagnostika v debute i pri progressirovanii neyrodegenerativnykh zabolevaniy [Ophthalmic examination in the debut and during progression of neurodegenerative diseases]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2021;14(1):104-10. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-104-110
9. Colligris P, Perez de Lara MJ, Colligris B, Pintor J. Ocular manifestations of alzheimer's and other neurodegenerative diseases: The prospect of the eye as a tool for the early diagnosis of Alzheimer's Disease. *J Ophthalmol.* 2018;8538573. https://doi.org/10.1155/2018/8538573
10. Krylova AA, Zakharchuk AV, Krivosheina OI, Pekov SI, Popov IA. Perspektivy primeneniya proteomnogo analiza v oftalmologii [Perspectives of proteomic analysis in ophthalmology]. *Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2023;23(4):213-8. https://doi.org/10.32364/2311-7729-2023-23-4-7
11. Takhauova LR, Krivosheina OI, Popov IA. Proteomnyy analiz slezy kak perspektivnyy metod diagnostiki sindroma sukhogo glaza [Proteomic analysis of tears as a promising method for diagnosing dry eye syndrome]. *Oftal'mologiya.* 2024;21(2):264-9. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-2-264-269

12. Lauwen S, de Jong EK, Lefeber DJ, den Hollander A. Omics biomarkers in ophthalmology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(6):88-98. https://doi.org/10.1167/iovs.17-21809
13. Pucchio A, Krance SH, Pur DR, Bhatti J, Bassi A, Manichavagan K, et al. Applications of artificial intelligence and bioinformatics methodologies in the analysis of ocular biofluid markers: A scoping review. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2024;262(4):1041-91. https://doi.org/10.1007/s00417-023-06100-6
14. Valdivia AO, He Y, Ren X, Wen D, Dong L, Nazari H, et al. Probable treatment targets for diabetic retinopathy based on an integrated proteomic and genomic analysis. *Transl Vis Sci Technol.* 2023;12(2):8. https://doi.org/10.1167/tvst.12.2.8
15. Баранов ВС. Геномика и предиктивная медицина. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(4):14-28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28
16. Леонова МВ. Стратегия и технологии распространения и внедрения фармакогеномики в клиническую практику: зарубежный опыт. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2024;1:44-52. https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-44-52
17. Hirota T, Eguchi S, Ieiri I. Impact of genetic polymorphisms in CYP2C9 and CYP2C19 on the pharmacokinetics of clinically used drugs. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(1):28-37. https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-12-rv-085
18. Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pešic V, Molden E, et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 poor and intermediate metabolizer status with antidepressant and antipsychotic exposure: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(3):270-80. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3643
19. Barratt D, Somogyi A. Role of pharmacogenetics in personalised imatinib dosing. *Transl Cancer Res.* 2017;6(Suppl 10):1541-57. https://doi.org/10.21037/tcr.2017.09.08
20. Wang C, Chen F, Liu Y, Xu Q, Guo L, Zhang X, et al. Genetic association of drug response to erlotinib in chinese advanced non-small cell lung cancer patients. *Front Pharmacol.* 2018;9:360. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00360
21. Kieft K, Anantharaman K. Virus genomics: What is being overlooked? *Curr Opin Virol.* 2022;53:101200. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101200
22. Жирнов ОП. Уникальный геном вируса и альтернативные стратегии его реализации. *Acta Naturae.* 2023;15(2):14-9. https://doi.org/10.32607/actanaturae.11904
23. Водясова ЕА, Челебиева ЭС, Кулешова ОН. Новейшие технологии высокопроизводительного секвенирования транскриптома отдельных клеток. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2019;23(5):508-18. https://doi.org/10.18699/VJ19.520
24. Имянитов ЕН. Классификация подтипов рака молочной железы на основе РНК-профилирования и иммуногистохимических методов: клинические и биологические нюансы. *Современная онкология.* 2022;24(3):351-4. https://doi.org/10.26442/18151434.2022.3.201832
25. Гмошинский ИВ, Апрятин СА, Шарафетдинов ХХ, Никитюк ДБ, Тутельян ВА. Роль транскриптомики в исследовании патогенетических механизмов алиментарного ожирения в клинике и эксперименте. *Вестник РАМН.* 2018;73(3):172-80. https://doi.org/10.15690/vramn973
26. Singh R, Joshi A, Koundal M, Sabharwal A, Verma N, Gahalot D, et al. Proteomic insights into early-stage Alzheimer's disease: Identifying key neuronal proteins impacted by amyloid beta oligomers in an *in vitro* model. *Neuroscience*. 2024;560:254-62. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.09.050
27. Tonry C, Finn S, Armstrong J, Pennington SR. Clinical proteomics for prostate cancer: Understanding prostate cancer pathology and protein biomarkers for improved disease management. *Clin Proteomics.* 2020;17(1):41. https://doi.org/10.1186/s12014-020-09305-7
28. Elzek MA, Rodland KD. Proteomics of ovarian cancer: Functional insights and clinical applications. *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34(1):83-96. https://doi.org/10.1007/s10555-014-9547-8
29. Morze J, Wittenbecher C, Schwingshackl L, Danielewicz A, Rynkiewicz A, Hu FB, et al. Metabolomics and type 2 diabetes risk: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care.* 2022;45(4):1013-24. https://doi.org/10.2337/dc21-1705

12. Lauwen S, de Jong EK, Lefeber DJ, den Hollander A. Omics biomarkers in ophthalmology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(6):88-98. https://doi.org/10.1167/iovs.17-21809
13. Pucchio A, Krance SH, Pur DR, Bhatti J, Bassi A, Manichavagan K, et al. Applications of artificial intelligence and bioinformatics methodologies in the analysis of ocular biofluid markers: A scoping review. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2024;262(4):1041-91. https://doi.org/10.1007/s00417-023-06100-6
14. Valdivia AO, He Y, Ren X, Wen D, Dong L, Nazari H, et al. Probable treatment targets for diabetic retinopathy based on an integrated proteomic and genomic analysis. *Transl Vis Sci Technol.* 2023;12(2):8. https://doi.org/10.1167/tvst.12.2.8

15. Baranov VS. Genomika i prediktivnaya meditsina [Genomics and predictive medicine]. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny.* 2021;36(4):14-28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28
16. Leonova MV. Strategiya i tekhnologii rasprostraneniya i vnedreniya farmakogenomiki v klinicheskuyu praktiku: zarubezhnyy opyt [Strategy and technologies of distribution and implementation of pharmacogenomics in clinical practice: Foreign experience]. *Farmakogenetika i farmakogenomika.* 2024;1:44-52. https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-44-52

17. Hirota T, Eguchi S, Ieiri I. Impact of genetic polymorphisms in CYP2C9 and CYP2C19 on the pharmacokinetics of clinically used drugs. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(1):28-37. https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-12-rv-085
18. Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pešic V, Molden E, et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 poor and intermediate metabolizer status with antidepressant and antipsychotic exposure: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(3):270-80. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3643
19. Barratt D, Somogyi A. Role of pharmacogenetics in personalised imatinib dosing. *Transl Cancer Res.* 2017;6(Suppl 10):1541-57. https://doi.org/10.21037/tcr.2017.09.08
20. Wang C, Chen F, Liu Y, Xu Q, Guo L, Zhang X, et al. Genetic association of drug response to erlotinib in chinese advanced non-small cell lung cancer patients. *Front Pharmacol.* 2018;9:360. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00360
21. Kieft K, Anantharaman K. Virus genomics: What is being overlooked? *Curr Opin Virol.* 2022;53:101200. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101200

22. Zhirnov OP. Unikal'nyy genom virusa i alternativnye strategii ego realizatsii [The unique genome of the virus and alternative strategies for its realization]. *Acta Naturae.* 2023;15(2):14-19. https://doi.org/10.32607/actanaturae.11904
23. Vodyasova EA, Chelebieva ES, Kuleshova ON. Noveyshie tekhnologii vysokoproizvoditel'nogo sekvenirovaniya transkriptoma otdel'nykh kletok [The new technologies of high-throughput single-cell RNA sequencing]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii.* 2019;23(5):508-18. https://doi.org/10.18699/VJ19.520
24. Imyanitov EN. Klassifikatsiya podtipov raka molochnoy zhelezy na osnove RNK-profilirovaniya i immunogistokhimicheskikh metodov: klinicheskie i biologicheskie nyuansy [Classification of breast cancer subtypes based on RNA profiling and immunohistochemical methods: Clinical and biological aspects]. *Sovremennaya onkologiya.* 2022;24(3):351-4. https://doi.org/10.26442/18151434.2022.3.201832
25. Gmoshinskiy IV, Apryatin SA, Sharafetdinov KhKh, Nikityuk DB, Tutelyan VA. Rol' transkriptomiki v issledovanii patogeneticheskikh mekhanizmov alimentarnogo ozhireniya v klinike i eksperimentie [Transcriptomics research in the clinical and experimental investigation of pathogenetic mechanisms of alimentary obesity]. *Vestnik RAMN.* 2018;73(3):172-80. https://doi.org/10.15690/vramn973

26. Singh R, Joshi A, Koundal M, Sabharwal A, Verma N, Gahalot D, et al. Proteomic insights into early-stage Alzheimer's disease: Identifying key neuronal proteins impacted by amyloid beta oligomers in an *in vitro* model. *Neuroscience*. 2024;560:254-62. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.09.050
27. Tonry C, Finn S, Armstrong J, Pennington SR. Clinical proteomics for prostate cancer: Understanding prostate cancer pathology and protein biomarkers for improved disease management. *Clin Proteomics.* 2020;17(1):41. https://doi.org/10.1186/s12014-020-09305-7
28. Elzek MA, Rodland KD. Proteomics of ovarian cancer: Functional insights and clinical applications. *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34(1):83-96. https://doi.org/10.1007/s10555-014-9547-8
29. Morze J, Wittenbecher C, Schwingshackl L, Danielewicz A, Rynkiewicz A, Hu FB, et al. Metabolomics and type 2 diabetes risk: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care.* 2022;45(4):1013-24. https://doi.org/10.2337/dc21-1705

30. Зольникова ОЮ, Решетова МС, Иванова МН, Ивашкин ВТ. Метаболомные профили как новое понимание процессов болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(1):46-52. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-46-52

31. Mu C, Zhao Q, Zhao Q, Yang L, Pang X, Liu T, et al. Multi-omics in Crohn's disease: New insights from inside. *Comput Struct Biotechnol J.* 2023;21:3054-72. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.05.010

32. He W, Han X, Ong JS, Wu Y, Hewitt AW, Mackey DA, et al. Genome-wide meta-analysis identifies risk loci and improves disease prediction of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2024;131(1):16-29. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2023.08.023

33. Han X, Gharahkhani P, Hamel AR, Ong JS, Rentería ME, Mehta P, et al. Large-scale multitrait genome-wide association analyses identify hundreds of glaucoma risk loci. *Nat Genet.* 2023;55(7):1116-25. https://doi.org/10.1038/s41588-023-01428-5

34. Diaz-Torres S, He W, Yu R, IGGC International Glaucoma Genetics Consortium, Khawaja AP, Hammond CJ, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 22 loci for normal tension glaucoma with significant overlap with high tension glaucoma. *Nat Commun.* 2024;15(1):9959. https://doi.org/10.1038/s41467-024-54301-2

35. Huang Y, Plotnikov D, Wang H, Shi D, Li C, Zhang X, et al. GWAS-by-subtraction reveals an IOP-independent component of primary open angle glaucoma. *Nat Commun.* 2024;15(1):8962. https://doi.org/10.1038/s41467-024-53331-0

36. Yu X, Rong S. Genome-wide associations and confirmatory meta-analyses in diabetic retinopathy. *Genes (Basel).* 2023;14(3):653. https://doi.org/10.3390/genes14030653

37. Tedja MS, Haarman AEG, Meester-Smoor MA, Kaprio J, Mackey DA, Guggenheim JA, et al. IMI - Myopia Genetics Report. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(3):M89-M105. https://doi.org/10.1167/iovs.18-25965

38. Chiu W, Lin TY, Chang YC, Isahwan-Ahmad Mulyadi Lai H, Lin SC, Ma C, et al. An update on gene therapy for inherited retinal dystrophy: Experience in Leber Congenital Amaurosis Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4534. https://doi.org/10.3390/ijms22094534

39. Dor M, Eperon S, Lalive PH, Guex-Crosier Y, Hamedani M, Salvisberg C, et al. Investigation of the global protein content from healthy human tears. *Exp Eye Res.* 2019;179:64-74. https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.10.006

40. Pieragostino D, Agnifili L, Fasanella V, D'Aguanno S, Mastropasqua R, Di Ilio C, et al. Shotgun proteomics reveals specific modulated protein patterns in tears of patients with primary open angle glaucoma naïve to therapy. *Mol Biosyst.* 2013;9(6):1108-16. https://doi.org/10.1039/c3mb25463a

41. Beutgen VM, Graumann J. Advances in aqueous humor proteomics for biomarker discovery and disease mechanisms exploration: A spotlight on primary open angle glaucoma. *Front Mol Neurosci.* 2024;17:1397461. https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1397461

42. Xiang M, Zhang X, Li Q, Wang H, Zhang Z, Han Z, et al. Identification of proteins in the aqueous humor associated with cataract development using iTRAQ methodology. *Mol Med Rep.* 2017;15(5):3111-20. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6345

43. Самохина НИ, Кочергин СА, Алексеев ИБ. Диагностическое значение протеомного анализа жидкости передней камеры глаза при катаракте, первичной открытоугольной глаукоме и псевдоэксфолиативном синдроме. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017;1:13-7. https://doi.org/10.21689/2311-7729-2017-17-1-13-17

44. García-Quintanilla L, Rodríguez-Martínez L, Bandín-Vilar E, Gil-Martínez M, González-Barcia M, Mondelo-García C, et al. Recent advances in proteomics-based approaches to studying age-related macular degeneration: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14759. https://doi.org/10.3390/ijms232314759

45. Ji YW, Kim HM, Ryu SY, Oh JW, Yeo A, Choi CY, et al. Changes in human tear proteome following topical treatment of dry eye disease: Cyclosporine A versus Diquafosol tetrasodium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(15):5035-44. https://doi.org/10.1167/iovs.19-27872

46. She X, Zou C, Zheng Z. Differences in Vitreous Protein Profiles in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy Before and After Ranibizumab Treatment. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:776855. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.776855

47. Dammeier S, Martus P, Klose F, Seid M, Bosch D, D'Alvise J, et al. Combined Targeted Analysis of Metabolites and Proteins in Tear Fluid With Regard to Clinical Applications. *Transl Vis Sci Technol.* 2018;7(6):22. https://doi.org/10.1167/tvst.7.6.22

30. Zolnikova OYu, Reshetova MS, Ivanova MN, Ivashkin VT. Metabolomnye profili kak novoe ponimanie protsessov bolezni [Metabolomic profiles as a new understanding of disease processes]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2022;32(1):46-52. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-46-52

31. Mu C, Zhao Q, Zhao Q, Yang L, Pang X, Liu T, et al. Multi-omics in Crohn's disease: New insights from inside. *Comput Struct Biotechnol J.* 2023;21:3054-72. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.05.010

32. He W, Han X, Ong JS, Wu Y, Hewitt AW, Mackey DA, et al. Genome-wide meta-analysis identifies risk loci and improves disease prediction of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2024;131(1):16-29. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2023.08.023

33. Han X, Gharahkhani P, Hamel AR, Ong JS, Rentería ME, Mehta P, et al. Large-scale multitrait genome-wide association analyses identify hundreds of glaucoma risk loci. *Nat Genet.* 2023;55(7):1116-25. https://doi.org/10.1038/s41588-023-01428-5

34. Diaz-Torres S, He W, Yu R, IGGC International Glaucoma Genetics Consortium, Khawaja AP, Hammond CJ, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 22 loci for normal tension glaucoma with significant overlap with high tension glaucoma. *Nat Commun.* 2024;15(1):9959. https://doi.org/10.1038/s41467-024-54301-2

35. Huang Y, Plotnikov D, Wang H, Shi D, Li C, Zhang X, et al. GWAS-by-subtraction reveals an IOP-independent component of primary open angle glaucoma. *Nat Commun.* 2024;15(1):8962. https://doi.org/10.1038/s41467-024-53331-0

36. Yu X, Rong S. Genome-wide associations and confirmatory meta-analyses in diabetic retinopathy. *Genes (Basel).* 2023;14(3):653. https://doi.org/10.3390/genes14030653

37. Tedja MS, Haarman AEG, Meester-Smoor MA, Kaprio J, Mackey DA, Guggenheim JA, et al. IMI - Myopia Genetics Report. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(3):M89-M105. https://doi.org/10.1167/iovs.18-25965

38. Chiu W, Lin TY, Chang YC, Isahwan-Ahmad Mulyadi Lai H, Lin SC, Ma C, et al. An update on gene therapy for inherited retinal dystrophy: Experience in Leber Congenital Amaurosis Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4534. https://doi.org/10.3390/ijms22094534

39. Dor M, Eperon S, Lalive PH, Guex-Crosier Y, Hamedani M, Salvisberg C, et al. Investigation of the global protein content from healthy human tears. *Exp Eye Res.* 2019;179:64-74. https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.10.006

40. Pieragostino D, Agnifili L, Fasanella V, D'Aguanno S, Mastropasqua R, Di Ilio C, et al. Shotgun proteomics reveals specific modulated protein patterns in tears of patients with primary open angle glaucoma naïve to therapy. *Mol Biosyst.* 2013;9(6):1108-16. https://doi.org/10.1039/c3mb25463a

41. Beutgen VM, Graumann J. Advances in aqueous humor proteomics for biomarker discovery and disease mechanisms exploration: A spotlight on primary open angle glaucoma. *Front Mol Neurosci.* 2024;17:1397461. https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1397461

42. Xiang M, Zhang X, Li Q, Wang H, Zhang Z, Han Z, et al. Identification of proteins in the aqueous humor associated with cataract development using iTRAQ methodology. *Mol Med Rep.* 2017;15(5):3111-20. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6345

43. Samokhina NI, Kochergin SA, Alekseev IB. Diagnosticheskoe znachenie proteomnovo analiza zhidkosti peredney kamery glaza pri katarakte, pervichnoy otkrytougol'noy glaukomie i psevdoeksfoliativnom sindrome [Diagnostic value of the anterior chamber's fluid proteomic analysis in patients with cataract, primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation syndrome]. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2017;1:13-7. https://doi.org/10.21689/2311-7729-2017-17-1-13-17

44. García-Quintanilla L, Rodríguez-Martínez L, Bandín-Vilar E, Gil-Martínez M, González-Barcia M, Mondelo-García C, et al. Recent advances in proteomics-based approaches to studying age-related macular degeneration: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14759. https://doi.org/10.3390/ijms232314759

45. Ji YW, Kim HM, Ryu SY, Oh JW, Yeo A, Choi CY, et al. Changes in human tear proteome following topical treatment of dry eye disease: Cyclosporine A versus Diquafosol tetrasodium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(15):5035-44. https://doi.org/10.1167/iovs.19-27872

46. She X, Zou C, Zheng Z. Differences in Vitreous Protein Profiles in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy Before and After Ranibizumab Treatment. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:776855. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.776855

47. Dammeier S, Martus P, Klose F, Seid M, Bosch D, D'Alvise J, et al. Combined Targeted Analysis of Metabolites and Proteins in Tear Fluid With Regard to Clinical Applications. *Transl Vis Sci Technol.* 2018;7(6):22. https://doi.org/10.1167/tvst.7.6.22

48. Wan X, Zhang Y, Zhang K, Mou Y, Jin X, Huang X. The alterations of ocular surface metabolism and the related immunity inflammation in dry eye. *Adv Ophthalmol Pract Res.* 2024;5(1):1-12. https://doi.org/10.1016/j.aopr.2024.08.003
49. Wang Y, Hou XW, Liang G, Pan CW. Metabolomics in Glaucoma: A Systematic Review. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(6):9. https://doi.org/10.1167/iovs.62.6.9
50. Hou XW, Wang Y, Pan CW. Metabolomics in Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(10):4. https://doi.org/10.1167/iovs.62.10.4
51. Li DQ, Kim S, Li JM, Gao Q, Choi J, Bian F, et al. Single-cell transcriptomics identifies limbal stem cell population and cell types mapping its differentiation trajectory in limbal basal epithelium of human cornea. *Ocul Surf.* 2021;20:20-32. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.12.004
52. Lee SJ, Emery D, Vukmanic E, Wang Y, Lu X, Wang W, et al. Metabolic transcriptomics dictate responses of cone photoreceptors to retinitis pigmentosa. *Cell Rep.* 2023;42(9):113054. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113054
53. Kim EJ, Grant GR, Bowman AS, Haider N, Gudiseva HV, Chavali VRM. Complete transcriptome profiling of normal and age-related macular degeneration eye tissues reveals dysregulation of anti-sense transcription. *Sci Rep.* 2018;8(1):3040. https://doi.org/10.1038/s41598-018-21104-7
54. Van Hove I, De Groef L, Boeckx B, Modave E, Hu TT, Beets K, et al. Single-cell transcriptome analysis of the Akimba mouse retina reveals cell-type-specific insights into the pathobiology of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2020;63(10):2235-48. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05218-0

48. Wan X, Zhang Y, Zhang K, Mou Y, Jin X, Huang X. The alterations of ocular surface metabolism and the related immunity inflammation in dry eye. *Adv Ophthalmol Pract Res.* 2024;5(1):1-12. https://doi.org/10.1016/j.aopr.2024.08.003
49. Wang Y, Hou XW, Liang G, Pan CW. Metabolomics in Glaucoma: A Systematic Review. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(6):9. https://doi.org/10.1167/iovs.62.6.9
50. Hou XW, Wang Y, Pan CW. Metabolomics in Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(10):4. https://doi.org/10.1167/iovs.62.10.4
51. Li DQ, Kim S, Li JM, Gao Q, Choi J, Bian F, et al. Single-cell transcriptomics identifies limbal stem cell population and cell types mapping its differentiation trajectory in limbal basal epithelium of human cornea. *Ocul Surf.* 2021;20:20-32. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.12.004
52. Lee SJ, Emery D, Vukmanic E, Wang Y, Lu X, Wang W, et al. Metabolic transcriptomics dictate responses of cone photoreceptors to retinitis pigmentosa. *Cell Rep.* 2023;42(9):113054. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113054
53. Kim EJ, Grant GR, Bowman AS, Haider N, Gudiseva HV, Chavali VRM. Complete transcriptome profiling of normal and age-related macular degeneration eye tissues reveals dysregulation of anti-sense transcription. *Sci Rep.* 2018;8(1):3040. https://doi.org/10.1038/s41598-018-21104-7
54. Van Hove I, De Groef L, Boeckx B, Modave E, Hu TT, Beets K, et al. Single-cell transcriptome analysis of the Akimba mouse retina reveals cell-type-specific insights into the pathobiology of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2020;63(10):2235-48. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05218-0

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Плотников Денис Юрьевич,** кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией интегративной эпидемиологии ЦНИЛ, Казанский государственный медицинский университет
Researcher ID: AAO-3132-2021
Scopus ID: 57202400688
ORCID ID: 0000-0002-9950-8992
Author ID: 1192580
E-mail: denis.plotnikov@kazangmu.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Работа выполнена за счёт гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан». Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования автор не получал

**Конфликт интересов:** отсутствует

## AUTHOR'S INFORMATION

**Plotnikov Denis Yurievich,** Candidate of Medical Sciences, Head of the Integrative Epidemiology Laboratory, Central Research Laboratory, Kazan State Medical University
Researcher ID: AAO-3132-2021
Scopus ID: 57202400688
ORCID ID: 0000-0002-9950-8992
Author ID: 1192580
E-mail: denis.plotnikov@kazangmu.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

This work was supported by a grant from the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan awarded to young Candidates of Sciences (postdoctoral researchers) for the completion of doctoral dissertations, implementation of research projects, and performance of professional duties in scientific and educational organizations of the Republic of Tatarstan within the framework of the State Program of the Republic of Tatarstan "Scientific and Technological Development of the Republic of Tatarstan". The author did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The author has no conflicts of interest

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Плотников Денис Юрьевич**
кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией интегративной эпидемиологии ЦНИЛ, Казанский государственный медицинский университет

420012, Российская Федерация, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Тел.: + 7 (843) 2388371
E-mail: denis.plotnikov@kazangmu.ru

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Plotnikov Denis Yurievich**
Candidate of Medical Sciences, Head of the Integrative Epidemiology Laboratory, Central Research Laboratory, Kazan State Medical University

420012, Russian Federation, Kazan, Butlerov str., 49
Tel.: +7 (843) 2388371
E-mail: denis.plotnikov@kazangmu.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ПДЮ
Сбор материала: ПДЮ
Анализ полученных данных: ПДЮ
Подготовка текста: ПДЮ
Редактирование: ПДЮ
Общая ответственность: ПДЮ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: PDYu
Data collection: PDYu
Analysis and interpretation: PDYu
Writing the article: PDYu
Critical revision of the article: PDYu
Overall responsibility: PDYu

*Поступила* *06.02.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *06.02.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ REVIEW ARTICLE

**Патологическая физиология** **Pathology**

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-803-814

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ЭНДОМЕТРИОЗА: ОТ КЛАССИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К СОВРЕМЕННОСТИ

Г.А. ЯМАНОВА[1], Р.А. КУДРИН[2], А.А. АНТОНОВА[3]

[1] Кафедра нормальной физиологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

[2] Кафедра патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

[3] Кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

Эндометриоз остаётся одной из наиболее значимых патологий репродуктивной системы, влияющих на фертильность и качество жизни женщин. Несмотря на распространённость (более 10% среди женщин репродуктивного возраста), этиопатогенез заболевания остаётся до конца не изученным, а существующие методы лечения зачастую направлены лишь на купирование симптомов. В связи с этим, разработка адекватных экспериментальных моделей эндометриоза играет ключевую роль в изучении механизмов его развития и поиске новых терапевтических стратегий.

Для проведения обзорного исследования проводился поиск публикаций с использованием баз данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, Elibrary, MEDLINE, КиберЛенинка, включая работы на русском и иностранном языках по состоянию на май 2025 года, соответствующие критериям поиска. Поисковые термины включали комбинации терминов, относящихся к «эндометриозу» и «экспериментальным моделям». В исследование были включены публикации, представленные в рецензируемых научных журналах, в которых проводился анализ существующих экспериментальных моделей эндометриоза и представлялись новые способы моделирования патологии, за исключением отчётов о случаях/серий, редакционных писем, экспертных заключений и тезисов конференций. Из анализа были исключены публикации, описывающие моделирование *in vitro*, так как их анализ не входил в задачи исследования.

В статье представлен обзор эволюции экспериментальных моделей эндометриоза – от первых работ Jacobson VA (1922), основанных на аутотрансплантации эндометрия у кроликов, до современных методик с использованием трансгенных животных и биолюминесцентной визуализации. Рассмотрены классические модели на грызунах (крысы, мыши), приматах (макаки, павианы), а также их модификации, включая подкожную имплантацию и эндоскопический мониторинг. Особое внимание уделено преимуществам и ограничениям различных подходов. Несмотря на значительный прогресс, многие терапевтические подходы, успешные в эксперименте, не демонстрируют эффективности в клинической практике. Таким образом, необходимость дальнейшего совершенствования моделей на основе анализа ошибок и перспектив уже существующих моделей представляется актуальным направлением для повышения их прогностической ценности в доклинических испытаниях.

**Ключевые слова**: *эндометриоз, экспериментальные модели, аутотрансплантация, ксенотрансплантация.*

**Для цитирования:** Яманова ГА, Кудрин РА, Антонова АА. Экспериментальные модели эндометриоза: от классических подходов к современности. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):803-14 https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-803-814

# EXPERIMENTAL MODELS OF ENDOMETRIOSIS: FROM CLASSICAL APPROACHES TO MODERN DEVELOPMENTS

G.A. YAMANOVA[1], R.A. KUDRIN[2], A.A. ANTONOVA[3]

[1] Department of Normal Physiology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation
[2] Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation
[3] Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Endometriosis remains one of the most significant disorders of the reproductive system, adversely affecting female fertility and quality of life. Despite its high prevalence, affecting more than 10% of women of reproductive age, the etiopathogenesis of the disease has not yet been fully elucidated. At the same time, existing treatments often focus primarily on alleviating symptoms. Therefore, developing appropriate experimental models of endometriosis plays a key role in investigating the mechanisms underlying its development and identifying novel therapeutic strategies.

For this review, a literature search was conducted using PubMed, Web of Science, Google Scholar, eLibrary, MEDLINE, and CyberLeninka. Russian- and foreign-language publications available as of May 2025 and meeting the predefined search criteria were considered. Search terms included combinations of terms related to “endometriosis” and “experimental models”. The review included publications in peer-reviewed scientific journals that analyzed existing experimental models of endometriosis or described novel approaches to modeling the disease. Case reports and case series, editorials, expert opinions, and conference abstracts were excluded. Publications describing *in vitro* models were also excluded because their analysis was beyond the scope of this review.

The article provides an overview of the evolution of experimental models of endometriosis, from the pioneering work of Jacobson VA (1922), based on autotransplantation of endometrial tissue in rabbits, to modern approaches involving transgenic animals and bioluminescence imaging. This review discusses classical models using rodents (rats and mice) and non-human primates (macaques and baboons), as well as modifications such as subcutaneous

implantation and endoscopic monitoring. This review highlights the advantages and limitations of each approach. Despite considerable progress, many therapeutic approaches that have shown efficacy in experimental settings have failed to demonstrate comparable effectiveness in clinical practice. Therefore, further refinement of experimental models, based on analysis of the limitations and potential of existing approaches, remains an important area of research to improve their predictive value in preclinical studies.
**Keywords**: *Endometriosis, experimental models, autotransplantation, xenotransplantation.*

**For citation:** Yamanova GA, Kudrin RA, Antonova AA. Eksperimental'nye modeli endometrioza: ot klassicheskikh podkhodov k sovremennosti [Experimental models of endometriosis: from classical approaches to modern developments]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):803-14. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-803-814

## Введение

Проблема охраны репродуктивного здоровья женского населения является одной из ключевых в системе отечественного здравоохранения, что обусловлено сложившейся демографической ситуацией в Российской Федерации.

За последние 20 лет естественное движение населения в России характеризуется убылью, и в 2020 году оно почти достигло уровня 2000 года, несмотря на снижение в течение в предыдущего периода (2000 г. – 958532 чел.; 2010 г. – 239568 чел.; 2020 г. – 702072 чел.; 2022 г. – 594557 чел.).

На фоне количественного снижения демографических ресурсов наблюдается сокращение репродуктивного потенциала страны за счёт роста патологии со стороны женской половой системы. При анализе статистических данных по распространённости отдельных гинекологических заболеваний за последние 30 лет наблюдается выраженный скачок частоты бесплодия, а также увеличение количества расстройств овариально-менструального цикла (табл.).

На фоне неуклонного роста патологии репродуктивной системы отмечается увеличение доли использования гормональных препаратов и их аналогов для регуляции менструального цикла, а также с целью зачатия, поддержания и разрешения беременности. При этом некоторые авторы связывают данный факт с ростом заболеваемости раком молочной железы и яичников [1]. Также необходимо отметить высокую распространённость эндометриоза, воспалительных процессов со стороны матки и её придатков как среди взрослого, так и детского населения. Так, увеличение частоты встречаемости эндометриоза отмечено во всех возрастных группах, что существенно осложняет репродуктивный прогноз [2].

Несмотря на наличие клинических рекомендаций и широкий спектр препаратов, используемых в настоящее время в клинической и фармацевтической практике, остаётся актуальной проблема выбора схемы лечения. Высокая вероятность развития у пациентов нежелательных реакций на лекарства, слабый эффект или его полное отсутствие, недостаточно изученные отдалённые последствия, вероятность мутагенного и канцерогенного влияния требуют тщательного научного поиска и экспериментального подтверждения [3].

При заболеваниях матки и её придатков в патологический процесс вовлекаются нервная, эндокринная, мочевыделительная, иммунная и другие системы организма, определяя проблему изучения объективных межорганных структурных корреляций. Таким образом, необходимым инструментом трансляционных исследований патофизиологических процессов при возникновении и развитии заболеваний репродуктивной системы является использование экспериментальных моделей.

## Introduction

Protecting women's reproductive health is one of the key priorities of the national healthcare system, largely due to the current demographic situation in the Russian Federation.

Over the past 20 years, the natural population change in Russia has been characterized by population decline, and in 2020 it almost reached the level recorded in 2000, despite a decrease during the preceding period (2000: 958,532 people; 2010: 239,568 people; 2020: 702,072 people; 2022: 594,557 people).

Against the background of the quantitative decline in demographic resources, the country's reproductive potential has also been decreasing due to the increasing prevalence of disorders of the female reproductive system. Analysis of statistical data on the prevalence of selected gynecological diseases over the past 30 years demonstrates a marked increase in the incidence of infertility, as well as a rise in the number of ovarian and menstrual cycle disorders (Table).

Against the background of the continuous increase in reproductive system disorders, there has also been a rise in the use of hormonal agents and their analogs for menstrual cycle regulation, as well as for conception, maintenance of pregnancy, and delivery. Some authors associate this trend with an increased incidence of breast and ovarian cancer [1]. The high prevalence of endometriosis and inflammatory diseases of the uterus and its appendages among both adult and pediatric populations should also be noted. An increase in the incidence of endometriosis has been reported across all age groups, substantially worsening the reproductive prognosis [2].

Despite the availability of clinical guidelines and a wide range of medications used in clinical and pharmaceutical practice, choosing an optimal treatment regimen remains a relevant issue. The high likelihood of adverse drug reactions, insufficient therapeutic effect or complete lack of efficacy, inadequately studied long-term consequences, and the potential for mutagenic and carcinogenic effects necessitate thorough scientific investigation and experimental validation [3].

In diseases of the uterus and its appendages, the nervous, endocrine, urinary, immune, and other body systems become involved in the pathological process, underscoring the need to investigate objective structural correlations between organs. Thus, experimental models are essential tools in translational research aimed at studying the pathophysiological processes underlying the onset and progression of reproductive system disorders.

At present, modeling pathological conditions enables investigation of typical pathological processes and individual compo-

***Таблица*** *Распространённость отдельных заболеваний среди женского населения России за период с 1990 по 2022 гг.*[1]

***Table*** *Prevalence of selected diseases among the female population of Russia from 1990 to 2022*[1]

| **Зарегистрировано пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни: на 100000 женщин**<br>**Patients with a diagnosis established for the first time in their lives, per 100,000 women** | **Годы**<br>**Years** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **1990** | **2000** | **2010** | **2022** |
| Злокачественные новообразования, в том числе:<br>Malignant neoplasms, including: | 246.8 | 299.6 | 363.1 | 435.3 |
| – молочной железы<br>– breast cancer | 39.5 | 57.7 | 74.5 | 97.5 |
| – шейки и тела матки, плаценты<br>– cancer of the cervix and uterine body, and placenta | 30.9 | 35.4 | 45.1 | 56.0 |
| – яичника<br>– ovarian cancer | 12.8 | 15.1 | 17.0 | 17.9 |
| Эрозия и эктропион шейки матки<br>Cervical erosion and ectropion | 710.9 | 640.0 | – | 262.2 |
| Расстройства менструаций<br>Menstrual disorders | 125.9 | 515.6 | 1365.6 | 1505.3 |
| Бесплодие<br>Infertility | 53.3 | 64.2 | 201.3 | 203.3 |
| Осложнения беременности, родов и послеродового периода<br>Complications of pregnancy, childbirth, and the puerperium | 3650.7 | 5288.2 | 7722.8 | 5287.7 |

На современном этапе моделирование патологического состояния позволяет изучать типовые патологические процессы и различные звенья этиопатогенеза, выявлять молекулы-мишени для фармакотерапии, проводить доклинические исследования фармакологических препаратов, исследовать молекулярные механизмы развития заболевания, а также определять эффективность и адекватность выбранного способа лечения. При этом для получения адекватных и точных результатов исследования необходимо придерживаться принципа наибольшей близости экспериментальной модели, воспроизводящей главное звено патогенеза, к соответствующей нозологической форме [4].

Согласно клиническим рекомендациям 2020 года, «эндометриоз – патологический процесс, при котором определяется наличие ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки». Чаще всего патологические эндометриоидные очаги локализуются в полости малого таза, реже в яичниках, фаллопиевых трубах, сигмовидной кишке, аппендиксе и др. В настоящее время около 190 миллионов женщин в мире страдают эндометриозом. Несмотря на то, что диагностика заболевания сложна, и возможны случаи его бессимптомного течения, распространённость эндометриоза среди женщин репродуктивного возраста превышает 10% [5].

Существуют различные теории этиопатогенеза данного заболевания, в том числе теория целомической метаплазии, теория эмбрионального развития Мюллера, теория лимфатической и сосудистой метаплазии, теория имплантации стволовых клеток эндометрия, теория ретроградной менструации [6]. Это подтверждает тезис о том, что эндометриоз является многофакторным заболеванием, развитие которого обусловлено генетическими, гормональными, иммунологическими факторами, воспалительными процессами, а также ангиогенезом и окислительный стрессом.

nents of etiopathogenesis, identification of molecular targets for pharmacotherapy, preclinical testing of pharmacological agents, examination of the molecular mechanisms of disease development, and assessment of the efficacy and appropriateness of selected treatment approaches. At the same time, obtaining adequate and accurate research results requires adherence to the principle that an experimental model reproducing the principal pathogenic mechanism should resemble the corresponding nosological entity as closely as possible [4].

According to the 2020 clinical guidelines, “endometriosis is a pathological process characterized by the presence of tissue outside the uterine cavity that is morphologically and functionally similar to the endometrium”, Pathological endometriotic lesions are most commonly localized within the pelvic cavity and, less frequently, in the ovaries, fallopian tubes, sigmoid colon, appendix, and other sites. Currently, approximately 190 million women worldwide are affected by endometriosis. Although diagnosis of the disease is challenging and asymptomatic cases may occur, the prevalence of endometriosis among women of reproductive age exceeds 10% [5].

Several theories have been proposed to explain the disease's etiopathogenesis, including the coelomic metaplasia theory, Müllerian embryonic development theory, lymphatic and vascular dissemination/metaplasia theory, endometrial stem cell implantation theory, and retrograde menstruation theory [6]. This supports the concept that endometriosis is a multifactorial disease influenced by genetic, hormonal, and immunological factors, inflammatory processes, angiogenesis, and oxidative stress.

The clinical manifestations of endometriosis substantially impair women’s quality of life, which is supported by the reported associations of anxiety and depression with pain symptoms

1 *Здравоохранение в России. 2023: Стат. сб. / Росстат. – М., 3-46 2023. – 179 с.; Здравоохранение в России. 2021: Стат. сб. / Росстат. – М., 3-46 2021. – 171 с.; Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб. / Росстат. – М., 3-46 2015. – 174 с.*

1 *Healthcare in Russia. 2023: Statistical Collection. Rosstat. Moscow, 2023. 179 p.; Healthcare in Russia. 2021: Statistical Collection. Rosstat. Moscow, 2021. 171 p.; Healthcare in Russia. 2015: Statistical Collection. Rosstat. Moscow, 2015. 174 p.*

Клинические проявления эндометриоза существенно ухудшают качество жизни женщин, что связано с выявленной корреляцией между тревогой и депрессией с болевыми симптомами и потерей фертильности [7-9]. Несмотря на то, что изучение этиологии и патогенеза данного заболевания продолжается на протяжении почти 100 лет, в настоящее время поиск методов лечения весьма актуален, так как доступные лекарственные средства в большей степени направлены на устранение симптомов, чем на причину и патогенетические звенья заболевания.

## Цель исследования

Анализ результатов ранее опубликованных научных работ, посвящённых созданию экспериментальной модели эндометриоза, преимущественно *in vivo.*

## Материал и методы

Для проведения обзорного исследования проводился поиск публикаций с использованием баз данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, Elibrary, MEDLINE, КиберЛенинка, включая работы на русском и иностранном языках по состоянию на май 2025 года, соответствующие критериям поиска. Поисковые термины включали комбинации терминов, относящихся к «эндометриозу» и «экспериментальным моделям»: «эндометриоз», «экспериментальные модели эндометриоза», «моделирование эндометриоза», «животные модели эндометриоза». В исследование были включены публикации, представленные в рецензируемых научных журналах (приоритет Q1-Q2 журналам с IF>3.0), в которых проводился анализ существующих экспериментальных моделей эндометриоза и представлялись новые способы моделирования патологии.

Ценность статей для тематики определялась по релевантности методологии моделирования эндометриоза *in vivo* (полное описание протокола имплантации), новизна подхода, и воспроизводимость. В анализ не были включены работы на моделях *in vitro* (культуры клеток, органоиды без *in vivo* валидации), тезисы конференций, препринты, диссертации, редакционные письма, экспертные мнения, клинические исследования без экспериментальной модели, работы без описания методологии моделирования. Оценка уровня источников проводилось по шкале Oxford Centre for Evidence-Based Medicine для экспериментальных исследований: приоритет – проспективным *in vivo* моделям с контролем, затем – ретроспективным. Описательные работы без валидации исключались.

## Обсуждение

Актуальность создания экспериментальной модели данной болезни обусловлена необходимостью большого количества наблюдений. Кроме того, являются обязательными выявление и анализ течения патологического процесса с момента его возникновения, так как в большинстве случаев эндометриоз не может быть диагностирован с начала заболевания. Адекватность и надёжность полученных результатов *in vivo* и *in vitro* обеспечивают этическую приверженность клинических исследований с применением новых фармакологических и немедикаментозных методов лечения и вмешательств.

После наблюдения Г. Стиллинга (1903), подтвердившего, что кусочки маточной и вагинальной ткани, собранные у неполовозрелых кроликов, продолжают расти при пересадке

and loss of fertility [7-9]. Although researchers have investigated the etiology and pathogenesis of this disease for almost 100 years, the search for effective treatment strategies remains highly relevant, as currently available medications primarily aim to alleviate symptoms rather than address the underlying causes and pathogenetic mechanisms of the disease.

## Purpose of the study

To analyze the findings of previously published studies devoted to the development of experimental models of endometriosis, predominantly *in vivo.*

## Methods

For this review, a literature search was conducted using PubMed, Web of Science, Google Scholar, eLibrary, MEDLINE, and CyberLeninka. Russian- and foreign-language publications available as of May 2025 and meeting the predefined search criteria were considered. Search terms included combinations related to "endometriosis" and "experimental models": "endometriosis", "experimental models of endometriosis", "endometriosis modeling", and "animal models of endometriosis". The review included publications in peer-reviewed scientific journals, prioritizing Q1-Q2 journals with an impact factor >3.0 that analyzed existing experimental models of endometriosis or presented novel approaches to modeling the disease.

The relevance of individual articles to the review topic was assessed based on the methodological quality of *in vivo* endometriosis modeling, including a complete description of the implantation protocol, the novelty of the approach, and its reproducibility. Studies using exclusively *in vitro* models (cell cultures or organoids without *in vivo* validation), conference abstracts, preprints, dissertations, editorials, expert opinions, clinical studies without an experimental model, and studies lacking a description of the modeling methodology were excluded. The level of evidence of the included sources was assessed according to the Oxford Center for Evidence-Based Medicine framework as applied to experimental studies, with priority given to prospective controlled *in vivo* models, followed by retrospective studies. Descriptive studies without validation were excluded.

## Discussion

The need to develop experimental models of this disease stems from the need for a large number of observations. In addition, it is essential to identify and analyze the course of the pathological process from its onset, since in most cases endometriosis cannot be diagnosed at the earliest stage. The adequacy and reliability of results obtained in *in vivo* and *in vitro* studies provide an ethical basis for subsequent clinical investigations of novel pharmacological and non-pharmacological treatment methods and interventions.

Following the observation by G. Stilling (1903), who demonstrated that fragments of uterine and vaginal tissue obtained from immature rabbits continued to grow after transplantation into the spleen of the same animal, an experimental model of endometriosis was subsequently proposed that also supported J.A. Sampson's theory of peritoneal implantation [10]. The model involved autotransplantation of minced uterine tissue into the

в селезёнку того же животного, впервые была предложена экспериментальная модель эндометриоза, которая также подтвердила теорию Sampson JA о перитонеальной имплантации [10]. Модель заключалась в аутотрансплантации измельчённой ткани матки в брюшную полость кролика. Правый рог длиной 4 см вырезали на расстоянии 5 см дистальнее бахромки, продольно вскрывали и соскабливали. Оставшуюся ткань измельчали на частицы размером менее 1 мм. Соскобы втирали в рубцы висцеральной брюшины. Два кусочка эндометрия иссечённого рога размером 1 мм или менее были помещены проколом в переднюю часть правого яичника в двух местах и один – под зародышевый эпителий, а затем прикрыты брыжейкой. Также частицы эндометрия левого рога размером 2 мм подсаживали под передний серозный слой глазного дна через 3 колото-резаных раны глазным скальпелем. Кроме того, частицы эндометрия помещали в 2 кармана правого мезосальпинкса беременной крольчихи. Результаты исследования продемонстрировали возможность образования эндометриоидных очагов во всех описанных случаях [11].

Позже подобная модель была опробована Jacobson VC на обезьянах. На макаках резус и яванских макаках подтверждено наличие эндометриоза у пяти обезьян в период от 3 месяцев до 3 лет после операции [12]. Преимуществом воспроизведённой модели на обезьянах было наличие менструального цикла. Также у многих видов приматов возможно спонтанное развитие эндометриоза с появлением гистологически идентичных человеческому организму эктопических очагов, локализующихся на аналогичных участках [13].

Предложено использовать внутримышечное введение каждому кролику на 3-й и 6-й дни до лапаротомии 30 мкг/кг эстрадиола ципионата с целью технического облегчения трансплантации. В описанной экспериментальной модели были использованы новозеландские белые кролики [14].

С целью удешевления экспериментальной модели и выявления влияния индуцированного эндометриоза на фертильность было предложено моделировать эндометриоз на крысах. Авторами данного исследования было воссоздано 4 модели индукции эндометриоза у подопытных животных [15]. К числу преимуществ упомянутой методики, кроме снижения финансовых затрат, причислялся хорошо изученный репродуктивный цикл крысы [16].

1. **Аутотрансплантация клеток матки**, при которой удаляли правые придатки матки. Из них приготавливали 4 квадранта для имплантации толщиной 1-2 мм, из которых три крепились к брыжейке, один – к маточно-яичниковой связке.
2. **Орошение брюшной полости промывным содержимым матки.** При этом в полость матки вводили физиологический раствор, и после массирования матки полученной суспензией орошали брюшную полость.
3. **Аутотрансплантация соскобов эндометрия,** при которой производился соскоб внутренней поверхности правого рога матки. Затем соскобы оказывались смыты в полость матки.
4. **Фиктивная имплантация,** при которой производился массаж матки и брыжейки. После, к брыжейке и маточно-яичниковой связке подшивали жировую ткань связки 2 мм.

Из четырёх хирургических методов индуцирования роста эктопических очагов эндометрия только аутотрансплантация дала жизнеспособные эндометриотические имплантаты. На всех

abdominal cavity of rabbits. A 4-cm segment of the right uterine horn was excised 5 cm distal to the fimbriae, opened longitudinally, and scraped. The remaining tissue was minced into particles measuring less than 1 mm. The scrapings were rubbed into scars created on the visceral peritoneum. Two fragments of endometrium from the excised horn, each measuring 1 mm or less, were introduced by puncture into two sites in the anterior portion of the right ovary. In contrast, another fragment was placed beneath the germinal epithelium and then covered with mesentery. In addition, 2-mm fragments of endometrium from the left uterine horn were implanted beneath the anterior serosal layer of the gastric fundus through three stab incisions made with an ophthalmic scalpel. Endometrial fragments were also placed into two pockets of the right mesosalpinx in a pregnant rabbit. The study showed endometriotic lesion formation in all described implantation sites [11].

Jacobson VC later tested a similar model in monkeys. The presence of endometriosis was confirmed in five rhesus and cynomolgus macaques between 3 months and 3 years after surgery [12]. A key advantage of the primate model is the presence of a menstrual cycle. Furthermore, spontaneous endometriosis can develop in many primate species, producing ectopic lesions that are histologically similar to those observed in humans and located at comparable anatomical sites [13].

To facilitate the transplantation procedure, intramuscular administration of estradiol cypionate at 30 μg/kg to each rabbit on days 3 and 6 before laparotomy has been proposed [14]. This experimental model used New Zealand white rabbits.

To reduce the cost of the experimental model and investigate the effect of induced endometriosis on fertility, rat models were subsequently proposed [15]. The authors of that study reproduced four endometriosis induction models in experimental animals. In addition to lower financial costs, this approach also offered the advantage of the rat's well-characterized reproductive cycle [16].

1. **Autotransplantation of uterine tissue,** in which the right uterine adnexa were removed. Four implantation quadrants, 1-2 mm thick, were prepared from the excised tissue; three were attached to the mesentery and one to the utero-ovarian ligament.
2. **Irrigation of the abdominal cavity with uterine lavage fluid.** Physiological saline was introduced into the uterine cavity, and after uterine massage, the resulting suspension was used to irrigate the abdominal cavity.
3. **Autotransplantation of endometrial scrapings,** in which the inner surface of the right uterine horn was scraped. The obtained scrapings were subsequently flushed into the uterine cavity.
4. **Sham implantation,** in which the uterus and mesentery were massaged. Subsequently, 2-mm fragments of ligamentous adipose tissue were sutured to the mesentery and the utero-ovarian ligament.

Of the four surgical methods used to induce the growth of ectopic endometrial lesions, only autotransplantation resulted in viable endometriotic implants. At all stages of implant development, including 10 months after surgery, the endometrial tissue retained its functional capacity. It should be noted that uterine quadrants autotransplanted onto the surface of the mesentery were larger and more highly vascularized than those sutured to

этапах разработки имплантата, в том числе через 10 месяцев после операции, ткань эндометрия сохраняла способность к функционированию. Необходимо отметить, что квадранты матки, которые были аутотрансплантированы на поверхность брыжейки, превосходили по размерам, а также оказывались более васкуляризованными, чем квадранты, подшитые в маточно-яичниковую связку. Однако последние также содержали все эндометриоидные компоненты и функционировали. В результате описанного исследования удалось подтвердить влияние эндометриоза на течение беременности, а также обратное воздействие беременности на рост эндометриоидной ткани.

Многими исследователями описанная модель [15], по праву, признаётся классической экспериментальной моделью экстрагенитального эндометриоза. Большинство последующих экспериментальных исследований соответствует разработанным протоколам и существенно не отличается от ранее предложенной методологии [17, 18].

Разработана модель на павианах с внутрибрюшинным введением менструального эндометрия [19]. Согласно результатам данного исследования после 12 месяцев наблюдений сохранялось прогрессирование эндометриоза, что свидетельствовало о возможности использования павианов в качестве экспериментальных животных [20].

Приматы представляются лучшими объектами для моделирования эндометриоза, поскольку у многих их видов наблюдается сходство с людьми в части физиологии репродуктивной системы, в том числе циклический характер менструаций, спонтанное развитие эндометриоза и др. В то же время, модель на обезьянах не является идеальной из-за дороговизны и трудностей проведения исследований на приматах [21, 22].

Указано на возможность выявления спонтанного эндометриоза, основываясь на сниженном потреблении пищи в период менструации, как реакции на боль. В данном исследовании авторы изучали влияние антител к IL-8 (AMY109) на течение эндометриоза на хирургически индуцированных моделях (по оригинальной методике) у яванских макак. Эндометриальная ткань собиралась у макак в секреторной фазе перед децидуализацией и имплантировалась этой же особи в тот же день. Особенностью модели являлось то, что она имитировала сразу два типа эндометриоидной поражений: глубокие – узловые и поверхностные – результат рефлюкса менструальной крови с адгезией. Достичь подобного результата, позволила комбинация методов сшивания и измельчения с последующим посевом эндометриоидной ткани. При этом сшивание эндометриоидной ткани проводилось в трёх отдельных локализациях на брюшине, что гистологически проявлялось в виде узловых поражений. Указанная комбинация методов позволила создать модель, при которой поражения через 5 месяцев демонстрировали структуру, аналогичную спонтанному эндометриозу: наличие трёх слоёв (эпителий, строма, фиброзный интерстиций), а также признаки кровоизлияния и отложения гемосидерина [23].

В экспериментальной модели бестимусным мышам вводили диссоциированные клетки эндометрия человека, суспендированные с перитонеальной жидкостью, в брюшную полость [24]. Продемонстрирована успешная (96,5%) имплантация ткани эндометрия человека в брюшную полость мышей SCID с ослабленным иммунитетом с использованием метода слепого введения иглой по вентральной средней линии с сопутствующей эстрогенизацией. При этом имплантаты сохраняли гистологические, биохимические и функциональные

the utero-ovarian ligament. However, the latter also contained all endometriotic components and remained functional. The study confirmed both the effect of endometriosis on the course of pregnancy and the reciprocal effect of pregnancy on endometriotic tissue growth.

The model described above [15] is widely regarded as a classical experimental model of extragenital endometriosis. Most subsequent experimental studies have followed the protocols developed in this model and have not differed substantially from the previously proposed methodology [17, 18].

A baboon model involving intraperitoneal administration of menstrual endometrium was subsequently developed [19]. According to that study's results, endometriosis progression persisted after 12 months of observation, supporting the feasibility of using baboons as experimental animals [20].

Primates appear to be among the most suitable experimental species for modeling endometriosis because many species resemble humans in reproductive physiology, including cyclic menstruation and spontaneous endometriosis. Nevertheless, monkey models are not ideal because of their high cost and the practical difficulties associated with conducting research in primates [21, 22].

It has been suggested that spontaneous endometriosis may be identified based on reduced food intake during menstruation as a behavioral response to pain. In that study, the authors investigated the effect of an anti-IL-8 antibody (AMY109) on the course of endometriosis in surgically induced models developed using an original technique in cynomolgus macaques [23]. Endometrial tissue was collected from macaques during the secretory phase before decidualization and implanted into the same animal on the same day. A distinctive feature of the model was its ability to reproduce two types of endometriotic lesions simultaneously: deep nodular lesions and superficial lesions resulting from menstrual blood reflux followed by adhesion.

This was achieved by combining suturing and tissue-mincing techniques followed by seeding of endometrial tissue. Endometrial tissue was sutured at three separate peritoneal sites, where it produced histologically nodular lesions. This combination of techniques produced a model in which, after 5 months, the lesions showed a structure similar to spontaneous endometriosis, including three layers – epithelium, stroma, and fibrous interstitium – as well as signs of hemorrhage and hemosiderin deposition [23].

In another experimental model, dissociated human endometrial cells suspended in peritoneal fluid were injected into the abdominal cavity of athymic mice [24]. Successful implantation of human endometrial tissue into the peritoneal cavity was achieved in 96.5% of immunodeficient SCID mice using blind needle injection along the ventral midline combined with estrogen supplementation. The implants retained their histological, biochemical, and functional characteristics [25].

Modeling in athymic mice is complicated by the need to suppress natural killer cells, whose compensatory increase limits endometriotic tissue growth. In this respect, SCID-based immunodeficient mouse models have a considerable advantage over athymic mice [26, 27].

However, a major limitation of xenotransplantation models, including immunodeficient nude athymic, SCID, and NOD-SCID mice, is that they exclude the immune system from disease deve-

характеристики [25]. Стоит отметить, что моделирование на бестимусных мышах осложняется необходимостью подавления клеток-киллеров, количество которых компенсаторно повышается, поскольку они ограничивают рост эндометриоидной ткани. При этом модели иммунодефицитных мышей на основе SCID обладают значительным преимуществом в этом отношении по сравнению с бестимусными мышами [26, 27].

Однако одним из существенных недостатков моделей ксенотрансплантации (иммунодефицитные голые бестимусные, SCID и (NOD)-SCID мыши) является выключение из механизма развития заболевания иммунной системы, которой в настоящее время отводится значимая роль в прогрессировании эндометриоза. В данном аспекте преимуществом обладают аутологичные и сингенные модели грызунов, иммунная система которых не повреждена. Это даёт преимущество в изучении патофизиологии эндометриоза. Кроме того, сопутствующая эстрогенизация в ксенотрансплантационных моделях приводит к значительным системным нарушениям за счёт клеточной пролиферации и росту матки. Предложена новая экспериментальная модель на сингенных грызунах с импользованием лапароскопической методики хирургического вмешательства. Самкам мышей с овариэктомией вводили серию инъекций эстрогена. Со второй серией инъекций вводилась пеллета прогестерона. Децидуализация эндометрия проводилась посредством внутриматочного введения кунжутного масла. После удаления пеллеты с прогестероном через 4 дня и начала менструации матку извлекали. Менструальный эндометрий высевали в брюшную полость сингенных мышей-реципиентов для индукции эндометриоза лапароскопическим методом [27].

Несмотря на недостатки моделей с ослабленным иммунитетом, они послужили основой многочисленных исследований в области изучения прогрессирования эндометриоза, а также факторов, способствующих появлению и росту эндометриоидных очагов, а также способов лечения. Доказана высокая значимость ангиогенной чувствительности организма в имплантации и росте эндометриоидной ткани, а также эффективность антиангионенной терапии на моделях грызунов [28].

Предложена модифицированная модель эндометриоза на голых мышах, позволяющую количественно оценивать размер поражения, а также эффективность терапии *in vivo.* Для этого авторы методики осуществляли аденовирусный перенос кДНК зелёного флуоресцентного белка (GFP) в ткань эндометрия перед имплантацией, что позволило визуализировать эндометриоидные поражения нехирургическим способом. Однако в ходе исследования выяснилось, что аденовирусы обеспечивают лишь временную экспрессию и флуоресценция GFP, излучаемая трансплантатами эндометрия человека со временем затухает, что не позволяет использовать модель GFP для неинвазивной оценки результатов для длительных наблюдений [29]. Результаты данного исследования описаны во многочисленных обзорах, в том числе в одной из работ, в которой подробно рассмотрены преимущества и недостатки оригинальной методики [30].

Для увеличения срока наблюдения *in vivo* предложено использование биолюминесцентных систем. Авторами модели была создана группа трансгенных мышей, экспрессирующих люциферазу светлячков, ген которой связан с промотором убиквитина С, который регулирует экспрессию люциферазы во всех клетках. Инъекционное введение субстрата люциферина вызывает световой сигнал, доступный для обнаружения и

lopment, even though the immune system is currently considered to play an important role in the progression of endometriosis. In this regard, autologous and syngeneic rodent models with an intact immune system offer an important advantage for studying endometriosis pathophysiology.

Furthermore, concomitant estrogen supplementation in xenotransplantation models may lead to substantial systemic effects due to increased cellular proliferation and uterine growth. A novel experimental model using syngeneic rodents and a laparoscopic surgical technique has therefore been proposed. Ovariectomized female mice received a series of estrogen injections. A progesterone pellet was introduced during the second series of injections. Endometrial decidualization was induced by intrauterine administration of sesame oil. Four days after removal of the progesterone pellet and the onset of menstruation, the uterus was excised. Menstrual endometrial tissue was then seeded into the abdominal cavity of syngeneic recipient mice using a laparoscopic technique to induce endometriosis [27].

Despite the limitations of immunodeficient models, they have provided the basis for numerous studies investigating the progression of endometriosis, the factors contributing to the development and growth of endometriotic lesions, and potential therapeutic approaches. Studies have demonstrated the importance of the host angiogenic response in the implantation and growth of endometriotic tissue, as well as the efficacy of antiangiogenic therapy in rodent models [28].

A modified endometriosis model in nude mice was proposed that allowed quantitative assessment of lesion size and *in vivo* evaluation of treatment efficacy. To achieve this, the authors used adenoviral transfer of green fluorescent protein (GFP) cDNA into endometrial tissue before implantation, enabling non-surgical visualization of endometriotic lesions. However, the study showed that adenoviral vectors provided only transient expression, and GFP fluorescence from human endometrial grafts gradually diminished over time. Therefore, the GFP model was not suitable for long-term non-invasive assessment [29]. Numerous reviews have discussed these results, including one that provides a detailed analysis of the advantages and limitations of the original technique [30].

To extend the duration of *in vivo* observation, the authors proposed using bioluminescent systems. The authors developed transgenic mice expressing firefly luciferase, with the luciferase gene linked to the ubiquitin C promoter, which drives luciferase expression in all cells. Injection of the luciferin substrate generates a light signal that can be detected and quantified. Researchers then transplanted transgenic endometrial tissue from these mice into non-luminescent recipients. Administration of luciferin to the non-luminescent recipients made it possible to monitor initial implantation, the onset of angiogenesis, and tissue growth using non-invasive bioluminescence imaging [28].

Researchers also successfully developed an experimental model of endometriosis adapted to modern surgical technologies. A distinctive feature of this model was the ability to monitor postoperative outcomes endoscopically [31].

Sexually mature female Chinchilla rabbits weighing 2.5-3.5 kg were used as experimental animals because endoscopic monitoring of surgical outcomes was not feasible in rat models of endometriosis. Surgical access was achieved through a 6-cm lower midline laparotomy. Only a 3-cm segment of the right uterine

количественной оценки. Далее трансгенная ткань эндометрия от этих мышей трансплантировалась нелюминесцентным реципиентам. Введение нелюминесцентным реципиентам люциферина позволяет контролировать начальную имплантацию, начало ангиогенеза и рост тканей с помощью неинвазивной биолюминесцентной визуализации [28].

Успешно разработана экспериментальная модель эндометриоза, адаптированная к современным хирургическим технологиям. Особенностью данной модели стала возможность проводить эндоскопический мониторинг результатов операции [31].

В качестве экспериментальных животных были использованы половозрелые самки кроликов породы Шиншилла массой 2,5-3,5 кг ввиду того, что при моделировании эндометриоза на крысах не представлялось возможным проводить эндоскопический мониторинг результатов операции. Доступ осуществлялся посредством нижнесрединной лапаротомии длиной 6 см. Резецировался только правый маточный рог на протяжении 3 см. Эндометрий из центральной части препарата отделялся острым способом при помощи скальпеля. Выделенные фрагменты эндометрия 2×3 мм фиксировались шовным материалом к париетальной брюшине передней брюшной стенки справа и слева на расстоянии 2 см от краёв операционной раны. Кроме того, в модели была использована эстрогенизация 1 мл масляного 0,1% раствора синестрола через день 3 раза до операции моделирования и 5 раз через день после неё. Это позволило облегчить выделение и фиксацию эндометрия, так как ткань находилась в фазе пролиферации. Использование в эксперименте монофиламентных нитей малого диаметра позволило уменьшить размеры имплантатов в два раза и свести к минимуму воспалительные изменения в имплантате и более эффективному приживлению эндометрия [32].

Была предложена модификация хирургического моделирования эндометриоза в виде фиксации сформированных имплантов на наружную поверхность передней брюшной стенки под кожей. Аутотрансплантация тканей матки крысы Wistar производилась подкожно в стадии эструс. Фрагмент рога матки 0,5-1 см иссекался, вскрывался по стороне прикрепления брыжейки матки и рассекался на равные части размером 3×3 мм. Затем два фрагмента ткани матки подшивались подкожно к наружной части брюшины с двух сторон на расстоянии 1 см от края операционной раны к месту бифуркации сосудов. Результаты продемонстрировали успешное развитие трансплантатов у 11 из 13 животных через две недели после выполнения операции. Такое моделирование обеспечивает удобство наблюдения, что особенно важно при изучении эффективности лекарственных препаратов [33].

По результатам многолетнего исследования была предложена усовершенствованная модель эндометриоза на крысах линии Wistar. Патология была смоделирована путём аутотрансплантации фрагмента левого рога матки. После лапаротомии проводилась перевязка рога матки в области маточно-трубного перехода на 1 см дистальнее места бифуркации. Иссечённый фрагмент (1 см) в стерильном изотоническом растворе вскрывали и делили на две части. Полученные фрагменты (2×2 мм) фиксировались узловыми швами к брюшине передней стенки на расстоянии 2 см от разреза в области сосудов, ориентируя эндометрий к мезотелию. Преимуществом данной методики стало повышение статистической значимости результатов путём имплантации двух фрагментов эндометрия [34].

horn was resected. The endometrium from the central part of the specimen was sharply dissected using a scalpel. The isolated endometrial fragments measuring 2×3 mm were fixed with sutures to the parietal peritoneum of the anterior abdominal wall on both the right and left sides, 2 cm from the edges of the surgical incision. In addition, estrogen supplementation was used in this model: 1 mL of a 0.1% oil solution of synestrol was administered every other day, three times before the modeling procedure and five times every other day after surgery. This facilitated isolation and fixation of the endometrium because the tissue remained in the proliferative phase. Small-diameter monofilament sutures reduced implant size by half, minimized inflammatory changes within the implants, and improved endometrial engraftment [32].

A modified surgical model of endometriosis was proposed in which the prepared implants were fixed subcutaneously to the outer surface of the anterior abdominal wall. Autotransplantation of uterine tissue from Wistar rats was performed subcutaneously during estrus. A 0.5-1 cm fragment of the uterine horn was excised, opened along the mesenteric attachment, and divided into equal 3×3 mm pieces. Two uterine tissue fragments were then sutured subcutaneously to the outer surface of the peritoneum on both sides, 1 cm from the edge of the surgical wound, in the region of vascular bifurcation. Successful graft development was observed in 11 of 13 animals two weeks after surgery. This model facilitates direct observation, which is particularly useful when evaluating the efficacy of pharmacological agents [33].

Based on the results of a long-term study, an improved model of endometriosis in Wistar rats was proposed. The disease was induced by autotransplantation of a fragment of the left uterine horn. Following laparotomy, the uterine horn was ligated at the uterotubal junction, 1 cm distal to the bifurcation site. The excised 1-cm fragment was opened in sterile isotonic solution and divided into two parts. The resulting 2×2 mm fragments were fixed with interrupted sutures to the peritoneum of the anterior abdominal wall, 2 cm from the incision in the vascular region, with the endometrial surface oriented toward the mesothelium. This technique offered greater statistical reliability because it implanted two endometrial fragments [34].

Despite the long history of experimental animal models of endometriosis, important limitations remain in extrapolating experimental findings to humans. Experimentally reproduced models may reflect the course of the pathological process *in vivo.* However, recent studies indicate that findings from preclinical animal studies of therapeutic strategies are often either poorly translatable to humans or generated using insufficiently rigorous study designs, as reflected by the high proportion of clinical trials discontinued during phases II and III [35].

Thus, experimental models of endometriosis have substantially advanced our understanding of the disease's etiopathogenesis and enabled testing of novel therapeutic approaches. Achievements to date, including the identification of key molecular mechanisms and the development of promising pharmacological strategies, provide a foundation for further research. Nevertheless, existing models clearly require further refinement to reproduce the clinical manifestations of endometriosis more accurately. Future research should therefore focus on identifying informative biomarkers and developing targeted therapies. Overall, progress in this field offers new opportunities for improving the diagnosis and treatment of endometriosis.

Несмотря на многолетнюю историю развития экспериментальных моделей эндометриоза на животных, остаются пробелы в возможности экстраполирования результатов на человека. Модели, воспроизводимые в эксперименте, могут отражать протекание патологического процесса *in vivo.* Однако работы последних лет свидетельствуют о том, что доклинические исследования терапевтических тактик на животных либо вообще непереносимы, либо не были точно спланированы, так как высок процент свёрнутых испытаний на II и III фазах [35].

Таким образом, экспериментальные модели эндометриоза уже позволили значительно углубить понимание этиопатогенеза данного заболевания и протестировать новые методы терапии. Достигнутые результаты, включая идентификацию ключевых молекулярных механизмов и разработку перспективных лекарственных подходов, создают основу для дальнейших исследований. Очевидно, что существующие модели требуют усовершенствования для более точного воспроизведения клинических проявлений эндометриоза. Представляется целесообразными направить дальнейшие исследования на поиск информативных биомаркёров и разработку таргетной терапии данного заболевания. В целом, прогресс в этой области открывает новые возможности для улучшения диагностики и лечения эндометриоза.

## Литература

1. Сулайманова РТ. Экспериментальные модели трансгенерационных эффектов влияния эстрогенов на морфологию репродуктивных органов потомства в постнатальном онтогенезе. *Морфологические ведомости*. 2019;27(1):36 44. https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).01.36-44
2. Сибирская ЕВ, Адамян ЛВ, Колтунов ИЕ, Короткова СА, Полякова ЕИ, Геворгян АП, и др. Анализ гинекологической заболеваемости девочек и девушек в Москве. *Проблемы репродукции.* 2017;23(6):60 5. https://doi.org/10.17116/repro201723660-65
3. Ботоева ЕА, Хитрихеев ВЕ. Влияние средств растительного происхождения на репродуктивную систему в эксперименте. *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. 2015;12:141 7.
4. Ткаченко ПВ, Липатов ВА, Привалова ИЛ, Северинов ДА, Хмаро НИ. Этико-правовые аспекты экспериментальной практики. *Innova*. 2016;1(2):29 35. https://doi.org/10.21626/innova/2016.1/08
5. França PR, Lontra ACP, Fernandes PD. Endometriosis: A disease with few direct treatment options. *Molecules*. 2022;27(13):4034. https://doi.org/10.3390/molecules27134034
6. Самойлова АВ, Гунин АГ, Сидоров АЕ, Денисова ТГ, Чернышов ВВ, Смирнова ТЛ. Современные направления изучения этиологии и патогенеза эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2020;26(5):118 32. https://doi.org/10.17116/repro202026051118
7. van Barneveld E, Manders J, van Osch FHM. Depression, anxiety, and correlating factors in endometriosis: A systematic review and meta analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2022;31(2):219 30. https://doi.org/10.1089/jwh.2021
8. Davenport RA, Krug I, Dang PL, Rickerby N, Kiropoulos L. Neuroticism and cognitive correlates of depression and anxiety in endometriosis: A meta analytic review, evidence appraisal, and future recommendations. *J Psychosom Res.* 2024;187:111906. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111906
9. Мягченкова КИ, Хащенко ЕП, Уварова ЕВ. Психоэмоциональные особенности и болевая симптоматика у пациенток, страдающих генитальным эндометриозом в раннем репродуктивном возрасте. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2021;17(2):41 50.
10. Jacobson VC. The autotransplantation of endometrial tissue in the rabbit. *Arch Surg.* 1922;5:281.
11. Kanellopoulos D, Karagianni D, Pergialiotis V. The interplay between endometriosis and fertility in rats: A systematic review. *J Med Life*. 2022;15(6):742 6. https://doi.org/10.25122/jml-2021-0329
12. Te Linde RW, Scott RB. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1950;60:1147 73.
13. Hull ML, Gomez R, Nothnick WB. WERF endometriosis phenome and biobanking harmonisation project for experimental models in endometriosis research (EPHect EM heterologous): Heterologous rodent models. *Mol Hum Reprod.* 2025;31(3):22. https://doi.org/10.1093/molehr/gaaf022

## References

1. Sulaymanova RT. Eksperimental'nye modeli transgeneratsionnykh effektov vliyaniya estrogenov na morfologiyu reproduktivnykh organov potomstva v postnatal'nom ontogeneze [Experimental models of transgenerational effects of estrogen on the morphology of reproductive organs of offspring in postnatal ontogenesis]. *Morfologicheskie vedomosti.* 2019;27(1):36-44. https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).01.36-44
2. Sibirskaya EV, Adamyan LV, Koltunov IE, Korotkova SA, Polyakova EI, Gevorgyan AP, i dr. Analiz ginekologicheskoy zabolevaemosti devochek i devushek v Moskve [Analysis of gynecological morbidity among girls and young women in Moscow]. *Problemy reproduktsii.* 2017;23(6):60-5. https://doi.org/10.17116/repro201723660-65
3. Botoeva EA, Khitrikheev VE. Vliyanie sredstv rastitel'nogo proiskhozhdeniya na reproduktivnuyu sistemu v eksperimente [The effect of herbal remedies on the reproductive system in the experiment]. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina i farmatsiya.* 2015;12:141-7.
4. Tkachenko PV, Lipatov VA, Privalova IL, Severinov DA, Khmaro NI. Etiko-pravovye aspekty eksperimental'noy praktiki [Ethical and legal aspects of experimental practice]. *Innova*. 2016;1(2):29-35. https://doi.org/10.21626/innova/2016.1/08
5. França PR, Lontra ACP, Fernandes PD. Endometriosis: A disease with few direct treatment options. *Molecules*. 2022;27(13):4034. https://doi.org/10.3390/molecules27134034
6. Samoylova AV, Gunin AG, Sidorov AE, Denisova TG, Chernyshov VV, Smirnova TL. Sovremennye napravleniya izucheniya etiologii i patogeneza endometrioza (obzor literatury) [Current trends in the study of the etiology and pathogenesis of endometriosis (literature review)]. *Problemy reproduktsii.* 2020;26(5):118-32. https://doi.org/10.17116/repro202026051118
7. van Barneveld E, Manders J, van Osch FHM. Depression, anxiety, and correlating factors in endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2022;31(2):219-30. https://doi.org/10.1089/jwh.2021
8. Davenport RA, Krug I, Dang PL, Rickerby N, Kiropoulos L. Neuroticism and cognitive correlates of depression and anxiety in endometriosis: A meta-analytic review, evidence appraisal, and future recommendations. *J Psychosom Res.* 2024;187:111906. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111906
9. Myagchenkova KI, Khashchenko EP, Uvarova EV. Psikhoemotsional'nye osobennosti i bolevaya simptomatika u patsientok, stradayushchikh genital'nym endometriozom v rannem reproduktivnom vozraste [Psychoemotional features and pain symptoms in patients suffering from genital endometriosis in early reproductive age]. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov.* 2021;17(2):41-50.
10. Jacobson VC. The autotransplantation of endometrial tissue in the rabbit. *Arch Surg.* 1922;5:281.
11. Kanellopoulos D, Karagianni D, Pergialiotis V. The interplay between endometriosis and fertility in rats: A systematic review. *J Med Life.* 2022;15(6):742-6. https://doi.org/10.25122/jml-2021-0329
12. Te Linde RW, Scott RB. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1950;60:1147-73.
13. Hull ML, Gomez R, Nothnick WB. WERF endometriosis phenome and biobanking harmonisation project for experimental models in endometriosis research (EPHect-EM-heterologous): Heterologous rodent models. *Mol Hum Reprod.* 2025;31(3):22. https://doi.org/10.1093/molehr/gaaf022

14. Schenken RS, Asch RH. Surgical induction of endometriosis in the rabbit: Effects on fertility and concentrations of peritoneal fluid prostaglandins. *Fertil Steril.* 1980;34(6):581-7. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)45199-x
15. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril.* 1985;44(5):684 94.
16. Bruner Tran KL, Mokshagundam S, Herington JL, Ding T, Osteen KG. Rodent models of experimental endometriosis: Identifying mechanisms of disease and therapeutic targets. *Curr Womens Health Rev*. 2018;14(2):173 88. https://doi.org/10.2174/1573404813666170921162041
17. Alborzi S, Azimirad A, Azimirad M. Experimental endometriosis: Review of the literature through a century and the Iranian experience. *Arch Iran Med.* 2018;21(11):536 43.
18. Ochoa Bernal MA, Fazleabas AT. The known, the unknown and the future of the pathophysiology of endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5815. https://doi.org/10.3390/ijms25115815
19. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (Papio cynocephalus and Papio anubis). *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):125 34. https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90180-9
20. Laganà AS, Garzon S, Franchi M, Casarin J, Gullo G, Ghezzi F. Translational animal models for endometriosis research: A long and windy road. *Ann Transl Med.* 2018;6(22):431. https://doi.org/10.21037/atm.2018.08.24
21. D'Hooghe TM. Clinical relevance of the baboon as a model for the study of endometriosis. *Fertil Steril.* 1997;68(4):613 25. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)00277-X
22. Nishimoto Kakiuchi A, Netsu S, Okabayashi S, Taniguchi K, Tanimura H, Kato A, et al. Spontaneous endometriosis in cynomolgus monkeys as a clinically relevant experimental model. *Hum Reprod*. 2018;33(7):1228 36. https://doi.org/10.1093/humrep/dey095
23. Nishimoto Kakiuchi A, Sato I, Nakano K, Ohmori H, Kayukawa Y, Tanimura H, et al. A long acting anti IL 8 antibody improves inflammation and fibrosis in endometriosis. *Sci Transl Med*. 2023;15(689):5858. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abq5858
24. Tabibzadeh S, Miller S, Dodson WC, Satyaswaroop PG. An experimental model for the endometriosis in athymic mice. *Front Biosci.* 1999;4:4 9. https://doi.org/10.2741/tabibzad
25. Awwad JT, Sayegh RA, Tao XJ, Hassan T, Awwad ST, Isaacson K. The SCID mouse: An experimental model for endometriosis. *Hum Reprod.* 1999;14(12):3107 11. https://doi.org/10.1093/humrep/14.12.3107
26. Miao M, Masengere H, Yu G, Shan F. Reevaluation of NOD/SCID mice as NK cell deficient models. *Biomed Res Int.* 2021;2021:8851986. https://doi.org/10.1155/2021/8851986
27. Peterse D, Binda MM, O DF. Of mice and women: A laparoscopic mouse model for endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(4):578 9. https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.10.008
28. Becker CM, Wright RD, Satchi Fainaro R, Funakoshi T, Folkman J, Kung AL, et al. A novel noninvasive model of endometriosis for monitoring the efficacy of antiangiogenic therapy. *Am J Pathol.* 2006;168(6):2074 84. https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.051133
29. Fortin M, Lépine M, Merlen Y, Thibeault I, Rancourt C, Gosselin D, et al. Quantitative assessment of human endometriotic tissue maintenance and regression in a noninvasive mouse model of endometriosis. *Mol Ther.* 2004;9(4):540 7. https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2003.12.012
30. Asally R, Markham R, Manconi F. Animal models in endometriosis research. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders.* 2015;7(4):115-23. https://doi.org/10.5301/je.5000228
31. Савинов ПА, Ниаури ДА, Ковшова МВ. Разработка экспериментальной модели эндометриоза, адаптированной к современным хирургическим технологиям. *Вестник Санкт Петербургского университета. Медицина.* 2006;3:114 9.
32. Айламазян ЭК, Гзгзян АМ, Савинов ПА, Ниаури ДА, Джемлихано-ва ЛХ, Усольцева ЕО, и др. Особенности реакции импланта аутоло-гичного эндометрия на механическое воздействие в эксперименте. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012;61(3):22-30.
33. Петросян МА. Экспериментальные модели эндометриоза: разные подходы для разных задач. *Проблемы репродукции.* 2016;22(5):29 35. https://doi.org/10.17116/repro201622529-35

14. Schenken RS, Asch RH. Surgical induction of endometriosis in the rabbit: Effects on fertility and concentrations of peritoneal fluid prostaglandins. *Fertil Steril.* 1980;34(6):581-7. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)45199-x
15. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril.* 1985;44(5):684-94.

16. Bruner-Tran KL, Mokshagundam S, Herington JL, Ding T, Osteen KG. Rodent models of experimental endometriosis: Identifying mechanisms of disease and therapeutic targets. *Curr Womens Health Rev.* 2018;14(2):173-88. https://doi.org/10.2174/1573404813666170921162041
17. Alborzi S, Azimirad A, Azimirad M. Experimental endometriosis: Review of the literature through a century and the Iranian experience. *Arch Iran Med.* 2018;21(11):536-43.

18. Ochoa Bernal MA, Fazleabas AT. The known, the unknown and the future of the pathophysiology of endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5815. https://doi.org/10.3390/ijms25115815

19. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (Papio cynocephalus and Papio anubis). *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):125-34. https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90180-9
20. Laganà AS, Garzon S, Franchi M, Casarin J, Gullo G, Ghezzi F. Translational animal models for endometriosis research: A long and windy road. *Ann Transl Med.* 2018;6(22):431. https://doi.org/10.21037/atm.2018.08.24
21. D'Hooghe TM. Clinical relevance of the baboon as a model for the study of endometriosis. *Fertil Steril.* 1997;68(4):613-25. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)00277-X
22. Nishimoto-Kakiuchi A, Netsu S, Okabayashi S, Taniguchi K, Tanimura H, Kato A, et al. Spontaneous endometriosis in cynomolgus monkeys as a clinically relevant experimental model. *Hum Reprod.* 2018;33(7):1228-36. https://doi.org/10.1093/humrep/dey095
23. Nishimoto-Kakiuchi A, Sato I, Nakano K, Ohmori H, Kayukawa Y, Tanimura H, et al. A long-acting anti-IL-8 antibody improves inflammation and fibrosis in endometriosis. *Sci Transl Med.* 2023;15(689):5858. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abq5858
24. Tabibzadeh S, Miller S, Dodson WC, Satyaswaroop PG. An experimental model for the endometriosis in athymic mice. *Front Biosci.* 1999;4:4-9. https://doi.org/10.2741/tabibzad
25. Awwad JT, Sayegh RA, Tao XJ, Hassan T, Awwad ST, Isaacson K. The SCID mouse: An experimental model for endometriosis. *Hum Reprod.* 1999;14(12):3107-11. https://doi.org/10.1093/humrep/14.12.3107
26. Miao M, Masengere H, Yu G, Shan F. Reevaluation of NOD/SCID mice as NK cell-deficient models. *Biomed Res Int.* 2021;2021:8851986. https://doi.org/10.1155/2021/8851986
27. Peterse D, Binda MM, O DF. Of mice and women: A laparoscopic mouse model for endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(4):578-9. https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.10.008
28. Becker CM, Wright RD, Satchi-Fainaro R, Funakoshi T, Folkman J, Kung AL, et al. A novel noninvasive model of endometriosis for monitoring the efficacy of antiangiogenic therapy. *Am J Pathol.* 2006;168(6):2074-84. https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.051133
29. Fortin M, Lépine M, Merlen Y, Thibeault I, Rancourt C, Gosselin D, et al. Quantitative assessment of human endometriotic tissue maintenance and regression in a noninvasive mouse model of endometriosis. *Mol Ther.* 2004;9(4):540-7. https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2003.12.012
30. Asally R, Markham R, Manconi F. Animal models in endometriosis research. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders.* 2015;7(4):115-23. https://doi.org/10.5301/je.5000228
31. Savinov PA, Niauri DA, Kovshova MV Razrabotka eksperimental'noy modeli endometrioza, adaptirovannoy k sovremennym kirurgicheskim tekhnologiyam [Development of an experimental model of endometriosis adapted to modern surgical technologies]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina.* 2006;3:114-9.
32. Aylamazyan EK, Gzgzyan AM, Savinov PA, Niauri DA, Dzhemlikhanova LKh, Usoltseva EO, i dr. Osobennosti reaktsii implanta autologichnogo ehndometriya na mekhanicheskoe vozdeystvie v eksperimente [The endometrial implants reaction after the experimental mechanical tissue damage]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2012;61(3):22-30.
33. Petrosyan MA. Eksperimental'nye modeli endometrioza: raznye podkhody dlya raznykh zadach [Experimental models of endometriosis: Different approaches for different tasks]. *Problemy reproduktsii.* 2016;22(5):29-35. https://doi.org/10.17116/repro201622529-35

34. Адамян ЛВ, Михалёва ЛМ, Сереженков ВА, Ткачёв НА, Пивазян ЛГ, Маилова КС, и др. Современный взгляд на экспериментальное создание эндометриоза на животной модели (собственные данные). *Проблемы репродукции.* 2024;30(6):55 60. https://doi.org/10.17116/repro20243006155

35. Malvezzi H, Marengo EB, Podgaec S, Piccinato CA. Endometriosis: Current challenges in modeling a multifactorial disease of unknown etiology. *J Transl Med.* 2020;18(1):311. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02471-0

34. Adamyan LV, Mikhalyova LM, Serezhenkov VA, Tkachyov NA, Pivazyan LG, Mailova KS, i dr. Sovremennyy vzglyad na eksperimental'noe sozdanie endometrioza na zhivotnoy modeli (sobstvennye dannye) [Modern view on experimental creation of endometriosis in an animal model (own data)]. *Problemy reproduktsii.* 2024;30(6):55-60. https://doi.org/10.17116/repro20243006155.

35. Malvezzi H, Marengo EB, Podgaec S, Piccinato CA. Endometriosis: Current challenges in modeling a multifactorial disease of unknown etiology. *J Transl Med.* 2020;18(1):311. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02471-08

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Яманова Галина Александровна,** ассистент кафедры нормальной физиологии, Астраханский государственный медицинский университет
Researcher ID: JPK-9760-2023
Scopus ID: 57224560241
ORCID ID: 0000-0003-2362-8979
SPIN-код: 8719-9094
Author ID: 892863
E-mail: galina_262@mail.ru

**Кудрин Родион Александрович,** доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет
Researcher ID: F-7239-2018
Scopus ID: 56815845300
ORCID ID: 0000-0002-0022-6742.
SPIN-код: 5485-9609
Author ID: 166013
E-mail: rodion.kudrin76@yandex.ru

**Антонова Алёна Анатольевна,** кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет
Researcher ID: NTQ-6756-2025
Scopus ID: 57578388400
ORCID ID: 0000-0003-2581-0408
SPIN-код: 8105-1039
Author ID: 839538
E-mail: fduecn-2010@mail.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

## AUTHORS' INFORMATION

**Yamanova Galina Aleksandrovna,** Assistant Professor at the Department of Normal Physiology, Astrakhan State Medical University
Researcher ID: JPK-9760-2023
Scopus ID: 57224560241
ORCID ID: 0000-0003-2362-8979
SPIN: 8719-9094
Author ID: 892863
E-mail: galina_262@mail.ru

**Kudrin Rodion Aleksandrovich,** Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University
Researcher ID: F-7239-2018
Scopus ID: 56815845300
ORCID ID: 0000-0002-0022-6742
SPIN: 5485-9609
Author ID: 166013
E-mail: rodion.kudrin76@yandex.ru

**Antonova Alyona Anatolyevna,** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University
Researcher ID: NTQ-6756-2025
Scopus ID: 57578388400
ORCID ID: 0000-0003-2581-0408
SPIN: 8105-1039
Author ID: 839538
E-mail: fduecn-2010@mail.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Яманова Галина Александровна**
ассистент кафедры нормальной физиологии, Астраханский государственный медицинский университет

414000, Российская Федерация, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121
Тел.: +7 (8512) 525313
E-mail: galina_262@mail.ru

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Yamanova Galina Alexandrovna**
Assistant Professor at the Department of Normal Physiology, Astrakhan State Medical University

414000, Russian Federation, Astrakhan, Bakinskaya str., 121
Tel.: +7 (8512) 525313
E-mail: galina_262@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЯГА, КРА
Сбор материала: ЯГА, ААА
Анализ полученных данных: ЯГА, КРА, ААА
Подготовка текста: ЯГА, ААА
Редактирование: КРА
Общая ответственность: ЯГА, КРА, ААА

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: YaGA, KRA
Data collection: YaGA, AAA
Analysis and interpretation: YaGA, KRA, AAA
Writing the article: YaGA, AAA
Critical revision of the article: KRA
Overall responsibility: YaGA, KRA, AAA

*Поступила* *22.07.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *22.07.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-815-823

# ЗНАЧЕНИЕ РЕЗЕКЦИИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЁЗ ПРИ ЭСТЕТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

И.В. РЕШЕТОВ[1,2], Г. АЛЬ-ТЕРК[2], Э.М. РАТМАНОВА[2], А.Л. ИСТРАНОВ[2]

[1] Институт кластерной онкологии им. профессора Л.Л. Левшина, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

[2] Кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

**Введение**: фейслифтинг остаётся одной из наиболее популярных операций в эстетической хирургии лица. В данной статье представлен обзор литературы по применению резекции слюнных желёз (РСЖ) для улучшения результатов омоложения.
**Цель исследования**: оценить безопасность и косметическую эффективность РСЖ при подтяжке лица через классические околоушные разрезы.
**Материал и методы**: литературный поиск проводился в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed, eLibrary и Google Scholar за последние 10 лет с использованием ключевых слов: «facelift», «rhytidectomy», «salivary gland resection». Из найденных статей отобраны работы, соответствующие критериям: влияние РСЖ на косметические результаты и данные об осложнениях. Исключены работы, не рассматривающие эстетический аспект или устаревшие.
**Результаты**: обзор показал, что резекция поднижнечелюстных желёз считается относительно безопасной и обеспечивает хорошие результаты с низкой частотой осложнений. Однако данных о резекции околоушных желёз меньше, и описаны осложнения, такие как слюнные свищи. Высокотехнологичные методы, включая эндоскопию и роботизированные операции, демонстрируют лучшие результаты.
**Заключение**: РСЖ может стать перспективным дополнением в эстетической хирургии, однако требуются дальнейшие исследования для подтверждения её безопасности и эффективности.
**Ключевые слова**: *подтяжка лица, фейслифтинг, резекция слюнных желёз, пластическая хирургия.*

**Для цитирования:** Решетов ИВ, Аль-Терк Г, Ратманова ЭМ, Истранов АЛ. Значение резекции слюнных желёз при эстетических операциях. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):815-23. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-815-823

# THE ROLE OF SALIVARY GLAND RESECTION IN AESTHETIC SURGERY

I.V. RESHETOV[1,2], G. AL-TERK[2], E.M. RATMANOVA[2], A.L. ISTRANOV[2]

[1] Levshin Institute of Cluster Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
[2] Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**Background**: Facelift surgery remains one of the most popular procedures in facial aesthetic surgery. This article presents a literature review on using salivary gland resection (SGR) to improve facial rejuvenation outcomes.
**Objective**: To evaluate the safety and cosmetic effectiveness of SGR performed during facelift surgery through conventional periauricular incisions.
**Methods**: A literature search was conducted in Scopus, Web of Science, PubMed, eLibrary, and Google Scholar for publications from the past 10 years using the keywords “facelift”, “rhytidectomy”, and “salivary gland resection”. Studies were selected if they assessed the impact of SGR on cosmetic outcomes and reported associated complications. We excluded studies that did not address aesthetic outcomes or were outdated.
**Results**: The review showed that submandibular gland resection is considered relatively safe and provides favorable aesthetic outcomes with a low complication rate. However, fewer data are available regarding parotid gland resection, and complications such as salivary fistulae have been reported. Advanced surgical techniques, including endoscopic and robot-assisted procedures, provide improved outcomes.
**Conclusion**: SGR may represent a promising adjunct to aesthetic facial surgery; however, further studies are required to confirm its safety and effectiveness.
**Keywords**: *Facelift, rhytidectomy, salivary gland resection, plastic surgery.*

**For citation:** Reshetov IV, Al-Terk G, Ratmanova EM, Istranov AL. Znachenie rezektsii slyunnykh zhelyoz pri esteticheskikh operatsiyakh [The role of salivary gland resection in aesthetic surgery]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):815-23. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-815-823

## Введение

Фейслифтинг на данный момент – одна из самых популярных операций в эстетической хирургии лица. Несмотря на введение многочисленных методик по омоложению лица без помощи хирургической коррекции, фейслифтинг остаётся краеугольным камнем омоложения лица, потому что даёт выраженный и стойкий эффект. За последние 50 лет операция значительно эволюционировала. Внедрялись различные способы работы с кожей и поверхностной мышечно-апоневротической системой (SMAS) для достижения наилучших косметических результатов и увеличения длительности омолаживающего эффекта. Большое значение в изучении различных подходов в проведении фейслифтинга на данный момент отдаётся манипуляции со SMAS с использованием либо техники поверхностной пликации, либо подъёма и повторной фиксации SMAS. Считается, что именно манипуляции с этой структурой имеют решающее значение для успеха.

На наш взгляд, малое внимание в вопросах достижения наибольшего эстетического результата при фейслифтинге уделяется вопросам, связанным с резекцией слюнных желёз (РСЖ). Поднижнечелюстная слюнная железа (ПНСЖ) в большей степени оказывает влияние на объём нижней трети лица, в то время как околоушная (ОУСЖ) – увеличивает объём лица в предушной области, а её дистальная часть увеличивает объём нижней трети лица. В случае гипертрофии данных желёз, эстетический дефект, связанный с птозом нижней трети лица, становится наиболее выраженным, а результаты операции – субоптимальными с эстетической точки зрения и со стороны тенденции к быстрому повторному птозу нижней трети лица.

В российской литературе данных о применении РСЖ при проведении фейслифтинга авторами найдено не было. В связи с вышесказанным, нами было принято решение тщательно изучить иностранную литературу по заданной тематике, систематизировать информацию о выполнении РСЖ с целью эстетической коррекции, сделать выводы о степени безопасности данной манипуляции и перспективе её дальнейшего применения для пациентов при эстетической коррекции возрастных изменений лица.

## Цель исследования

Оценить безопасность и косметическую эффективность РСЖ при подтяжке лица через классические околоушные разрезы.

## Материал и методы

Нами был проведён обзор литературы и анализ исследований, которые сообщали о РСЖ с целью эстетической коррекции, включающие сообщения об исходах и осложнениях подобных манипуляций. Изучение данного вопроса мы начали с обзора литературы на свободных ресурсах и базах данных Scopus, Web of Science, PubMed, eLibrary, Google Scholar.

Первоначальный поиск информации осуществлялся по ключевым словам «salivary gland resection», «facelift», «rhytidectomy». По заданным ключевым параметрам было обнаружено 19 статей, из которых отобраны 8 статей, где рассматривались эстетические аспекты РСЖ и отсутствие или наличие осложнений после данной манипуляции.

Далее мы продолжили свой научный поиск на ресурсах, но уже по более широкой выборке, используя ключевые слова «facelift», «rhytidectomy», «salivary gland». Расширив свой научный поиск, мы получили результат из 109 статей, среди которых мы также отобрали статьи, подходящие нашим критериям, а

## Introduction

Facelift surgery is currently one of the most commonly performed procedures in facial aesthetic surgery. Despite the introduction of numerous nonsurgical facial rejuvenation techniques, facelift surgery remains a cornerstone of facial rejuvenation because it provides a pronounced and long-lasting effect. Over the past 50 years, the procedure has evolved considerably. Various techniques involving the skin and the superficial musculoaponeurotic system (SMAS) have been introduced to achieve optimal cosmetic outcomes and prolong the rejuvenating effect. Contemporary facelift surgery focuses considerable attention on SMAS manipulation, using either superficial plication techniques or SMAS elevation and refixation. Manipulation of this structure is generally considered crucial to achieving successful surgical outcomes.

In our opinion, little attention has been paid to salivary gland resection (SGR) as a means of achieving optimal aesthetic outcomes during facelift surgery. The submandibular gland (SMG) predominantly affects the volume and contour of the lower third of the face. In contrast, the parotid gland contributes to facial volume in the preauricular region, with its inferior portion also influencing the contour of the lower third of the face. In patients with hypertrophy of these glands, the aesthetic deformity associated with ptosis of the lower third of the face may become more pronounced. Consequently, surgical outcomes may be suboptimal aesthetically, with a tendency toward earlier recurrence of ptosis in the lower facial third.

We found no reports in the Russian-language literature describing the use of SGR during facelift surgery. Therefore, we conducted a detailed review of the international literature on this topic, systematized available information on salivary gland resection for aesthetic correction, assessed the safety of this procedure, and evaluated its potential role in surgically correcting age-related facial changes.

## Purpose of the study

To evaluate the safety and cosmetic effectiveness of SGR performed during facelift surgery through conventional periauricular incisions.

## Methods

We conducted a literature review and analyzed studies reporting salivary gland resection for aesthetic purposes, including publications describing outcomes and complications associated with these procedures. The literature search was initially performed using publicly available resources and the Scopus, Web of Science, PubMed, eLibrary, and Google Scholar databases.

The initial search used the keywords “salivary gland resection”, “facelift”, and “rhytidectomy”. This search identified 19 publications, of which we selected 8 because they addressed the aesthetic aspects of SGR and reported the presence or absence of complications associated with the procedure.

The search was subsequently broadened using the keywords “facelift”, “rhytidectomy”, and “salivary gland”. The expanded search yielded 109 publications. From these, we selected studies meeting our predefined criteria: use of SGR for aesthetic correction or improvement of facelift outcomes, and reports that

именно: применение РСЖ с целью эстетической коррекции, улучшения косметических результатов фейслифтинга, а также сообщения о РСЖ, включающие эстетическую оценку результатов данной процедуры и информацию об исходах и осложнениях проведённой манипуляции.

## Обсуждение

Первые упоминания о РСЖ для достижения эстетических результатов встречаются в статье de Pina DP, Quinta WC 1991 года «Эстетическая резекция поднижнечелюстных слюнных желёз». В статье анализируются некоторые патологии ПНСЖ, представляющие особый интерес для эстетических хирургов. Авторы предлагают индивидуальный подход в решении проблемы птоза после ритидопластики из-за гипертрофии ПНСЖ. Отмечены даже случаи, в которых ПНСЖ не была идентифицирована до операции, но стала очевидной после операции, нарушая поднижнечелюстной и шейный контур, хотя кожно-мышечная дряблость была скорректирована, а присутствующая в этой области жировая ткань была устранена. Для того, чтобы результаты фейслифтинга у пациентов с гипертрофией ПНСЖ были эстетически удовлетворительными и не причиняли расстройства пациентам после операции, авторы предложили индивидуальный подход в решении данного вопроса, а именно – частичную резекцию поверхностной части железы для лечения некоторых случаев птоза или увеличения ПНСЖ [1].

Дискутируя о вопросах коррекции возрастных изменений шеи и работы с её контурами у пациентки с тонкой и дряблой кожей шеи и выраженным птозом, Feldman JJ (1990) предлагал не только провести частичное удаление субплатизмального жира области шеи, но и обсудить с пациенткой возможности удаления увеличенной ПНСЖ, так как даже при глубоком лифтинге с подтяжкой структур платизмы он полагал, что через несколько месяцев выпячивание железы снова появится, что даст неудовлетворительный результат эстетической коррекции [2].

Connell BF в своей статье «Male face lift» заостряет внимание на тангенциальном уменьшении двубрюшных мышц для улучшения результата и создания чёткого контура подподбородочной линии у пациентов мужского пола. Когда же тангенциальная резекция двубрюшных мышц не даёт оптимального результата, и сохраняется выпячивание подподбородочной области, он предлагает выполнять резекцию ПНСЖ следующим образом: вскрыть капсулу в центре или медиально и осторожно отделить железу от её капсулы, выполнить иссечение, пережав участки ПНСЖ и коагулируя зажимом или удалить ткани с помощью игольчатой электрокоагуляции. Таким образом, достигается максимальный лифтинг-эффект поднижнечелюстной области. Автор утверждает, что пока диссекция остаётся в пределах капсулы, можно избежать повреждения нервов или окружающих структур ПНСЖ [3].

Singer DP, Sullivan PK в 2003 году опубликовали свои исследования по вопросам резекции ПНСЖ. На тот момент резекция ПНСЖ по эстетическим причинам уже вызывала горячие споры, по словам авторов. Критики утверждали, что процедура опасна, поскольку она подвергает риску слишком много важных структур, особенно двигательных нервов. Авторами было предпринято исследование для выяснения нейроваскулярной анатомии и анатомии мягких тканей двубрюшного треугольника посредством вскрытия трупа, чтобы можно было выполнить безопасную резекцию ПНСЖ с целью эстетической коррекции. Было выполнено 15 разрезов двубрюшных треугольников в фиксированных и свежих трупных образцах. В своих исследованиях авторы получили следующую информацию. Краевой нижнечелюстной нерв расположен снаружи от подчелюстной капсулы, примерно на 3,7 см краниально от нижнего края железы. Подъязычный нерв расположен кзади от дигастрального ремня, в защищенном положении глубоко в висцеральном слое шеи. Язычный нерв расположен под нижнечелюстным краем и пересекает спереди над подчелюстным протоком. Сосудистое снабжение было переменным; однако в среднем один и полтора сосуда входили медиально в

## Discussion

The first reports of SGR for aesthetic purposes appear in the 1991 article by de Pina DP and Quinta WC, “Aesthetic resection of the submandibular salivary glands”. The article discusses several SMG abnormalities of particular interest to aesthetic surgeons. The authors proposed an individualized approach to managing ptosis after rhytidectomy associated with SMG hypertrophy. They also described cases in which the SMG was not identified preoperatively but became conspicuous after surgery, disrupting the submandibular and cervical contours despite adequate correction of skin and muscle laxity and removal of adipose tissue in this region. To achieve aesthetically satisfactory facelift outcomes in patients with SMG hypertrophy and avoid postoperative dissatisfaction, the authors recommended an individualized approach, namely partial resection of the superficial portion of the gland in selected cases of SMG ptosis or enlargement [1].

Discussing the correction of age-related changes of the neck and restoration of its contours in a patient with thin, lax cervical skin and pronounced ptosis, Feldman JJ (1990) proposed not only partial removal of subplatysmal fat but also consideration of resection of an enlarged SMG. He suggested that even after a deep-plane lift with tightening of the platysmal structures, the glandular prominence could recur within several months, resulting in an unsatisfactory aesthetic outcome [2].

In his article “Male face lift”, Connell BF emphasized tangential reduction of the digastric muscles to improve surgical outcomes and create a well-defined submental contour in male patients. When tangential resection of the digastric muscles failed to provide an optimal result and persistent submental fullness remained, he recommended SMG resection. The proposed technique involved opening the gland capsule centrally or medially, carefully separating the gland from its capsule, and excising glandular tissue after clamping portions of the SMG and coagulating them with the clamp, or removing tissue using needle-tip electrocautery. This approach was intended to maximize the lifting effect in the submandibular region. The author stated that, as long as dissection remained within the glandular capsule, injury to nerves or adjacent structures could be avoided [3].

In 2003, Singer DP and Sullivan PK published their study on SMG resection. At that time, aesthetic SMG resection was already highly controversial. According to the authors, critics argued that the procedure was dangerous because it placed numerous important structures, particularly motor nerves, at risk. The authors therefore undertook a cadaveric study to define the neurovascular and soft-tissue anatomy of the digastric triangle and thereby establish an anatomical basis for safe SMG resection for aesthetic purposes. Fifteen dissections of the digastric triangles were performed in fixed and fresh cadaveric specimens. Their findings were as follows. The marginal mandibular nerve was located external to the submandibular capsule, approximately 3.7 cm cranial to the inferior border of the gland. The hypoglossal nerve was situated posterior to the digastric sling, in a protected position deep within the visceral layer of the neck. The lingual nerve was located beneath the mandibular border and crossed anteriorly over the submandibular duct. The vascular supply was variable; however, on average, one and a half vessels entered medially into

жен снаружи от поднижнечелюстной капсулы, приблизительно на 3,7 см краниальнее нижнего края железы. Подъязычный нерв находится позади двубрюшной петли в положении, защищённом глубоко в висцеральном слое шеи. Язычный нерв располагается под нижнечелюстным краем, пересекая кпереди поднижнечелюстной проток. Сосудистое снабжение различно, но в среднем полтора сосуда входят медиально в поверхностную долю железы, один промежуточный сосуд входит медиально для кровоснабжения поверхностной и глубокой долей, и один глубокий перфорант идёт от центральной доли железы к поверхностной доле. Авторы утверждают, что оценка этой анатомии имеет решающее значение при подбородочном подходе к частичной резекции. Хотя это может быть технически сложной задачей, анатомия проста, и частичная резекция ПНСЖ может быть выполнена с помощью последовательного и безопасного подхода для оптимизации омоложения лица в определённых случаях [4].

Вместе с тем, в одном из исследований метод коррекции возрастных изменений с применением частичной или полной резекции ПНСЖ подвергся критике. В первую очередь, была отмечена важная функциональная роль ПНСЖ в плане того, что она может принимать на себя роль выделения до 45% всего слюненного секрета. При этом было отмечено, что пациенты, столкнувшиеся с онкологическими заболеваниями области шеи, страдают от истощения, вызванного сухостью во рту [5]. В данной работе были прокомментированы предшествующие статьи [1, 4], где было отмечено, что в работе [1] показаны результаты РСЖ лишь у 8 пациенток с целью эстетической коррекции, а в работе [4] проведены исследования лишь в эксперименте на трупах. Несмотря на это, было высоко оценено качество проведённых анатомических исследований, но справедливо высказана критика на утверждения [4] о безопасности и эффективности методики, в связи с тем, что данное высказывание подкреплено лишь анатомическими исследованиями без каких-либо клинических случаев, что едва ли позволяет высказаться о безопасности методики для пациентов [5].

Также было выказана большая озабоченность тем, что большинство хирургов считает, что первичным риском при резекции ПНСЖ является повреждение маргинального нижнечелюстного нерва в то время, как наибольший риск представляет возникновение значительного послеоперационного кровотечения из оставшейся железы, которое может произойти под глубокой шейной фасцией, а быстрорастущая гематома может нарушить проходимость дыхательных путей пациента [5].

Наихудшим сценарием была бы экстренная трахеостомия и длинный поднижнечелюстной разрез для остановки кровотечения. В случае возникновения подобного осложнения, ставящего под угрозу жизнь и здоровье пациента, а также при положительном исходе операции, приводящей к появлению крупных, заметных рубцов в эстетически важной зоне, не приходится говорить ни о безопасности, ни о, тем более, эстетических её результатах [6].

В другом исследовании на клинических примерах авторы продемонстрировали возможность выполнения данной манипуляции у пациентов с целью эстетической коррекции и показали удовлетворительные результаты, сообщая о небольшом количестве осложнений, возникших вследствие проведённой операции. При этом была дана оценка преимуществ уменьшения ПНСЖ и/или ОУСЖ для достижения хороших результатов у пациентов, перенёсших операцию по подтяжке лица. В описанном исследовании принимало участие 27 пациентов (21 женщина и 6 мужчин). У 23 из них (6 мужчин, 17 женщин) (возраст от 34 до 81 года) во время процедуры подтяжки лица была редуцирована слюнная железа. У 15 пациентов была удалена только часть ПНСЖ (30 желёз), у

the superficial lobe of the gland, one intermediate vessel entered medially to supply both the superficial and deep lobes, and one deep perforating vessel extended from the central portion of the gland to the superficial lobe. The authors stated that a clear understanding of this anatomy is essential when performing partial gland resection through a submental approach. Although technically demanding, they concluded that the anatomy is straightforward and that partial SMG resection can be performed using a systematic and safe technique to optimize facial rejuvenation in selected patients [4].

However, partial or complete SMG resection as a method for correcting age-related facial changes has also been criticized. Particular attention has been drawn to the SMG's important functional role, which may account for up to 45% of total salivary secretion. Patients undergoing treatment for oncological diseases of the neck may also suffer considerably from xerostomia [5]. This publication also commented on earlier studies [1, 4], noting that study [1] reported aesthetic SGR outcomes in only eight female patients, whereas study [4] was limited to cadaveric experiments. Although the quality of the anatomical investigation was highly regarded, the authors reasonably criticized the conclusions regarding the safety and effectiveness of the technique in study [4], since these conclusions were based solely on anatomical data without any clinical cases and therefore provided insufficient evidence to establish the safety of the procedure in patients [5].

Many surgeons also expressed considerable concern that injury to the marginal mandibular nerve is the principal risk of SMG resection. In contrast, the potentially more serious complication may be significant postoperative bleeding from the residual gland. Such bleeding can occur beneath the deep cervical fascia, and a rapidly expanding hematoma may compromise the patient’s airway [5].

The worst-case scenario would involve emergency tracheostomy and a long submandibular incision to control the bleeding. In such a potentially life-threatening complication, even if the operation ultimately had a favorable clinical outcome, large, conspicuous scars in an aesthetically important area would make it difficult to regard the procedure as safe or aesthetically satisfactory [6].

In another clinical study, the authors demonstrated the feasibility of this procedure for aesthetic correction and reported satisfactory outcomes with relatively few complications. The study also assessed the potential benefits of reducing the volume of the SMG and/or parotid gland for achieving favorable results in patients undergoing facelift surgery. The study included 27 patients: 21 women and 6 men. In 23 patients (6 men and 17 women), aged 34 to 81 years, salivary gland reduction was performed during facelift surgery. Fifteen patients underwent partial SMG resection alone (30 glands), 6 underwent reduction of both the SMG and parotid gland (12 SMGs and 12 parotid glands), and 2 underwent partial parotid gland resection alone (2 glands). SMG resection was performed through a submental approach after adequate exposure of the glandular capsule. In all cases, partial parotid resection superficial to the facial nerve was performed through a periauricular approach. Patients were followed for at least one year. Outcomes were assessed based on postoperative complications, patient satisfaction, and analysis of digital photographs for satisfactory aesthetic results. The authors reported favorable aesthetic outcomes following SGR performed in con-

6 была редуцирована и ПНСЖ, и ОУСЖ (12 ПНСЖ и 12 ОУСЖ), и у 2 была частично резецирована только ОУСЖ (2 железы). Резекция ПНСЖ производилось субментальным доступом после адекватного освобождения её капсулы. Частичная резекция ОУСЖ поверхностно по отношению к лицевому нерву во всех случаях выполнялась периаурикулярным доступом [7].

Пациенты наблюдались в течение, как минимум, одного года. Результаты оценивались после рассмотрения послеоперационных осложнений, удовлетворённости пациентов и анализа цифровых изображений результатов с точки зрения достижения хорошего результата. В итоге авторы сообщают об удовлетворительных эстетических результатах при проведении РСЖ во время фейслифтинга, но в то же время сообщают о некотором количестве осложнений. У двух пациентов было выявлено сиалоцеле в поднижнечелюстной области после уменьшения ПНСЖ через неделю после операции. Им обоим потребовалось чрескожное дренирование в клинике. У одного пациента образовался слюнной свищ после ретроаурикулярного разреза после резекции ОУСЖ, который спонтанно зажил через две недели. У одного пациента после удаления опухоли ОУСЖ развилась слабость в области, опускающей угол рта, которая разрешилась спонтанно через 6 месяцев. Несмотря на полученные в ходе исследований осложнения, авторы утверждают, что уменьшение ОУСЖ и ПНСЖ с использованием методов частичной резекции является безопасной и надёжной процедурой и может считаться важным дополнением к максимальному контролю контура у отдельных пациентов с подтяжкой лица и шеи [7].

В 2015 году, двумя годами позже предыдущего исследования, другие авторы опубликовали данные о проведении ретроспективного обзора карт пациентов, которым в период с 2002 по 2013 была выполнена подтяжка лица с частичной резекцией ПНСЖ. Авторы проанализировали 112 клинических случаев, в которых была применена резекция с целью достижения оптимального эстетического результата. Несмотря на это, уменьшение подчелюстной железы, по-видимому, не получило широкого распространения, и в литературе авторами не было найдено сообщений об исследовании значительной серии клинических случаев. К незначительным послеоперационным последствиям авторы отнесли поднижнечелюстное сиалоцеле у пяти пациентов (4,5%). Этим пациентам проводилось в среднем по две пункции, и каждый случай разрешался к 4-й неделе. Трём пациентам была сделана однократная инъекция ботулинического токсина (20 единиц) в остаток железы. Невропраксия краевой ветви нижней челюсти наблюдалась у пяти пациентов (4,5%). Все невропраксии полностью разрешились в течение 3 месяцев. В этой серии не было никаких отдалённых осложнений – в частности, ни одного случая постоянной сухости во рту, хотя у одного пациента ранняя послеоперационная сухость во рту сохранялась почти 6 месяцев [8].

Стоит отметить, что авторы заостряют внимание на 2 случаях кровотечений, для разрешения которых потребовалась ранняя повторная операция для их остановки. Один из них явился яркой иллюстрацией опасений, связанных с вариабельностью кровоснабжения железы и опасностью развития кровотечения, которое может привести к нарушению дыхательной деятельности и развитию ситуации угрозы жизни пациента. Так, у пациента без артериальной гипертензии в анамнезе имели место исключительно крупные железы, и интраоперационно не удалось выполнить их полное удаление. Непосредственно перед выпиской из дневного стационара, находясь в ванной, пациент испытал кратковременный приступ рвоты, почувствовал «щелчок» сбоку от шеи, а затем произошёл приступ дыхательного стридора. Состояние

junction with facelift surgery, although several complications were observed. Two patients developed sialoceles in the submandibular region one week after SMG reduction; both required percutaneous drainage in the outpatient setting. One patient developed a salivary fistula through the retroauricular incision following parotid resection, which resolved spontaneously within two weeks. One patient developed weakness in the depressor anguli oris region after removal of a parotid lesion; this resolved spontaneously within six months. Despite these complications, the authors concluded that partial resection of the parotid and submandibular glands is a safe, reliable procedure and may be a valuable adjunct for maximizing contour control in selected patients undergoing face and neck lift surgery [7].

In 2015, two years after the previous study, another group of authors published the results of a retrospective chart review of patients who had undergone facelift surgery with partial SMG resection between 2002 and 2013. The authors analyzed 112 clinical cases in which they performed gland resection to optimize aesthetic outcomes. Despite these findings, submandibular gland reduction did not appear to have gained widespread acceptance, and the authors found no previously published reports involving a large clinical series. Minor postoperative sequelae included submandibular sialocele in five patients (4.5%). These patients underwent an average of two aspirations, and all cases resolved by the fourth postoperative week. Three patients received a single injection of botulinum toxin (20 units) into the residual gland. Neuropraxia of the marginal mandibular branch was observed in five patients (4.5%), with complete resolution in all cases within 3 months. No long-term complications were reported in this series, particularly no cases of permanent xerostomia, although one patient experienced early postoperative dry mouth that persisted for nearly 6 months [8].

It is noteworthy that the authors specifically highlighted two cases of postoperative bleeding that required early reoperation for hemostasis. One of these cases vividly illustrated the concerns associated with variability in the vascular supply of the gland and the risk of hemorrhage severe enough to compromise the airway and become life-threatening. The patient had no history of arterial hypertension but had exceptionally large glands, and complete resection could not be achieved intraoperatively. Immediately before discharge from the day-surgery unit, while in the bathroom, the patient experienced a brief episode of vomiting, felt a “pop” on the side of the neck, and subsequently developed inspiratory stridor. The patient’s condition deteriorated rapidly, progressing to severe airway obstruction. This was accompanied by marked neck induration, which the authors described as becoming “rock hard”. Surgical exploration revealed pulsatile bleeding from a central glandular artery adjacent to a previously placed ligature. Hemostasis was achieved. The patient was intubated and transferred to the intensive care unit. The authors reported no long-term sequelae [8].

In one retrospective study, 504 patients underwent midface and neck lift procedures involving the deep subplatysmal structures. In most patients (60.9%), surgeons performed partial SMG resection in addition to correcting the subplatysmal structures to achieve the best possible aesthetic result. The authors reported favorable aesthetic outcomes and no postoperative arterial or venous hematomas. At the same time, they emphasized that procedures of this extent require a highly experienced and well-co-

пациента быстро ухудшалось, вплоть до тяжёлой обструкции дыхательных путей. Состояние сопровождалось сильным уплотнением шеи, авторы сообщают, что она стала «твёрдая как камень». Ревизия показала, что источником пульсирующего кровотечения была центральная артерия железы, прилегающая к ранее наложенной лигатуре. Кровотечение было остановлено. Пациент был интубирован и переведён в отделение интенсивной терапии. О долгосрочных последствиях авторы не сообщают [8].

В одном из ретроспективных исследований 504 пациентам была выполнена подтяжка средней трети лица и шеи с вовлечением глубоких субплатизмальных структур. Большинству из них (60,9%) для получения наилучшего эстетического результата, наряду с коррекцией субплатизмальных структур, была выполнена частичная резекция ПНСЖ. Авторы доложили о хороших эстетических результатах и отсутствии артериальных либо венозных послеоперационных гематом у исследуемых пациентов. Вместе с тем, исследователи подчеркнули, что выполнение данного объёма вмешательства требует наличия высококвалифицированной и хорошо скоординированной хирургической бригады, чтобы свести к минимуму риски повреждения нервов и кровотечения [9].

В систематическом обзоре были проанализированы 6 исследований на 602 пациентах, где было сообщено о хирургических исходах и осложнениях частичной резекции ПНСЖ (всего было выполнено 1200 частичных резекций). В одном из них использовался прямой доступ – либо чрескожный, либо трансплатизмальный. В остальных пяти – был применён субментальный доступ. Во всех исследованиях сообщалось об эстетическом улучшении в виде отчётливой поднижнечелюстной границы, подъязычной депрессии, видимой выпуклости щитовидного хряща, видимой передней границы грудино-ключично-сосцевидной мышцы, шейно-подбородочного угла 120-150° и подподбородочного угла 90° с грудино-ключично-сосцевидной мышцей. Гематома, связанная с частичной резекцией ПНСЖ, отмечена в 1 (0,08%); гематома, связанная с шейно-лицевым кожным лоскутом, имела место в 26 (1,4%); сиалоцеле – в 16 (1,3%) и транзиторная слабость краевого нижнечелюстного нерва – в 86 (4,7%) случаях. О летальных исходах, необратимом повреждении двигательных нервов или сухости во рту не сообщалось. Оценка клинического воздействия была положительной в пяти из шести отчётов. По результатам проведённых исследований авторы заключили, что резекция ПНСЖ с целью эстетической коррекции лица и шеи может представлять собой эффективную процедуру для улучшения эстетики шеи и связана с незначительными осложнениями [6].

В серии клинических случаев 6 пациентам с плеоморфной аденомой ПНСЖ была выполнена её эндоскопическая резекция. Авторы отмечают, что не наблюдали возможных послеоперационных осложнений таких как гематома, повреждение краевой нижнечелюстной ветви лицевого нерва, гипестезия ипсилатеральной стороны языка (повреждение язычного нерва), нарушение подвижности языка (повреждение подъязычного нерва) и инфекция. Все пациенты были выписаны на третьи-четвёртые сутки после операции. Также было отмечено, что все пациенты были удовлетворены исходом и, особенно, косметическими результатами во время последнего контрольного визита (за ними наблюдали в среднем в течение 10 месяцев (от 3 до 15 месяцев) после процедуры). Авторы заключили, что эндоскопическая резекция технически осуществима и обеспечивает лучший косметический результат, чем трансцервикальная. Этот новый хирургический метод безопасен и эффективен при доброкачественных опухолях ПНСЖ и даёт хороший косметический результат [10].

ordinated surgical team to minimize the risks of nerve injury and bleeding [9].

A systematic review analyzed six studies involving 602 patients who underwent 1200 partial SMG resections and reported on their surgical outcomes and complications. One study used a direct approach, either transcutaneous or transplatysmal, while the other five studies used a submental approach. All studies reported aesthetic improvement characterized by a clearly defined submandibular border, visible subhyoid depression, prominence of the thyroid cartilage, visible anterior border of the sternocleidomastoid muscle, a cervicomental angle of 120-150°, and a submental angle of 90° relative to the sternocleidomastoid muscle. Hematoma associated with partial SMG resection was reported in 1 case (0.08%); hematoma related to the cervicofacial skin flap occurred in 26 cases (1.4%); sialocele in 16 cases (1.3%); and transient weakness of the marginal mandibular nerve in 86 cases (4.7%). No deaths, permanent motor nerve injuries, or cases of xerostomia were reported. Clinical impact was assessed positively in five of the six reports. Based on the available evidence, the authors concluded that SMG resection for aesthetic correction of the face and neck may effectively improve neck contour and is associated with a relatively low complication rate [6].

In a clinical case series, six patients with pleomorphic adenoma of the SMG underwent endoscopic gland resection. The authors reported no postoperative complications, including hematoma, injury to the marginal mandibular branch of the facial nerve, ipsilateral tongue hypoesthesia due to lingual nerve injury, impaired tongue mobility due to hypoglossal nerve injury, or infection. All patients were discharged on postoperative days 3-4. All patients also reported satisfaction with the outcome, particularly the cosmetic result, at their latest follow-up visit. The mean follow-up period was 10 months, ranging from 3 to 15 months after surgery. The authors concluded that endoscopic resection is technically feasible and provides a better cosmetic result than the transcervical approach. They considered this surgical technique safe and effective for benign SMG tumors and capable of providing favorable aesthetic outcomes [10].

Submandibular sialadenectomy using the da Vinci robotic system through a modified facelift incision has been reported in five patients. All cases were completed successfully, with adequate surgical visualization throughout. The authors emphasized that the da Vinci robotic system may provide a safer, more precise surgical approach because its robotic arms are equipped with 5-mm instruments and articulated mechanisms. These technical advantages allow en bloc removal of the gland while preserving surrounding anatomical structures. The authors reported no postoperative complications, including hematoma, injury to the marginal mandibular branch of the facial nerve, ipsilateral tongue hypoesthesia due to lingual nerve injury, impaired tongue mobility due to hypoglossal nerve injury, or infection. Mean intraoperative blood loss was 5.25 mL (range, 0-15 mL). The mean follow-up period was 8.5 months (range, 6-13 months). All patients were satisfied with the cosmetic results at the most recent follow-up visit [11].

In our literature review on SGR for aesthetic correction of the face and neck, we found substantially more information and clinical reports on partial or complete SMG resection during facial rejuvenation procedures. We were also interested in assessing the feasibility of parotid gland resection for aesthetic purposes.

Сообщается о выполнении сиалоаденэктомии ПНСЖ у 5 пациентов с использованием роботизированной системы da Vinci посредством модифицированного разреза для подтяжки лица. У всех пациентов операция была выполнена успешно. Во всех случаях был получен достаточный обзор. Авторы отмечают, что именно применение роботизированной системы da Vinci даёт наилучший и более безопасный результат, так как «роботизированные руки» оснащены инструментами размером 5 мм и шарнирными механизмами. Используя эти преимущества, роботизированная хирургическая система может удалять ПНСЖ единым блоком, сохраняя окружающие анатомические структуры. Послеоперационных осложнений, таких как гематома, повреждение краевой нижнечелюстной ветви лицевого нерва, гипестезия ипсилатеральной стороны языка (повреждение язычного нерва), нарушение подвижности языка (повреждение подъязычного нерва) и инфекция, по данным авторов, не было. Средняя кровопотеря во время операции составила 5,25 мл (от 0 до 15). Средний период наблюдения составил 8,5 месяцев (от 6 до 13 месяцев). Все пациенты были удовлетворены косметическими результатами во время последнего контрольного визита [11].

В процессе проведённого нами анализа литературных данных по РСЖ, с целью эстетической коррекции лица и шеи, нам удалось обнаружить больше информации и клинических случаев по частичной или полной резекции ПНСЖ во время проведения омолаживающих операций. Так же в зоне наших интересов лежало изучение вопроса о возможности резекции ОУСЖ с целью эстетической коррекции. К сожалению, достаточного количества данных о резекции ОУСЖ при омолаживающих операциях на лице нами обнаружено не было. Однако, мы считаем, что материалы, найденные нами по заданной тематике, являются важными для разработки концепции и дальнейших исследований в плане резекции ОУСЖ для достижения оптимальных результатов при фейслифтинге у пациентов с увеличенной ОУСЖ.

В одном из метаанализов проведено сравнение результатов паротидэктомии с использованием модифицированного разреза при подтяжке лица (MFI) и паротидэктомии с применением модифицированного разреза Блэра (MBI). Анализ показал, что удовлетворённость косметическими результатами была статистически значимо выше в группе MFI (MD=1,66; 95% CI 0,87-2,46). Частота послеоперационного временного паралича лицевого нерва (RD=−0,05; 95% ДИ −0,12-0,03), постоянного паралича лицевого нерва (RD=−0,01; 95% ДИ −0,06-0,03) и осложнений со стороны слюнных желёз (RD=−0,00; 95% ДИ −0,05-0,05) была сопоставима в обеих группах. На основании этих результатов, авторы пришли к выводу, что MFI может быть перспективным методом для улучшения косметических результатов у пациентов, нуждающихся в паротидэктомии [12].

Одним из осложнений РСЖ является ятрогенное повреждение железы с последующим возникновением фистулы или обструкции выводных протоков [13]. Имеются даже сообщения о случаях билатеральной обструкции выводных протоков ОУСЖ [14].

## Заключение

В литературе представлено мало данных о применении РСЖ для улучшения эстетических результатов операций по коррекции возрастных изменений лица. Касательно резекции ПНСЖ большинство авторов сообщает о хороших эстетических результатах и небольшом проценте послеоперационных осложнений. Так, эндоскопическая методика демонстрирует удовлетворительные

Unfortunately, we found insufficient data on parotid gland resection performed in the context of facial rejuvenation surgery. Nevertheless, the available publications on this topic are important for developing the concept and guiding further research into parotid gland reduction as a means of optimizing facelift outcomes in patients with enlarged parotid glands.

One meta-analysis compared the outcomes of parotidectomy performed through a modified facelift incision (MFI) with those of parotidectomy performed through a modified Blair incision (MBI). The analysis showed significantly higher satisfaction with cosmetic outcomes in the MFI group (MD=1.66; 95% CI 0.87-2.46). The rates of temporary facial nerve palsy (RD = −0.05; 95% CI −0.12 to 0.03), permanent facial nerve palsy (RD=−0.01; 95% CI −0.06 to 0.03), and salivary gland-related complications (RD = −0.00; 95% CI −0.05 to 0.05) were comparable between the two groups. Based on these findings, the authors concluded that MFI may be a promising approach for improving cosmetic outcomes in patients requiring parotidectomy [12].

One potential complication of SGR is iatrogenic injury to the gland, which may subsequently result in salivary fistula formation or obstruction of the excretory ducts [13]. Cases of bilateral parotid duct obstruction have also been reported [14].

## Conclusion

The literature contains limited data on using SGR to improve the aesthetic outcomes of surgical correction of age-related facial changes. Regarding SMG resection, most authors report favorable aesthetic outcomes and relatively low rates of postoperative complications. Endoscopic techniques have demonstrated satisfactory cosmetic results with a low incidence of complications. Robotic surgery using the da Vinci system has also been associated with satisfactory aesthetic outcomes and, in the reported series, no postoperative complications.

Data on parotid gland resection performed specifically for aesthetic purposes remain scarce. Although several studies have reported favorable cosmetic outcomes, some patients have developed complications such as salivary fistula formation. Salivary gland resection aimed at achieving optimal cosmetic results during facial rejuvenation procedures represents a promising direction in aesthetic facial surgery. However, the currently available evidence is insufficient to establish the safety of this approach. Further studies are required to determine the appropriate indications and the safest application of each surgical technique.

эстетические результаты и незначительные осложнения. Методика с использованием аппарата da Vinci отличается отсутствием осложнений и удовлетворительным эстетическим результатом.

Что же касается резекции ОУСЖ с эстетической целью, данных в литературе мало. Хотя в некоторых работах отмечен хороший косметический результат, однако у части пациентов возникали такие осложнения, как образование слюнного свища. Резекция слюнных желез с целью достижения наилучшего косметического результата при омолаживающих операциях является перспективным направлением в эстетической хирургии лица. Литературных данных недостаточно, чтобы утверждать о безопасности данного метода. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить надлежащее и безопасное использование каждого подхода.

## Литература

1. de Pina DP, Quinta WC. Aesthetic resection of the submandibular salivary gland. *Plast Reconstr Surg.* 1991;88(5):779-87.
2. Feldman JJ. Corset platysmaplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85(3):333-43.
3. Connell BF. Male face lift. *Aesthet Surg J.* 2002;22(4):385-96. https://doi.org/10.1067/maj.2002.128454
4. Singer DP, Sullivan PK. Submandibular gland I: An anatomic evaluation and surgical approach to submandibular gland resection for facial rejuvenation. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(4):1150-6. https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000076507.50053.08
5. International Head and Neck Scientific Group. Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. *J Laryngol Otol.* 2017;131(2):96-105. https://doi.org/10.1017/S0022215116009749
6. Benslimane F, Kleidona IA, Cintra HPL, Ghanem AM. Partial removal of the submaxillary gland for aesthetic indications: A systematic review and critical analysis of the evidence. *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44(2):339-48. https://doi.org/10.1007/s00266-019-01546-8
7. Bravo FG. Submandibular and parotid gland reduction in facelift surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(4 Suppl 1):95-6. https://doi.org/10.1097/01.prs.0000435971.09921.90
8. Mendelson BC, Tutino R. Submandibular gland reduction in aesthetic surgery of the neck: Review of 112 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(3):463-71. https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001526

## References

9. Auersvald A, Auersvald LA, Uebel CO. Subplatysmal necklift: A retrospective analysis of 504 patients. *Aesthet Surg J.* 2017;37(1):1-11. https://doi.org/10.1093/asj/sjw107
10. Kim HS, Chung SM, Pae SY, Park HS. Endoscope assisted submandibular sialadenectomy: The face-lift approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(4):619-22. https://doi.org/10.1007/s00405-010-1392-y
11. De Virgilio A, Park YM, Kim WS, Lee SY, Seol JH, Kim SH. Robotic sialoadenectomy of the submandibular gland via a modified face-lift approach. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(11):1325-9. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.04.008https://doi.org/10.21053/ceo.2020.02446
12. Lee YC, Liao WC, Yang SW, Luo CM, Tsai YT, Tsai MS, et al. Systematic review and meta-analysis of modified facelift incision versus modified Blair incision in parotidectomy. *Sci Rep.* 2021;11(1):24106. https://doi.org/10.1038/s41598-021-03483-6
13. Lawson GA, Kreyerman P, Nahai F. An unusual complication following rhytidectomy: Iatrogenic parotid injury resulting in parotid fistula/sialocele. *Aesthet Surg J.* 2012;32(7):814-21. https://doi.org/10.1177/1090820X12455798
14. Mandel L, Silver AJ. Bilateral parotid duct obstruction after rhytidectomies: Case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(2):449-52. https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.02.050https://doi.org/10.1038/s41598-021-03483-6

## Сведения об авторах

**Решетов Игорь Владимирович,** академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института кластерной онкологии им. профессора Л.Л. Левшина; заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Researcher ID: J-7005-2014
Scopus ID: 6701353127
ORCID ID: 0000-0002-0909-6278
SPIN-код: 3845-6604
Author ID: 103745
E-mail: reshetoviv@mail.ru

**Аль-Терк Гайс,** ординатор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Researcher ID: LMQ-1937-2024
ORCID ID: 0009-0004-2151-5545
E-mail: 25gasya25@gmail.com

**Ратманова Элеонора Михайловна,** ординатор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Authors' information

**Reshetov Igor Vladimirovich,** Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Director of the Levshin Institute of Cluster Oncology; Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Researcher ID: J-7005-2014
Scopus ID: 6701353127
ORCID ID: 0000-0002-0909-6278
SPIN: 3845-6604
Author ID: 103745
E-mail: reshetoviv@mail.ru

**Al-Terk Ghaith,** Resident of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Researcher ID: LMQ-1937-2024
ORCID ID: 0009-0004-2151-5545
E-mail: 25gasya25@gmail.com

**Ratmanova Eleonora Mikhaylovna,** Resident of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Researcher ID: PXY-8795-2026
ORCID ID: 0009-0006-6839-0369
E-mail: evzikovk@gmail.com

**Истранов Андрей Леонидович,** доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Researcher ID: I-3473-2017
Scopus ID: 6503880798
ORCID ID: 0000-0003-0222-2910
SPIN-код: 5248-0477
Author ID: 659843
E-mail: plasticsurgeon@yandex.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов медицинского оборудования авторы не получили

**Конфликт интересов:** отсутствует

Researcher ID: PXY-8795-2026
ORCID ID: 0009-0006-6839-0369
E-mail: evzikovk@gmail.com

**Istranov Andrey Leonidovich,** Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Researcher ID: I-3473-2017
Scopus ID: 6503880798
ORCID ID: 0000-0003-0222-2910
SPIN: 5248-0477
Author ID: 659843
E-mail: plasticsurgeon@yandex.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Аль-Терк Гайс**
ординатор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

119048, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Тел.: +7 (925) 2588444
E-mail: 25gasya25@gmail.com

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Al-Terk Ghaith**
Resident of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

119048, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str.,8, bld. 2
Tel.: +7 (925) 2588444
E-mail: 25gasya25@gmail.com

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: РИВ, А-ТГ, ИАЛ
Сбор материала: А-ТГ, РЭМ
Анализ полученных данных: РИВ, А-ТГ, ИАЛ
Подготовка текста: А-ТГ, РЭМ
Редактирование: РИВ, ИАЛ
Общая ответственность: РИВ, А-ТГ, РЭМ, ИАЛ

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: RIV, A-TG, IAL
Data collection: A-TG, REM
Analysis and interpretation: RIV, A-TG, IAL
Writing the article: A-TG, REM
Critical revision of the article: RIV, IAL
Overall responsibility: RIV, A-TG, REM, IAL

*Поступила* *12.03.26*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *12.03.26*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-824-833

# СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

М.Н. ПОНОМАРЕВА[1], Д.Б. ЕГОРОВ[2], В.Н. АЛЁКИНА[3], С.С. ЮДИНА[4], Д.С. СПИРИНА[1,5]

[1] Кафедра офтальмологии, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

[2] Кафедра медицинской информатики и биологической физики, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

[3] Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Российская Федерация

[4] Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Российская Федерация

[5] ООО «Доктор Арбитайло», Тюмень, Российская Федерация

**Цель исследования**: оценить вероятность возникновения ретинопатии недоношенных (РН) с использованием шкалы риска её развития на основании наиболее значимых факторов.

**Материал и методы**: при помощи математической модели Ridge Model проведён анализ факторов риска развития РН, выбрано по 10 наиболее информативных критериев со стороны анамнеза матери и ребёнка. На основании суммы критериев разработана шкала степени риска, которая содержит 3 характеристики развития заболевания (низкий от 0 до 0,57; средний от 0,58 до 0,80 и высокий – более 0,81).

**Результаты**: была показана эффективность практического применения шкалы риска развития РН (с точностью 95%) на анализе клинических наблюдений. В статье приведены 3 примера: ребёнок А. с низким риском развития РН (сумма баллов =0,205115); ребёнок Б. со средним риском развития РН (сумма баллов =0,6594412); ребёнок В. с высоким риском развития патологии (сумма баллов =0,9199124). По данным медицинской документации, у пациента А. было выявлено отсутствие патологии со стороны сетчатки при рождении и в возрасте 1 год. Пациенту Б. при рождении был выставлен диагноз преретинопатии. Осмотр в 2 месяца выявил у ребёнка завершение васкулогенеза. Пациенту В. был выставлен диагноз: OU РН I, активная, зона 2. Состояние прогрессировало, что потребовало проведения лазерокоагуляции.

**Заключение**: полученная шкала риска позволяет неонатологам и офтальмологам рассчитывать риск развития РН в первые недели рождения ребёнка и своевременно проводить профилактические мероприятия.

**Ключевые слова**: *ретинопатия недоношенных, риски, лазерокоагуляция, прогнозирование, неонатология, офтальмология.*

**Для цитирования:** Пономарева МН, Егоров ДБ, Алёкина ВН, Юдина СС, Спирина ДС. Способ прогнозирования развития ретинопатии недоношенных. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):824-33. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-824-833

# A METHOD FOR PREDICTING THE DEVELOPMENT OF RETINOPATHY OF PREMATURITY

M.N. PONOMAREVA[1], D.B. EGOROV[2], V.N. ALYOKINA[3], S.S. YUDINA[4], D.S. SPIRINA[1,5]

[1] Department of Ophthalmology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation
[2] Department of Medical Informatics and Biological Physics, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation
[3] Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russian Federation
[4] Surgut District Clinical Center for Maternal and Child Health, Surgut, Russian Federation
[5] Dr. Arbitaylo LLC, Tyumen, Russian Federation

**Objective**: To assess the probability of developing retinopathy of prematurity (ROP) using a risk scale based on the most significant risk factors.

**Methods**: Risk factors for the development of ROP were analyzed using a mathematical Ridge regression model. Ten of the most informative criteria were selected from the maternal medical history and another ten from the infant's medical history. Based on the cumulative score for these criteria, a three-category risk scale was developed: low (0-0.57), moderate (0.58-0.80), and high (>0.81) risk.

**Results**: The analysis of clinical cases demonstrated the ROP risk scale's effectiveness in clinical practice, with 95% accuracy. Three examples are presented in the article: infant A, with a low risk of developing ROP (total score =0.205115); infant B, with a moderate risk of developing ROP (total score =0.6594412); and infant C, with a high risk of developing ROP (total score =0.9199124). According to the medical records, infant A had no retinal pathology at birth or at age 1 year. Infant B was diagnosed with preretinopathy at birth. Examination at 2 months of age showed completion of retinal vascular development. Infant C was diagnosed with active stage I ROP in both eyes (OU), zone II. The condition progressed, necessitating laser photocoagulation.

**Conclusion**: The developed risk scale enables neonatologists and ophthalmologists to estimate the risk of ROP development during the first weeks of an infant's life and to implement timely preventive measures.

**Keywords**: *Retinopathy of prematurity, risk factors, laser photocoagulation, prediction, neonatology, ophthalmology.*

**For citation:** Ponomareva MN, Egorov DB, Alyokina VN, Yudina SS, Spirina DS. Sposob prognozirovaniya razvitiya retinopatii nedonoshennykh [A method for predicting the development of retinopathy of prematurity]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):824-33. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-824-833

## Введение

В 2011 году Министерство здравоохранения и социального развития РФ инициировало разработку Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) [1]. Прежде всего, это было направлено на повышение качества оказания медицинской помощи, оптимизации и объективизации её оценки. Спустя семь лет после запуска ЕГИСЗ, в 2019 году стартовал новый этап цифровизации здравоохранения – проект «Цифровой контур», рассчитанный до 2024 года. Он был направлен на создание единой цифровой инфраструктуры в здравоохранении на базе существующей ЕГИСЗ [2]. Большое значение уделяется при этом механизму многокомпонентности медицинских информационных систем в рамках общего пользовательского интерфейса и единого информационного пространства интегрированной информационной системы [3].

История применения искусственного интеллекта (ИИ) в здравоохранении насчитывает десятки лет и имеет свои особенности: эффективен в отношении ограниченного круга патологий; анализирует большие данные в медицине, даже при выявлении неочевидных признаков болезни; не заменяет собой врачебную диагностику; служит мощным инструментом в системах поддержки принятия решений, помогая врачам, но окончательное решение всегда остаётся за специалистом [4-7]. Тем не менее, активно применяемых в российской практике систем поддержки принятия решения врача на базе технологий ИИ крайне мало [8].

На данный момент не вызывает сомнения необходимость внедрения калькуляторов для прогнозирования возникновения неблагоприятного течения заболевания при сердечно-сосудистых заболеваниях [9, 10], патологии позвоночника [11]. Для онкологической службы Российской Федерации созданы калькуляторы для оценки потребности в лекарствах, оптимизации их распределения и подбора схем лечения с учётом доступных финансовых ресурсов и особенностей оказания медицинской помощи. Также предусмотрена возможность расчёта общего объёма финансирования, необходимого для закупки лекарственных препаратов [12]. Кроме того, созданы калькуляторы, которые помогают врачу ставить диагноз на основе снимков компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Программа-калькулятор DrHelper 1.0.4 предназначена для врачей анестезиологов-реаниматологов. Программа-калькулятор MyMummy 1.6.5 создана для беременных женщин, которая позволяет сопровождать женщину от момента планирования до рождения ребёнка. Программа-калькулятор «Расчёт ВГД» Балалина С.В. создана для определения толерантного внутриглазного давления и прогнозирования скорости прогрессирования глаукомы [13].

В последнее время несколько групп исследователей начали изучать возможность применения алгоритмов ИИ и машинного обучения в диагностике ретинопатий, чтобы преодолеть субъективность в результатах диагностики офтальмологов. Кроме того, был достигнут значительный прогресс в выявлении ретинопатии недоношеннных (РН) на основе ИИ/машинного обучения, а также диагностики признаков её прогрессирования и регресса после вмешательства. Помимо внедрения алгоритмов ИИ/машинного обучения для обнаружения РН и количественной оценки диагноза, телемедицинские подходы – в сочетании со сбором изображений глазного дна на базе смартфонов – кажутся разумным подходом к улучшению диагностики РН и предоставлению материалов изображений для последующих сравнений и получения второго мнения. К сожалению, современные технологические

## Introduction

In 2011, the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation initiated the development of the Unified State Health Information System (USHIS) [1]. This initiative primarily aimed to improve the quality of medical care and optimize and objectify its assessment. Seven years after the launch of USHIS, a new stage in healthcare digitalization began in 2019 with the introduction of the “Digital Contour” project, scheduled to run through 2024. The project was intended to establish a unified digital healthcare infrastructure based on the existing USHIS [2]. Particular attention was paid to the multicomponent structure of medical information systems operating within a common user interface and a unified information environment of an integrated information system [3].

The history of artificial intelligence (AI) applications in healthcare spans several decades and is characterized by several specific features. AI is effective for a limited range of diseases, can analyze large volumes of medical data and identify subtle or non-obvious disease-related features, does not replace clinical diagnosis, and serves as a powerful tool in clinical decision-support systems. Such systems assist physicians, while the final clinical decision always remains the responsibility of the healthcare professional [4-7]. Nevertheless, AI-based clinical decision-support systems that are actively used in Russian medical practice remain extremely limited in number [8].

Currently, the need to implement calculators to predict the risk of an unfavorable disease course in cardiovascular diseases [9, 10] and spinal disorders [11] is beyond doubt. In the Russian oncology service, calculators have been developed to assess medication needs, optimize drug distribution, and select treatment regimens while accounting for available financial resources and the specific features of healthcare delivery. These tools also allow calculation of the total funding required for pharmaceutical procurement [12]. In addition, calculators have been developed to help physicians make diagnoses based on computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) findings.

The DrHelper 1.0.4 calculator software is intended for anesthesiologists and intensive care specialists. The MyMummy 1.6.5 calculator software was developed for pregnant women and is designed to support them from pregnancy planning through childbirth. The “Intraocular Pressure Calculation” software developed by S.V. Balalin is intended to determine tolerant intraocular pressure and predict the rate of glaucoma progression [13].

Recently, several research groups have begun investigating the potential use of AI and machine learning algorithms to diagnose retinopathies and reduce subjectivity in ophthalmologic assessment. Considerable progress has also been made in AI- and machine learning-based detection of retinopathy of prematurity (ROP), as well as in identifying signs of disease progression and regression following treatment. In addition to using AI/machine learning algorithms for ROP detection and quantitative diagnostic assessment, telemedicine approaches combined with smartphone-based fundus imaging are a promising strategy for improving ROP diagnosis by enabling longitudinal image comparison and facilitating second-opinion assessment. However, current technological advances cannot resolve the structural limitations of healthcare systems in low- and middle-income regions and are therefore unlikely to provide substantial benefit to these populations in the near future [5-7].

достижения не могут решить структурные проблемы систем здравоохранения в регионах с низким и средним уровнем дохода и, следовательно, вряд ли принесут пользу этим группам населения в ближайшее время [5-7].

РН – патология глаз, характеризующаяся новообразованными сосудами сетчатки, связанная с нарушением нормального, не завершённого к моменту преждевременного рождения васкулогенеза сетчатки. Так, в педиатрической практике отмечается увеличение преждевременных родов в России, что ведёт к возникновению вазопролиферативных заболеваний глаз у новорождённых [14, 15].

В Российской Федерации существует программа наблюдения и диспансеризации недоношенных детей с вазопролиферативными заболеваниями глаза при весе менее 2000 г и сроке гестации до 35 недель [14]. Учёт и анализ факторов риска РН осуществляется врачами-офтальмологами с помощью имеющихся знаний и опыта [17, 18]. Неосведомлённость родителей о РН и факторах риска, высокая нагрузка врачей (офтальмологов, неонатологов, педиатров) нередко становятся причинами несвоевременного выявления и лечения РН [14, 15]. Необходимо введение новых IT-технологий для использования математических моделей и клинических данных с целью определения степени риска РН.

## Цель исследования

Оценка вероятности возникновения РН с использованием шкалы риска её развития на основании наиболее значимых факторов.

## Материал и методы

В ходе проведённой научно-исследовательской работы при поддержке Фонда содействия инновациям в рамках реализации проекта по программе «Умник» нами была разработана технология для вычисления и оценки степени риска возникновения РН. При этом учитывались факторы риска – гестационный возраст, масса тела, данные соматического статуса ребёнка, акушерский анамнез матери. На примере математической модели (Ridge Model) было показано влияние каждого фактора на возникновение РН.

В результате анализа факторов риска развития РН, разработана инновационная шкала стратификации риска. В процессе формирования шкалы были тщательно изучены амбулаторные карты 82 пациентов детского возраста с РН и данные 425 детей, подверженных повышенному риску развития данного заболевания. С целью определения эффективности предложенного метода ретроспективно было взято 30 амбулаторных карт недоношенных детей (из них по 10 с низким, средним и высоким рисками развития заболевания по шкале степени риска развития РН), наблюдавшихся в кабинете катамнеза Областной клинической больницы № 2, и 20 амбулаторных карт доношенных детей, наблюдавшихся в поликлинике этого же учреждения.

Шкала базируется на двух основных критериях: соматическом статусе новорождённого (оценка представлена в табл. 1) и акушерском анамнезе матери (оценка представлена в табл. 2). Данная методика была нами описана ранее [19]. Предлагаемая шкала может быть применена в клинической практике неонатологами и офтальмологами для оценки вероятности развития РН, а также, IT-технологами для создания калькулятора риска РН. Факторы риска особенностей соматического статуса новорождённого и матери при развитии РН в зависимости от уровня значимости (УЗ) распределились следующим образом (табл. 1, 2).

ROP is an ocular disorder characterized by abnormal retinal neovascularization associated with incomplete retinal vasculogenesis at the time of preterm birth. In pediatric practice, an increase in the rate of preterm birth has been reported in Russia, contributing to the development of vasoproliferative eye disorders in newborns [14, 15].

In the Russian Federation, a surveillance and follow-up program is available for preterm infants with vasoproliferative eye disorders who have a birth weight of less than 2,000 g and a gestational age of up to 35 weeks [14]. Ophthalmologists assess and analyze ROP risk factors based on their professional knowledge and clinical experience [17, 18]. Limited parental awareness of ROP and its risk factors, together with the high workload of ophthalmologists, neonatologists, and pediatricians, may contribute to delayed diagnosis and treatment of ROP [14, 15]. Therefore, implementing new information technologies that use mathematical models and clinical data to determine individual ROP risk is warranted.

## Purpose of the study

To assess the probability of developing ROP using a risk scale based on the most significant risk factors.

## Methods

As part of a research project supported by the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises under the “UMNIK” program, we developed a technology for calculating and assessing the risk of developing ROP. The following risk factors were taken into account: gestational age, birth weight, the infant’s somatic status, and the maternal obstetric history. Using a mathematical Ridge regression model, the contribution of each factor to the development of ROP was evaluated.

Based on the analysis of ROP risk factors, an innovative risk-stratification scale was developed. During development of the scale, the medical records of 82 pediatric patients with ROP and data from 425 children at increased risk of developing the disease were thoroughly analyzed. To assess the effectiveness of the proposed method, 30 outpatient medical records of preterm infants were retrospectively reviewed, including 10 infants in each of the low-, moderate-, and high-risk categories according to the ROP risk scale. These infants had been followed in the follow-up clinic of Regional Clinical Hospital No. 2. In addition, 20 outpatient medical records of term infants followed at the outpatient clinic of the same institution were reviewed.

The scale is based on two main groups of criteria: the somatic status of the newborn (Table 1) and the maternal obstetric history (Table 2). This method has been described previously [19]. The proposed scale may be used in clinical practice by neonatologists and ophthalmologists to assess the probability of ROP development, as well as by IT specialists for the development of an ROP risk calculator. Risk factors related to the somatic status of the newborn and maternal characteristics were ranked according to their level of significance, as shown in Tables 1 and 2.

Based on the analysis of the identified risk factors, including 10 parameters related to the maternal obstetric history and 10 parameters related to the infant’s somatic status, a scale for assessing the risk of developing ROP was developed. This scale may serve as the basis for an ROP risk calculator. The ROP risk scale

***Таблица 1*** *Наиболее значимые показатели новорождённого* ***Table 1*** *The most significant indicators of a newborn*

| № п/п No. | Показатели новорождённого Newborn indicators | УЗ The level of significance |
|---|---|---|
| 1. | Гестационный возраст до 27,7 недель Gestational age up to 27.7 weeks | 0.299903 |
| 2. | Вес при рождении до 980 грамм Birth weight up to 980 grams | 0.250159 |
| 3. | Выхаживание в перинатальном центре Nursing at the perinatal center | 0.121540 |
| 4. | Респираторная поддержка Respiratory support | 0.075420 |
| 5. | Патология крови Pathology of blood | 0.050627 |
| 6. | Неврологические изменения Neurological changes | 0.050276 |
| 7. | Бронхолёгочная дисплазия Bronchopulmonary dysplasia | 0.047094 |
| 8. | Переливание крови в анамнезе A history of blood transfusion | 0.043549 |
| 9. | Другие дыхательные расстройства ребёнка Other respiratory disorders of the child | 0.031430 |
| 10. | Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular diseases | 0.030003 |

***Таблица 2*** *Наиболее значимые показатели матери* ***Table 2*** *The most significant indicators of the mother*

| № п/п No. | Показатели матери Mother's indicators | УЗ The level of significance |
|---|---|---|
| 1. | Наличие соматической патологии The presence of somatic pathology | 0.423536 |
| 2. | В анамнезе выкидыши и медицинские аборты History of miscarriages and medical abortions | 0.121351 |
| 3. | Патология крови Pathology of blood | 0.091533 |
| 4. | Патология/дисфункция плаценты Pathology/dysfunction of the placenta | 0.062191 |
| 5. | Угроза выкидыша The threat of miscarriage | 0.060437 |
| 6. | Кольпит/вагинит Colpitis/vaginitis | 0.052623 |
| 7. | Оперативные роды Operative delivery | 0.052145 |
| 8. | Инфекционные заболевания во время беременности Infectious diseases during pregnancy | 0.045926 |
| 9. | Патология матки Pathology of the uterus | 0.045926 |
| 10. | COVID во время беременности COVID during pregnancy | 0.044331 |

На основе анализа выявленных факторов риска (по 10 показателей из акушерского анамнеза матери и соматического статуса ребёнка) разработана шкала степени риска развития РН, которую можно будет использовать основой для создания калькулятора риска. Шкала степени риска содержит 3 характеристики риска развития заболевания (низкий, средний, высокий) РН у ребёнка и получается путём суммирования УЗ (табл. 3).

Данная шкала степени риска развития РН позволит врачам любой специальности (педиатрам, неонатологам, семейным врачам, офтальмологам) определить степень риска развития РН.

includes three risk categories – low, moderate, and high – and is calculated by summing the significance levels of the relevant risk factors (Table 3).

This ROP risk scale may enable physicians of different specialties, including pediatricians, neonatologists, family physicians, and ophthalmologists, to assess an infant's risk of developing ROP.

**Statistical analysis.** The data were processed using descriptive statistical methods with Statistica 10 (StatSoft, USA).

***Таблица 3*** *Шкала степени риска развития РН*

***Table 3*** *Risk scale for the development of ROP*

| Риск развития заболевания<br>Risk factors for disease | | |
|---|---|---|
| Низкий<br>Low | Средний<br>Moderate | Высокий<br>High |
| 0-0.57 | 0.58-0.80 | >0.81 |

**Статистический анализ.** Данные обработаны методами описательной статистики (программа Statistic 10, StatSoft, USA).

## Результаты и их обсуждение

При оценке эффективности разработанной шкалы риска РН были получены соответствующие результаты в 85,4% наблюдений. Ниже приведены клинические наблюдения недоношенных детей с риском развития РН.

**Пример 1**

Законный представитель пациента дал информированное согласие на обработку персональных данных ребёнка.

Пациент А. – ребёнок от 3-й беременности, протекавшей на фоне анемии лёгкой степени, 3-х оперативных родов в сроке 35,2 недель, с весом 2170 г, который находился на выхаживании в перинатальном центре (ПЦ) в течение 21 дня.

Расчёт риска развития РН. Показатели УЗ мамы: роды оперативные – 0,052145. Показатели УЗ ребёнка: выхаживание в ПЦ – 0,121540; другие дыхательные расстройства (тахипноэ) – 0,031430. Таким образом, сумма баллов УЗ: 0,052145+0,121540+ 0,031430=0,205115, что соответствует низкому риску возникновения РН.

Ребёнок осмотрен офтальмологом, патологии со стороны сосудов сетчатки не выявлено, предложен осмотр в динамике. Диагноз при выписке: недоношенность 35,2 недель. Транзиторное тахипноэ у новорождённого. Второй из двойни. Угрожаем по развитию РН.

В возрасте 2 месяца при осмотре RetCam оба глаза (OU): диски зрительных нервов (ДЗН) серо-розовые, с чёткими границами, сосудистый пучок центрирован, артериовенозное соотношение и ход сосудов не изменены, макула интактна, на периферии без патологии, васкулогенез завершён.

Учитывая низкий риск развития РН, отсутствие патологии со стороны сетчатки, было предложено осмотреть пациента в динамике в возрасте 1 год, при этом патологии со стороны глазного дна выявлено не было, даны рекомендации – дальнейшее наблюдение офтальмолога по месту жительства в возрасте 3 лет.

**Пример 2**

Законный представитель пациента дал информированное согласие на обработку персональных данных ребёнка.

Пациент Б. – ребёнок от 2-й беременности, 2-х оперативных родов в сроке 33,6 недель и весом 1976 г. Беременность протекала на фоне псориаза, ожирения, узлового зоба, эутиреоза, миомы матки, маловодия, дисфункции плаценты, гипоплазии тазовых костей. Ребёнок находился на выхаживании в ПЦ в течение 10 дней.

Расчёт риска развития РН. Показатели УЗ мамы: наличие соматической патологии – 0,423536 (ожирение, узловой зоб, эутиреоз); роды оперативные – 0,052145; дисфункция плаценты – 0,062191, что составило в сумме 0,537872. Показатели УЗ ребёнка: выхаживание в ПЦ – 0,121540. Сумма баллов УЗ мамы и ребёнка составила 0,659412, что соответствует среднему риску развития РН.

## Results and discussion

When evaluating the effectiveness of the developed ROP risk scale, the predicted risk category corresponded to the clinical findings in 85.4% of cases. Clinical cases of preterm infants at risk of developing ROP are presented below.

**Case 1**

The patient's legal representative provided informed consent for the processing of the child's personal data.

Patient A was born from the mother's third pregnancy, which was complicated by mild anemia. The infant was delivered operatively at 35.2 weeks of gestation, with a birth weight of 2,170 g, and received care at a perinatal center for 21 days.

The risk of developing ROP was calculated as follows. Maternal significance score: operative delivery, 0.052145. Infant significance scores: care at a perinatal center, 0.121540; other respiratory disorders (tachypnea), 0.031430. Thus, the total significance score was: 0.052145+0.121540+0.031430=0.205115, corresponding to a low risk of developing ROP.

An ophthalmologist examined the infant and found no retinal vascular abnormalities; follow-up examination was recommended. The diagnoses at discharge were: prematurity at 35.2 weeks of gestation; transient tachypnea of the newborn; second-born twin; at risk of developing ROP.

At 2 months of age, RetCam examination of both eyes (OU) showed grayish-pink optic discs with well-defined margins. The vascular bundles were centrally positioned; the arteriovenous ratio and vascular course were unchanged. The maculae were intact, no peripheral retinal abnormalities were detected, and retinal vascularization was complete.

Given the low risk of ROP and the absence of retinal pathology, a follow-up examination at 1 year of age was recommended. No fundus abnormalities were detected at that examination. Further follow-up with a local ophthalmologist at age 3 was recommended.

**Case 2**

The patient's legal representative provided informed consent for the processing of the child's personal data.

Patient B was born from the mother's second pregnancy and delivered operatively at 33.6 weeks of gestation, with a birth weight of 1,976 g. The pregnancy was complicated by psoriasis, obesity, nodular goiter, euthyroidism, uterine fibroids, oligohydramnios, placental dysfunction, and hypoplasia of the pelvic bones. The infant received care at a perinatal center for 10 days.

The risk of developing ROP was calculated as follows. Maternal significance scores were: presence of somatic diseases, 0.423536 (obesity, nodular goiter, euthyroidism); operative delivery, 0.052145; and placental dysfunction, 0.062191, giving a total maternal score of 0.537872. The infant significance score for care at a perinatal center was 0.121540. The combined maternal and infant score was 0.659412, corresponding to a moderate risk of developing ROP.

Ребёнок осмотрен офтальмологом, OU: ДЗН – серо-розовые, с чёткими границами, сосудистый пучок центрирован, артериовенозное соотношение и ход сосудов не изменены, макула интактна, на периферии в наружном сегменте в зоне 3 – узкие аваскулярные зоны без чётких границ, васкулогенез продолжается. Диагноз при выписке: недоношенность 33,6 недель. Преретинопатия (H35.1). Предложен осмотр офтальмологом в динамике через месяц.

Динамическое наблюдение при осмотре RetCam OU показало: ДЗН – серо-розовые, с чёткими границами, сосудистый пучок центрирован, артериовенозное соотношение и ход сосудов не изменены, макула интактна, на периферии в наружном сегменте в зоне 3 – узкие аваскулярные зоны без чётких границ, васкулогенез продолжается.

В возрасте 2 месяца было выявлено завершение васкулогенеза, в 11 месяцев скиаскопия после ускоренной циклоплегии показала – OD Hm +2,5Д; OS Hm +2,0Д. Z03.8. Наблюдение при подозрении на другие болезни или состояния. Даны рекомендации дальнейшего наблюдения ребёнка у офтальмолога по месту жительства через год.

**Пример 3**

Законный представитель пациента дал информированное согласие на обработку персональных данных ребёнка.

Пациент В. – ребёнок от 4-й беременности, 1-х родов, родоразрешение путём кесарева сечения. Заболевания у мамы во время беременности: кольпит, дисфункция плаценты, холецистит, ОРЗ. Анамнез ребёнка: срок гестации при рождении 27,3 недель, вес при рождении 982 г, по Апгар 6/7 баллов. Находился на лечении после рождения в ПЦ.

Расчет риска развития РН. Показатели УЗ мамы: соматическая патология (холецистит) – 0,423536; роды оперативные – 0,052145; кольпит – 0,052623; дисфункция плаценты – 0,062191; инфекционные заболевания (ОРЗ) – 0,045926; в сумме – 0,636421. Показатели УЗ ребёнка: гестационный возраст до 27,7 недель – 0,299903; выхаживание в ПЦ – 0,12115540; патология крови – 0,050627; сумма балов – 0,4727854. Сумма баллов УЗ мамы и ребёнка составила 1,1092064, что соответствует высокому риску развития РН.

Осмотр офтальмолога выявил следующие изменения на глазном дне: ДЗН – серо-розовые, с чёткими границами, сосудистый пучок центрирован, артериовенозное соотношение и ход сосудов не изменены, макула интактна, на периферии извитость сосудов сетчатки, сосуды дихотомически делятся по всей окружности. Диагноз: крайняя незрелость 27,3 недель, анемия недоношенных, перекрут правого яичка, состояние после орхидэктомии. OU РН I, активная, зона 2, рекомендовано динамическое наблюдение офтальмолога, инстилляции дексаметазона 0,1%.

Осмотр в динамике в постконцептуальном возрасте (ПКВ) 37,3 недели и ПКВ 38,3 недели показал, что на периферии извитость усиливается, сосуды дихотомически делятся, по всей окружности в зоне 2 сформирован вал, отграничивающий аваскулярные зоны. По данным ультразвукового исследования OU стекловидное тело акустически прозрачно, в наружном сегменте отмечается экстраретинальный рост. Выставлен диагноз: РН II стадия, зона 2, активный период. Рекомендовано продолжить закапывание дексаметазона 0,1% 6 раз в день в оба глаза.

Осмотр в динамике ПКВ 39 и 40 недель – без отрицательной динамики. В возрасте ПКВ 41 неделя выявлено прогрессирование ретинопатии: на периферии извитость усиливается, сосуды дихотомически делятся, по всей окружности в зоне 2 сохраняется вал, отграничивающий аваскулярные зоны, с височной стороны на

An ophthalmologist examined the infant. Examination of both eyes (OU) showed grayish-pink optic discs with well-defined margins. The vascular bundles were centrally positioned, and the arteriovenous ratio and vascular course were unchanged. The maculae were intact. In the temporal peripheral retina, zone III showed narrow avascular areas with indistinct borders, indicating incomplete retinal vascularization. The diagnoses at discharge were: prematurity at 33.6 weeks of gestation and preretinopathy (H35.1). A follow-up ophthalmic examination was recommended after 1 month.

Follow-up RetCam examination of both eyes showed grayish-pink optic discs with well-defined margins, centrally positioned vascular bundles, an unchanged arteriovenous ratio and vascular course, intact maculae, and narrow avascular areas with indistinct borders in the temporal peripheral retina of zone III; retinal vascularization remained incomplete.

At 2 months of age, retinal vascularization was complete. At 11 months of age, skiascopy after rapid cycloplegia showed hypermetropia of +2.5 D in the right eye (OD) and +2.0 D in the left eye (OS). The diagnosis was Z03.8, observation for suspected other diseases and conditions. A local ophthalmologist recommended follow-up in 1 year.

**Case 3**

The patient's legal representative provided informed consent for the processing of the child's personal data.

Patient C was born from the mother's fourth pregnancy and first delivery, which was performed by cesarean section. Maternal diseases during pregnancy included colpitis, placental dysfunction, cholecystitis, and acute respiratory infection. The infant's history was as follows: gestational age at birth, 27.3 weeks; birth weight, 982 g; Apgar score, 6/7 points. After birth, the infant received treatment at a perinatal center.

The risk of developing ROP was calculated as follows. Maternal significance scores were: somatic pathology (cholecystitis), 0.423536; operative delivery, 0.052145; colpitis, 0.052623; placental dysfunction, 0.062191; infectious disease (acute respiratory infection), 0.045926; total, 0.636421. Infant significance scores were: gestational age up to 27.7 weeks, 0.299903; care at a perinatal center, 0.12115540; hematologic disorder, 0.050627; total score, 0.4727854. The combined maternal and infant significance score was 1.1092064, corresponding to a high risk of developing ROP.

Ophthalmologic examination revealed the following fundus changes: the optic discs were grayish-pink, with well-defined margins; the vascular bundles were centrally positioned; the arteriovenous ratio and vascular course were unchanged; the maculae were intact; and peripheral retinal vascular tortuosity was present, with dichotomous branching of the vessels throughout the entire circumference. The diagnosis was: extreme prematurity at 27.3 weeks; anemia of prematurity; torsion of the right testis; status post orchiectomy. OU: stage I ROP, active, zone 2. Dynamic ophthalmologic follow-up and instillation of 0.1% dexamethasone were recommended.

Follow-up examinations at a postconceptional age (PCA) of 37.3 weeks and 38.3 weeks showed increased peripheral vascular tortuosity, dichotomous vessel branching, and ridge formation throughout the entire circumference in zone 2, demarcating the avascular areas. According to ultrasonography of both eyes, the vitreous body was acoustically transparent, and extraretinal growth was noted in the temporal segment. The diagnosis was:

протяжении 4-5 часовых меридиана. формируется васкуляризированный гребень с экстраретинальным ростом.

Выставлен диагноз: OU РН III стадия, зона 2, активный период. Рекомендовано проведение лазерокоагуляции аваскулярных зон сетчатки обоих глаз по срочным показаниям в течение 72 часов, продолжить закапывать дексаметазон 0,1% 6 раз в день в оба глаза. От госпитализации в детское офтальмологическое отделение мама ребёнка отказалась, и в возрасте ПКВ 42 недели проведена лазерокоагуляция аваскулярных зон сетчатки OD в другом регионе, по желанию матери. Ребёнок регулярно наблюдался в 44 недели, 45,5 с диагнозом: OU РН III стадия, зона 2, активный период, состояние поле лазерокоагуляции аваскулярных зон сетчатки правого глаза; проводилось локальное лечение с уменьшением количества инстилляций дексаметазона 0,1% по 1 капле в неделю.

В возрасте ПКВ 47,5 недель при объективном осмотре глазного дна ребёнка выявлено что, на периферии новообразованные сосуды запустели, макулярная зона без патологии, справа – вал и гребень дефрагментировались, аваскулярные зоны частично покрыты лазерокоагулятами, в остальных зонах васкулогенез завершён. Слева на периферии гребень и вал полностью дефрагментировались, васкулогенез завершён. По данным УЗИ OU оболочки глазного яблока патологии не выявлено.

В результате дообследования выставлен диагноз: РН III стадия, зона 2, активный период, регресс поле лазерокоагуляции правого глаза, самопроизвольный регресс левого глаза. Маме рекомендован осмотр ребёнка в динамике в возрасте 6 месяцев.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что разработанные критерии могут использоваться неонатологами и офтальмологами и стать основой для развития программы (калькулятор), что будет иметь свою практическую ценность и позволит упростить и индивидуализировать подход к каждому пациенту, имеющему РН или наблюдающемуся в группе риска по её развитию.

**Ограничения исследования.** Для оценки УЗ каждого случая использованы шкалы стратификации риска, ранее разработанные авторами на основе одноцентрового исследования. Однако, следует отметить, что данные шкалы не прошли процесса стандартизации, хотя бы на общероссийском уровне, т.е. не являются общепринятыми.

## Заключение

Полученная шкала риска позволяет неонатологам и офтальмологам рассчитывать риск развития РН в первые недели рождения ребёнка и своевременно проводить профилактические мероприятия. Кроме того, она может быть использована для создания калькулятора в виде программного продукта с размещением на персональном компьютере врачей неонатологов, офтальмологов, педиатров и других смежных специалистов.

stage II ROP, zone 2, active period. Continued instillation of 0.1% dexamethasone 6 times daily in both eyes was recommended.

Follow-up examinations at PCAs of 39 and 40 weeks showed no worsening. At a PCA of 41 weeks, retinopathy progressed: peripheral vascular tortuosity increased, the vessels showed dichotomous branching, and the ridge demarcating the avascular areas persisted throughout the entire circumference in zone 2. On the temporal side, over 4-5 clock hours, a vascularized ridge with extraretinal growth was forming.

The diagnosis was OU stage III ROP, zone 2, active. Laser photocoagulation of the avascular retinal zones of both eyes was recommended on an urgent basis within 72 hours, and instillation of 0.1% dexamethasone 6 times daily in both eyes was to be continued. The child's mother declined hospitalization in the pediatric ophthalmology department, and at a PCA of 42 weeks, laser photocoagulation of the avascular retinal zones of the right eye (OD) was performed in another region, at the mother's request. The child was regularly followed up at 44 and 45.5 weeks with the diagnosis: OU stage III ROP, zone 2, active period, status post laser photocoagulation of the avascular retinal zones of the right eye. Local treatment continued, with 0.1% dexamethasone instillations reduced to 1 drop per week.

At a PCA of 47.5 weeks, objective fundus examination revealed that the newly formed peripheral vessels had become obliterated and the macular area was free of pathology. In the right eye, the ridge and demarcation line had become fragmented; the avascular zones were partially covered with laser coagulation spots, while vascularization was complete in the remaining areas. In the left eye, the peripheral ridge and demarcation line had completely fragmented, and vascularization was complete. According to ultrasonography of both eyes, no abnormalities of the coats of the eyeballs were detected.

Following further examination, the diagnosis was: stage III ROP, zone 2, active period; regression after laser photocoagulation of the right eye; spontaneous regression in the left eye. The mother was advised to bring the child for a follow-up examination at the age of 6 months.

The results obtained indicate that the developed criteria may be used by neonatologists and ophthalmologists and may serve as the basis for the development of a software program (calculator). This would have practical value and would help simplify and individualize the approach to each patient with ROP or under observation because of an increased risk of its development.

**Study limitations.** For each level of significance, we used risk stratification scales previously developed by the authors in a single-center study. However, these scales have not undergone standardization, even at the national level in Russia, and therefore are not widely accepted.

## Conclusion

The developed risk scale enables neonatologists and ophthalmologists to calculate the risk of ROP development during the first weeks of an infant's life and to implement preventive measures promptly. In addition, it may be used to create a software-based calculator installed on the personal computers of neonatologists, ophthalmologists, pediatricians, and other related specialists.

## Литература

1. Воронцова ТВ, Мещеряков ВВ. Электронная медицинская карта амбулаторного пациента как объект экспертизы качества медицинской помощи. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2018;1:33-9.
2. Белышев ДВ, Гулиев ЯИ, Малых ВЛ, Михеев АЕ. Новые аспекты развития медицинских информационных систем. *Врач и информационные технологии.* 2019;4:21-6. https://doi.org/10.37690/1811-0193-2019-4-21-26
3. Комаров СИ. Механизм многокомпонентности МИС: области применения. *Врач и информационные технологии.* 2019;4:6-12. https://doi.org/10.37690/1811-0193-2019-4-6-12
4. Борисов ДН, Кушнирчук ИИ, Севрюков ВВ, Коваленко ЕИ. Использование искусственного интеллекта в клинической практике. *Клиническая патофизиология.* 2019;25(2):26-31.
5. Kourosh S, Anna LE, Elizabeth YL, Sourabh D, Anand V. Retinopathy of prematurity: A global perspective and recent developments. *Pediatrics*. 2022;150(3):2021053924. https://doi.org/10.1542/peds.2021-053924
6. Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol.* 2023;65(5):625-31. https://doi.org/10.1111/dmcn.15468
7. Gilbert CE. Global perspectives of retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(11):3431-3. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2714_23
8. Карпов ОЭ, Субботин СА, Шишканов ДВ. Использование медицинских данных для создания систем поддержки принятия врачебных решений. *Врач и информационные технологии.* 2019;2:11-8.
9. Гусев АВ, Кузнецова ТЮ, Корсаков ИН. Искусственный интеллект в оценке рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения.* 2018;3(8):85-90.
10. Мохначева ТЕ, Моногарова ЮЮ, Варакина ЖЛ, Кудрявцев АВ. Внедрение калькулятора SCORE в медицинскую информационную систему первичного звена. *Менеджер здравоохранения.* 2022;5:58-67. https://doi.org/10.37690/1811-0185-2022-5-58-67
11. Lentz TA, Stephens BF, Abtahi AM, Schwarz J, Schoenfeld AJ, Rhoten BA, et al. Leveraging web-based prediction calculators to set patient expectations for elective spine surgery: A qualitative study to inform implementation. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2023;23(1):149. https://doi.org/10.1186/s12911-023-02234-z
12. Петровский АВ, Амосова ВА, Туменко ЕЕ, Линник СА, Обухова ОВ, Андрамонова ИО, и др. Онкологические калькуляторы для расчёта потребности в лекарственных препаратах: обоснование необходимости создания и сравнительная характеристика. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2021;43(1):9-21. https://doi.org/10.17116/medtech2021430119
13. Дорофеев ДА, Корелина ВЕ, Витков АА, Кирилик ЕВ, Куроедов АВ, Лукьянова КО, и др. Искусственный интеллект в офтальмологии. Нужны ли нам калькуляторы риска развития и прогрессирования глаукомы? *Национальный журнал глаукома.* 2023;22(2):29-37. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2023-22-2-29-37
14. Пономарева МН, Починок ЕМ, Фомина ЕВ, Ашихмина ЕП, Алёкина ВН, Голубева АМ, и др. Особенности офтальмологического статуса и факторы риска у пациентов с ретинопатией недоношенных. *Медицинская наука и образование Урала.* 2021;3:67-70.
15. Сайдашева ЭИ, Буяновская СВ, Ковшов ФВ. Сравнительный анализ частоты и тяжести активной ретинопатии недоношенных в зависимости от степени зрелости ребёнка за периоды наблюдения 2009-2011 и 2012-2014 гг. в неонатальном центре Санкт-Петербурга. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2019;14(1):12-7. https://doi.org/10.17816/1993-1859-2019-14-1-4-12-17
16. Fu Z, Nilsson AK, Hellstrom A, Smith LEH. Retinopathy of prematurity: Metabolic risk factors. *eLife*. 2022;11:e80550. https://doi.org/10.7554/eLife.80550
17. de Las Rivas Ramírez N, Luque Aranda G, Rius Díaz F, Pérez Frías FJ, Sánchez Tamayo T. Risk factors associated with retinopathy of prematurity development and progression. *Sci Rep.* 2022;12(1):21977. https://doi.org/10.1038/s41598-022-26229-4

## References

1. Vorontsova TV, Meshcheryakov VV. Elektronnaya meditsinskaya karta ambulatornogo patsienta kak ob''ekt ekspertizy kachestva meditsinskoy pomoshchi [Electronic medical record of an outpatient patient as an object of examination of the quality of medical care]. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2018;1:33-9.
2. Belyshev DV, Guliev YaI, Malykh VL, Mikheev AE. Novye aspekty razvitiya meditsinskikh informatsionnykh system [New aspects of the development of medical information systems]. *Vrach i informatsionnye tekhnologii.* 2019;4:21-6. https://doi.org/10.37690/1811-0193-2019-4-21-26
3. Komarov SI. Mekhanizm mnogokomponentnosti MIS: oblasti primeneniya [The MIS multicomponence mechanism: Areas of application]. *Vrach i informatsionnye tekhnologii.* 2019;4:6-12. https://doi.org/10.37690/1811-0193-2019-4-6-12
4. Borisov DN, Kushnirchuk II, Sevryukov VV, Kovalenko EI. Ispol'zovanie iskusstvennogo intellekta v klinicheskoy praktike [The use of artificial intelligence in clinical practice]. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2019;25(2):26-31.
5. Kourosh S, Anna LE, Elizabeth YL, Sourabh D, Anand V. Retinopathy of prematurity: A global perspective and recent developments. *Pediatrics*. 2022;150(3):2021053924. https://doi.org/10.1542/peds.2021-053924
6. Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol.* 2023;65(5):625-31. https://doi.org/10.1111/dmcn.15468
7. Gilbert CE. Global perspectives of retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(11):3431-3. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2714_23
8. Karpov OE, Subbotin SA, Shishkanov DV. Ispol'zovanie meditsinskikh dannykh dlya sozdaniya sistem podderzhki prinyatiya vrachebnykh resheniy [Using medical data to create medical decision support systems]. *Vrach i informatsionnye tekhnologii.* 2019;2:11-8.
9. Gusev AV, Kuznetsova TYu, Korsakov IN. Iskusstvennyy intellekt v otsenke riskov razvitiya serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Artificial intelligence in assessing the risks of developing cardiovascular diseases]. *Zhurnal telemeditsiny i elektronnogo zdravookhraneniya.* 2018;3(8):85-90.
10. Mokhnacheva TE, Monogarova YuYu, Varakina ZhL, Kudryavtsev AV. Vnedrenie kal'kulyatora SCORE v meditsinskuyu informatsionnuyu sistemu pervichnogo zvena [Implementation of the SCORE calculator in the primary care medical information system]. *Menedzher zdravookhraneniya.* 2022;5:58-67. https://doi.org/10.37690/1811-0185-2022-5-58-67
11. Lentz TA, Stephens BF, Abtahi AM, Schwarz J, Schoenfeld AJ, Rhoten BA, et al. Leveraging web-based prediction calculators to set patient expectations for elective spine surgery: A qualitative study to inform implementation. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2023;23(1):149. https://doi.org/10.1186/s12911-023-02234-z
12. Petrovskiy AV, Amosova VA, Tumenko EE, Linnik SA, Obukhova OV, Andramonova IO, i dr. Onkologicheskie kal'kulyatory dlya raschyota potrebnosti v lekarstvennykh preparatakh: obosnovanie neobkhodimosti sozdaniya i sravnitel'naya kharakteristika [Oncological calculators for calculating the need for medicines: Justification of the need to create and comparative characteristics]. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor.* 2021;43(1):9-21. https://doi.org/10.17116/medtech2021430119
13. Dorofeev DA, Korelina VE, Vitkov AA, Kirilik EV, Kuroedov AV, Lukyanova KO, i dr. Iskusstvennyy intellekt v oftal'mologii. Nuzhny li nam kal'kulyatory riska razvitiya i progressirovaniya glaukomy? [Artificial intelligence in ophthalmology. Do we need glaucoma risk and progression calculators?]. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma.* 2023;22(2):29-37. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2023-22-2-29-37
14. Ponomareva MN, Pochinok EM, Fomina EV, Ashikhmina EP, Alyokina VN, Golubeva AM, i dr. Osobennosti oftal'mologicheskogo statusa i faktory riska u patsientov s retinopatiey nedonoshennykh [Features of ophthalmological status and risk factors in patients with retinopathy of prematurity]. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala.* 2021;3:67-70.
15. Saydasheva EI, Buyanovskaya SV, Kovshov FV. Sravnitel'nyy analiz chastoty i tyazhesti aktivnoy retinopatii nedonoshennykh v zavisimosti ot stepeni zrelosti rebyonka za periody nablyudeniya 2009-2011 i 2012-2014 gg. v neonatal'nom tsentre Sankt-Peterburga [Comparative analysis of the frequency and severity of active retinopathy of prematurity, depending on the degree of maturity of the child during the follow-up periods 2009-2011 and 2012-2014 in the Neonatal Center of St. Petersburg]. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2019;14(1):12-7. http://doi.org/10.17816/1993-1859-2019-14-1-4-12-17
16. Fu Z, Nilsson AK, Hellstrom A, Smith LEH. Retinopathy of prematurity: Metabolic risk factors. *eLife*. 2022;11:e80550. https://doi.org/10.7554/eLife.80550
17. de Las Rivas Ramírez N, Luque Aranda G, Rius Díaz F, Pérez Frías FJ, Sánchez Tamayo T. Risk factors associated with retinopathy of prematurity development and progression. *Sci Rep.* 2022;12(1):21977. https://doi.org/10.1038/s41598-022-26229-4

18. Prasad M, Ingolfsland EC, Christiansen SP. Modifiable risk factors and preventative strategies for severe retinopathy of prematurity. *Life (Basel).* 2023;13(5):1075. https://doi.org/10.3390/life13051075
19. Пономарева МН, Юдина СС, Вакух ОЮ, Алёкина ВН, Ашихмина ЕП, Гордийчук СН. Шкала степени риска развития ретинопатии у недоношенных. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2024;19(2):67-71.

18. Prasad M, Ingolfsland EC, Christiansen SP. Modifiable risk factors and preventative strategies for severe retinopathy of prematurity. *Life (Basel).* 2023;13(5):1075. https://doi.org/10.3390/life13051075
19. Ponomareva MN, Yudina SS, Vakukh OYu, Alyokina VN, Ashikhmina EP, Gordiychuk SN. Shkala stepeni riska razvitiya retinopatii u nedonoshennykh [Scale for the risk of developing retinopathy of prematurity]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2024;19(2):67-71.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Пономарева Мария Николаевна,** доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой офтальмологии, Тюменский государственный медицинский университет
Researcher ID: GSE-1570-2022
ORCID ID: 0000-0001-6522-3342
SPIN-код: 6631-8206
Author ID: 792818
E-mail: mariyponomareva@yandex.ru

**Егоров Дмитрий Борисович,** кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской информатики и биологической физики, Тюменский государственный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0002-7699-5759
SPIN-код: 9753-1903
Author ID: 745554
E-mail: dmdel@mail.ru

**Алёкина Виктория Николаевна,** заведующая детским офтальмологическим отделением, Областная клиническая больница № 2
ORCID ID: 0009 0007 9391 909 X
SPIN-код: 4327-1960
Author ID: 1175126
E-mail: alekina_vn@okb2-tmn.ru

**Юдина Снежана Сергеевна,** врач-офтальмолог, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства
ORCID ID: 0000-0003-2842-7762
SPIN-код: 8160-1347
Author ID: 1172292
E-mail: snezhana_yudina@mail.ru

**Спирина Дарья Сергеевна,** врач-педиатр медицинского центра ООО «Доктор Арбитайло»; клинический ординатор кафедры офтальмологии, Тюменский государственный медицинский университет
ORCID ID: 0009-0000-5128-868X
SPIN-код: 5693-1544
Author ID: 1172292
E-mail: daria-spiri2013@yandex.ru

## AUTHORS' INFORMATION

**Ponomareva Mariya Nikolaevna,** Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Tyumen State Medical University
Researcher ID: GSE-1570-2022
ORCID ID: 0000-0001-6522-3342
SPIN: 6631-8206
Author ID: 792818
E-mail: mariyponomareva@yandex.ru

**Egorov Dmitriy Borisovich,** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Informatics and Biological Physics, Tyumen State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-7699-5759
SPIN: 9753-1903
Author ID: 745554
E-mail: dmdel@mail.ru

**Alyokina Viktoriya Nikolaevna,** Head of the Pediatric Ophthalmology Department, Regional Clinical Hospital No. 2
ORCID ID: 0009 0007 9391 909 X
SPIN: 4327-1960
Author ID: 1175126
E-mail: alekina_vn@okb2-tmn.ru

**Yudina Snezhana Sergeevna,** Ophthalmologist at Surgut District Clinical Center for Maternal and Child Health
ORCID ID: 0000-0003-2842-7762
SPIN: 8160-1347
Author ID: 1172292
E-mail: snezhana_yudina@mail.ru

**Spirina Darya Sergeevna,** Pediatrician at the Doctor Arbitaylo LLC; Clinical Resident at the Department of Ophthalmology, Tyumen State Medical University
ORCID ID: 0009-0000-5128-868X
SPIN: 5693-1544
Author ID: 1172292
E-mail: daria-spiri2013@yandex.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Исследование выполнено при поддержке гранта по заявке «Разработка способа оптимизации диагностики факторов риска у недоношенных детей как инструмент снижения слепоты и слабовидения, улучшения качества жизни» в рамках программы «УМНИК-2022». Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The study was supported by a grant for the project entitled “Development of a Method for Optimizing the Diagnosis of Risk Factors in Preterm Infants as a Tool for Reducing Blindness and Visual Impairment and Improving Quality of Life” within the framework of the “UMNIK-2022” program. The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Пономарева Мария Николаевна**
доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой офтальмологии, Тюменский государственный медицинский университет

625023, Российская Федерация, г. Тюмень ул. Одесская, 54
Тел.: +7 (909) 1898973
E-mail: mariyponomareva@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Ponomareva Mariya Nikolaevna**
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Tyumen State Medical University

625023, Russian Federation, Tyumen, Odesskaya str., 54
Tel.: +7 (909) 1898973
E-mail: mariyponomareva@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ПМН, ЕДБ
Сбор материала: АВН, ЮСС, СДС
Статистическая обработка данных: АВН, ЮСС, СДС
Анализ полученных данных: ПМН, ЕДБ
Подготовка текста: АВН, ЮСС, СДС
Редактирование: ПМН, ЕДБ
Общая ответственность: ПМН, ЕДБ, АВН, ЮСС, СДС

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: PMN, EDB
Data collection: AVN, YuSS, SDS
Statistical analysis: AVN, YuSS, SDS
Analysis and interpretation: PMN, EDB
Writing the article: AVN, YuSS, SDS
Critical revision of the article: PMN, EDB
Overall responsibility: PMN, EDB, AVN, YuSS, SDS

*Поступила* *08.05.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *08.05.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-834-850

# ПЕРВЫЙ ОПЫТ ВЕНОЗНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ ПРИ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

А.Д. ГАИБОВ[1], Д.Д. СУЛТАНОВ[1,2], О. НЕЪМАТЗОДА[1,2], К.А. АБДУСАМАДОВ[2], Д.К. РАХМОНОВ[2], Ф.М. МАХМАДАЛИЗОДА[2], А.К. БАРАТОВ[2]

[1] Кафедра хирургических болезней № 2 им. академика Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

[2] Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан

**Цель исследования**: обобщение первого опыта стентирования при посттромботической болезни (ПТБ) нижних конечностей (НК).

**Материал и методы**: проанализированы ближайшие результаты стентирования илеофеморального венозного сегмента НК у 10 пациентов (7 женщин и 3 мужчин) с ПТБ. Средняя продолжительность заболевания составила 32,5±6,5 месяцев. У половины пациентов имел место третий (С3) и у другой половины – четвёртый (С4) класс хронической венозной недостаточности (ХВН) НК. Возраст пациентов варьировал от 33 до 57 лет, составив в среднем 39,2±6,4 лет. Малеолярный объём голени поражённой конечности в среднем составил 40,8±9,5 мм, здоровой – 30,3±7,8 мм (p=0,024). Окружность бедра поражённой конечности в нижнем, среднем и верхнем сегментах в среднем равнялась 49,6±8,3, 58,5±10,2 и 69,1±11,4 мм соответственно; данный показатель в контралатеральной конечности в среднем составил 42,4±7,9, 51,6±9,8 и 62,3±10,4 мм соответственно (p>0,05 для всех пар сегментов). Тяжесть течения ПТБ НК по шкале Vilalta составила в среднем 12,2±1,2 баллов, а сумма выраженности клинических проявлений по шкале VCSS варьировала от 12 до 26 баллов, составив в среднем 21,4±3,1 баллов.

**Результаты**: показаниями для эндоваскулярных вмешательств явились наличие посттромботических изменений в стенках вен, сопровождающихся стенозом или окклюзией просвета, и прогрессирующие течение ХВН НК, не поддающееся консервативному лечению. Во всех случаях для стентирования поражённых вен использовались стенты «Venovo®» Venous Stent System (Angiomed GmbH & Co., Medizintechnik KG, Germany). Технический успех составил 100%. Средняя длина поражённого сегмента вен составила 124,5±10,5 мм, имплантированных стентов – 145,5±10,5 мм. Каких-либо осложнений во время вмешательства и в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось. Пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии в среднем через 3,2±0,4 суток после операции. Исследование состояния НК в среднем через 4,2±0,4 месяцев показало статистически значимое снижение тяжести симптомов, которые по шкале Vilalta и VCSS составили в среднем 5,4±0,6 и 13,2±2,6 баллов соответственно (p<0,001). Отдалённые результаты предстоит изучить.

**Заключение**: эндоваскулярная ангиопластика и стентирование венозной системы должно рассматриваться как метод выбора при лечении тяжёлых форм ПТБ, особенно при окклюзионной её форме, а также малой эффективности консервативной терапии. К преимуществам этих операций относятся малая травматичность, проведение процедуры под местной анестезией, непродолжительное пребывание пациентов в стационаре и ранняя активация.

**Ключевые слова**: *посттромботическая болезнь, хроническая венозная недостаточность, окклюзия подвздошных вен, стентирование, эндоваскулярное лечение.*

**Для цитирования:** Гаибов АД, Султанов ДД, Неъматзода О, Абдусамадов КА, Рахмонов ДК, Махмадализода ФМ, Баратов АК. Первый опыт венозного стентирования при посттромботической болезни нижних конечностей. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):834-50. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-834-850

# INITIAL EXPERIENCE WITH VENOUS STENTING FOR POST-THROMBOTIC DISEASE OF THE LOWER EXTREMITIES: A PILOT STUDY

A.D. GAIBOV[1], D.D. SULTANOV[1,2], O. NEMATZODA[1,2], K.A. ABDUSAMADOV[2], D.K. RAKHMONOV[2], F.M. MAKHMADALIZODA[2], A.K. BARATOV[2]

[1] Department of Surgical Diseases No. 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan
[2] Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Dushanbe, Tajikistan

**Objective**: To evaluate the initial outcomes of venous stenting in patients with post-thrombotic disease (PTD) of the lower extremities (LE).

**Methods**: We analyzed immediate outcomes after stenting the iliofemoral venous segment in 10 patients (7 women, 3 men) with PTD. The average disease duration was 32.5±6.5 months. Chronic venous insufficiency (CVI) of the LE was classified as Class C3 in half of the patients and Class C4 in the other half. Patient age ranged from 33 to 57 years, with a mean age of 39.2±6.4 years. The malleolar circumference of the affected limb averaged 40.8±9.5 cm, compared to 30.3±7.8 cm for the healthy limb (p=0.024). Thigh circumferences of the affected limb at the lower, middle, and upper segments averaged 49.6±8.3 cm, 58.5±10.2 cm, and 69.1±11.4 cm, respectively; corresponding measurements for the contralateral limb averaged 42.4±7.9 cm, 51.6±9.8 cm, and 62.3±10.4 cm (p>0.05 for all paired segments). Baseline LE PTD averaged 12.2±1.2 points on the Vilalta scale, while the Venous Clinical Severity Score (VCSS) ranged from 12 to 26 points, with an average of 21.4±3.1 points.

**Results**: Indications for endovascular intervention included post-thrombotic changes in the vein walls presenting as lumen stenosis or occlusion, alongside progressive CVI refractory to conservative management. We used Venovo® Venous Stent Systems (Angiomed GmbH & Co. Medizintechnik KG, Germany) in

all cases. We achieved technical success in 100% of procedures. The average length of the affected venous segment was 124.5±10.5 mm, and the average length of the implanted stents was 145.5±10.5 mm. No intraoperative or early postoperative complications were reported. Patients were discharged in satisfactory condition at an average of 3.2±0.4 days post-surgery. Follow-up assessment at a mean of 4.2±0.4 months demonstrated a statistically significant reduction in symptom severity, with mean Vilalta and VCSS scores decreasing to 5.4±0.6 and 13.2±2.6 points, respectively ($p<0.001$). Long-term outcomes remain under evaluation.

**Conclusion**: Endovascular angioplasty and venous stenting should be considered the treatment of choice for severe forms of post-thrombotic disease, particularly occlusive variants, when conservative therapy fails. Key benefits include minimal surgical trauma, the ability to use local anesthesia, short hospital stays, and rapid recovery.

**Keywords**: *Post-thrombotic disease, chronic venous insufficiency, iliac vein occlusion, stenting, endovascular treatment.*

**For citation:** Gaibov AD, Sultanov DD, Nematzoda O, Abdusamadov KA, Rakhmonov DK, Makhmadalizoda FM, Baratov AK. Pervyy opyt venoznogo stentirovaniya pri posttromboticheskoy bolezni nizhnikh konechnostey [Initial experience with venous stenting for post-thrombotic disease of the lower extremities: A pilot study]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):834-50. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-834-850

## Введение

Хронические заболевания вен (ХЗВ) являются одними из самых распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы и, по разным данным, диагностируются у 26,2-80,5% взрослого населения [1-3]. Среди различных их форм нередко у обследуемых выявляется посттромботическая болезнь (ПТБ), характеризующаяся органическими поражениями и морфофункциональными изменениями глубокой венозной системы, вследствие перенесённого острого тромбоза [1-4]. Данная патология по уровню распространённости в структуре всех форм ХЗВ, занимая вторую позицию, уступает только варикозной болезни [1-3]. Так, по некоторым данным, распространённость ПТБ в европейских странах составляет 1-4 случаев на 100000 населения, но этот показатель может быть гораздо выше, так как отдалённые результаты перенесённого острого венозного тромбоза невозможно проследить у всех пациентов [4, 5]. В Таджикистане, например, при целенаправленном скрининге сельского населения на предмет ХЗВ, у 1,6% респондентов была диагностирована ПТБ нижних конечностей, в том числе у 1,2% женщин и 3,4% мужчин. При этом, у 0,6% обследованных с декомпенсированной формой ПТБ имели место венозные трофические язвы голени, требовавшие активного лечения [2].

Кроме высокой распространённости, актуальность проблемы лечения ПТБ заключается и в её «омоложении». Так, зачастую, острое тромботическое поражение глубокой венозной системы нижних конечностей, в том числе и в условиях нашего региона, развивается в молодом и среднем возрастах, во время беременности или в послеродовом периоде, после больших травматологических операций, на фоне злокачественных новообразований, выраженной гиповолемии и гиперкоагуляции после различных больших операций или на фоне тяжёлых инфекционных заболеваний, таких как брюшной тиф или COVID-19 [1, 3, 5-7].

Клиническая практика показывает, что острый венозный тромбоз илеокавального сегмента редко разрешается без развития ПТБ, хотя финалом дистальных его форм часто является относительное выздоровление пациентов, как из-за активного функционирования мышечно-венозной помпы голени, так и из-за множества коллатеральных связей и количества берцовых вен, являющихся парными [3-6]. В структуре острых венозных тромбозов подвздошно-бедренная локализация встречается значительно чаще, чем подколенно-берцовая, и происходит это, вследствие этиологического фактора поражения (синдром Мэя-Тёрнера, компрессия увеличенной беременной маткой или опухолевым процессом, операции на органах брюшной полости и малого таза и

## Introduction

Chronic venous disease (CVD) is among the most common cardiovascular conditions and, according to various sources, is diagnosed in 26.2% to 80.5% of the adult population [1-3]. Among its clinical forms, post-thrombotic disease (PTD) is frequently detected during patient examinations. It is characterized by organic lesions and morphofunctional changes in the deep venous system resulting from acute thrombosis [1-4]. Within the overall structure of CVD, this pathology ranks second in prevalence, preceded only by varicose veins [1-3]. Some data suggest that the incidence of PTD in European countries ranges from 1 to 4 cases per 100,000 population; however, this figure may be higher, as the long-term sequelae of acute deep vein thrombosis (DVT) cannot be systematically monitored in all patients [4, 5]. In Tajikistan, targeted screening of the rural population for chronic venous diseases revealed a 1.6% prevalence of lower extremity (LE) PTD among respondents, affecting 1.2% of women and 3.4% of men. Furthermore, 0.6% of those diagnosed with decompensated PTD presented with venous trophic ulcers of the lower leg, requiring active therapeutic intervention [2].

In addition to its high prevalence, treatment of deep venous lesions is critical because they are increasingly developing in younger cohorts ("rejuvenation"). Acute thrombotic lesions of the deep venous system of the LE – including within our region – frequently develop in young and middle-aged individuals. Key predisposing contexts include pregnancy, the postpartum period, major orthopedic or trauma surgeries, malignant neoplasms, severe hypovolemia, hypercoagulability following extensive surgical interventions, and severe infectious diseases such as typhoid fever or COVID-19 [1, 3, 5-7].

Clinical experience demonstrates that acute venous thrombosis of the iliofemoral segment rarely resolves without the development of PTD. In contrast, the distal forms of thrombosis more frequently result in relative recovery, supported by both the active functioning of the calf muscle-venous pump and the extensive collateral network provided by the paired tibial veins [3-6]. In the overall structure of acute venous thromboses, iliofemoral localization is encountered significantly more often than popliteal-tibial involvement. This distribution is driven by specific underlying etiologic factors, such as May-Thurner syndrome, compression by an enlarged pregnant uterus or pelvic tumor, and prior abdominal or pelvic surgeries. Consequently, PTD with subsequent obstruction and/or stenosis is most frequently recorded in the iliofemoral zone [1, 3, 5-7].

т.д.), в связи с чем ПТБ с обструкцией и/или стенозом чаще регистрируется именно в подвздошно-бедренной зоне [1, 3, 5-7].

Изучение качества жизни пациентов с ПТБ показало, что эта патология становится одной из нередких причин не только снижения трудоспособности, но и в случаях развития долго незаживающих трофических язв может приводить к инвалидности [8]. В некоторых исследованиях сообщается, что, спустя примерно 10 лет после перенесённого острого проксимального венозного тромбоза, до 40% пациентов становятся инвалидами той или иной группы [1, 3-6]. Более того, для лечения этой категории пациентов в некоторых западных странах ежегодно выделяются до 3% средств от общего бюджета системы здравоохранения. При этом, в случаях развития декомпенсации венозного кровообращения и трофических язв, расходы на лечение увеличиваются до трёх раз, а сама патология требует более длительного и особого подхода, как в плане лечения, так и реабилитации пациентов [3, 5, 8].

Посттромботические изменения глубокой венозной системы нижних конечностей «сопровождают» пациентов до конца жизни и требуют периодического лечения, направленного не только на предупреждение прогрессирования заболевания, но и на профилактику повторного тромбообразования повреждённых вен [1, 3, 6]. Следует отметить, что в ряде исследований было показано, что глубина посттромботических изменений зависит от полноценности проведённого лечения в острой фазе заболевания [3, 5, 6]. Однако, другие специалисты отмечают, что применение самых современных методов консервативной и тромболизисной терапии не может полностью растворить тромбы в глубокой венозной системе, и более чем в 80% наблюдениях в последующем отмечается та или иная степень посттромботических изменений с развитием стойкой ХВН [1, 3-6, 8].

В настоящее время не предложены радикальные методы лечения ПТБ, хотя в последние годы для реканализации и восстановления проходимости окклюзированных венозных магистралей часто стали применяться эндоваскулярные технологии [3-5, 8-10]. С развитием эндоваскулярной хирургии появились новые, более эффективные, методики, а также инструментарий для реканализации и стентирования хронических посттромботических окклюзий глубоких вен. Как показывает опыт их применения, при стентировании илеокавального сегмента, 3-х и 5-летняя проходимость достигает 89% и 74% соответственно [9-12]. Из-за хороших ближайших результатов во всех клинических протоколах указанные технологии рекомендованы, как один из методов выбора при лечении ПТБ с преимущественным поражением илеокавального сегмента [1, 3, 5, 9].

Данные литературы показывают, что такие операции, как правило, технически сложны, выполняются нечасто и в единичных специализированных крупных клиниках СНГ.

## Цель исследования

Обобщение первого опыта стентирования при ПТБ НК.

## Материал и методы

В Таджикистане первое стентирование илеофеморального венозного сегмента при ПТБ выполнено в декабре 2024 года. С тех пор в условиях Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии (РНЦССХ) ангиопластика и стентирование илеофеморального венозного сегмента выполнены 10 пациентам с ПТБ (7 женщин и 3 мужчин). Все пациенты в анамнезе в различные сроки перенесли острый тромбоз проксимальных венозных

Quality-of-life assessments in patients with PTD show that this pathology frequently reduces working capacity. When long-term, non-healing trophic ulcers develop, the condition frequently leads to permanent disability [8]. Studies report that approximately 10 years after an episode of acute proximal DVT, up to 40% of patients experience some degree of disability [1, 3-6]. Consequently, in several Western countries, up to 3% of the total healthcare budget is allocated annually to treating this patient population. When venous circulation decompensates and trophic ulcers develop, treatment costs increase up to threefold, necessitating long-term, specialized therapeutic and rehabilitative strategies [3, 5, 8].

Post-thrombotic changes in the deep venous system accompany patients throughout their lives and require periodic medical management to arrest disease progression and prevent recurrent thrombosis in damaged vessels [1, 3, 6]. Several studies indicate that the severity of subsequent post-thrombotic changes depends heavily on adequate treatment during the acute phase of thrombosis [3, 5, 6]. However, other specialists note that even the most modern conservative and thrombolytic regimens fail to dissolve thrombi in the deep venous system completely; in more than 80% of cases, some degree of post-thrombotic change and persistent chronic venous insufficiency (CVI) eventually develops [1, 3-6, 8].

Currently, no radical curative methods for PTD exist, though endovascular technologies have increasingly been used in recent years to recanalize occluded venous trunks and restore patency [3-5, 8-10]. The evolution of endovascular surgery has introduced highly effective techniques and dedicated instrumentation to recanalize and stent chronic post-thrombotic deep vein occlusions. Clinical experience shows that following stenting of the iliofemoral segment, 3-year and 5-year primary patency rates reach 89% and 74%, respectively [9-12]. Because of these favorable short- and mid-term outcomes, contemporary clinical protocols recommend endovascular intervention as the primary treatment for PTD with predominant damage to the iliofemoral segment [1, 3, 5, 9].

Nevertheless, the literature indicates that these procedures remain technically complex, are performed infrequently, and are limited to a small number of specialized, large tertiary clinics within the CIS.

## Purpose of the study

To summarize the initial outcomes of venous stenting in patients with PTD of the LE.

## Methods

Venous stenting of the iliofemoral segment for PTD was initiated in Tajikistan in December 2024. Since then, endovascular angioplasty and stenting have been performed at the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery (RSCCS). This study analyzed ten patients with proximal deep vein lesions secondary to PTD (7 women and 3 men) who underwent intervention on the iliofemoral venous segment. All patients had a documented history of acute proximal DVT. PTD duration ranged from 8 months to 5 years, with a mean of 32.5±6.5 months.

In all cases, the pathology was accompanied by persistent signs of CVI; five patients (50%) were classified as Class C3 and five (50%) as Class C4 according to the CEAP classification. Due to the occlusive form of PTD, four patients presented with severe

магистралей. Продолжительность ПТБ составила от 8 месяцев до 5 лет, в среднем 32,5±6,5 месяцев.

Заболевание во всех случаях протекало со стойкими признаками ХВН, в том числе у половины пациентов отмечался третий (С3) и у другой половины – четвёртый (С4) её классы. У четырёх пациентов, из-за окклюзионной формы ПТБ, имелось выраженное расширение подкожных вен НК и надлобковой области, в трёх наблюдениях – изменение кожи медиальной поверхности нижней трети голени – предъязвенная кожная экзема с индурацией подкожной клетчатки.

Возраст пациентов варьировал от 33 до 57 лет, составив в среднем 39,2±6,4 лет. У троих пациентов более старшего возраста имелся ряд сопутствующих заболеваний – артериальная гипертония, хроническая обструктивная болезнь лёгких, сахарный диабет и хроническая болезнь почек.

Большинство пациентов (n=8) в остром периоде тромбоза лечилось в специализированном отделении с соблюдением всех правил, требуемых для терапии этой категории больных – строгий постельный режим, возвышенное положение конечности, антикоагулянтная и компрессионная терапия. Два пациента лечились в амбулаторных условиях, так как первично обратились в стационар, спустя две недели от начала острого тромботического поражения.

Всем пациентам, с целью выбора тактики лечения, ещё до госпитализации выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) венозной системы НК. В последующем, при согласии больного на оперативное лечение, производились магнитно-резонансная (МР) или контрастная восходящая флебографии. Общая и наружная подвздошные вены были поражены в 6; общая, наружная подвздошная и общая бедренная вены – в 3 наблюдениях, общая бедренная и наружная подвздошная вены – в 1 случае. Окклюзия имела место у 4 больных, в остальных наблюдениях посттромботические изменения характеризовались различными степенями стеноза, во всех наблюдениях превышающими 60%.

В связи с тем, что пациенты ранее многократно получали консервативную терапию, и в динамике не наблюдалось желаемой реканализации поражённых вен, им было предложено эндоваскулярное лечение. Показаниями для эндоваскулярных вмешательств явились наличие посттромботических изменений, сопровождающихся стенозом или окклюзией просвета, и прогрессирующие течение ХВН, не поддающееся консервативному лечению.

**Этическое заявление.** Исследование было одобрено Локальной этической комиссией РНЦССХ, протокол № 6 от 04.10.2024 г. Во всех случаях были получены добровольные письменные согласия пациентов, в том числе для публикации иллюстративных материалов в периодических изданиях с целью демонстрации проведённых оперативных вмешательств.

**Статистический анализ.** Полученные в ходе работы цифровые данные были занесены в специальную анкету пациентов, а также в программу Excel, 2021 (Microsoft Corporation). Нормальность распределения была проверена по критерию Шапиро-Уилка. Значения располагались близко к нормальному распределению, поэтому расчёты проведены параметрическими методами. Данные были представлены в виде средней величины и стандартного отклонения (M±SD). При сравнении независимых выборок был использован непарный, а для зависимых – парный t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

dilation of the subcutaneous veins in the affected LE and the suprapubic region. Three patients had advanced dermatological changes on the medial surface of the lower third of the leg, presenting as pre-ulcerative stasis eczema with subcutaneous tissue induration.

Patient age ranged from 33 to 57 years, with a mean age of 39.2±6.4 years. Three of the older patients presented with multiple comorbidities, including essential hypertension, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes mellitus, and chronic kidney disease (CKD).

During their initial acute thrombotic episode, most patients (n=8) received inpatient care in a specialized vascular unit that followed standard clinical guidelines, including strict bed rest, limb elevation, systemic anticoagulation, and compression therapy. The remaining two patients were managed as outpatients, having initially presented to a medical facility more than two weeks after the onset of acute thrombotic symptoms.

Prior to hospitalization, all patients underwent ultrasound duplex scanning (USDS) of the LE venous system to evaluate deep vein architecture and guide the treatment strategy. Following initial evaluation and informed consent, patients underwent further diagnostic imaging via magnetic resonance venography (MRV) or contrast-enhanced ascending phlebography (venography). Anatomical distribution of the venous lesions was as follows: common and external iliac veins – 6 cases; common iliac, external iliac, and common femoral veins – 3 cases, and external iliac and common femoral veins – 1 case. Complete occlusion was documented in 4 patients; in the remaining 6 cases, post-thrombotic changes were characterized by hemodynamically significant stenosis, exceeding 60% in all instances.

Because these patients had previously undergone multiple courses of conservative medical therapy without achieving adequate recanalization over time, they were offered endovascular intervention. Indications for endovascular treatment included post-thrombotic stenosis or occlusion of the deep venous lumen with a progressive course of CVI refractory to conservative management.

**Ethical considerations.** The study protocol was reviewed and approved by the Institutional Review Board (Local Ethics Committee) of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery (Protocol No. 6, dated October 4, 2024). Voluntary written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment, including explicit permission for the publication of illustrative clinical materials in medical journals.

**Statistical analysis.** Quantitative data collected during the study were compiled into structured patient questionnaires and tabulated using Microsoft Excel 2021 (Microsoft Corporation). Data distribution was evaluated for normality using the Shapiro-Wilk test. Because the continuous variables closely approximated a normal distribution, parametric statistical methods were applied. Continuous data are expressed as mean and standard deviation (M±SD). Intergroup comparisons for independent samples were performed using the unpaired Student's t-test, while pre- and postoperative longitudinal values (dependent samples) were analyzed using the paired Student's t-test. Statistical significance was defined as p<0.05.

## Results

The preoperative baseline clinical characteristics of the study cohort are summarized below. The mean malleolar circum-

## Результаты

Средний малеолярный объём поражённой голени составил 40,8±9,5 мм, тогда как данный показатель здоровой голени был равен 30,3±7,8 мм (p=0,024). Окружность бедра поражённой конечности в нижнем, среднем и верхнем сегментах в среднем равнялась 49,6±8,3; 58,5±10,2 и 69,1±11,4 мм соответственно; эти показатели с противоположной стороны составили 42,4±7,9; 51,6±9,8 и 62,3±10,4 мм соответственно (p>0,05 для всех пар сегментов). Тяжесть течения ПТБ по шкале Vilalta составила в среднем 12,2±1,2 баллов, а по шкале VCSS сумма выраженности клинических проявлений патологии варьировала от 12 до 26 баллов, составив в среднем – 21,4±3,1 баллов.

Всем пациентам после окончательной установки диагноза была выполнена эндоваскулярная реканализация и стентирование венозных магистралей. Во всех случаях использованы стенты «Venovo®» Venous Stent System (Angiomed GmbH & Co., Medizintechnik KG, Germany). Технический успех стентирования отмечен во всех наблюдениях. Предварительная реканализация просвета вены потребовалась у 4 пациентов, а в 6 случаях, в связи с сохранением просвета вены, необходимости к этой процедуре не было, и больным выполнено прямое стентирование поражённых вен. В качестве примера приводим следующий клинический случай успешного стентирования подвздошно-бедренного сегмента.

### Описание клинического случая

Пациентка 57 лет обратилась с жалобами на боли и тяжесть в левой НК, увеличение её объема, периодические судороги мышц голени, а также появление расширенных подкожных вен в области голени и стопы с увеличением их количества с течением времени.

Из анамнеза установлено, что в 2021 году она перенесла острый илеофеморальный венозный тромбоз левой НК, по поводу чего лечилась стационарно в условиях специализированного отделения. В период диспансерного наблюдения и реабилитации аккуратно соблюдала расписанную ей лекарственную терапию, постоянно носила компрессионный трикотаж соответствующего размера и класса. Однако последние 6 месяцев отметила ухудшение состояния в виде усиления болевого синдрома и нарастания отёков, особенно в вечернее время. Проводимая терапия уже имела малую эффективность, в связи с чем обратилась на консультацию к специалисту.

При осмотре НК отмечается тяжёлая форма ПТБ (12 баллов по шкале Villata) слева, значительно ухудшающая качество жизни пациентки из-за болевого синдрома и трудности передвижения. Проведено целенаправленное обследование согласно принятому в клинике протоколу.

Общее состояние при обследовании относительно удовлетворительное. Со стороны внутренних органов выраженных изменений не выявлено. АД 120/80 мм Hg, пульс 66 ударов в минуту. Левая НК на всём протяжении отёчная, разница в периметре на разных уровнях – от 2 до 6 см. Отмечается варикозное расширение подкожных вен как по внутренней, так и наружной поверхностям голени по системам обеих подкожных вен, а также множество сосудистых «звёздочек» в области стопы и нижней трети голени. Трофических нарушений кожи не отмечено. Пульсация на артериях НК определяется на всех уровнях с некоторым ослаблением на левой стопе, из-за наличия отёков.

При исследовании свёртывающей системы крови отмечена изокоагуляция: протромбиновое время – 17 с; МНО – 1,36;

ference of the affected LE was 40.8±9.5 cm, compared to 30.3±7.8 cm for the healthy contralateral limb (p=0.024). Thigh circumferences of the affected limb at the lower, middle, and upper segments averaged 49.6±8.3 cm, 58.5±10.2 cm, and 69.1±11.4 cm, respectively. Corresponding measurements for the contralateral limb averaged 42.4±7.9 cm, 51.6±9.8 cm, and 62.3±10.4 cm (p>0.05 for all paired segments). Baseline PTD severity averaged 12.2±1.2 points on the Vilalta scale. The baseline Venous Clinical Severity Score (VCSS) ranged from 12 to 26 points, with an average of 21.4±3.1 points.

Following definitive diagnostic confirmation, all patients underwent endovascular recanalization and stenting of the target venous segments. Venovo® Venous Stent Systems (Angiomed GmbH & Co. Medizintechnik KG, Germany) were used exclusively. Technical success was achieved in 100% of cases. P reliminary recanalization of the venous lumen was required in 4 patients presenting with complete occlusion. In the remaining 6 cases with preserved lumen patency, direct stenting of the affected venous segments was performed without prior dilation. To demonstrate the protocol's technical and clinical efficacy, we present a representative case of successful iliofemoral stenting below.

### Case report

A 57-year-old female presented with complaints of persistent pain, heaviness, and progressive swelling in her left LE, accompanied by nocturnal calf muscle cramps. She also noted an increasing number of dilated subcutaneous veins on her left lower leg and foot over time.

Her medical history revealed an episode of acute left iliofemoral DVT in 2021, for which she received inpatient care in a specialized vascular department. Following discharge, she strictly adhered to her prescribed conservative regimen, including pharmacotherapy and daily wear of appropriate class II medical compression stockings. Despite compliance, her symptoms progressively worsened over the preceding six months, characterized by exacerbated evening edema and pain that became refractory to conservative management.

Upon presentation, clinical evaluation revealed a severe form of left-sided PTD with a baseline Vilalta score of 12 points, which significantly impaired her mobility and overall quality of life.

The patient's general condition was stable and satisfactory, with no significant systemic pathologies. Vital signs included a blood pressure of 120/80 mm Hg and a regular pulse of 66 beats per minute. Physical examination of the left LE demonstrated diffuse edema of the lower leg, with circumference differentials ranging from 2 to 6 cm compared to the healthy limb at various levels. Pronounced varicose transformation of the subcutaneous veins was visible along both the great and small saphenous vein systems on the medial and lateral surfaces of the leg, alongside extensive telangiectasias (spider veins) on the foot and ankle. The skin was intact without active trophic ulceration. Arterial pulsations were palpable at all anatomical landmarks, with slight attenuation at the dorsalis pedis artery due to overlying soft-tissue edema.

Coagulation profile testing demonstrated a state of isocoagulation: Prothrombin Time (PT) – 17 seconds; International Normalized Ratio (INR) – 1.36; Prothrombin Index – 73.5%; Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) – 28 seconds; Fibrinogen – 4.25 g/L.

Routine diagnostic screenings – including abdominal ultrasonography, chest radiograph, electrocardiography (sinus

протромбиновый индекс – 73,5%; АЧТВ – 28 с; фибриноген – 4,25 г/л.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологических изменений и отклонений не выявлено.

Электрокардиография показала наличие синусового ритма, без отклонения электрической оси сердца, частота сокращений – 84 удара в минуту.

При эхокардиографии особых изменений не выявлено, фракция выброса левого желудочка составила 66%.

На рентгенограмме грудной клетки патологические изменения со стороны лёгких и органов средостения также не определялись.

УЗДС венозной системы НК показало наличие окклюзии устья и проксимального сегмента левой общей подвздошной вены и протяжённого стеноза подвздошно-бедренного сегмента. Также выявлены компенсаторно расширенные стволы большой и малой подкожных вен с относительной недостаточностью их остиальных клапанов. Диаметр подкожных вен в приустьевых сегментах составил 11 и 7 мм соответственно. Кроме того, были выявлены две расширенные недостаточные перфорантные вены в области медиальной поверхности нижней трети голени (перфоранты Коккета), а также расширение вен надлобковой области с направлением крови из поражённой конечности в сторону интактных вен контралатеральной конечности.

С целью получения более точной информации о состоянии илеофеморального и илеокавального сегментов пациентке выполнена МР флебография, на которой выявлена окклюзия устья и проксимального сегмента левой общей подвздошной вены с переходом стенотического процесса на подвздошно-бедренный сегмент общей протяжённостью около 12 см (рис. 1).

После разъяснения пациентке существующих методов коррекции венозного оттока, а также принимая во внимание про-

***Рис. 1*** *МР-флебография илеокавальных венозных магистралей: окклюзия устья и проксимального сегмента левой общей подвздошной вены и протяжённый стеноз подвздошно-бедренного сегмента*

***Fig. 1*** *MRV of the iliocaval venous segment: Occlusion of the ostium and proximal segment of the left common iliac vein with extended stenosis of the iliofemoral segment*




rhythm, heart rate 84 bpm), and echocardiography (left ventricular ejection fraction of 66%) – revealed no pathological changes or contraindications to surgery.

USDS of the LE venous system revealed complete occlusion of the ostium and proximal segment of the left common iliac vein, alongside extensive, high-grade stenosis throughout the remaining iliofemoral segment. Compensatory dilation of the great and small saphenous vein trunks was observed, showing ostial valve insufficiency with vein diameters of 11 mm and 7 mm, respectively. Additionally, two incompetent Cockett perforating veins were identified on the medial lower third of the leg. Marked dilation of the suprapubic collateral veins was noted, demonstrating cross-pelvic collateral blood flow directed from the affected left limb toward the intact venous system of the contralateral side.

To obtain high-resolution anatomical detail of the iliofemoral and iliocaval segments, MRV was performed. MRV confirmed complete occlusion of the ostium and proximal segment of the left common iliac vein, with a transition into a severe stenotic process extending across the iliofemoral segment, spanning a total length of approximately 12 cm (Fig. 1).

After a comprehensive discussion with the patient about available options for venous outflow correction, and given the progressive course of CVI and failure of conservative therapy, we decided to restore venous patency endovascularly by stenting the iliofemoral venous segment. We performed the procedure on December 3, 2024. Because this represented the initial case of its kind in Tajikistan, a detailed description of its technical execution is warranted.

Given the extensive organic, post-thrombotic alterations within the walls of the inguinal veins, a conventional percutaneous puncture approach was deemed unviable due to the risk of access failure. Therefore, under local anesthesia, surgical exposure and mobilization of a short segment of the femoral vein were performed at the level of the upper third of the thigh. Intraoperatively, the vein diameter measured 12 mm; it exhibited moderate adhesions to paravasal tissues, thickened walls, and a patent lumen. Direct puncture of the mobilized vein was per-

***Рис. 2*** *Контрастная флебография подвздошных вен слева: отмечается окклюзионно-стенотические изменения общей и наружной подвздошных вен*

***Fig. 2*** *Contrast venography of the left iliac veins: Occlusive-stenotic changes are visualized within the common and external iliac veins*



грессирование ХВН и незначительный эффект от консервативной терапии, было принято решение выполнить эндоваскулярное восстановление проходимости поражённых вен в объёме стентирования подвздошно-бедренного венозного сегмента. Операция выполнена 3 декабря 2024 г. В связи с тем, что подобное вмешательство в Таджикистане было выполнено впервые, считаем целесообразным описание некоторых технических его особенностей.

Учитывая наличие органических изменений в стенках вен паховой области, пункционный метод считали неприемлемым. В этой связи, под местной анестезией на уровне верхней трети бедра была мобилизована собственная бедренная вена на коротком участке. Диаметр вены 12 мм, последняя умеренно сращена с паравазальными тканями, стенки уплотнены, просвет вены проходим. Путём пункции в просвет вены установлен интродьюсер 10 Fr. Далее, после гепаринизации, выполнена флебография, которая подтвердила данные МР-флебографии (рис. 2).

Гидрофильным проводником 0,035" «Radifocus guide wire M GT» (Terumo, Japan) выполнена реканализация поражённого сегмента, после чего проводник заведён в нижнюю полую вену. На проводнике выполнена серия ангиопластик с использованием баллонных катетеров «Armada 35» (Abbott Vascular, USA) 10×40 мм и 10×100 мм (рис. 3). При контрольной флебографии отмечалось частичное восстановление кровотока (рис. 4). Гидрофильный катетер проведён в нижнюю полую вену. По установленному проводнику в просвет общей и наружной подвздошных вен имплантировали стент «Venovo®» Venous Stent System (Angiomed GmbH & Co., Medizintechnik KG, Germany) 16,0×160,0 мм (рис. 5).

Чтобы придать стенту должную форму и диаметр, выполнена постдилятация. При контрольной флебографии наблюдалось полное восстановление проходимости общей и наружной подвздошных вен, остаточный стеноз = 0% (рис. 6).

Катетеры и интродьюсер извлечены из просвета бедренной вены, место пункции ушито одним узловым швом нитью Prolen 6/0. В тот же день больная переведена в общую палату. В послеоперационном периоде назначена комбинированная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия (эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ/мл 2 раза в сутки и тикагрелор 90 мг, ривароксабан 10 мг, аспирин 100 мг 1 раз в сутки).

Уже на вторые сутки пациентка отметила чувство облегчения в конечности: уменьшение тяжести и болей в ноге, на стопе появились кожные складки, что свидетельствовало об уменьшении

formed, and a 10 Fr introducer sheath was successfully advanced. After systemic heparinization, standard contrast venography confirmed the prior MRV findings (Fig. 2).

The affected venous segment was successfully recanalized using a 0.035-inch hydrophilic guidewire (Radifocus® Guide Wire M GT, Terumo, Japan), which was then advanced into the inferior vena cava. Over this guidewire, a series of balloon angioplasties were performed using Armada™ 35 balloon catheters (Abbott Vascular, USA) sizing 10×40 mm and 10×100 mm (Fig. 3). Post-angioplasty control venography demonstrated partial restoration of venous outflow (Fig. 4). A hydrophilic catheter was maintained in the inferior vena cava, and a Venovo® Venous Stent System (Angiomed GmbH & Co. Medizintechnik KG, Germany) sizing 16.0×160.0 mm was successfully deployed across the lumens of the common and external iliac veins (Fig. 5).

To ensure optimal stent expansion and proper luminal diameter, balloon post-dilation was performed. Final control venography revealed complete restoration of patency throughout the common and external iliac veins, with 0% residual stenosis (Fig. 6).

Following post-dilation, the catheters and introducer sheath were removed from the lumen of the femoral vein, and the venotomy site was repaired with a single interrupted 6/0 Prolene suture. The patient was transferred to the general vascular ward on the same day. In the immediate postoperative period, a combined antithrombotic regimen was initiated, consisting of therapeutic-dose low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium 4,000 anti-Xa IU twice daily) and oral dual antiplatelet/anticoagulant therapy (ticagrelor 90 mg, rivaroxaban 10 mg, and aspirin 100 mg once daily).

By the second postoperative day, the patient reported significant symptomatic relief, including a marked reduction in lower extremity heaviness and pain. The emergence of visible skin folds on the dorsum of the foot confirmed a substantial decrease in venous edema. Before discharge, a control USDS showed robust antegrade flow within the stented venous segment, with a peak systolic velocity of 28 cm/s. After discharge, the patient remained on outpatient oral anticoagulation and aspirin, supplemented

***Рис. 3*** *Ангиопластика подвздошного сегмента*

***Fig. 3*** *Balloon angioplasty of the affected left iliac venous segment*

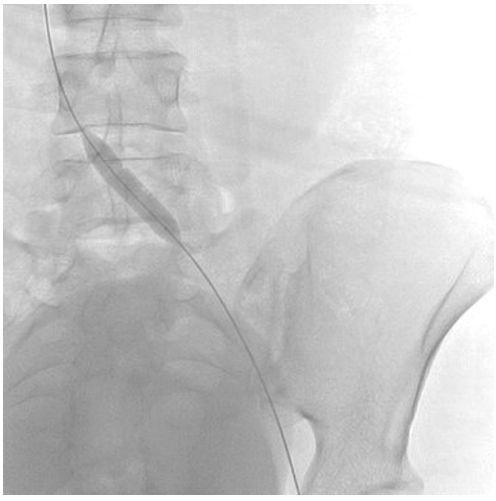


***Рис. 4*** *Подвздошные вены после баллонной ангиопластики: отмечается частичное восстановление их проходимости*

***Fig. 4*** *Contrast venography of the left iliac veins following balloon angioplasty: Partial restoration of luminal patency and initial antegrade flow are visualized*



***Рис. 5*** *Этап раскрытия стента*

***Fig. 5*** *Deployment stage of the Venovo® self-expanding venous stent*

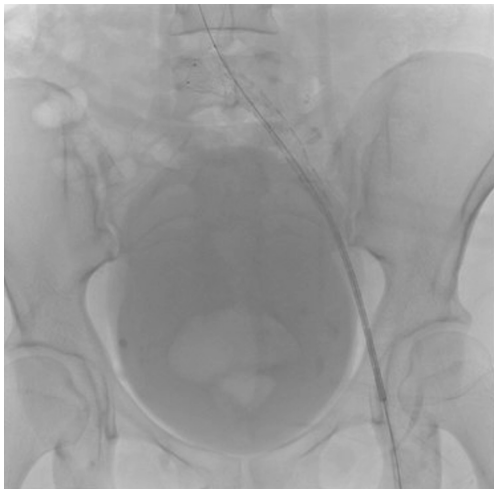


***Рис. 6*** *Контрольная флебография: проходимость стентированного сегмента полностью восстановлена*

***Fig. 6*** *Final control venography: Complete restoration of patency across the stented iliofemoral segment with 0% residual stenosis*



венозного отёка. Перед выпиской выполнено контрольное УЗДС, при котором регистрировался магистральный кровоток в стентированной вене со скоростью кровотока 28 см/с. После выписки больная в амбулаторных условиях продолжала приём антикоагулянтов и аспирина. Больной также была назначена базисная терапия ХВН препаратом диосмина (детралекс 1000 мг) и компрессионная терапия.

Пациентка повторно осмотрена через два месяца: болей в нижней конечности не отмечает, передвижение свободное, отёчность конечности значительно уменьшилась, но сохранялась в дистальных отделах голени и стопы. Разница в периметре конечностей составила 2-3 см. Тяжесть заболевания снизилась до лёгкой формы (6 баллов по шкале Villata). Существенно улучшилось также и качество жизни пациентки из-за нивелирования болевого синдрома и тяжести, а также улучшения передвижения.

Средняя длина поражённого сегмента вен составила 124,5±10,5 мм, имплантированных стентов – 145,5±10,5 мм. В 8 наблюдениях, уже в ранние сутки после операции, отмечен регресс признаков ХВН – уменьшение отёков и тяжести в конечностях. Каких-либо осложнений во время вмешательства и в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии на вторые-третьи стуки после операции.

Исследование состояние конечностей у всех 10 пациентов в среднем через 4,2±0,4 месяцев показало не только улучшение течения ПТБ, но и статистически значимое снижение средней суммы баллов как по шкале Vilalta, так и по шкале VCSS, которая составила 5,4±0,6 и 13,2±2,6 баллов соответственно (p<0,001). Отдалённые результаты планируется изучить следующим этапом.

## Обсуждение

Венозный тромбоз на сегодняшний день считается одним из самых распространённых состояний в структуре неотложных сосудистых заболеваний и ежегодно встречается в 5,7-12,9 случаев среди 100000 населения [3, 5-7]. С течением времени острый тромботический процесс в венозной системе претерпевает определённые изменения, и приблизительно до 80% случаев

with standard venoactive therapy (micronized purified flavonoid fraction (Detralex) 1,000 mg daily) and class II medical compression stockings.

At the 2-month clinical follow-up, the patient was completely free of lower limb pain and ambulated without restriction. Lower extremity edema had decreased substantially, though mild residual swelling persisted in the distal leg and ankle, with a limb circumference differential of 2-3 cm compared to the healthy side. The clinical severity of her disease had shifted to a mild classification, with her Vilalta score decreasing to 6 points. Pain and heaviness eased, and restored physical mobility significantly improved the patient's overall quality of life.

Across the entire study cohort (n=10), the mean length of the affected venous segment was 124.5±10.5 mm, and the mean length of the implanted stents was 145.5±10.5 mm. In eight patients (80%), rapid regression of CVI symptoms – most notably a significant reduction in limb swelling and heaviness – was observed within the first 24 hours post-surgery. No intraoperative or early postoperative complications occurred. All patients were discharged in satisfactory condition within 2 to 3 days following the intervention.

Clinical re-evaluation of all 10 patients at a mean follow-up of 4.2±0.4 months demonstrated sustained hemodynamic improvement. This observation was reflected in a statistically significant reduction in mean objective clinical scores: the Vilalta score decreased to 5.4±0.6 points, and the VCSS decreased to 13.2±2.6 points, compared with their respective baseline values (p<0.001). Assessment of the long-term patency and clinical outcomes of this cohort is currently underway.

## Discussion

DVT is one of the most prevalent conditions within the spectrum of emergency vascular diseases, with an annual incidence ranging from 5.7 to 12.9 cases per 100,000 population [3, 5-7]. Over time, the acute thrombotic process in the venous system undergoes significant morphofunctional evolution. In approximately 80% of cases, it transitions into a lifelong chronic patho-

формируется совсем другая патология – ПТБ, которая может сопровождать пациентов всю оставшуюся жизнь [1, 3, 6]. При этом тяжёлые формы заболевания с окклюзией магистральных вен развиваются до 40% случаев, и в их развитии большое значение имеет характер и адекватность терапии, получаемой в остром периоде флеботромбоза. В последующем, в среднем через десять лет, у 3-4% пациентов, из-за декомпенсации венозного кровообращения, развиваются венозные трофические нарушения, нередко долго заживающие и требующие многоэтапного хирургического и консервативного лечения [3, 5, 8].

В настоящее время показания к стентированию подвздошно-бедренных венозных сегментов до конца не определены, и, по данным существующих клинических рекомендаций, выбор в пользу эндоваскулярного лечения обосновывается по-разному [1, 3, 5, 13] (табл. 1).

logy – PTD [1, 3, 6]. Furthermore, severe clinical forms characterized by complete occlusion of the main venous trunks develop in up to 40% of these patients. The nature and adequacy of the therapeutic regimen administered during the acute phase of phlebothrombosis play a decisive role in mitigating or driving this progression. Within an average of ten years following the initial thrombotic event, 3% to 4% of patients develop severe venous trophic disorders due to the decompensation of regional venous hemodynamics. These lesions are notoriously recalcitrant to standard management, take a long time to heal, and often require multi-stage surgical and conservative interventions [3, 5, 8].

Currently, standard indications for stenting iliofemoral venous segments remain inconsistent. Existing clinical guidelines vary in selection criteria and clinical justifications for endovascular treatment across consensus panels [1, 3, 5, 13] (Table 1).

***Таблица 1*** *Показания к стентированию глубокой венозной системы, рекомендованные рядом профессиональных сообществ*

***Table 1*** *Indications for deep venous stenting recommended by international professional societies*

| Название и год издания<br>Society and year of publication | Показания<br>Indications | Уровень рекомендаций<br>Recommendation level | |
|---|---|---|---|
| | | Класс<br>Class | Уровень доказательности<br>Level of evidence |
| **Ассоциация флебологов России (2018) [1]**<br><br>**Russian Phlebological Association (2018) [1]** | Обструкция подвздошно-кавального и/или бедренно-подвздошного сегментов с устойчивыми признаками ХВН, т.е. С3-С6; лечение, направленное на предупреждение развития и рецидива трофических язв или способствующее их заживлению<br><br>Obstruction of the iliocaval and/or femoroiliac segments with persistent signs of CVI (CEAP classes C3-C6), aimed at promoting the healing of trophic ulcers and preventing their recurrence | IIa | C |
| **Американский венозный форум (2016) [3]**<br><br>**American venous Forum (2016) [3]** | При экстравазальной компрессии проксимальных венозных сосудов – как «метод выбора» – направленный на ускорение заживление язв, уменьшение боли и отёков конечности, а также с целью улучшения качества жизни пациентов; при тромбогенной обструкции указанных сосудов с вертикальным рефлюксом и наличием любых симптомов ХВН (С3-С6) – обязательная длительная эластическая компрессия конечности<br><br>Non-thrombotic/Extravascular compression: Indicated as the "method of choice" to accelerate ulcer healing, reduce limb pain and edema, and improve patient quality of life<br>Thrombotic obstruction: Indicated in the presence of proximal obstruction with vertical reflux and any symptoms of CVI (C3-C6), alongside mandatory, long-term medical elastic compression | I | B |
| **Европейское общество сосудистых хирургов (2022) [5]**<br><br>**European Society for Vascular Surgery (2022) [5]** | Окклюзия или значимый стеноз бифуркации нижней полой вены и подвздошных вен тробогенного и нетромбогенного характера со стойкими клиническими проявлениями<br><br>Occlusion or hemodynamically significant stenosis of the inferior vena cava bifurcation and iliac veins of both thrombotic and non-thrombotic etiology presenting with persistent clinical manifestations | IIa | B |
| **Международный союз флебологов (2019) [13]**<br><br>**International Union of Phlebology (2019) [13]** | Стентирование обструкций левой общей подвздошной и почечной вен считается одним из хороших вариантов лечения. Конкретных рекомендаций по ПТБ различной степени тяжести не имеется<br><br>Venous stenting for obstructions of the left common iliac and renal veins is considered an effective therapeutic option. Specific recommendations regarding PTD of varying clinical severity remain undefined | Рекомендуется проведение дополнительных рандомизированных клинический исследований<br><br>Further randomized clinical trials are recommended | |

Как видно из табл. 1, главным показанием к стентированию являются признаки тяжёлой ХВН, недостаточная эффективность проводимой консервативной терапии, а также снижение различных параметров качества жизни пациентов. Вместе с тем, как считают специалисты Международного союза флебологов, имеется необходимость в проведении дальнейших рандомизированных клинических исследований, направленных на изучение отдалённых результатов этого метода лечения и степени его эффективности по сравнению с традиционным лечением [13].

Данные литературы показывают, что для подбора пациентов на стентирование, в первую очередь, необходимо точно определить уровень, протяжённость и характер поражения с помощью лучевых визуализирующих методов исследования [1, 3-5, 8-13]. В качестве инструмента для первичного скрининга, а также для мониторинга оперированных сосудов, служит УЗДС, диагностические возможности которого достигает до 97% [1, 3-5, 13].

Однако наиболее информативным методом в определении сосудистых изменений считается внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) [1, 3, 5, 13]. Отмечено, что оно позволяет не только точно определить степень органических изменений внутренней стенки поражённых вен, но и дифференцировать экстравазальную природу обструкций на почве опухолевого процесса или синдрома Мэя-Тёрнера от интравазальных тромботических поражений. По мнению этих специалистов, ВСУЗИ должно явиться основным компонентом как при выполнении аспирационного тромболизиса при лечении острого флеботромбоза, так и во время стентирования посттромботически изменённых вен, при этом позволяя своевременно выявить дефекты и травмы эндотелия сосудов, возникшие во время эндоваскулярного вмешательства [14].

Кроме того, ВСУЗИ является единственным методом контроля за ходом стентирования подвздошных вен в тех случаях, когда у пациентов имеются строгие противопоказания к использованию контрастного препарата. Так, в одном из исследований было показано, что стентирование подвздошных вен под контролем ВСУЗИ с (n=1391) и без флебографии (n=91) не сопровождалось увеличнеием частоты раннего тромбоза – 2,7% и 2,2% соответственно (p=0,35) [11]. Однако данный метод ещё не внедрён в нашей республике, в связи с чем мы не можем поделиться опытом его применения на практике. О подобной ситуации сообщают и другие авторы, которые относительно недавно внедрили эндоваскулярные методы реканализации посттромботических окклюзий подвздошных вен [15].

При недостаточной информативности ультразвуковых методов визуализации рекомендуется применять МР или контрастную флебографию, которые позволяют более углублённо определить ангиоархитектонику и особенности венозного оттока в бассейн нижней полой вены. При этом, рекомендуется внимательная оценка состояния бедренных вен, наличие изменений в инфраренальном сегменте нижней полой вены, имеющие решающее значение при выборе длины и диаметра имплантируемого стента [1, 3, 5, 13].

Стентирование илеофеморального сегмента наиболее чаще выполняют путём пункции бедренной вены или же посредством венесекции ниже зоны поражения, а также трансъюгулярным доступом [9, 12]. Стандартно данная операция выполняется в следующей последовательности: реканализация поражённого участка, баллонная дилятация суженного сегмента, стентирование и постдилятация стента. В зависимости от типа поражения – окклюзия или стеноз – указанные этапы операции могут меняться. Вместе с тем, основным правилом при стентировании венозных сосудов

As can be seen from Table 1, the primary indications for venous stenting include clinical signs of severe CVI, insufficient efficacy of conservative medical therapy, and a secondary decline in various parameters of patient quality of life. However, experts from the International Union of Phlebology emphasize the ongoing need for large-scale, randomized clinical trials to evaluate the long-term patency of this intervention and to precisely determine its therapeutic efficacy compared with traditional conservative and surgical modalities [13].

Published literature shows that selecting appropriate stenting candidates requires precise mapping of the level, extent, and morphologic nature of the venous lesion using advanced radiographic imaging modalities [1, 3-5, 8-13]. Ultrasound duplex scanning (USDS), which boasts diagnostic accuracy up to 97%, is widely used as the primary screening tool and the standard modality for postoperative monitoring of treated vessels [1, 3-5, 13].

Nevertheless, intravascular ultrasound (IVUS) is currently considered the most informative diagnostic method for evaluating endoluminal and transmural venous changes [1, 3, 5, 13]. IVUS enables clinicians to accurately quantify organic changes within the inner wall of the affected veins and to differentiate extrinsic, extravascular compression (such as malignant tumors or May-Thurner syndrome) from intrinsic, post-thrombotic lesions. According to several specialists, IVUS should be a foundational component of mechanical or aspiration thrombectomy for acute phlebothrombosis and of stenting for chronic, post-thrombotically altered veins, as it allows intraoperative detection of subtle endothelial injuries or defects caused by endovascular instruments [14].

Furthermore, IVUS represents the only reliable method for monitoring the technical progress of iliac vein stenting in patients with absolute contraindications to iodinated contrast media. For instance, a major study showed that IVUS-guided iliac vein stenting performed with (n=1391) or without concurrent venography (n=91) yielded statistically equivalent rates of early stent thrombosis (2.7% and 2.2%, respectively; p=0.35) [11]. However, this advanced imaging modality has not yet been implemented in our healthcare system, so we cannot share personal clinical experience with its practical application. Other authors have reported a similar diagnostic limitation when introducing endovascular techniques to recanalize chronic post-thrombotic iliac vein occlusions [15].

When non-invasive ultrasound methods provide insufficient anatomical clarity, MRV or contrast-enhanced ascending venography is strongly recommended. These modalities provide an in-depth characterization of the regional angioarchitecture and the precise dynamics of venous outflow into the inferior vena cava (IVC). A meticulous preoperative assessment of the femoral veins and the infrarenal IVC segment is mandatory, as these parameters dictate the optimal stent graft length and diameter [1, 3, 5, 13].

Stenting of the iliofemoral segment is most commonly performed via percutaneous puncture of the femoral vein, open surgical venotomy distal to the target lesion, or through a retrograde transjugular approach [9, 12]. The procedural sequence typically involves across-the-board recanalization of the occluded or stenotic segment, predatory balloon angioplasty, stent deployment, and final balloon post-dilation. While these sequential steps may be adapted based on whether the underlying lesion is a strict occlusion or a high-grade stenosis, the cardinal rule of venous stenting remains consistent: the proximal and distal landing zones of

является позиционирование проксимального и дистального концов стента в пределах интактных участков [12, 15].

С целю предотвращения блокирования контралатеральной общей подвздошной вены используются специальные венозные стенты с «искажённым» дистальным краем, или же технология «double barrels», а в случаях двухстороннего стентирования – техника «inverted Y» [3, 5, 12, 13, 15].

Немаловажное значение в исходе стентирования подвздошно-бедренных венозных магистралей также имеют тип, конструкция и размеры стента. Для стентировании общей подвздошной вены диаметр стента должен составить не меньше 14-16 мм, для наружной подвздошной и общей бедренной вен – 12-14 и 10-12 мм соответственно. Несоблюдение этих требований сопряжено с риском тромбоза или рестеноза стента, а также его миграции [12, 13, 16].

Это подтверждается и рядом специалистов, имеющих большой опыт выполнения подобных операций, в частности, результаты эндоваскулярного лечения ПТБ напрямую связаны с типом и конструкцией имплантируемого стента [16-20]. В течение последних двадцати лет были предложены более десяти различных вариантов стентов, каждый из которых имеет определённые преимущества и недостатки [18].

Одним из первых стентов, имплантированных в венозную систему, явились стальные стенты «Wallstent™» фирмы Boston Scientific [19]. Как было показано, использование этих стентов в лечении хронических обструкций подвздошно-бедренных сегментов, позволило в среднем через 72 месяца достичь первичную их проходимость у 87,0% пациентов, в том числе у 100,0% пациентов с нетромботической и у 75,0% с тромботической этиологией ПТБ. После применения этих стентов у 4,5% пациентов отмечены ранние и в 11,9% наблюдений более поздние осложнения, потребовавшие повторных интервенций [18]. Среднесрочная первичная проходимость различных вариантов стентов, применяемых в настоящее время, представлена на табл. 2.

Как видно из табл. 2, в среднем через два года после имплантации различных вариантов стентов первичная их проходимость варьирует от 70,0% до 95,5% и, главным образом, зависит ни только от типа самого устройства, но и от характера обструкции просвета сосуда. Об этом также свидетельствует систематический обзор, где анализированы результаты 3812 стентирований, в том числе 740 случаев с использованием специальных венозных и 3072 случаев с применением стандартных стентов. Значимое улучшение течения ПТБ с заживлением язв отмечено у 79% и 71% пациентов соответственно. Первичная и вторичная проходимость вен в первой группе наблюдались у 71% и 91% пациентов, тогда как во второй группе эти показатели составили 78,8% и 96% соответственно, при среднем сроке наблюдения 23,5 месяцев [17].

В другом систематическом обзоре с включением 12 исследований и 2292 пациентов также отмечено, что общие показатели первичной проходимости стентов варьировали от 81,8% до 100%, и они не имели прямой зависимости от типа использованного стента, его диаметра и длины [16].

В ряде предыдущих работ сообщалось о низкой устойчивости одного и преимуществах другого стента, в связи с чем в настоящее время окончательный вопрос об отдалённой их эффективности остаётся открытым [13]. Более того, ряд стентов, имея низкую радиальную устойчивость к экстравазальным компрессиям, быстро изменяет форму, а также после имплантации укорачивается в длине, что влияет на степень точной имплантации, и, кроме того, стенты могут мигрировать при каждом сдавлении [15].

***Таблица 2*** *Частота проходимости различных вариантов стентов в среднесрочном периоде*

***Table 2*** *Mid-term primary patency rates and clinical efficacy of various venous stent platforms*

| Автор, год<br>Author, year | Тип стента<br>Stent platform | Кол-во пациентов<br>Number of patients | Средний срок наблюдения (месяцы)<br>Mean followup (months) | Частота осложнений<br>Complication rate | | Первичная проходимость<br>Primary patency | | | Эффективность<br>Clinical efficacy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 30-дневная<br>30-day complications | Отдалённый период<br>Late complications | Общая<br>Overall | Тромботическая обструкция<br>Thrombotic obstruction | Экстраваазальная компрессия<br>Extravascular compression | |
| Menez C et al (2019) [10] | Sinus XL Zilver vena | 95 | 21 | 4.0% | 7.0% | 75.0% | – | – | 75.0% |
| Jayaraj A et al (2021) [19] | Wallstent | 545 | 26 | 0.2% | 5.5% | 70.0% | 91.0% | 99.0% | 73.0% |
| Razavi MK et al (2019) [21] | VIRTUS | 170 | 12 | 1.2% | 16.0% | 84.0% | 79.8% | 96.2% | 64.0% |
| Murphy E et al (2022) [22] | Abre | 200 | 12 | 2.0% | 12.0% | 88.0% | 87.1% | 98.6% | 78.0% |
| Lichtenberg MKW et al (2021) [23] | Venovo | 79 | 24 | – | 3.8% | 95.5% | 96.0% | 96.6% | 86.4% |

В этой связи, были разработаны новые более усовершенствованные стенты из нитинола с разными уровнями гибкости, дизайна и структуры, в том числе с закрытыми и открытыми ячейками, и их сочетанием [18]. Более того, некоторые из них на уровне соприкосновения с подвздошной артерией дополнительно снабжены опорными кольцами, которые позволяют им сохранить форму. При этом, как показывают данные табл. 2, частота клинической эффективности проведённых стентирований значительно ниже, чем частота проходимости самых стентов, и это обусловлено сохранением патологического рефлюкса из-за поражения венозных клапанов.

Следует отметить, что большинство авторов не является сторонниками стентирования при протяжённых поражениях собственной бедренной вены, ввиду плохих среднесрочных и отдалённых результатов [10, 15, 19, 21-23]. Вместе с тем, некоторые авторы в подобных случаях прибегают к баллонной дилятации поражённого сегмента, позволяющей на фоне компрессионной и флеботропной терапии улучшить венозный отток [3, 13].

Основным условием послеоперационного ведения больных с имплантированными венозными стентами является длительная антикоагулянтная и компрессионная терапия [24]. В зависимости от этиологии венозной непроходимости с этой целью рекомендуют низкомолекулярный гепарин в течение 1-1,5 месяцев, затем – пожизненный приём антиагрегантов [3, 10, 12]. Нами всем пациентам была назначена тройная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия, направленная на предупреждение тромбоза сосудов. Более того, пациенты круглосуточно носили эластический трикотаж второго класса компрессии соответствующего размера. Подобная схема лечения, по нашему мнению, позволяет в большинстве случаев предупредить ранние неблагоприятные события.

В одном из систематических обзоров отмечено, что реабилитационная терапия после стентирования подвздошных вен зависит от органической природы поражения венозной стенки, и антикоагулянтная и антитромботическая терапия имеет свои отличия у пациентов с острым тромбозом, ПТБ и с синдромом Мэя-Тёрнера, перенёсших стентирование. По поводу эффективности антиагрегантов в профилактике тромбоза стентов единого консенсуса не имеется, и их эффективность по сравнению с антикоагулянтами остаётся не доказанной [24].

Следует отметить, что диспансеризация пациентов с регулярным активным их обследованием является залогом своевременного выявления реокклюзии сосудов. Пациенты при этом должны находиться под наблюдением ангиохирурга и кардиолога, регулярно контролирующих состояние коагулограммы. Постоянное ношение компрессионного трикотажа, по мнению специалистов, также считается одним из важных компонентов послеоперационной реабилитации больных [18, 20, 25].

Таким образом, в настоящее время в лечении пациентов с ПТБ с поражением проксимальных венозных магистралей специалисты всё чаще стараются применять эндоваскулярные технологии, которые показали высокую непосредственную эффективность. Мы также считаем приемлемой такую тактику лечения, если в течение полугодового периода комплексной консервативной терапии острого венозного тромбоза не наступает существенной реканализации поражённых вен. Наш клинический опыт показывает, что сочетанное применение антикоагулянтов последнего поколения, флеботропных препаратов, а также адекватная компрессионная терапия, позволяют в течение 6 месяцев у 2/3 пациентов достичь желаемого результата по типу реканализации просвета вен более, чем на 50%.

the stent must be securely anchored within healthy, anatomically intact segments of the vein [12, 15].

To mitigate the risk of accidental jailing or subsequent ostial occlusion of the contralateral common iliac vein, specialized venous stents featuring a scalloped or offset proximal edge are frequently employed. Alternatively, the "double-barrel" configuration can be used, while bilateral iliocaval extensions typically mandate the "inverted Y" technique [3, 5, 12, 13, 15].

The dimensional specifications of the selected device also critically influence the clinical durability of iliofemoral venous stenting. For adequate reconstruction of the common iliac vein, the stent diameter should measure at least 14-16 mm. In contrast, the optimal diameters for the external iliac and common femoral veins are 12-14 mm and 10-12 mm, respectively. Deviations from these sizing guidelines carry a pronounced risk of acute stent thrombosis, accelerated neointimal hyperplasia, restenosis, or device migration [12, 13, 16].

Several high-volume centers support this paradigm, confirming that mid- and long-term outcomes of endovascular PTD management correlate directly with the mechanical properties and architectural design of the implanted device [16-20]. Over the past two decades, more than ten dedicated venous stent platforms have entered clinical practice, each with distinct biomechanical profiles, radial forces, and flexibility characteristics [18].

Among the earliest devices widely adopted for deep venous reconstruction was the stainless steel, braided Wallstent™ (Boston Scientific) [19]. Long-term data on these stents for chronic iliofemoral obstructions showed a 72-month primary patency rate of 87.0% across the cohort; this included 100.0% patency for non-thrombotic lesions versus 75.0% for patients with a thrombotic PTD etiology. After deployment of these braided devices, early complications occurred in 4.5% of cases, while late complications requiring secondary reintervention occurred in 11.9% of patients [18]. The comparative mid-term primary patency rates of various contemporary venous stent platforms are presented in Table 2.

As demonstrated in Table 2, the primary patency rate of various stent platforms at an average of two years post-implantation ranges from 70.0% to 95.5%. This durability depends not only on the device's intrinsic engineering but also significantly on the morphologic nature of the luminal obstruction. This variation is further supported by a systematic review of 3,812 stenting procedures, including 740 cases using dedicated venous stents and 3,072 cases using standard off-label stents. In that report, 79% and 71% of patients achieved significant clinical improvement during PTD and complete ulcer healing, respectively. At a mean follow-up of 23.5 months, the primary and secondary patency rates in the dedicated venous stent group were 71% and 91%, compared to 78.8% and 96% in the standard stent cohort [17].

Conversely, another systematic review of 12 studies and 2,292 patients found that overall primary stent patency rates ranged from 81.8% to 100% and were not directly correlated with stent type, nominal diameter, or length [16].

Because several historical studies have reported conflicting data – highlighting the poor structural stability of certain stent platforms while championing the advantages of others – the definitive question regarding long-term comparative efficacy remains open [13]. Furthermore, several early-generation stents with low radial resistance to extravascular compression were prone to significant geometric deformation and shortening after deployment, compromising precise positioning and risking micro-migration with repeated respiratory or skeletal compression [15].

## Заключение

Эндоваскулярная ангиопластика и стентирование венозной системы должны рассматриваться, как метод выбора при лечении тяжёлых форм ПТБ, особенно при окклюзинной её форме, а также малой эффективности консервативной терапии. К преимуществам этих операций относятся малая травматичность, проведение процедуры под местной анестезией, непродолжительное пребывание пациента в стационаре и ранняя активация. На наш взгляд, эндоваскулярное стентирование окклюзионно-стенотических поражений венозных сосудов является более щадящим методом восстановления венозного кровотока, чем традиционные операции, которые сопровождаются более частыми послеоперационными осложнениями.

To address these biomechanical limitations, modern, advanced nitinol venous stents have been engineered with optimized flexibility and radial force, using dedicated closed-cell, open-cell, or hybrid design architectures [18]. Additionally, certain contemporary platforms feature reinforced structural rings at the level of contact with the overriding iliac artery to resist collapse. However, as shown in Table 2, overall clinical efficacy often lags behind stent patency; this discrepancy is mainly driven by persistent, severe, irreversible deep venous valve reflux caused by the original thrombotic injury.

Most authors discourage extensive stent extension into the femoral vein because of historically poor mid- and long-term patency rates [10, 15, 19, 21-23]. In cases of diffuse infra-inguinal involvement, several investigators resort to isolated balloon angioplasty of the affected segment, which temporarily optimizes venous outflow when combined with targeted compression and phlebo-protective pharmacotherapy [3, 13].

The cornerstone of postoperative management for patients undergoing deep venous stenting is prolonged antithrombotic and compression therapy [24]. Depending on the underlying etiology of the venous obstruction, consensus guidelines recommend low-molecular-weight heparin (LMWH) for 1 to 1.5 months post-surgery, followed by long-term or lifelong oral antithrombotic therapy [3, 10, 12]. In our clinic, we prescribed a potent combination antithrombotic regimen to all patients to reduce the acute risk of early stent thrombosis. Furthermore, patients were mandated to wear class-II medical compression stockings continuously during the initial postoperative phase. In our experience, this aggressive, multi-mechanism approach is highly effective in preventing early adverse thromboembolic events.

A recent systematic review noted that post-stenting rehabilitation protocols vary considerably based on underlying pathology; specifically, antithrombotic and anticoagulant regimens differ significantly among patients treated for acute thrombosis, chronic PTD, and non-thrombotic May-Thurner syndrome who have undergone stenting. A definitive consensus on the isolated efficacy of antiplatelet agents in preventing venous stent thrombosis is lacking, and their superiority or equivalence to standard oral anticoagulants remains unproven [24].

Ultimately, structured, long-term clinical screening and surveillance are paramount for the early detection of asymptomatic stent restenosis or reocclusion. Patients should be co-managed by a vascular surgeon and a cardiologist to routinely monitor clinical status and coagulation profiles. Experts agree that disciplined, long-term compression hosiery remains an indispensable component of successful postoperative rehabilitation [18, 20, 25].

In summary, endovascular technologies are increasingly recognized as highly effective modalities for treating severe, proximal PTD of the lower extremities. In our institution, this interventional strategy is considered indicated if hemodynamically significant recanalization fails to occur after six months of optimized, comprehensive conservative therapy following an episode of acute deep vein thrombosis. Our wider clinical data suggest that the combined use of latest-generation direct oral anticoagulants (DOACs), venoactive phlebotropic agents, and compliant medical compression therapy allows up to two-thirds of patients to achieve greater than 50% spontaneous luminal recanalization within six months, thereby identifying the specific subpopulation that can be successfully managed conservatively versus those requiring immediate endovascular reconstruction.

## Conclusion

Endovascular angioplasty and venous stenting should be considered the treatment of choice for severe forms of PTD, particularly the occlusive variant, when conservative therapy proves ineffective. The primary advantages of these minimally invasive procedures include minimal surgical trauma, the ability to use local anesthesia, shorter hospital stays, and earlier patient mobilization. In our experience, endovascular stenting of occlusive-stenotic deep venous lesions offers a significantly less invasive method to restore physiological venous blood flow than traditional open surgical revascularization, which is inherently associated with a higher incidence of postoperative complications.

## Литература

1. Стойко ЮМ, Кириенко АИ, Затевахин ИИ, Покровский АВ, Карпенко АА, Золотухин ИА, и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018;12(3):146-240. https://doi.org/10.17116/flebo20187031146
2. Султанов ДД, Калмыков ЕЛ, Гаибов АД, Солиев ОФ, Додхоев ДС, Неъматзода О. Эпидемиология хронических заболеваний вен среди сельских жителей Таджикистана. *Флебология*. 2019;13(4):307-13. https://doi.org/10.17116/flebo201913041307
3. Gloviczki P, Dalsing MC, Eklöf B, Lurie F, Wakefield TW, Gloviczki ML. *Handbook of venous and lymphatic disorders: Guidelines of the American Venous Forum, Fourth Edition.* Boca Raton, Fl, USA: CRC Press; 2017. 48 p. https://doi.org/10.1201/9781315382449-2
4. Barbati ME, Avgerinos ED, Baccellieri D, Doganci S, Lichtenberg M, Jalaie H. Interventional treatment for post-thrombotic chronic venous obstruction: Progress and challenges. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024;12(5):101910. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2024.101910
5. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;63(2):184-267. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024
6. Гаибов АД, Садриев ОН, Калмыков ЕЛ, Султанов ДД, Камолов РС. Острый илеофеморальный венозный тромбоз. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016;9(5):63-8. https://doi.org/10.17116/kardio20169563-68
7. Неъматзода О, Гаибов АД, Калмыков ЕЛ, Баратов АК. COVID-19-ассоциированный артериальный тромбоз. *Вестник Авиценны*. 2021;23(1):85-94. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-1-85-94
8. Shekarchian S, Van Laanen J, Esmaeil Barbati M, Vleugels MJ, Nelemans P, Razavi MK, et al. Editor's Choice – Quality of life after stenting for iliofemoral venous obstruction: A randomised controlled trial with one year follow up. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;66(5):678-85. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.07.044
9. ACP Guidelines Committee. *Management of obstruction of the femoroiliocaval venous system.* 2015. 1-8.
10. Menez C, Rodiere M, Ghelfi J, Seinturier C, Martinelli T, Imbert B, et al. Endovascular treatment of post-thrombotic venous ilio-femoral occlusions: Prognostic value of venous lesions caudal to the common femoral vein. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(8):1117-27. https://doi.org/10.1007/s00270-019-02214-9
11. Ahmed T, Chait J, Kibrik P, Alsheekh A, Ostrozshynskyy Y, Hingorani A, Ascher E. Dyeless iliac vein stenting. *Vascular*. 2021;29(3):424-28. https://doi.org/10.1177/1708538120960869
12. Seager MJ, Busuttil A, Dharmarajah B, Davies AH. Editor's Choice – A systematic review of endovenous stenting in chronic venous disease secondary to iliac vein obstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(1):100-20. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.09.002
13. Antignani PL, Lazarashvili Z, Monedero JL, Ezpeleta SZ, Whiteley MS, Khilnani NM, et al. Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: UIP consensus document. *Int Angiol.* 2019;38:265-83. https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04237-8
14. Melian CM, Giannopoulos S, Volteas P, Virvilis D. Intravascular ultrasound in treating iliac vein compression with endovascular stenting: A necessary tool for optimal outcomes. *Vasc Endovascular Surg.* 2023;57(3):299-305. https://doi.org/10.1177/15385744221145143

## References

1. Stoyko YuM, Kirienko AI, Zatevakhin II, Pokrovsky AV, Karpenko AA, Zolotukhin IA, i dr. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskikh zabolevaniy ven [Russian clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic venous diseases]. *Flebologiya*. 2018(3):146-240. https://doi.org/10.17116/flebo20187031146
2. Sultanov DD, Kalmykov EL, Gaibov AD, Soliev OF, Dodkhoev JS, Nematzoda O. Epidemiologiya khronicheskikh zabolevaniy ven sredi sel'skikh zhiteley Tadzhikistana [ Epidemiology of chronic venous diseases among rural residents of Tajikistan]. *Flebologiya*. 2019;13(4):307-13. https://doi.org/10.17116/flebo201913041307
3. Gloviczki P, Dalsing MC, Eklöf B, Lurie F, Wakefield TW, Gloviczki ML. *Handbook of venous and lymphatic disorders: Guidelines of the American Venous Forum, Fourth Edition.* Boca Raton, Fl, USA: CRC Press; 2017. 48 p. https://doi.org/10.1201/9781315382449-2
4. Barbati ME, Avgerinos ED, Baccellieri D, Doganci S, Lichtenberg M, Jalaie H. Interventional treatment for post-thrombotic chronic venous obstruction: Progress and challenges. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024;12(5):101910. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2024.101910
5. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(2):184-267. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024
6. Gaibov AD, Sadriev ON, Kalmykov EL, Sultanov DD, Kamolov RS. Ostryy ileofemoral'nyy venoznyy tromboz [Acute ileofemoral venous thrombosis]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2016;9(5):63-8. https://doi.org/10.17116/kardio20169563-68
7. Nematzoda O, Gaibov AD, Kalmykov EL, Baratov AK. COVID-19-assotsiirovannyy arterial'nyy tromboz [COVID-19-related arterial thrombosis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2021;23(1):85-94. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-1-85-94
8. Shekarchian S, Van Laanen J, Esmaeil Barbati M, Vleugels MJ, Nelemans P, Razavi MK, et al. Editor's Choice – Quality of life after stenting for iliofemoral venous obstruction: A randomised controlled trial with one year follow up. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;66(5):678-85. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.07.044
9. ACP Guidelines Committee. *Management of obstruction of the femoroiliocaval venous system.* 2015. 1-8.
10. Menez C, Rodiere M, Ghelfi J, Seinturier C, Martinelli T, Imbert B, et al. Endovascular treatment of post-thrombotic venous ilio-femoral occlusions: Prognostic value of venous lesions caudal to the common femoral vein. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(8):1117-27. https://doi.org/10.1007/s00270-019-02214-9
11. Ahmed T, Chait J, Kibrik P, Alsheekh A, Ostrozshynskyy Y, Hingorani A, Ascher E. Dyeless iliac vein stenting. *Vascular*. 2021;29(3):424-28. https://doi.org/10.1177/1708538120960869
12. Seager MJ, Busuttil A, Dharmarajah B, Davies AH. Editor's Choice – A systematic review of endovenous stenting in chronic venous disease secondary to iliac vein obstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(1):100-20. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.09.002
13. Antignani PL, Lazarashvili Z, Monedero JL, Ezpeleta SZ, Whiteley MS, Khilnani NM, et al. Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: UIP consensus document. *Int Angiol.* 2019;38:265-83. https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04237-8
14. Melian CM, Giannopoulos S, Volteas P, Virvilis D. Intravascular ultrasound in treating iliac vein compression with endovascular stenting: A necessary tool for optimal outcomes. *Vasc Endovascular Surg.* 2023;57(3):299-305. https://doi.org/10.1177/15385744221145143

15. Оганесян ОА, Бухтояров АЮ, Лясковский КО, Никитин СП, Чехоев СВ, Солонинкин ИС, и др. Первый опыт эндоваскулярной реканализации и стентирования хронической посттромботической окклюзии нижней полой вены и обеих общих подвздошных вен в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020;27(3):125-38. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-125-38

16. Wang S, He Y, Xin S, Zhang J. Iliac vein stenting is a safe and effective treatment for iliac vein compression syndrome: A systematic review of Chinese data. *Phlebology*. 2020;35(10):752-70. https://doi.org/10.1177/0268355520940910
17. Williams ZF, Dillavou ED. A systematic review of venous stents for iliac and venacaval occlusive disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(1):145-53. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.08.015
18. Gagne PJ, Gagne N, Kucher T, Thompson M, Bentley D. Long-term clinical outcomes and technical factors with the Wallstent for treatment of chronic iliofemoral venous obstruction. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019;7(1):45-55. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2018.07.016
19. Jayaraj A, Noel C, Kuykendall R, Raju S. Long-term outcomes following use of a composite Wallstent-Z stent approach to iliofemoral venous stenting. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(2):393-400.e2. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.08.020
20. Jiang L, Zhuang H, Song T, Li XQ. Clinical outcomes at 3 years after stenting for thrombotic and non-thrombotic iliac vein compression syndrome patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2024;30:10760296231220053. https://doi.org/10.1177/10760296231220053
21. Razavi MK, Black S, Gagne P, Chiacchierini R, Nicolini P, Marston W, et al. Pivotal study of endovenous stent placement for symptomatic iliofemoral venous obstruction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(12):8268. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008268
22. Murphy E, Gibson K, Sapoval M, Dexter DJ, Kolluri R, Razavi M, et al. Pivotal study evaluating the safety and effectiveness of the abre venous self-expanding stent system in patients with symptomatic iliofemoral venous outflow obstruction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022;15(2):e010960. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010960
23. Lichtenberg MKW, Stahlhoff WF, Stahlhoff S, Özkapi A, Breuckmann F, de Graaf R. Venovo venous stent for treatment of non-thrombotic or post-thrombotic iliac vein lesions – Long-term efficacy and safety results from the Arnsberg venous registry. *Vasa*. 2021;50(1):52-8. https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000893
24. Zhong W, Lou Y, Qiu C, Li D, Zhang H. Antithrombotic therapy after iliac vein stenting. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;49(1):131-6. https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.15
25. Raju S, Powell T, Kuykendall R, Jayaraj A. A unique complication of double barrel Wallstent technique in iliac-caval stenting. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2021;7(2):211-4. https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2021.01.004

15. Oganesyan OA, Bukhtoyarov AYu, Lyaskovskiy KO, Nikitin SP, Chekhoev SV, Soloninkin IS, i dr. Pervyy opyt endovaskulyarnoy rekanalizatsii i stentirovaniya khronicheskoy posttromboticheskoy okklyuzii nizhney poloy veny i obeikh obshchikh podvzdoshnykh ven v Krasnodarskom krae [First experience of endovascular recanalization and stenting of the chronic post-thrombotic occlusion of the inferior vena cava and both common iliac veins in Krasnodar krai]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2020;27(3):125-38. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-125-138
16. Wang S, He Y, Xin S, Zhang J. Iliac vein stenting is a safe and effective treatment for iliac vein compression syndrome: A systematic review of Chinese data. *Phlebology*. 2020;35(10):752-70. https://doi.org/10.1177/0268355520940910
17. Williams ZF, Dillavou ED. A systematic review of venous stents for iliac and venacaval occlusive disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(1):145-53. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.08.015
18. Gagne PJ, Gagne N, Kucher T, Thompson M, Bentley D. Long-term clinical outcomes and technical factors with the Wallstent for treatment of chronic iliofemoral venous obstruction. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019;7(1):45-55. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2018.07.016
19. Jayaraj A, Noel C, Kuykendall R, Raju S. Long-term outcomes following use of a composite Wallstent-Z stent approach to iliofemoral venous stenting. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(2):393-400.e2. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.08.020
20. Jiang L, Zhuang H, Song T, Li XQ. Clinical outcomes at 3 years after stenting for thrombotic and non-thrombotic iliac vein compression syndrome patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2024;30:10760296231220053. https://doi.org/10.1177/10760296231220053
21. Razavi MK, Black S, Gagne P, Chiacchierini R, Nicolini P, Marston W, et al. Pivotal study of endovenous stent placement for symptomatic iliofemoral venous obstruction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(12):8268. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008268
22. Murphy E, Gibson K, Sapoval M, Dexter DJ, Kolluri R, Razavi M, et al. Pivotal study evaluating the safety and effectiveness of the abre venous self-expanding stent system in patients with symptomatic iliofemoral venous outflow obstruction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022;15(2):e010960. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010960
23. Lichtenberg MKW, Stahlhoff WF, Stahlhoff S, Özkapi A, Breuckmann F, de Graaf R. Venovo venous stent for treatment of non-thrombotic or post-thrombotic iliac vein lesions – Long-term efficacy and safety results from the Arnsberg venous registry. *Vasa*. 2021;50(1):52-8. https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000893
24. Zhong W, Lou Y, Qiu C, Li D, Zhang H. Antithrombotic therapy after iliac vein stenting. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;49(1):131-6. https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.15
25. Raju S, Powell T, Kuykendall R, Jayaraj A. A unique complication of double barrel Wallstent technique in iliac-caval stenting. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2021;7(2):211-4. https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2021.01.004

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гаибов Алиджон Джураевич,** член-корр. Национальной академии наук Таджикистана, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Researcher ID: AAC-9879-2020
Scopus ID: 6602514987
ORCID ID: 0000-0002-3889-368X
SPIN-код: 5152-0785
Author ID: 293421
E-mail: gaibov_a.d@mail.ru

**Султанов Джавли Давронович,** доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино; заместитель директора Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии по науке
Researcher ID: AAC-7784-2019
Scopus ID: 36922139600
ORCID ID: 0000-0001-7935-7763

## AUTHORS' INFORMATION

**Gaibov Alidzhon Dzhuraevich,** Corresponding Member of National Academy of Sciences of Tajikistan, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases No. 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University
Researcher ID: AAC-9879-2020
Scopus ID: 6602514987
ORCID ID: 0000-0002-3889-368X
SPIN: 5152-0785
Author ID: 293421
E-mail: gaibov_a.d@mail.ru

**Sultanov Dzhavli Davronovich,** Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases No. 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University; Deputy Director for Science, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

Researcher ID: AAC-7784-2019
Scopus ID: 36922139600
ORCID ID: 0000-0001-7935-7763

SPIN-код: 9762-8395
Author ID: 445360
E-mail: sultanov57@mail.ru

**Неъматзода Окилджон,** кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии; ассистент кафедры хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Researcher ID: F-8729-2018
Scopus ID: 56469644700
ORCID ID: 0000-0001-7602-7611
SPIN-код: 2408-9107
Author ID: 929575
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

**Абдусамадов Комилджон Абдулмаробович,** кандидат медицинских наук, рентгенхирург отделения рентгенэндоваскулярной хирургии, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии
ORCID ID: 0000-0002-8072-5751
SPIN-код: 4014-3066
Author ID: 1137909
E-mail: dr.aka_84@mail.ru

**Рахмонов Джамшед Каримович,** рентгенхирург отделения рентгенэндоваскулярной хирургии, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии
ORCID ID: 0000-0003-2691-4065
E-mail: dzhamshed-r@mail.ru

**Махмадализода Файзиддин Махмадали,** кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии
ORCID ID: 0000-0001-5954-9522
SPIN-код: 7517-0607
Author ID: 916-624
E-mail: dr.fayzidin@mail.ru

**Баратов Алишер Кенджаевич,** кандидат медицинских наук, доцент, рентгенхирург отделения рентгенэндоваскулярной хирургии, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии
Researcher ID: AAE-6818-2019
Scopus ID: 8249648700
ORCID ID: 0000-0002-8072-5751
SPIN-код: 6576-1680
Author ID: 268956
E-mail: alishbar@rambler.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

SPIN: 9762-8395
Author ID: 445360
E-mail: sultanov57@mail.ru

**Nematzoda Okildzhon,** Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Assistant Professor of the Department of Surgical Diseases No. 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University

Researcher ID: F-8729-2018
Scopus ID: 56469644700
ORCID ID: 0000-0001-7602-7611
SPIN: 2408-9107
Author ID: 929575
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

**Abdusamadov Komildzhon Abdulmarobovich,** Candidate of Medical Sciences, Endovascular Surgeon, Department of Endovascular Surgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery
ORCID ID: 0000-0002-8072-5751
SPIN: 4014-3066
Author ID: 1137909
E-mail: dr.aka_84@mail.ru

**Rakhmonov Dzhamshed Karimovich,** Endovascular Surgeon, Department of Endovascular Surgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

ORCID ID: 0000-0003-2691-4065
E-mail: dzhamshed-r@mail.ru

**Makhmadalizoda Fayziddin Makhmadali,** Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

ORCID ID: 0000-0001-5954-9522
SPIN: 7517-0607
Author ID: 916-624
E-mail: dr.fayzidin@mail.ru

**Baratov Alisher Kenjaevich,** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Endovascular Surgeon, Department of Endovascular Surgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery
Researcher ID: AAE-6818-2019
Scopus ID: 8249648700
ORCID ID: 0000-0002-8072-5751
SPIN-код: 6576-1680
Author ID: 268956
E-mail: alishbar@rambler.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Неъматзода Окилджон**
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии; ассистент кафедры хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Санои, 33
Тел.: +992 (915) 250055
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Nematzoda Okildzhon**
Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Assistant Professor of the Department of Surgical Diseases No. 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Sanoi str., 33
Tel.: +992 (915) 250055
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ГАД, СДД, НО, БАК
Сбор материала: НО, АКА, РДК, МФМ
Статистическая обработка данных: НО, АКА
Анализ полученных данных: НО, АКА, МФМ, БАК
Подготовка текста: НО, РДК
Редактирование: БАК
Общая ответственность: ГАД, СДД, НО, АКА, РДК, МФМ, БАК

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: GAD, SDD, NO, BAK
Data collection: NO, AKA, RDK, MFM
Statistical analysis: NO, AKA
Analysis and interpretation: NO, AKA, MFM, BAK
Writing the article: NO, RDK
Critical revision of the article: BAK
Overall responsibility: GAD, SDD, NO, AKA, RDK, MFM, BAK

*Поступила* *10.03.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *10.03.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-851-860

# СОСТОЯНИЕ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У СПОРТСМЕНОВ С УЧЁТОМ ИХ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Д.Х. РЫБАЛКИНА, Л.К. ИБРАЕВА, И.В. БАЧЕВА, Д.А. ЖУМАГАЛИЕВА, Г.Б. ХАМРАЕВА, П.В. ОВЦЫНОВ

Кафедра внутренних болезней, Карагандинский медицинский университет, Караганда, Республика Казахстан

**Цель исследования**: анализ функционирования мочевыделительной системы у спортсменов Карагандинской области Казахстана с учётом генетических полиморфизмов.
**Материал и методы**: было обследовано 103 спортсмена мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет (гандболисты, футболисты, хоккеисты и единоборцы. Обследование включало в себя: генетический анализ полиморфизмов генов *ACE* rs4341, *ADRB2* rs1042713 и rs1042714, *AGT* rs699, *NOS3* rs2070744, *AQP* rs1049305; биохимический анализ крови, биоимпедансометрию и оценку вариабельности сердечного ритма.
**Результаты**: у 14,6% спортсменов риск обезвоживания при физической нагрузке был выше среднего (гомозиготы по полиморфному (rs1049305) аллелю C/C гена AQP). У 22,3% спортсменов уровень креатинина был выше верхней границы референтного диапазона. У 30,1% спортсменов скорость клубочковой фильтрации (СКФ) соответствовала уровню лёгкого снижения функции почек. Доля лиц с уровнем СКФ, характерным для лёгкого снижения функции почек, была выше у единоборцев. Максимальные значения индекса гидратации, характерные для умеренной отёчности, были выявлены на ногах. Доля гомозигот по полиморфизмам для генов *ACE*, *ADRB2*, *AGT* и *NOS3* с риском повышения давления составляла от 7,7 до 36,9%.
**Заключение**: у ряда спортсменов зарегистрировано нарушение функции почек с выявленными рисками в их генотипе, что предполагает необходимость анализа возможных причин дисфункции и профилактических мероприятий.
**Ключевые слова**: *мочевыделительная система, креатинин, мочевина, скорость клубочковой фильтрации, биоимпедансометрия, спортивная геномика.*

**Для цитирования:** Рыбалкина ДХ, Ибраева ЛК, Бачева ИВ, Жумагалиева ДА, Хамраева ГБ, Овцынов ПВ. Состояние мочевыделительной системы у спортсменов с учётом их генетического профиля. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):851-60. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-851-860

# URINARY SYSTEM STATUS IN ATHLETES ACCORDING TO THEIR GENETIC PROFILE

D.KH. RYBALKINA, L.K. IBRAYEVA, I.V. BACHEVA, D.A. ZHUMAGALIYEVA, G.B. KHAMRAYEVA, P.V. OVTSYNOV

Department of Internal Medicine, Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan

**Objective**: To analyze urinary system function in athletes from the Karaganda Region of Kazakhstan, considering genetic polymorphisms.
**Methods**: A total of 103 male athletes aged 18-45 years were examined, including handball, football, hockey, and combat sports athletes. The examination included genetic analysis of polymorphisms in the *ACE* rs4341, *ADRB2* rs1042713 and rs1042714, *AGT* rs699, *NOS3* rs2070744, and *AQP* rs1049305 genes; biochemical blood tests; bioimpedance analysis; and heart rate variability assessment.
**Results**: In 14.6% of athletes, the risk of dehydration during physical exertion was above average (homozygous carriers of the *AQP* rs1049305 C/C genotype). In 22.3% of the athletes, creatinine levels exceeded the upper limit of the reference range. In 30.1% of the athletes, the glomerular filtration rate (GFR) corresponded to mildly decreased kidney function. The proportion of individuals with GFR values characteristic of mildly decreased kidney function was higher among combat sports athletes. The highest hydration index values, indicative of moderate edema, were detected in the legs. The proportion of homozygous carriers of polymorphisms in the *ACE*, *ADRB2*, *AGT*, and *NOS3* genes associated with increased blood pressure risk ranged from 7.7% to 36.9%.
**Conclusion**: Renal dysfunction was identified in several athletes, along with genotype-associated risks, suggesting the need to investigate possible causes and implement preventive measures.
**Keywords**: *Urinary system, creatinine, urea, glomerular filtration rate, bioimpedance analysis, sports genomics.*

**For citation:** Rybalkina DKh, Ibrayeva LK, Bacheva IV, Zhumagaliyeva DA, Khamrayeva GB, Ovtsynov PV. Sostoyanie mochevydelitel'noy sistemy u sportsmenov s uchetom ikh geneticheskogo profilya [Urinary system status in athletes according to their genetic profile]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):851-60. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-851-860

## Введение

У спортсменов существуют риски дисфункции мочевыделительной системы (МВС), связанной с физическими нагрузками, диетой и используемыми ими лекарственными препаратами, что требует мониторинга методами раннего выявления проблем и необходимости профилактических мероприятий. Спортсмены нередко используют высокобелковую диету (свыше 1,5 г/кг в день) для оптимизации баланса мышечного белка, увеличения сухой массы тела и повышения производительности, что при длительном применении может приводить к дисфункции почек [1].

Нарушение в работе почек, а также дисбаланс электролитов относительно распространены среди марафонцев, так как после марафона часто можно наблюдать изменения биомаркёров, указывающих на патологические события в МВС. Длительные и интенсивные аэробные упражнения вызывают эндотелиальную дисфункцию, которая может спровоцировать изменения в почках, наблюдаемые после марафонского бега, и характеризуется снижением расчётной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и/или повышением уровня сывороточного креатинина. Эти параметры обычно возвращаются к физиологическим значениям через 24-48 часов после забега [2, 3].

У спортсменов с видами спорта на выносливость наблюдался более высокий уровень креатинина сыворотки при сравнении с другими видами спорта (0,91±0,14 мг/дл против 0,88±0,13 мг/дл, p=0,014) [4]. Спортсмены, чья профессиональная деятельность связана с ограничением доступа к жидкости и туалету, имеют большее потоотделение при физических нагрузках, что приводит к более концентрированной моче и, как следствие, к более высокой распространённости мочекаменной болезни [5].

Нагрузочный рабдомиолиз является одним из осложнений, связанных с длительными и повторяющимися мышечными упражнениями, и чаще всего встречается у элитных спортсменов. При этом острая почечная недостаточность чаще (p=0,063) встречается у носителей аллеля T (MT+TT) гена *AGT* rs699. Значительное повышение уровня креатинина сыворотки после упражнений наблюдалось у носителей аллелей I (II+ID) гена *ACE* rs1799752 и T (MT+TT) гена *AGT* rs699 (p=0,008 и p=0,028 соответственно) [6].

Регулирование потока воды через клеточные мембраны необходимо для поддержания меж- и внутриклеточного баланса жидкости, что имеет решающее значение для здоровья и работоспособности. Трансмембранный водный канал *AQP1* важен для кардиореспираторной выносливости, поскольку он влияет на перенос жидкости в эритроцитах, эндотелиальных и клетках лёгких и жизненно важен для транспорта аммония, бикарбоната, углекислого газа, глицерина, оксида азота, иона калия, воды и трансэпителиальной и почечной воды [7].

В одном из исследований показана статистически значимая (p<0,05) связь между rs1049305 (C>G) гена *AQP1* и уровнем производительности марафонского бега среди мужчин латиноамериканского происхождения [8].

Известны потенциальные риски использования креатина в высоких дозах у подростков, и это подчёркивает важность мониторинга функции почек у спортсменов, использующих спортивные добавки [9]. Злоупотребление андрогенными стероидами среди молодых спортсменов имеет долгосрочные последствия для здоровья, вызывая серьёзные повреждения жизненно важных органов, в том числе и почек. В почках стероиды приводят к повышению уровня воспалительных цитокинов, фиброзу, гипертрофии почечных канальцев, изменениям клубочков и структурным повреждениям, а также к повышению уровня креатинина в сыворотке, белка в моче и цистатина С [10].

## Introduction

Athletes are at risk of urinary system dysfunction associated with physical exertion, diet, and medications, necessitating monitoring with methods aimed at early detection of abnormalities and the implementation of preventive measures. Athletes often consume high-protein diets (>1.5 g/kg/day) to optimize muscle protein balance, increase lean body mass, and improve performance; however, prolonged use of such diets may lead to renal dysfunction [1].

Renal dysfunction and electrolyte imbalance are relatively common among marathon runners, as post-marathon changes in urinary biomarkers indicative of pathological processes are frequently observed. Prolonged, intense aerobic exercise causes endothelial dysfunction, which may trigger the renal changes observed after marathon running and is characterized by a decrease in estimated glomerular filtration rate (GFR) and/or an increase in serum creatinine levels. These parameters usually return to physiological values within 24-48 hours after the race [2, 3].

Endurance athletes were found to have higher serum creatinine levels compared with athletes in other sports (0.91±0.14 mg/dL vs 0.88±0.13 mg/dL, p=0.014) [4]. Athletes whose professional activities involve restricted access to fluids and toilet facilities lose more fluid through sweating during physical exertion, resulting in more concentrated urine and, consequently, a higher prevalence of urolithiasis [5].

Exertional rhabdomyolysis is a complication of prolonged and repeated muscular exercise and is most commonly observed in elite athletes. Acute renal failure was more frequent (p=0.063) in carriers of the T allele (MT+TT) of the *AGT* rs699 gene. Carriers of the I allele (II+ID) of the *ACE* rs1799752 gene and the T allele (MT+TT) of *AGT* rs699 showed a significant increase in serum creatinine after exercise (p=0.008 and p=0.028, respectively) [6].

Regulating water flow across cell membranes is necessary to maintain extracellular and intracellular fluid balance, which is crucial for health and physical performance. The transmembrane water channel *AQP1* supports cardiorespiratory endurance because it influences fluid transport in erythrocytes, endothelial cells, and pulmonary cells and is essential for transporting ammonium, bicarbonate, carbon dioxide, glycerol, nitric oxide, potassium ions, and water, as well as transepithelial and renal water transport [7].

One study demonstrated a statistically significant association (p<0.05) between the *AQP1* rs1049305 (C>G) polymorphism and marathon running performance in men of Hispanic origin [8].

Potential risks associated with the use of high-dose creatine in adolescents are known, underscoring the importance of monitoring renal function in athletes using sports supplements [9]. Abuse of androgenic steroids among young athletes has long-term health consequences, causing serious damage to vital organs, including the kidneys. In the kidneys, steroids increase inflammatory cytokines, fibrosis, renal tubule hypertrophy, glomerular changes, and structural damage, as well as serum creatinine, urinary protein, and cystatin C levels [10].

In most studies included in a review conducted by European researchers, creatinine, blood urea nitrogen, and urine specific gravity increased significantly after rapid weight loss in combat sports athletes. This review indicates that rapid weight loss caused dehydration and subsequent kidney injury despite differences in the degree of weight reduction [11].

В большинстве исследований, включённых в обзор, проведённый исследователями из Европы, значения креатинина, азота мочевины крови и удельного веса мочи значительно увеличились после быстрой потери веса у спортсменов, занимающихся единоборствами. Это исследование указывает на то, что быстрая потеря веса вызывала обезвоживание и последующее повреждение почек, несмотря на различную степень потери веса [11].

Среди здоровых людей существуют значительные различия в реакции артериального давления (АД) на упражнения. Несмотря на нормальное АД в состоянии покоя, может быть неадекватная реакция АД во время физической активности. При этом люди часто не знают, что их АД становится чрезмерно повышенным во время физической активности. Повторное воздействие этих патологических реакций АД при регулярной физической нагрузке может увеличить долгосрочный риск сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут сформировать кардио-ренальный континуум. Люди с семейным анамнезом гипертонии могут испытывать это явление даже в детском и подростковом возрастах [12].

## Цель исследования

Анализ функционирования МВС у спортсменов Карагандинской области Казахстана с учётом генетических полиморфизмов.

## Материал и методы

Было проведено обследование 103 спортсменов мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет Карагандинской области Центрального Казахстана (табл. 1). Половина из исследуемых принадлежала к монголоидной и европеоидной расам.

Обследование включало в себя генетическое исследование полиморфизмов генов, связанных с предрасположенностью к заболеваниям органов МВС: *ACE* (Angiotensin Converting Enzyme, ангиотензинпревращающий фермент) (rs4341); *ADRB2* (Beta-2 Adrenergic Receptor, бета-2-адренергический рецептор) (rs1042713, rs1042714); *AGT* (Angiotensin, ангиотензиноген) (rs699); *NOS3* (Nitric Oxide Synthase, эндотелиальная синтаза оксида азота 3-го типа) (rs2070744); *AQP* (Aquaporin, белки-аквопорины для транспорта воды) (rs1049305).

Биохимический анализ крови включал определение мочевины (референсный диапазон 2,8-7,2 ммоль/л) и креатинина (референсный диапазон 59-104 мкмоль/л) с расчётом скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Биоимпедансометрия проведена на аппарате InBody 770 (Inbody Co., Ltd., South Korea) с сегментарной оценкой (руки, ноги, тело) и индивидуальным ранжированием референсного диапазона и анализом показателей: SMM (Skeletal Muscle Mass, масса скелетных мышц), ECW (Extracellular Water, внеклеточная вода), ICW (Intracellular Water, внутриклеточная вода), TBW (Total Body Water, общее количество воды в организме) и индекса дегидра-

Among healthy individuals, blood pressure (BP) responses to exercise vary substantially. Despite normal resting BP, an exaggerated BP response may occur during physical activity. Individuals are often unaware that their BP becomes excessively elevated during exercise. Repeated exposure to such abnormal BP responses during regular physical activity may increase the long-term risk of cardiovascular disease, which may contribute to the development of the cardiorenal continuum. Individuals with a family history of hypertension may exhibit this phenomenon even during childhood and adolescence [12].

## Purpose of the study

To analyze urinary system function in athletes from the Karaganda Region of Kazakhstan, considering genetic polymorphisms.

## Methods

A total of 103 male athletes aged 18-45 years from the Karaganda Region of Central Kazakhstan were examined (Table 1). Half of the participants belonged to the Mongoloid and Caucasian racial groups.

The examination included genetic testing for polymorphisms in genes associated with predisposition to urinary system disorders: *ACE* (angiotensin-converting enzyme) (rs4341); *ADRB2* (beta-2 adrenergic receptor) (rs1042713, rs1042714); *AGT* (angiotensinogen) (rs699); *NOS3* (nitric oxide synthase 3, endothelial nitric oxide synthase) (rs2070744); and *AQP* (aquaporin, water-transporting proteins) (rs1049305).

Biochemical blood analysis included urea (reference range, 2.8-7.2 mmol/L) and creatinine (reference range, 59-104 μmol/L) measurements, with calculation of the glomerular filtration rate (GFR).

Bioimpedance analysis was performed using the InBody 770 device (InBody Co., Ltd., South Korea), with segmental assessment of the arms, legs, and trunk and individualized ranking of reference ranges. The following parameters were analyzed: SMM (skeletal muscle mass), ECW (extracellular water), ICW (intracellular water), TBW (total body water), and the hydration index (ECW/TBW); index values of 0.390-0.399 corresponded to moderate edema.

Several studies have shown bioimpedance analysis is a valid tool for assessing TBW and its components in elite athletes during periods of stable body weight [13]. The CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) and MCQE (modified version) equations for calculating GFR have shown better stability and reliability, making them the most suitable for assessing renal function in athletes [4].

***Таблица 1*** *Демографические характеристики исследуемых спортсменов*

***Table 1*** *Demographic characteristics of the athletes studied*

| Группы спортсменов<br>Groups of athletes | Средний возраст, лет<br>Mean age, years |
|---|---|
| Гандболисты/Handball players | 19.8±1.2 |
| Футболисты/Football players | 19.7±0.5 |
| Хоккеисты/Hockey players | 20.5±0.8 |
| Единоборцы/Combat sports athletes | 31.7±2.2 |
| Все спортсмены/All athletes | 25.7±0.9 |

тации (ECW/TBW, значения индекса 0,390-0,399 соответствовало состоянию умеренного отёка).

Ряд исследований показал эффективность биоимпедансного анализа, как валидного инструмента для оценки TBW и его компонентов у элитных спортсменов в период стабильности веса [13]. Формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) и MCQE (модифицированная версия) для расчёта СКФ показали лучшую стабильность и надёжность, что делает их наиболее подходящими для оценки функции почек у спортсменов [4].

Для оценки частоты сердечных сокращений и показателя активности регуляторных систем (ПАРС) использован аппарат вариабельности сердечного ритма (ВСР) «Варикард МП» (Россия).

При анализе полиморфизмов гена *AQP* rs1049305 нормальный генотип G/G интерпретировался как риск обезвоживания организма при физической нагрузке ниже среднего; генотип G/C – как средний и C/C – выше среднего.

**Этическое заявление.** Комитет по биоэтике Карагандинского медицинского университета одобрил исследование (протокол № 15, от 17.11.2023). Участниками исследования было подписано информированное согласие на проведение комплексного обследования. Протокол исследования спортсменов соответствовал этическим стандартам Хельсинкской декларации.

**Статистический анализ.** Проверка на нормальность распределения проведена по критерию Шапиро-Уилка, который показал нормальное распределение. Количественные показатели были представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки, а качественные – в виде долей (%). Сравнение количественных показателей выполнено по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Корреляционный анализ был проведён по критерию Пирсона. Различия и корреляции были статистически значимыми при p<0,05.

## Результаты

**Связь повышения уровня креатинина у спортсменов с повышением мышечной массы тела.** Средний уровень креатинина крови в покое спортсменов был равен 95,2±1,4 ммоль/л с максимальным уровнем 146,7 ммоль/л. У 22,3% спортсменов уровень креатинина был выше верхней границы референтного диапазона. Значимые различия по уровню креатинина выявлены между гандболистами и хоккеистами (85,9±3,0 и 97,5±2,5, p=0,003), а также у гандболистов с единоборцами (96,5±2,1, p=0,008). У 70,1% спортсменов показатель SMM был выше индивидуальных референтных значений от 0,1 до 10,1 кг, недостаточности выявлено не было. Значимые различия по индивидуальным отклонениям от референтных значений SMM выявлены между хоккеистами и единоборцами (p=0,026).

Средняя расчётная СКФ с учётом возраста у спортсменов составила 97,3±1,8 мл/мин/1,73 м². У 30,1% спортсменов уровень СКФ соответствовал показателю, определяемому при лёгком снижении функции почек, согласно Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, 60≤СКФ<90 мл/мин/1,73 м²). У 1% исследуемых выявлен уровень СКФ, характерный для умеренного снижения функции почек (45-59 мл/мин/1,73 м²). В зависимости от вида спорта доля лиц с уровнем СКФ, характерным для лёгкого снижения функции почек, была выше у единоборцев и минимальная – у гандболистов (рис. 1, 2).

Среднее значение СКФ у единоборцев и хоккеистов была статистически значимо ниже, чем у гандболистов (90,9±2,4 мл/мин/1,73 м², 96,52±2,80 мл/мин/1,73 м², и 111,8±6,0 мл/мин/1,73 м², соответственно, p=0,002).

Heart rate and the activity index of regulatory systems were assessed using the “Varicard MP” heart rate variability (HRV) device (Russia).

When analyzing the *AQP* rs1049305 polymorphism, the normal G/G genotype was interpreted as indicating a below-average risk of dehydration during physical exertion, the G/C genotype as an average risk, and the C/C genotype as an above-average risk.

**Ethical statement.** The Bioethics Committee of Karaganda Medical University approved the study (Protocol No. 15, dated November 17, 2023). All participants provided written informed consent for the comprehensive examination. The study protocol complied with the ethical standards of the Declaration of Helsinki.

**Statistical analysis.** Data normality was assessed using the Shapiro-Wilk test, which showed a normal distribution. Quantitative variables were presented as means and standard errors, and qualitative variables as proportions (%). Quantitative variables were analyzed using Student’s t-test for independent samples. We used Pearson’s correlation coefficient for correlation analysis. We considered differences and correlations statistically significant at p<0.05.

## Results

**Elevated creatinine levels in athletes with increased skeletal muscle mass.** The mean resting blood creatinine level in the athletes was 95.2±1.4 µmol/L, with a maximum value of 146.7 µmol/L. In 22.3% of the athletes, creatinine levels exceeded the upper limit of the reference range. Creatinine levels differed significantly between handball players and hockey players (85.9±3.0 vs 97.5±2.5, p=0.003), as well as between handball players and combat sports athletes (96.5±2.1, p=0.008). In 70.1% of the athletes, SMM exceeded individual reference values by 0.1 to 10.1 kg; no SMM deficiency was detected. Significant differences in individual deviations from reference SMM values were found between hockey players and combat sports athletes (p=0.026).

The mean estimated GFR, adjusted for age, was 97.3±1.8 mL/min/1.73 m². In 30.1% of the athletes, GFR values corresponded to mildly decreased kidney function according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classification (60≤GFR<90 mL/min/1.73 m²). In 1% of the participants, GFR values were consistent with moderately decreased kidney function (45-59 mL/min/1.73 m²). Depending on the sport, the proportion of individuals with GFR values characteristic of mildly decreased kidney function was highest among combat sports athletes and lowest among handball players (Figs. 1, 2).

The mean GFR in combat sports athletes and hockey players was statistically significantly lower than that in handball players (90.9±2.4 mL/min/1.73 m², 96.52±2.80 mL/min/1.73 m², and 111.8±6.0 mL/min/1.73 m², respectively; p=0.002).

The mean urea level in the athletes was 5.3±0.2 mmol/L, with a maximum value of 10.1 mmol/L. In 9.7% of the athletes, urea levels exceeded the upper limit of the reference range. Correlations between creatinine and urea, and between GFR and urea, were moderately positive (r=0.40; p<0.001) and moderately negative (r=-0.35; p<0.001), respectively. Correlations between creatinine and GFR values and individual deviations from reference SMM values were weak positive and moderate negative, respectively (r=0.27; p=0.007; r=-0.37; p<0.001).

**Risk of dehydration in athletes and imbalance of body water compartments.** The observed differences were probably also related to minimal fluid losses through sweating and respiration

Средний уровень мочевины у спортсменов составил 5,3±0,2 ммоль/л с максимальным показателем в 10,1 ммоль/л. У 9,7% спортсменов уровень мочевины был выше верхней границы референтного диапазона. Корреляции между взаимосвязанными показателями креатинина и мочевины, а также СКФ и мочевины были умеренные прямая (r=0,40; p<0,001) и обратная (r=-0,35; p<0,001). Корреляции между показателями креатинина и СКФ и индивидуальными отклонениями от референтных значений SMM были прямая слабая и обратная умеренная (r=0,27; p=0,007; r=-0,37; p<0,001).

**Риск обезвоживания у спортсменов и дисбаланс водных компартментов в организме.** Выявленные различия, вероятно, также обусловлены минимальными потерями жидкости в гандболе через пот и дыхание (крытая, короткая площадка); в хоккее – более большими потерями жидкости через пот из-за закрытой амуниции; в футболе – ещё более объёмными потерями жидкости на открытом поле с усиленным потоотделением и дыханием (за одну игру от 3 до 5 кг за счёт обезвоживания); у единоборцев – с максимальными потерями при обезвоживании в процессе «сушки организма» для весовой категории.

Следует отметить, что во время тренировок и соревнований спортсмены, находящиеся в равных условиях, могут терять разное количество воды, что связано с работой гена *AQP1*, который кодирует белок аквапорин-1 – переносчик молекул воды через клеточные мембраны. Спортсмены с мутацией в гене *AQP1* при физической нагрузке могут терять в два раза больше жидкости, а с ней и полезные вещества, чем индивиды с нормальным генотипом. У 14,6% спортсменов риск обезвоживания при физической нагрузке был выше среднего. Помимо негативного влияния обезвоживания на физическую работоспособность оно также существенно влияет на здоровье, например, увеличивая риск образования камней в почках. У 48,5% спортсменов риск обезвоживания был средним. У 36,9% спортсменов риск обезвоживания был низким.

У 54,4% спортсменов показатель TBW был выше индивидуальных референтных значений от 0,2 до 11,2 кг, недостаточности выявлено не было. Аналогичная тенденция отмечалась и по показателю ICW – у 56,3% спортсменов он был выше индивидуальных референтных значений от 0,1 до 7,5 кг, недостаточности также выявлено не было. У 42,72% спортсменов показатель ECW был выше индивидуальных референтных значений от 0,1 до 3,6 кг, недостаточности также выявлено не было. Хотя среднее индекса дегидратации, определённое при биоимпедансометрии у спортсменов, было нормальным 0,373±0,001 с максимальным значением в 0,385, сегментарно для правой и левой рук, тела, правой и

in handball (played indoors on a relatively small court); greater fluid losses through sweating in hockey due to enclosed protective equipment; even greater fluid losses in football played outdoors, with increased sweating and respiration (3-5 kg per game due to dehydration); and the greatest fluid losses among combat sports athletes during intentional “weight cutting” to meet weight-category requirements.

During training and competition, athletes exposed to similar conditions may lose different amounts of water, which is associated with the *AQP1* gene, which encodes aquaporin-1, a protein that transports water molecules across cell membranes. Athletes with a mutation in the AQP1 gene may lose twice as much fluid during physical exertion, together with beneficial substances, compared with individuals with the normal genotype. In 14.6% of the athletes, the risk of dehydration during physical exertion was above average. In addition to its negative effect on physical performance, dehydration may also substantially affect health, for example by increasing the risk of kidney stone formation. In 48.5% of the athletes, the risk of dehydration was average, while in 36.9% it was low.

In 54.4% of the athletes, TBW exceeded individual reference values by 0.2 to 11.2 kg; no deficiency was detected. A similar trend was observed for ICW: in 56.3% of the athletes, ICW exceeded individual reference values by 0.1 to 7.5 kg, with no deficiency detected. In 42.72% of the athletes, ECW exceeded individual reference values by 0.1 to 3.6 kg, and no deficiency was detected. Although the mean hydration index determined by bioimpedance analysis in the athletes was within the normal range (0.373±0.001), with a maximum value of 0.385, segmental values for the right and left arms, trunk, and right and left legs were similar (0.372±0.0005, 0.374±0.0005, 0.371±0.001, 0.374±0.001, and 0.376±0.001, respectively). The maximum segmental values were observed in the legs and were consistent with moderate edema (0.383, 0.384, 0.383, 0.390, and 0.393, respectively).

No significant correlations were found between creatinine, urea, GFR, and the presence of the *AQP* rs1049305 polymorphism in the overall athlete sample. In the hockey-player group, creatinine and GFR were moderately associated with the presence of the *AQP* rs1049305 polymorphism, showing inverse and positive correlations, respectively (r=-0.38; p<0.022 and r=0.40; p<0.016). Correlations between creatinine and GFR values and individual deviations from reference TBW, ICW, and ECW values were weak to moderate, positive and negative, respectively (for all parameters, r=0.27; p<0.005 and r=-0.38; p<0.001).

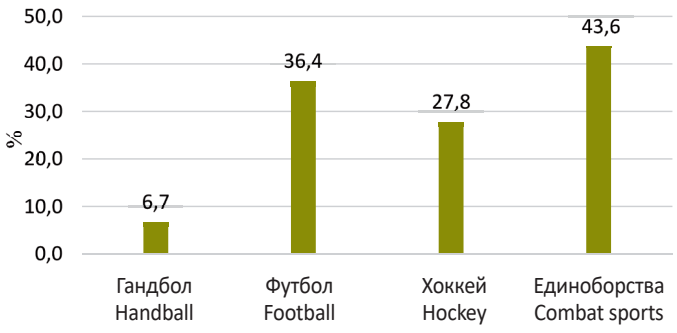



***Рис. 1*** *Доля спортсменов с уровнем СКФ, определяемой при лёгком снижении функции почек*

***Fig. 1*** *Proportion of athletes with GFR levels corresponding to mildly decreased kidney function*

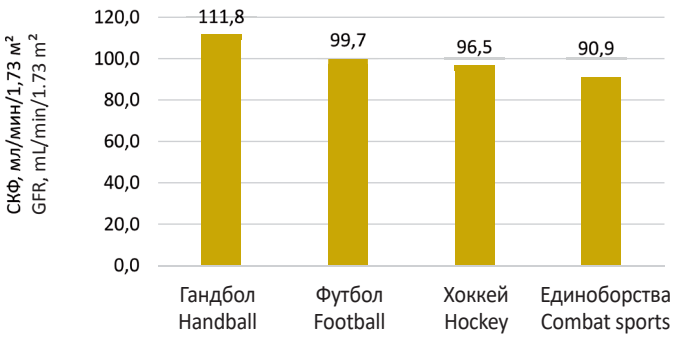



***Рис. 2*** *Средние уровни СКФ по видам спорта*

***Fig. 2*** *Mean GFR levels by sport*

левой ног аналогичным (0,372±0,0005; 0,374±0,0005; 0,371±0,001; 374±0,001 и 0,376±0,001 соответственно) с максимальным значением на ногах, характерным для умеренной отёчности (0,383; 0,384; 0,383; 0,390 и 0,393 соответственно).

Между уровнями креатинина, мочевины, показателем СКФ и наличием полиморфизма гена *AQP* rs1049305 для всей выборки спортсменов значимых корреляций не выявлено. В группе хоккеистов между уровнями креатинина, показателями СКФ и наличием полиморфизма гена *AQP* rs1049305 выявлены умеренная обратная и прямая взаимосвязь (r=-0,38; p<0,022 и r=0,40; p<0,016). Корреляции между показателями креатинина и СКФ и индивидуальными отклонениями от референтных значений TBW, ICW и ECW были слабая и умеренная, прямая и обратная (по всем показателям r=0,27; p<0,005 и r=-0,38; p<0,001).

**Риск повышения артериального давления у спортсменов с нарушением фильтрационной способности почек.** Ренин-ангиотензиновая система почек, регулирующая артериальное давление (АД) и водно-солевой баланс в организме, играет жизненно важную роль в почечной функции и патологии. Гомозигот по всем пяти «предковым» аллелям (C, A, C, C и T) рассматриваемых генов, связанных с уровнем давления (*ACE*, *ADRB2* по 2 полиморфизмам, *AGT* и *NOS3*) не выявлено, также как и гомозигот по полиморфному аллелю (G в трёх генах, T и C). Доли генотипов полиморфизмов генов *ACE* rs4341; *ADRB2* rs1042713, rs1042714; *AGT* rs699, *NOS3* rs2070744 у спортсменов отражены в табл. 2.

При анализе генотипов склонность к повышенному АД после тренировок выше среднего выявлена у 29,1% спортсменов, ниже среднего – у 27,2%. Средняя ЧСС у спортсменов была равна 72,8±1,17 уд. в мин с максимальным показателем в 99 и минимальным – 50 уд. в мин. Средний ПАРС составил 3,92±0,22 баллов, что соответствовало состоянию умеренного напряжения регуляторных систем, с максимальным в 10 баллов и минимальным в 1 балл, взаимосвязь между ЧСС и ПАРС была прямой, умеренной (r=0,34; p<0,001).

Корреляции между показателями креатинина и наличием полиморфизма *ADRB2* rs1042713 и между показателем мочевины и полиморфизмом *NOS3* rs2070744 были обратными и слабыми (r=-0,19; p<0,05). Слабая положительная корреляция выявлена между совместным присутствием *ACE* rs4341 и *AGT* rs699 полиморфизмов и креатинином (r=0,20; p<0,044). Корреляции между ЧСС и *ACE* rs4341, *ADRB2* rs1042713, и *ADRB2* rs1042714 полиморфизмами были слабыми, с обратной и прямой взаимосвязью (r=-0,22; p=0,043; r=-0,29; p=0,009; и r=0,26; p=0,017, соответственно).

Малые размеры групп могут влиять на эти результаты; поэтому необходимы дальнейшие исследования с большими выборками. Генетические эффекты на данный фактор, вероятно, полигенные из-за взаимодействий между несколькими генами и феномена эпистаза [14].

**Risk of elevated blood pressure in athletes with impaired renal filtration capacity.** The renal renin-angiotensin system, which regulates blood pressure (BP) and water-electrolyte balance, plays a vital role in renal function and pathology. No individuals homozygous for all five ancestral alleles (C, A, C, C, and T) of the genes associated with BP (*ACE*, *ADRB2* for two polymorphisms, *AGT*, and *NOS3*) were identified, nor were any individuals homozygous for all polymorphic alleles (G in three genes, T, and C). Table 2 presents the distribution of genotypes for the *ACE* rs4341, *ADRB2* rs1042713 and rs1042714, *AGT* rs699, and *NOS3* rs2070744 polymorphisms among the athletes.

Genotype analysis showed that 29.1% of athletes had an above-average predisposition to elevated BP after training, while 27.2% had a below-average predisposition. The mean heart rate (HR) was 72.8±1.17 beats/min, with a maximum of 99 and a minimum of 50 beats/min. The mean activity index of regulatory systems was 3.92±0.22 points, corresponding to moderate regulatory system strain, with a maximum of 10 points and a minimum of 1 point. The association between HR and the regulatory systems activity index was positive and moderate (r=0.34; p<0.001).

Correlations between creatinine levels and the *ADRB2* rs1042713 polymorphism and between urea levels and the *NOS3* rs2070744 polymorphism were weak and inverse (r=-0.19; p<0.05). A weak positive correlation was found between the combined presence of the *ACE* rs4341 and *AGT* rs699 polymorphisms and creatinine levels (r=0.20; p<0.044). Correlations between HR and the *ACE* rs4341, *ADRB2* rs1042713, and *ADRB2* rs1042714 polymorphisms were weak, with inverse and positive associations (r=-0.22; p=0.043; r=-0.29; p=0.009; and r=0.26; p=0.017, respectively).

The small group sizes may influence these findings; therefore, further studies with larger samples are needed. Genetic effects on a given factor are likely to be polygenic because of interactions among multiple genes and the phenomenon of epistasis [14].

***Таблица 2*** *Доли генотипов генов, взаимосвязанных с уровнем АД у спортсменов*

***Table 2*** *Distribution of genotypes of genes associated with BP in athletes*

| Генотип<br>Genotype | Доля в %<br>Share, % |
|---|---|
| ***ACE* rs4341** | |
| C/C | 27.2 |
| C/G | 52.4 |
| G/G | 20.4 |
| ***ADRB2* rs1042713** | |
| G/G | 36.9 |
| G/A | 44.7 |
| A/A | 18.4 |
| ***ADRB2* rs1042714** | |
| C/C | 46.6 |
| C/G | 45.6 |
| G/G | 7.8 |
| ***AGT* rs699** | |
| C/C | 27.2 |
| C/T | 55.3 |
| T/T | 17.5 |
| ***NOS3* rs2070744** | |
| T/T | 33.0 |
| C/T | 41.7 |
| C/C | 25.2 |

ны и *NOS3* rs2070744 были слабые и обратные (r=-0,19; p<0,05), между сочетанным наличием полиморфизмов генов *ACE* rs4341 и *AGT* rs699 и показателями креатинина – слабая прямая (r=0,20; p<0,044). Корреляции между ЧСС и полиморфизмами генов *ACE* rs4341, *ADRB2* rs1042713 и *ADRB2* rs1042714 были слабые, обратные и прямые (r=-0,22; p=0,043; r=-0,29; p=0,009 и r=0,26; p=0,017 соответственно).

Следует учесть, что результат может быть обусловлен ограниченным объёмом групп, поэтому необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках. Вероятно, генетическое влияние на какой-либо фактор является полигенным из-за взаимодействия нескольких генов, с явлением эпистазов [14].

## Обсуждение

В нашем исследовании у единоборцев выявлена более высокая доля дисфункции МВС, чем у других спортсменов. Известно, что бодибилдеры из Великобритании и Канады регулярно практикуют множество пищевых и непищевых практик, потенциально вредных для почек. Существуют веские доказательства вреда, наносимого анаболическими андрогенными стероидами, высокими дозами витаминов A, D и E. Обезвоживающие практики, включая злоупотребление диуретиками и использование нестероидных противовоспалительных препаратов, также несут потенциальные риски. А сочетания этих практик являются обычным явлением и могут различаться в зависимости от фазы тренировки [15].

В нашем исследовании был проведён анализ СКФ у спортсменов в состоянии покоя, в дальнейшем планируется исследование биохимических показателей крови при нагрузках, что, возможно, обнаружит более значимые проблемы у исследуемых с уже выявленными нарушениями функции почек. Исследователями было обнаружено, что объём и средняя скорость езды на велосипеде имеют умеренную корреляцию с изменениями СКФ. В дополнение к этим результатам, у 7 из 8 испытуемых СКФ была ниже нормальных физиологических значений в какой-то момент эксперимента. Продолжительность, интенсивность и объём езды на велосипеде, по-видимому, оказывают влияние на функцию почек. Это влияние выражено в периоды, когда спортсмены не привыкли к тренировочной нагрузке [16].

У половины исследованных нами спортсменов отмечалось увеличение показателей TBW, ICW и ECW выше индивидуальных референтных значений от 0,1 до 11,2 кг. В одном из исследований были выявлены умеренные связи между потреблением воды и составом тела спортсменов-мужчин. Исследуемые, которые придерживались рекомендаций по потреблению воды, имели лучшее распределение состава тела, чем их коллеги. Установлено, что привычное потребление воды, а не статус гидратации, влияет на состав тела у спортсменов в условиях вне тренировочного процесса [17]. После шестинедельного периода детренированности у футболистов Испании были обнаружены значительные приросты в TBW (35,5±5,2 против 36,7±4,9 кг; p<0,001), ICW (14,2±1,8 против 14,8±1,6 кг; p<0,001) и ECW (21,5±3,6 против 22,0±3,4 кг; p<0,001) [18].

Если у исследуемых нами спортсменов гомозигот по всем пяти «предковым» аллелям (C, A, C, C и T) рассматриваемых генов, связанных с предрасположенностью к повышению давления (*ACE*, *ADRB2* по 2 полиморфизмам, *AGT* и *NOS3*) не выявлено, то для всех спортсменов желателен мониторинг деятельности сердечно-сосудистой системы во время тренировочного процесса, несмотря на нормальное АД в покое. Так, при изучении связи между двумя полиморфизмами *ADRB2* (rs1042713, Gly16Arg и rs1042714, Glu27Gln) и изменениями АД во время нагрузочного теста у мо-

## Discussion

In our study, combat sports athletes had a higher proportion of urinary system dysfunction than athletes participating in other sports. Bodybuilders in the United Kingdom and Canada are known to regularly engage in numerous dietary and non-dietary practices that may potentially be harmful to the kidneys. There is strong evidence of adverse effects associated with anabolic androgenic steroids and high doses of vitamins A, D, and E. Dehydration practices, including misuse of diuretics, as well as the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, also pose potential risks. These practices often overlap and may vary by training phase [15].

In our study, GFR was assessed in athletes at rest. In the future, we plan to investigate blood biochemical parameters during exercise, which may reveal more pronounced abnormalities in participants with already identified renal dysfunction. Researchers have found that cycling volume and mean cycling speed show moderate correlations with changes in GFR. In addition, GFR values fell below the normal physiological range at some point during the experiment in 7 of 8 participants. Cycling duration, intensity, and volume appear to affect renal function. This effect is particularly pronounced during periods when athletes are not accustomed to the training load [16].

In half of the athletes examined in our study, TBW, ICW, and ECW values exceeded individual reference values by 0.1 to 11.2 kg. One study found moderate associations between water intake and body composition in male athletes. Participants who followed water intake recommendations had a more favorable body composition distribution than their counterparts. Habitual water intake, rather than hydration status, influenced body composition in athletes outside the training process [17]. After a six-week detraining period, Spanish football players showed significant increases in TBW (35.5±5.2 vs 36.7±4.9 kg; p<0.001), ICW (14.2±1.8 vs 14.8±1.6 kg; p<0.001), and ECW (21.5±3.6 vs 22.0±3.4 kg; p<0.001) [18].

Although no athletes in our study were homozygous for all five ancestral alleles (C, A, C, C, and T) of the genes associated with a predisposition to elevated blood pressure (*ACE*, *ADRB2* for two polymorphisms, *AGT*, and *NOS3*), monitoring of cardiovascular system function during training is advisable for all athletes despite normal resting BP. Thus, a study investigating the association between two *ADRB2* polymorphisms (rs1042713, Gly16Arg, and rs1042714, Glu27Gln) and changes in BP during an exercise test in young healthy men, including non-athlete students and combat sports athletes, found that athletes had higher systolic and diastolic BP values than students. Both values increased during the exercise test compared with resting levels. Differences in BP responses during exercise depended on genotype. Athletes carrying the Glu27 allele demonstrated higher systolic BP than 27Gln homozygotes [19].

Given current technological availability, integrating smart technologies to assess cardiovascular system parameters into the health-monitoring system for professional athletes should be considered [20]. In the future, this could include developing an artificial intelligence-based algorithm to monitor potential abnormalities in cardiovascular function resulting from training-related strain, with the aim of preventing overtraining syndrome and planning preventive measures to preserve athletes' health.

лодых здоровых мужчин, студентов, не занимающихся спортом и спортсменов-единоборцев было выявлено, что у спортсменов были более высокие показатели систолического и диастолического АД, чем у студентов. При этом, оба значения увеличивались во время нагрузочного теста в сравнении с состоянием покоя. Различия в ответах АД во время нагрузочного теста зависели от генотипа. Спортсмены с аллелем Glu27 демонстрировали более высокое систолическое АД, чем гомозиготы 27Gln [19].

Учитывая современный уровень технической доступности, необходимо рассмотреть внедрение в систему мониторинга здоровья профессиональных спортсменов смарт-технологии с оценкой параметров функционирования сердечно-сосудистой системы [20] с разработкой на перспективу алгоритма отслеживания системами искусственного интеллекта возможных нарушений нормального функционирования сердечно-сосудистой системы в результате напряжения в тренировочном процессе с целью предотвращения синдрома перетренированности и планированием профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья спортсменов.

При своевременной диагностике современные нефропротективные стратегии и эффективные меры профилактики помогают сохранить здоровье почек в условиях повышенных рисков у спортсменов. Известно, что диетологические подходы (4R – Rehydration, Refuel, Repair, Rest) помогают снизить нагрузку на почки у спортсменов [21]. Расширенный скрининг факторов риска сердечно-сосудистого-почечно-метаболического (CKM, Cardiovascular-Kidney-Metabolic) синдрома в рамках рутинного скрининга спортсменов обеспечивает более комплексный подход к обеспечению безопасности спортсменов и долгосрочного здоровья [22].

При интерпретации показателей СКФ необходимо учитывать мышечную массу и антропометрический профиль исследуемых. У спортсменов с выраженной гипертрофией мышечной мускулатуры уровень креатинина в крови часто выше, чем у людей с обычным телосложением. Это связано с тем, что креатинин является конечным продуктом энергетического обмена, в том числе в мышечной ткани. Следовательно, расчётные формулы СКФ, основанные на показателях креатинина крови, могут занижать истинный уровень СКФ. Таким образом, следует предположить, что даже при расчётной СКФ, равной 90 мл/мин/1,73 м², у спортсменов с большой мышечной массой это значение может свидетельствовать об относительно сниженной фильтрационной функции почек. Следовательно, при анализе СКФ у спортсменов необходимо учитывать не только абсолютное значение данного показателя, но и антропометрические особенности, и сопоставлять с другими параметрами и клинической картиной. Хроническая болезнь почек часто протекает бессимптомно даже на поздних стадиях, поэтому скрининговые тесты на данную патологию следует проводить в бессимптомной популяции, чтобы выявить заболевание на ранней стадии. Существует вероятность, что фактическая и расчётная СКФ различаются, если SMM выходит за пределы нормы [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У ряда спортсменов зарегистрировано нарушение функции почек с выявленными рисками в их генотипе. У 14,6% и 48,5% обследованных на полиморфизм гена *AQP* rs1049305 спортсменов риск обезвоживания при физической нагрузке был выше среднего и средним соответственно. Средняя и выше среднего склонность к повышенному АД после тренировок выявлена у 43,7% и 29,1% спортсменов соответственно. Выявленные особенности генотипов спортсменов предполагают необходимость анализа

With timely diagnosis, modern nephroprotective strategies and effective preventive measures can help preserve kidney health in athletes at increased risk. Nutritional approaches based on the 4R principles (Rehydration, Refuel, Repair, Rest) are known to help reduce renal stress in athletes [21]. Expanded screening for risk factors of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome as part of routine athlete screening provides a more comprehensive approach to ensuring athlete safety and long-term health [22].

When interpreting GFR values, consider the muscle mass and anthropometric profile of the individuals examined. In athletes with marked skeletal muscle hypertrophy, blood creatinine levels are often higher than in individuals with a normal body build. This is because creatinine is an end product of energy metabolism, including that occurring in muscle tissue. Consequently, creatinine-based equations for estimating GFR may underestimate the true GFR. Thus, even an estimated GFR of 90 mL/min/1.73 m² in athletes with high muscle mass may indicate relatively reduced renal filtration capacity. Therefore, when assessing GFR in athletes, consider not only the absolute value of this parameter but also anthropometric characteristics, and interpret the findings alongside other parameters and the clinical presentation. Chronic kidney disease often remains asymptomatic even at advanced stages; therefore, screening tests should be performed in asymptomatic populations to detect the disease early. There is a possibility that measured and estimated GFR values may differ when SMM is outside the normal range [23].

## Conclusion

Renal dysfunction was identified in several athletes, along with genotype-associated risks. Among athletes tested for the *AQP* rs1049305 polymorphism, 14.6% and 48.5% had an above-average and average risk of dehydration during physical exertion, respectively. An average and above-average predisposition to elevated BP after training was identified in 43.7% and 29.1% of athletes, respectively. The identified genotype characteristics suggest the need to analyze possible triggers of renal dysfunction and implement preventive measures.

Based on the findings of the present study and published data, screening programs aimed at diagnosing and preventing adverse outcomes in athletes at risk within the cardiovascular-kidney-metabolic continuum should include bioimpedance analysis for body composition assessment and evaluation of GFR, BP, and HRV.

возможных триггеров дисфункции почек и профилактических мероприятий.

В скрининг-программы, которые могут быть использованы для диагностики и предупреждения негативных последствий у спортсменов, входящих в группы риска, рассматриваемого кардио-васкулярно-почечно-метаболического континуума, согласно проведённому исследованию и литературным данным, предлагается включать биоимпедансометрию для анализа состава тела, оценку СКФ, АД и ВСР.

## Литература

1. de Lorenzo A, Bomback AS, Mihic N. High protein diets and glomerular hyperfiltration in athletes and bodybuilders: Is chronic kidney disease the real finish line? *Sports Med.* 2024;54(10):2481-95. https://doi.org/10.1007/s40279-024-02086-1
2. Braschler L, Nikolaidis PT, Thuany M, Chlíbková D, Rosemann T, Weiss K, et al. Physiology and pathophysiology of marathon running: A narrative review. *Sports Med Open.* 2025;11(1):10. https://doi.org/10.1186/s40798-025-00810-3
3. D'Alleva M, Sanz JM, Giovanelli N, Graniero F, Mari L, Spaggiari R, Sergi D, et al. The influence of prolonged aerobic exercise on cardiac, muscular, and renal biomarkers in trained individuals with obesity. *Eur J Appl Physiol.* 2025;125(5):1485-500. https://doi.org/10.1007/s00421-024-05697-8
4. Di Gioia G, Ferrera A, Serdoz A, Spinelli A, Fiore R, Buzzelli L, et al. How to evaluate kidney function in elite endurance athletes: Pros and cons of different creatinine-based formulas. *J Clin Med.* 2025;14(9):2955. https://doi.org/10.3390/jcm14092955
5. Malieckal DA, Goldfarb DS. Occupational kidney stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29(2):232-6. https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000581
6. Cruz A, Gomes D, Verdan C, Branquinho J, Xavier M, Kirsztajn G, Guedes Miranda Dos Santos C, et al. *ACE* I/D and *AGT* Met235Thr Polymorphisms distinctly affect biomarker levels and risk of AKI and exertional rhabdomyolysis after intense exercise. *Mil Med.* 2025;190(9-10):e1920-e1928. https://doi.org/10.1093/milmed/usaf041
7. Rivera MA, Fahey TD. Association between aquaporin-1 and endurance performance: A systematic review. *Sports Med Open.* 2019;5(1):40. https://doi.org/10.1186/s40798-019-0213-0
8. Rivera MA, Fahey TD, López-Taylor JR, Martínez JL. The association of aquaporin-1 gene with marathon running performance level: A confirmatory study conducted in male Hispanic marathon runners. *Sports Med Open.* 2020;6(1):16. https://doi.org/10.1186/s40798-020-00243-0
9. Filler G, Maung E, Díaz González de Ferris ME, Chan NG, Sharma AP. Acute kidney injury with cast nephropathy following creatine loading in a 17-year-old. *Pediatr Nephrol.* 2025;40:3089-92. https://doi.org/10.1007/s00467-025-06784-4
10. Alizadeh Pahlavani H, Veisi A. Possible consequences of the abuse of anabolic steroids on different organs of athletes. *Arch Physiol Biochem.* 2025;131(3):393-409. https://doi.org/10.1080/13813455.2025.2459283
11. Gonçalves EM, Matias CN, Santos DA, Sardinha LB, Silva AM. Assessment of total body water and its compartments in elite judo athletes: Comparison of bioelectrical impedance spectroscopy with dilution techniques. *J Sports Sci.* 2015;33(6):634-40. https://doi.org/10.1080/02640414.2014.953981
12. Caselli S, Serdoz A, Mango F, Lemme E, Vaquer Seguì A, Milan A, et al. High blood pressure response to exercise predicts future development of hypertension in young athletes. *Eur Heart J.* 2019;40(1):62-8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy810

## References

13. Catapano A, Trinchese G, Cimmino F, Petrella L, D'Angelo M, Di Maio G, et al. Impedance analysis to evaluate nutritional status in physiological and pathological conditions. *Nutrients*. 2023;15(10):2264. https://doi.org/10.3390/nu15102264
14. Brazier J, Antrobus MR, Herbert AJ, Callus PC, Khanal P, Stebbings GK, et al. Gene variants previously associated with reduced soft-tissue injury risk: Part 2 – Polygenic associations with elite status in Rugby. *Eur J Sport Sci.* 2023;23(8):1779-88. https://doi.org/10.1080/17461391.2022.2155877
15. Tidmas V, Brazier J, Hawkins J, Forbes SC, Bottoms L, Farrington K. Nutritional and non-nutritional strategies in bodybuilding: Impact on kidney function. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(7):4288. https://doi.org/10.3390/ijerph19074288
16. Touchberry CD, Ernsting M, Haff G, Kilgore JL. Training alterations in elite cyclists may cause transient changes in glomerular filtration rate. *J Sports Sci Med.* 2004;3(YISI 1):28-36.
17. Zhang J, Zhang N, Li Y, He H, Song G, Chen J, et al. Habitual water intake impacted the body composition of young male athletes in free-living conditions: A cross-sectional study. *Front Sports Act Living*. 2024;6:1458242. https://doi.org/10.3389/fspor.2024.1458242
18. Sawczuk M, Gąsiorowska A, Maciejewska-Skrendo A, Chudecka M, Kotarska K, Proia P, et al. *ADRB2* polymorphisms (rs1042713 and rs1042714) and blood pressure response to the cold pressor test in combat athletes and non-athletes. *Int J Mol Sci.* 2025;26(4):1765. https://doi.org/10.3390/ijms26041765
19. Alvero Cruz JR, Ronconi M, García Romero JC, Carrillo de Albornoz Gil M, Jiménez López M, et al. Body composition changes after sport detraining period. *Nutr Hosp*. 2017;34(3):632-8. https://doi.org/10.20960/nh.618
20. Golbus JR, Pescatore NA, Nallamothu BK, Shah N, Kheterpal S. Wearable device signals and home blood pressure data across age, sex, race, ethnicity, and clinical phenotypes in the Michigan Predictive Activity & Clinical Trajectories in Health (MIPACT) study: A prospective, community-based observational study. *Lancet Digit Health.* 2021;3(11):707-15. https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00138-2
21. Bonilla DA, Pérez-Idárraga A, Odriozola-Martínez A, Kreider RB. The 4R's framework of nutritional strategies for post-exercise recovery: A review with emphasis on new generation of carbohydrates. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;18(1):103. https://doi.org/10.3390/ijerph18010103
22. Garba DL, Jacobsen AP, Blumenthal RS, Martinez MW, Ndumele CE, Coslick AM, et al. Assessing athletes beyond routine screening: Incorporating essential factors to optimize cardiovascular health and performance. *Am Heart J Plus.* 2024;44:100413. https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100413
23. Lee S, Yoon S, Kim S, Lee W, Chun S, Min WK. Skeletal muscle mass measurement via bioelectrical impedance analysis as an aid to screen for chronic kidney disease in routine health checkups. *Ann Lab Med*. 2024;44(1):100-2. https://doi.org/10.3343/alm.2024.44.1.100

## Сведения об авторах

**Рыбалкина Дина Хабибуллаевна,** кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, профессор кафедры внутренних болезней, Карагандинский медицинский университет
Researcher ID: AFF-7942-2022
Scopus ID: 54890642500
ORCID ID: 0000-0002-2041-1259
SPIN-код: 3642-8076
Author ID: 653092
E-mail: ystas666@list.ru

## Authors' information

**Rybalkina Dina Khabibullayevna,** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Internal Medicine, Karaganda Medical University
Researcher ID: AFF-7942-2022
Scopus ID: 54890642500
ORCID ID: 0000-0002-2041-1259
SPIN: 3642-8076
Author ID: 653092
E-mail: ystas666@list.ru

**Ибраева Лязат Катаевна,** доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней, Карагандинский медицинский университет
Researcher ID: ABZ-8951-2022
Scopus ID: 56712888900
ORCID ID: 0000-0002-9917-0258
SPIN-код: 2364-4308
Author ID: 718859
E-mail: libraeva@qmu.kz

**Бачева Ирина Викторовна,** PhD, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней, Карагандинский медицинский университет
Researcher ID: AAR-4890-2020
Scopus ID: 56612421200
ORCID ID: 0000-0002-5576-8637
SPIN-код: 4688-8543
Author ID: 1035317
E-mail: bacheva@qmu.kz

**Жумагалиева Диана Аскаровна,** докторант кафедры внутренних болезней, Карагандинский медицинский университет
ORCID ID: 0009-0003-8028-6482
E-mail: zhumagalievaD@qmu.kz

**Хамраева Гулшан Бабамураткызы,** резидент-нефролог 2 года обучения кафедры внутренних болезней, Карагандинский медицинский университет
ORCID ID: 0009-0009-9760-3185
E-mail: hamraevaG@qmu.kz

**Овцынов Павел Владиславович,** резидент кафедры внутренних болезней, Карагандинский медицинский университет
Scopus ID: 59540987400
ORCID ID: 0009-0006-0450-3053
E-mail: ovcynov@qmu.kz

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**
Работа выполнена в рамках гранта МОН РК AP23490397 «Анализ молекулярно-генетических механизмов выносливости у спортсменов, имеющих эффективные результаты спортивной деятельности» (2024-2026 гг.). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

**Ibrayeva Lyazat Katayevna,** Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Internal Diseases, Karaganda Medical University

Researcher ID: ABZ-8951-2022
Scopus ID: 56712888900
ORCID ID: 0000-0002-9917-0258
SPIN: 2364-4308
Author ID: 718859
E-mail: libraeva@qmu.kz

**Bacheva Irina Viktorovna,** PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Karaganda Medical University
Researcher ID: AAR-4890-2020
Scopus ID: 56612421200
ORCID ID: 0000-0002-5576-8637
SPIN: 4688-8543
Author ID: 1035317
E-mail: bacheva@qmu.kz

**Zhumagaliyeva Diana Askarovna,** Doctoral Student of the Department of Internal Medicine, Karaganda Medical University
ORCID ID: 0009-0003-8028-6482
E-mail: zhumagalievaD@qmu.kz

**Khamrayeva Gulshan Babamuratkyzy,** Resident Nephrologist, 2 years of study at the Department of Internal Diseases, Karaganda Medical University

ORCID ID: 0009-0009-9760-3185
E-mail: hamraevaG@qmu.kz

**Ovtsynov Pavel Vladislavovich,** Resident of the Department of Internal Medicine, Karaganda Medical University
Scopus ID: 59540987400
ORCID ID: 0009-0006-0450-3053
E-mail: ovcynov@qmu.kz

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan under Grant AP23490397, “Analysis of the Molecular Genetic Mechanisms of Endurance in Athletes Demonstrating Effective Sports Performance” (2024-2026). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Жумагалиева Диана Аскаровна**
докторант кафедры внутренних болезней, Карагандинский медицинский университет

100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40
Тел.: +7 (701) 1000910
E-mail: zhumagalievaD@qmu.kz

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Zhumagaliyeva Diana Askarovna**
Doctoral Student of the Department of Internal Medicine, Karaganda Medical University

100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogol str., 40
Tel.: +7 (701) 1000910
E-mail: zhumagalievaD@qmu.kz

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: РДХ, ИЛК
Сбор материала: БИВ, ЖДА
Статистическая обработка данных: БИВ, ЖДА
Анализ полученных данных: РДХ, ИЛК
Подготовка текста: БИВ, ЖДА, ХГБ, ОПВ
Редактирование: РДХ, ИЛК
Общая ответственность: РДХ, ИЛК, БИВ, ЖДА, ХГБ, ОПВ

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: RDKh, ILK
Data collection: BIV, ZhDA
Statistical analysis: BIV, ZhDA
Analysis and interpretation: RDKh, ILK
Writing the article: BIV, ZhDA, KhGB, OPV
Critical revision of the article: RDKh, ILK
Overall responsibility: RDKh, ILK, BIV, ZhDA, KhGB, OPV

*Поступила* *03.07.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *03.07.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-861-870

# УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СКРИНИНГ ЭХИНОКОККОЗА И АЛЬВЕОКОККОЗА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ЧОН-АЛАЙСКОГО РАЙОНА

К.М. РАИМКУЛОВ[1], В.С. ТОЙГОМБАЕВА[1], О.Т. КУТТУБАЕВ[1], Б.К. ШАРШЕЕВА[2], Г.С. САДЫКОВА[1]

[1] Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика
[2] Национальный университет им. Ж. Баласагына, Бишкек, Кыргызская Республика

**Цель исследования**: оценить распространённость кистозного и альвеолярного эхинококкоза, а также степень инвазированности сельского населения Чон-Алайского района Ошской области Кыргызской Республики с помощью ультразвукового исследования (УЗИ).
**Материал и методы**: в работе представлены результаты проведения УЗИ печени 304 лицам в возрасте от 16 до 78 лет из 9 населённых пунктов Чон-Алайского района. От каждого участника исследования было получено письменное информированное согласие, а для детей – согласие родителей. Все участники были опрошены по специально разработанной анкете.
**Результаты**: выявлено 8 положительных случаев (2,6%), среди которых было поровну мужчин и женщин. Диагностировано 2 случая эхинококкоза, 2 – альвеококкоза, а также обнаружены 4 пациента, ранее перенёсшие операции (3 по поводу эхинококкоза, 1 – альвеококкоза). У 50% пациентов заболевание диагностировано впервые. Истинная распространённость заболеваний в популяции с 95% вероятностью находится в пределах 0,8%-4,4%. Результаты исследования подтверждают необходимость регулярного скрининга и профилактических мероприятий для снижения заболеваемости эхинококкозом и альвеококкозом среди сельского населения Чон-Алайского района.
**Заключение**: полученные данные подтверждают эндемичность района, необходимость усиления эпиднадзора, профилактики и информирования населения. Целенаправленный ультразвуковой скрининг в эндемичных районах позволил выявить бессимптомные формы заболевания, что важно для раннего вмешательства и разработки региональных программ борьбы с эхинококкозом и альвеококкозом.
**Ключевые слова**: *эхинококкоз, альвеококкоз, ультразвуковая диагностика, распространённость, инвазированность, Кыргызстан.*

**Для цитирования:** Раимкулов КМ, Тойгомбаева ВС, Куттубаев ОТ, Шаршеева БК, Садыкова ГС. Скрининговая ультразвуковая диагностика для оценки распространённости и степени инвазированности эхинококкозом и альвеококкозом среди сельского населения Чон-Алайского района. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):861-70. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-861-870

# ULTRASONIC SCREENING FOR ECHINOCOCCOSIS AND ALVEOCOCCOSIS IN THE POPULATION OF THE CHON-ALAI DISTRICT

K.M. RAIMKULOV[1], V.S. TOYGOMBAEVA[1], O.T. KUTTUBAEV[1], B.K. SHARSHEEVA[2], G.S. SADYKOVA[1]

[1] I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic
[2] J. Balasagyn National University, Bishkek, Kyrgyz Republic

**Objective**: To assess the prevalence of cystic and alveolar echinococcosis, as well as the rate of infection among the rural population of the Chon-Alai district (Osh region, Kyrgyz Republic) using ultrasound (US) screening.
**Methods**: This study presents the results of liver US examinations performed on 304 individuals aged 16 to 78 years across nine settlements in the Chon-Alai district. Written informed consent was obtained from all participants (and from parents/guardians for minors). All participants completed a specially designed epidemiological questionnaire.
**Results**: Eight positive cases (2.6%) were identified, with an equal distribution between male and female patients. These included two cases of active echinococcosis, two cases of active alveococcosis, and four patients with a history of surgical intervention (three for echinococcosis and one for alveococcosis). Half of these cases (50%) were newly diagnosed. With 95% confidence, the true prevalence of these diseases in the population ranges from 0.8% to 4.4%. These findings underscore the critical need for regular screening and preventive measures to reduce the burden of echinococcosis and alveococcosis among the rural population of the Chon-Alai district.
**Conclusion**: The findings confirm that the region is highly endemic for these diseases, highlighting the need for enhanced surveillance, prevention, and public health awareness campaigns. Targeted US screening in endemic areas identified asymptomatic cases, which is vital for early intervention and developing effective regional control programs against cystic and alveolar echinococcosis.
**Keywords**: *Echinococcosis, alveococcosis, ultrasound diagnostics, prevalence, infection rate, Kyrgyzstan.*

**For citation:** Raimkulov KM, Toygombaeva VS, Kuttubaev OT, Sharsheeva BK, Sadykova GS. Skriningovaya ul'trazvukovaya diagnostika dlya otsenki rasprostranyonnosti i stepeni invazirovannosti ekhinokokkozom i al'veokokkozom sredi sel'skogo naseleniya Chon-Alayskogo rayona [Ultrasonic screening for echinococcosis and alveococcosis in the population of the Chon-Alai district]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):861-70. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-861-870

## Введение

Эхинококкоз и альвеококкоз у человека – это паразитарные заболевания, которые встречаются в двух основных формах: кистозный эхинококкоз (КЭ) (также известный, как просто эхинококкоз) и альвеолярный эхинококкоз (АЭ). Эти заболевания вызываются ленточными червями *Echinococcus granulosus* и *Echinococcus multilocularis* соответственно. Они характеризуются хроническим течением и могут приводить к инвалидности, а в запущенных случаях – к летальному исходу. Гидатидный эхинококкоз с 1950 года признан проблемой общественного здравоохранения [1]. Он был включён Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в список 20 забытых болезней, которые необходимо контролировать или ликвидировать к 2050 году [2].

КЭ человека оценивается в 2-3 миллиона случаев во всём мире. Годы жизни с поправкой на инвалидность (DALY) и денежные потери достигают 1 миллиона (М) DALY, или ежегодных потерь в размере 3 миллиардов долларов США (годовые затраты на лечение людей и компенсацию в животноводстве) [3].

Заболевание эндемично для Индии, Австралии, Китая, Турции, Южной Америки, Ближнего Востока и стран Восточной Европы, и в этих эндемичных регионах сообщается о его распространённости до 10% [4]. Авторы также представляют результаты научных исследований, согласно которым в пятерку стран с наибольшими показателями в этой области с 2000 по 2019 год входили Турция, Китай, Иран, Германия и США. Хотя в другом отчёте, в котором проводилась библиометрическая оценка исследований эхинококкоза с 1980 по 2017 год, указано, что наиболее «продуктивными» странами были Турция, Франция и Китай [4].

Эхинококкоз человека остаётся важной проблемой общественного здравоохранения. В Южном Синьцзяне в период с 2005 по 2021 год всего было зарегистрировано 4580 случаев, при этом среднегодовая заболеваемость составила 2,56/100000. Заболеваемость эхинококкозом показала тенденцию к росту с 2005 по 2017 годы, при этом среднегодовое процентное изменение – APC (Annual Percent Change) составило 17,9 (95% ДИ: 14,0-22,0) и имело тенденцию к снижению с 2017 по 2021 год (APC=−18,8, 95% ДИ: −28,2-−8,1). Случаи эхинококкоза имели положительную географическую взаимосвязь в 2005-2021 годах (I Морана=0,19; p<0,05) [5].

В Кыргызской Республике официальная регистрация эхинококкоза была начата в 60-х гг. прошлого столетия, когда средний показатель заболеваемости составлял 2,5 на 100 тысяч населения, в 1970-е гг. он вырос до 3, в 1980-е – до 3,6, в 1990-е – до 8,02, а в 2000-е гг. составил уже 12,4 на 100 тысяч населения. Тенденция роста заболеваемости эхинококкозом сохраняется и в XXI в. [6]. Заболеваемость эхинококкозом значительно возросла за последние 30 лет и продолжает оставаться серьёзной медицинской и социальной проблемой в Кыргызской Республике, актуальность которой обусловлена отсутствием тенденции к снижению числа больных и существованием эндемичных регионов, где показатель заболеваемости варьирует от 3,6 до 21,2 на 100000 населения [6]. По обработанным статистическим данным за 1986-2022 годы по всем регионам Кыргызской Республики выявлено в среднем за год 520,0±12,1 больных эхинококкозом различной локализации, соответственно средний интенсивный показатель составил 9,980/0000, максимальный – 16,9 (2015 г.) и минимальный – 2,9 (1986 г.) на 100000 жителей. При этом максимальный показатель отмечен в Нарынской (17,9±1,2; p<0,001) и Ошской (14,8±1,4; p<0,001) областях. Чон-Алайский район Ошской области занимает второе место по распространённости эхинококкоза среди семи районов области [7].

## Introduction

Human echinococcosis and alveolar echinococcosis are parasitic zoonoses that manifest in two primary clinical forms: cystic echinococcosis (CE), commonly known as hydatid disease, and alveolar echinococcosis (AE). These diseases are caused by the larval stages of the tapeworms *Echinococcus granulosus* and *Echinococcus multilocularis*, respectively. Both forms follow a chronic course that can lead to severe disability and, if left untreated or diagnosed in advanced stages, death. Cystic echinococcosis has been recognized as a major public health concern since 1950 [1]. Consequently, the World Health Organization (WHO) included it in its roadmap of 20 neglected tropical diseases targeted for control, elimination, or eradication by 2030 or 2050 [2].

Globally, human echinococcosis is estimated to affect 2 to 3 million individuals. The disease inflicts a massive global burden, accounting for approximately 1 million disability-adjusted life years (DALYs) and causing annual economic losses estimated at US$3 billion due to the costs of human treatment and losses in livestock production [3].

The disease is highly endemic in regions such as India, Australia, China, Turkey, South America, the Middle East, and several Eastern European countries, with prevalence rates reaching up to 10% in the most affected areas [4]. Bibliometric and epidemiological assessments spanning from 2000 to 2019 identified Turkey, China, Iran, Germany, and the United States as the top five countries with the highest research output or case report rates in this field, while a separate historical bibliometric evaluation (1980-2017) highlighted Turkey, France, and China as the most productive nations in echinococcosis research [4].

Echinococcosis remains a critical public health challenge across endemic borders. For instance, in southern Xinjiang, China, 4,580 cases were reported between 2005 and 2021, yielding an average annual incidence rate of 2.56 per 100,000 population. The incidence trend in that region rose significantly from 2005 to 2017, with an average annual percentage change (APC) of 17.9% (95% CI: 14.0-22.0), followed by a declining trend from 2017 to 2021 (APC=−18.8%; 95% CI: −28.2 to −8.1). These cases also showed positive spatial autocorrelation from 2005 to 2021 (Moran's I=0.19; p<0.05) [5].

In the Kyrgyz Republic, official registration of echinococcosis commenced in the 1960ˢ, when the average incidence rate stood at 2.5 per 100,000 population. This rate rose steadily to 3.0 in the 1970s, 3.6 in the 1980s, 8.02 in the 1990s, and reached 12.4 per 100,000 by the 2000s. This upward trajectory has persisted into the 21st century [6]. Over the past 30 years, the significant increase in incidence has made echinococcosis a major medical and socio-economic challenge in Kyrgyzstan, exacerbated by the lack of a downward trend and the presence of hyper-endemic zones where local incidence rates fluctuate between 3.6 and 21.2 per 100,000 population [6]. Retrospective analysis of statistical data from 1986 to 2022 shows an annual average of 520.0±12.1 newly diagnosed patients with echinococcosis across the republic. These findings correspond to an average incidence rate of 9.98 per 100,000, peaking at 16.9 in 2015 and reaching a minimum of 2.9 in 1986. Naryn (17.9±1.2; p<0.001) and Osh (14.8±1.4; p<0.001) had the highest regional rates. Notably, among the seven districts in the Osh region, Chon-Alai ranks second in echinococcosis prevalence [7].

Accurately estimating the true prevalence of echinococcosis is challenging due to a high proportion of asymptomatic carriers

Истинную распространённость КЭ трудно оценить из-за высокой доли бессимптомных носителей, которые никогда не обращаются за медицинской помощью, а также из-за занижения диагностированных случаев – факторов, которые способствуют его запущенному статусу. Инфицированные люди могут оставаться бессимптомными в течение многих лет (или даже всей жизни), пока рост кисты не вызовет клинические признаки с возможными тяжёлыми, даже смертельными осложнениями. К ним относятся: сдавление соседних структур/органов и разрыв кисты в полые структуры (например, бронхи, жёлчные протоки) или полости тела (например, брюшную или плевральную полости) с последующей диссеминацией, аллергическими реакциями и бактериальной суперинфекцией [8].

Клиническое ведение человеческого КЭ является сложным. Описаны различные терапевтические подходы при уни- и мультивезикулярных кистах с существенной разницей между ними [9]. Традиционный метод лечения КЭ – хирургический. С 1974 года начато применение бензимидазолов (мебендазол, альбендазол). Препараты доказали эффективность в терапии КЭ, особенно в неоперабельных случаях и для предотвращения рецидивов. С 1983 года начали применяться методы чрезкожной аспирации и дренирования с введением сколицидов (гипертонический раствор, спирт). В 1998 году метод PAIR (пункция, аспирация, инъекция сколицидов, повторная аспирация) получил признание ВОЗ как эффективная альтернатива хирургии [9].

Эти данные демонстрируют, как подходы к лечению КЭ изменялись – от традиционной хирургии к более щадящим и эффективным методам. Значимым фактором стало внедрение бензимидазолов, усовершенствование диагностических методик и переход к малоинвазивным процедурам, таким как метод PAIR. Признание ВОЗ данного метода подчёркивает его клиническую эффективность и безопасность, а комплексный подход, объединяющий диагностику, фармакотерапию и современные процедуры, становится ключевым для успешного лечения. Согласно данным ВОЗ, около 1 миллиона человек во всём мире страдают КЭ. Заболевание связано со значительными потерями здоровья: глобальное бремя КЭ оценивается в 183573 года здоровой жизни, потерянных из-за заболевания и инвалидности (DALY) [10]. Этот зооноз был признан причиной значительных потерь. Ежегодный экономический ущерб от болезни, связанный с расходами на лечение и потерями в животноводстве, оценивается в 3 миллиарда долларов США [11].

Кыргызстан известен высокой заболеваемостью и распространённостью как КЭ, так и АЭ. По нашим данным, общая распространённость КЭ в эндемичных регионах составила 4,5% [12]. В Чон-Алайском районе Ошской области средний многолетний интенсивный показатель заболеваемости эхинококкозом на 100 тыс. населения составил 26,2, минимальный – 4,1 (2004 г.) и максимальный – 87,0 (2015 г.). По Чон-Алайскому району наибольшая встречаемость эхинококкоза отмечалась среди жителей сёл Кашка-Суу, Жаш-Тилек и Карамык [7].

В этой связи, нами было проведено УЗИ среди сельского населения Чон-Алайского района Ошской области Кыргызской Республики для выявления распространённости кистозного и альвеолярного эхинококкозов, а также степени инвазированности.

## Цель исследования

Оценить распространённость КЭ и АЭ, а также степени инвазированности с помощью УЗИ среди сельского населения Чон-Алайского района Ошской области Кыргызской Республики.

who do not seek medical attention, alongside the systemic underreporting of diagnosed cases. Infected individuals often remain asymptomatic for years, or even a lifetime, until progressive cyst growth triggers clinical symptoms or severe, potentially fatal complications. These complications include the compression of adjacent organs and structures, or cyst rupture into hollow viscera (e.g., bronchi, bile ducts) or anatomical cavities (e.g., abdominal or pleural cavities), which can precipitate secondary dissemination, severe anaphylactic reactions, and bacterial superinfection [8].

The clinical management of human CE is highly complex and stage-dependent. Therapeutic strategies vary depending on whether the cysts are univesicular or multivesicular [9]. While surgical intervention was historically the sole approach, pharmacological treatment using benzimidazoles (mebendazole and albendazole) was introduced in 1974. These anthelmintics have proven effective for inoperable cases and as an adjuvant therapy to prevent post-operative recurrence. In 1983, percutaneous aspiration and drainage paired with scolicidal agents (such as hypertonic saline or sterile alcohol) were introduced. By 1998, the PAIR (Puncture, Aspiration, Injection of scolicide, Re-aspiration) technique was formally recognized by the WHO as a safe, effective alternative to conventional surgery [9].

These advancements mark a paradigm shift from mandatory open surgery to minimally invasive and targeted interventions. This evolution has been driven by the introduction of benzimidazoles, refined diagnostic imaging, and standard protocols like PAIR, whose clinical efficacy and safety are widely validated. Today, an integrated framework combining early diagnostics, targeted pharmacotherapy, and modern interventional procedures is essential for optimal patient outcomes. Globally, the WHO estimates that roughly 1 million people are actively suffering from echinococcosis, generating a disease burden of 183,573 DALYs [10] and approximately US$3 billion in annual losses across healthcare systems and livestock industries [11].

Kyrgyzstan remains a known hotspot for both CE and AE, with high incidence and prevalence rates. Prior data indicates that the overall prevalence of echinococcosis in endemic zones of the country reaches 4.5% [12]. In the Chon-Alai district of the Osh region, the long-term average incidence rate was 26.2 per 100,000 population, ranging from a minimum of 4.1 in 2004 to a maximum peak of 87.0 in 2015. In the Chon-Alai district, the highest case concentration occurs among residents of the Kashka-Suu, Zhash-Tilek, and Karamyk villages [7].

Driven by these epidemiological indicators, we conducted a targeted ultrasound (US) screening program among the rural population of the Chon-Alai district to determine the true prevalence, clinical distribution, and infection rates of cystic and alveolar echinococcosis in this community.

## Purpose of the study

To assess the prevalence, epidemiological distribution, and infection rates of CE and AE among the rural population of the Chon-Alai district (Osh region, Kyrgyz Republic) using targeted US screening.

## Methods

**Study design and period.** This cross-sectional study was conducted across nine settlements within the Chon-Alai district of the Osh region, Kyrgyz Republic. The study presents the find-

## Материал и методы

**Дизайн и период исследования.** Исследование проведено в 9 населённых пунктах Чон-Алайского района Ошской области Кыргызской Республики. В работе представлены результаты проведения ультразвуковой диагностики печени 304 человек. Все участники были опрошены по специально разработанной анкете.

**Описание исследуемой популяции.** В исследование были включены жители Чон-Алайского района Ошской области Кыргызской Республики, проживающие в сельских населённых пунктах, эндемичных по эхинококкозу и альвеококкозу. Формирование выборки проводилось методом сплошного охвата в рамках выездной акции по ультразвуковому скринингу и анкетированию, согласованной с местными органами здравоохранения.

**Критериями включения были:** постоянное проживание на территории Чон-Алайского района; добровольное согласие на участие в обследовании (или согласие родителей/законных представителей – для несовершеннолетних).

**Критерии исключения:** отказ от участия; временное проживание в районе (менее 6 месяцев); наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний, препятствующих объективному УЗИ-обследованию.

Динамическое сравнение групп в рамках вмешательства или терапии не проводилось, исследование носило поперечный характер (cross-sectional design). Группировка обследованных на подгруппы с последующим статистическим анализом в зависимости от исходных различий не проводилась, поскольку целью исследования являлась оценка распространённости КЭ и АЭ, определение общей эпидемиологической ситуации, а также степени инвазированности среди сельского населения.

**Методы исследования.** Инструментальный, эпидемиологический, статистический. УЗИ органов брюшной полости проводилось высококвалифицированными врачами из столицы (г. Бишкек), обладающими значительным опытом в диагностике КЭ и АЭ. Обследование осуществлялось с соблюдением условий конфиденциальности – в специально выделенном помещении, изолированном от зоны ожидания и регистрации. В качестве оборудования использовалась портативная ультразвуковая диагностическая система «DC-40» (Mindray, Shenzhen, China). Квалификация специалистов позволяла получить достоверные результаты.

Для минимизации диагностических ошибок в исследовании предпринимались следующие меры:

- проведение обследований высококвалифицированными специалистами из г. Бишкек с подтверждённым опытом в диагностике эхинококкоза;
- использование современного портативного ультразвукового оборудования («DC-40», Mindray, China);
- соблюдение стандартных протоколов визуализации и применение международных классификаций, таких как WHO-IWGE;
- верификация сомнительных случаев с использованием дополнительных методов диагностики, включая серологические исследования (ИФА), а при необходимости – КТ или МРТ.

**Сбор данных.** Сбор данных осуществлялся в ходе выездной акции скринингового ультразвукового обследования. Каждый участник заполнял анкету, содержащую информацию о демографических характеристиках, санитарно-гигиенических условиях, профессиональных и бытовых рисках. Каждый опрошенный участник был зарегистрирован в форме отчёта о случае, уникально идентифицированном анонимным буквенно-цифровым кодом. Данные ультразвукового обследования печени были внесены в защищённую электронную базу данных, разработанную на платформе Epi Info (версия 3.8.1). Ультразвуковые обследования выполнялись врачами в отдельном помещении (например, в комнате здания, отделённой от зоны ожидания и регистрации). При выявлении у пациентов с абдоминальным КЭ очаговых поражений с патогномоничными ультразвуковыми признаками паразитарной инфекции фиксировались данные о локализации, количестве, размерах и стадии кист. Фол-

## Material and methods

**Study design and period.** This study was conducted in 9 populated settlements in the Chon-Alai district of the Osh region, Kyrgyz Republic. The present work reports the results of ultrasound liver examinations performed on 304 individuals. All participants were interviewed using a specially developed questionnaire.

**Study population and sampling.** The target population comprised rural residents of settlements within the Osh region known to be endemic for CE and AE. Participants were recruited using a continuous sampling method during a mobile US screening and questionnaire campaign, which was closely coordinated with local health authorities.

**Inclusion criteria:** Permanent residence within the Chon-Alai district and voluntary written informed consent to participate (or parental/legal guardian consent for minors).

**Exclusion criteria:** Refusal to participate, temporary residence in the study area (less than 6 months), or the presence of severe concomitant conditions that precluded an objective abdominal US examination.

Because the primary objective was to assess the overall prevalence, epidemiological status, and infection rates of CE and AE within the general rural population, the study did not involve dynamic group comparisons, therapeutic interventions, or a priori stratification of subjects into distinct analytical subgroups.

**US and instrumental methods.** Highly experienced imaging specialists from the capital city (Bishkek) performed transabdominal US examinations and had extensive expertise in the differential diagnosis of hepatic CE and AE. To ensure privacy, examinations were conducted confidentially in a dedicated room structurally isolated from the patient waiting and registration areas. Imaging was performed using a portable Mindray DC-40 ultrasound diagnostic system (Mindray, Shenzhen, China).

To maximize diagnostic accuracy and minimize inter-observer variability, the following quality-control measures were strictly enforced:

- Examinations were performed exclusively by senior clinical specialists with documented expertise in echinococcosis diagnostics.
- High-resolution, modern portable diagnostic equipment (Mindray DC-40) was utilized.
- Imaging followed standardized scanning protocols, and findings were categorized using international classifications, specifically the WHO Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE) criteria.
- Ambiguous or questionable cases underwent diagnostic verification using secondary modalities, including enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA), computed tomography (CT), or magnetic resonance imaging (MRI).

**Data collection.** Epidemiological and clinical data were compiled prospectively during the on-site screening campaign. Each participant completed a structured questionnaire capturing demographic profiles, sanitary-hygienic living conditions, and specific occupational or household risk factors. Each participant was recorded on a case report form and identified by a unique anonymous alphanumeric code used across all study and data files. All questionnaire data and US findings – including the presence or absence of parasitic lesions, specific echinococcosis type (CE vs. AE), developmental stage, and precise anatomical localization – were entered into a secure electronic database developed using the Epi Info (version 3.8.1) platform. Abdominal US examinations were performed by physicians in a private setting (such as a room of the building separated from the waiting and registration areas). For patients with abdominal CE identified as a focal lesion with pathognomonic US characteristics of a parasitic infection, data on cyst location, number, size, and stage were recorded. Fol-

дом, который использовался во всех документах исследования и файлах данных. Все данные анкетирования и результаты ультразвукового исследования (наличие/отсутствие эхинококковых поражений, тип эхинококкоза, стадия, локализация) были внесены в электронную базу данных, разработанную на платформе Epi Info 3.8.1. УЗИ брюшной полости проводилось врачами в конфиденциальной обстановке (т.е. в комнате здания, отдельной от места ожидания и регистрации). У респондентов с абдоминальным КЭ, определяемым как очаговое поражение со стадийными патогномоничными признаками паразитарной этиологии на УЗИ, регистрировались данные о локализации, количестве, размере и стадии кист. После ввода все данные прошли этап верификации и очистки: были удалены дубликаты, проверены на пропущенные значения и логическую непротиворечивость (например, соотношение возраста и указанных условий труда/проживания).

**Этическое заявление.** Этическое одобрение исследования было дано комитетом по этике при Научно-производственном объединении «Профилактическая медицина» МЗ КР (выписка из протокола № 1 от 19.02.2010 г.). От всех участников исследования было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании (или согласие родителей/законных представителей – для несовершеннолетних).

**Статистический анализ.** Для статистического анализа использовалась программа SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Проведена описательная статистика, результаты были представлены в частотах (%), а количественные показатели – в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

## Результаты

**Демографические данные.** Из общего числа обследованных (n=304) – 16,2% (49) были жителями села Кашка-Суу; 4,3% (13) – Ачы-Суу; 11,5% (35) – Карамык; 0,3% (1) – Шибээ; 15,5% (47) – Жекенди; 27,6% (84) – Жар-Башы; 15,1% (46) – Жаш-Тилек; 0,3% (1) – Куу-Талаа и 9,2% (28)– села Чак. Среднее значение (M) составило 33,8 человека на населённый пункт, доверительный интервал (ДИ) – 18,5-49,1.

Социальный статус респондентов характеризовался следующим образом: безработные – 76,3% (232): школьники – 45,3% (138), студенты – 1,9% (6), не организованные – 8,2% (25), домохозяйки 4,6% (14), пенсионеры 16,1% (49); работающие – 23,7% (72).

**УЗ скрининг и данные по заболеваемости.** Из 304 обследованных было выявлено 8 положительных случаев (2,6%) в возрасте 16-78 лет, в том числе 50% (4) мужчин и 50% (4) женщин. Из числа выявленных случаев эхинококкоз имел место в 2, альвеококкоз – также в 2 случаях. Лиц, перенёсших операцию эхинококкэктомия было 3, а после оперативного лечения альвеококкоза – 1.

В табл. 1 представлены данные УЗИ о всех выявленных случаях заболевания в зависимости от места проживания.

**Возрастные характеристики.** В возрасте до 15 лет включительно среди населения случаев эхиноококкоза и альвеококкоза выявлено не было (табл. 2). Чаще всего зоонозные заболевания встречались в возрасте от 16 до 50 лет включительно и в возрастной группе 71 год и старше.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённого исследования позволяют критически оценить распространённость КЭ и АЭ среди сельского населения Чон-Алайского района Ошской области Кыргызской Республики. Анализ данных выявил важные эпидемиологические аспекты,

lowing entry, data underwent rigorous verification and cleaning protocols to eliminate duplicates, check for missing values, and validate internal logical consistency (e.g., cross-referencing age against reported occupational duration).

**Ethical statements.** The study protocol received formal ethical approval from the Institutional Review Board/Ethics Committee of the Scientific and Production Association "Preventive Medicine" under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (Extract from Protocol No. 1, dated February 19, 2010). Prior to enrollment, written informed consent was obtained from all adult participants, and written parental or legal guardian consent was secured for all minors.

**Statistical analysis.** Statistical processing was performed using SPSS software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics summarized the data. Categorical variables and prevalence rates are expressed as frequencies and percentages (%). Quantitative indicators and true population prevalence bounds are presented alongside their corresponding 95% confidence intervals (95% CI).

## Results

**Demographic and baseline characteristics.** A total of 304 participants across nine rural settlements in the Chon-Alai district were screened. Each participant was assigned a unique alphanumeric code to maintain confidentiality throughout data recording and analysis. The geographical distribution of the study cohort across the settlements was as follows:

- Zhar-Bashy: 27.6% (n=84)
- Kashka-Suu: 16.2% (n=49)
- Zhekendi: 15.5% (n=47)
- Zhash-Tilek: 15.1% (n=46)
- Karamyk: 11.5% (n=35)
- Chak: 9.2% (n=28)
- Achy-Suu: 4.3% (n=13)
- Shibee: 0.3% (n=1)
- Kuu-Talaa: 0.3% (n=1)

The mean enrollment per settlement was 33.8 individuals (95% CI: 18.5-49.1).

In terms of socio-occupational status, 23.7% (n=72) of the respondents were employed, while 76.3% (n=232) were economically inactive or non-employed. The breakdown of the non-employed cohort comprised schoolchildren (45.3%, n=138), pensioners (16.1%, n=49), unorganized/preschool individuals (8.2%, n=25), housewives (4.6%, n=14), and students (1.9%, n=6).

**US screening and disease prevalence.** Out of the 304 individuals examined, 8 positive cases of parasitic liver disease were identified, representing an overall screening prevalence of 2.6%. The infected cohort ranged in age from 16 to 78 years and showed an equal sex distribution, with 50% (n=4) male and 50% (n=4) female patients.

Among these 8 positive cases, the clinical and surgical breakdown revealed:

- Active CE: 2 cases diagnosed during screening, defined by pathognomonic US signs of focal lesions with distinct structural features of parasitic etiology according to the WHO-IWGE classification.
- Active AE: 2 cases diagnosed during screening.
- Surgical history: 4 patients had previously undergone surgery for these diseases, including 3 for cystic echinococcectomy and 1 for alveolar echinococcectomy.

***Таблица 1*** *Результаты УЗИ жителей Чон-Алайского района по населённым пунктам*

***Table 1*** *US screening results for CE and AE by settlement in the Chon-Alai district*

| Населённый пункт<br>Settlement | Количество обследованных<br>Number examined | Число лиц с КЭ и АЭ<br>Positive cases | % инвазированности<br>Prevalence (%) |
|---|---|---|---|
| Жар-Башы<br>Zhar-Bashy | 84 | 4 | 4.8 |
| Чак<br>Chak | 28 | 1 | 3.6 |
| Жаш-Тилек<br>Zhash-Tilek | 46 | 1 | 2.2 |
| Жекенди<br>Zhekendi | 47 | 1 | 2.1 |
| Кашка-Суу<br>Kashka-Suu | 49 | 1 | 2.0 |
| Карамык<br>Karamyk | 35 | – | – |
| Ачы-Суу<br>Achy-Suu | 13 | – | – |
| Шибээ<br>Shibee | 1 | – | – |
| Куу-Талаа<br>Kuu-Talaa | 1 | – | – |
| Всего<br>Total | 304 | 8 | 2.6 |

которые целесообразно сопоставить с результатами других исследований, а также рассмотреть научную новизну и практическую значимость работы.

В ходе УЗИ 304 человек было выявлено 8 положительных случаев эхинококкоза и альвеококкоза, что составляет 2,6% от общего числа обследованных. Этот показатель находится в пределах глобальной распространённости КЭ и АЭ, оцениваемой в 2-10% в эндемичных регионах [4, 5]. Уровень инвазированности населения Чон-Алайского района свидетельствует о наличии зна-

Table 1 summarizes the US findings and clinical status of all identified cases, distributed by settlement.

**Age distribution of cases.** No cases of cystic echinococcosis or alveolar echinococcosis were detected among the population aged 15 years and younger (Table 2). The zoonotic infections were most prevalent among individuals aged 16 to 50 years and those aged 71 years and older.

***Таблица 2*** *Результаты ультразвукового скрининга КЭ и АЭ у различных возрастных групп населения Чон-Алайского района*

***Table 2*** *Age distribution of screening-detected and post-surgical cases of CE and AE*

| Возраст, лет<br>Age group, years | m | Эхинококкоз<br>CE | | Альвеококкоз<br>AE | | После операции при КЭ<br>Post-CE surgery | | После операции при АЭ<br>Post-AE surgery | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 1-10 | | | | | | | | | |
| 11-15 | | | | | | | | | |
| 16-20 | 2 | | | | | 2 | 0.7 | | |
| 21-30 | 1 | | | | | 1 | 0.3 | | |
| 31-40 | 1 | | | 1 | 0.3 | | | | |
| 41-50 | 2 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | | | | |
| 51-70 | | | | | | | | | |
| >71 | 2 | 1 | 0.3 | | | | | 1 | 0.3 |
| Итого<br>Total | 8 | 2 | 0.7 | 2 | 0.7 | 3 | 1.0 | 1 | 0.3 |

Примечание: n – количество выявленных пациентов в каждой возрастной категории и по каждому диагнозу; m – общее количество выявленных пациентов в каждой возрастной категории

Note: m represents the total number of identified cases within each specific age category; n represents the number of cases for each respective diagnosis or clinical history. Percentages are calculated based on the total screened population (n=304)

чительного риска заражения, требующего продолжения профилактических и контрольных мероприятий. Полученные данные соответствуют результатам, зафиксированным в других эндемичных регионах, например в Южном Синьцзяне (Китай), где также наблюдается высокая заболеваемость с изменяющимися тенденциями [5].

Сопоставление наших данных с официальной статистикой Кыргызской Республики демонстрирует, что заболеваемость эхинококкозом остаётся серьёзной проблемой здравоохранения. Интенсивный показатель заболеваемости вырос с 2,5 на 100 тыс. в 1960-е годы до 12,4 на 100 тыс. в 2000-е [6]. Наша работа подтверждает наличие скрытой циркуляции паразита в сельских районах, особенно в связи с выявлением бессимптомных форм у 50% инфицированных, что также отмечается в других исследованиях [8].

Анализ возрастного распределения показал, что случаи КЭ и АЭ преимущественно встречаются у лиц старше 16 лет. Это, вероятно, обусловлено длительным инкубационным периодом болезни и накоплением паразитарной нагрузки. Подобные возрастные закономерности выявлены и в других эндемичных регионах [10].

Практическая значимость нашего исследования заключается в обосновании необходимости целенаправленного скрининга в эндемичных зонах. Обнаружение бессимптомных случаев, особенно среди лиц, не подозревавших о заболевании, подчёркивает важность профилактических обследований и санитарно-просветительской работы. Ранее проведённые исследования также указывают на эффективность таких мероприятий в снижении заболеваемости [12].

Следует отметить, что, несмотря на диагностические ограничения метода УЗИ, предпринятые меры позволяют повысить надёжность полученных данных и их практическую применимость в эпидемиологическом мониторинге и профилактике эхинококкоза и альвеококкоза в эндемичных районах.

**Ограничения исследования.** Одним из ограничений настоящего исследования является отсутствие углублённого анализа возможных диагностических ошибок, связанных с использованием ультразвукового метода. Несмотря на то, что основной акцент работы был сосредоточен на оценке эпидемиологических показателей распространённости эхинококкоза, важно учитывать возможные ограничения, влияющие на точность диагностики.

Так, возможны ложноположительные результаты, обусловленные схожестью эхоструктур кистозных образований с другими патологиями, такими как непаразитарные кисты или абсцессы. Ложноотрицательные результаты особенно вероятны на ранних стадиях заболевания или при небольших размерах поражений, которые могут остаться не выявленными при первичном скрининге. Для минимизации таких ошибок у обследованных дополнительно была взята кровь для последующего серологического исследования методом ИФА, результаты которого будут опубликованы отдельно.

Также значимым фактором является межоператорская вариабельность, связанная с различиями в квалификации, опыте и интерпретации результатов УЗИ. В нашем исследовании данный риск снижался за счёт привлечения высококвалифицированных специалистов из г. Бишкек с подтверждённым опытом диагностики эхинококкоза, а также использования стандартизированных протоколов визуализации и международных классификаций (WHO-IWGE). В сомнительных случаях была предусмотрена верификация с помощью дополнительных методов диагностики (серология, КТ, МРТ).

## Discussion

The results of this cross-sectional US screening campaign provide an empirical baseline to critically evaluate the epidemiological landscape of CE and AE among the rural population of the Chon-Alai district in the Osh region of the Kyrgyz Republic. Spatial and demographic analyses revealed critical insights into the silent circulation of these zoonoses, with notable implications for regional public health surveillance and clinical interventions.

Our transabdominal US screening of 304 individuals yielded 8 positive cases of hepatic CE and AE, corresponding to an overall screening prevalence of 2.6%. This percentage falls within the reported global prevalence bounds for CE and AE, which typically range from 2% to 10% across hyper-endemic corridors [4, 5]. The 2.6% infection rate documented in the Chon-Alai district indicates a substantial, active risk of exposure and transmission, underscoring the need for sustained, structured control frameworks. These data closely align with trends in adjacent hyper-endemic regions, such as southern Xinjiang, China, where high, fluctuating baseline incidence rates continue to pose severe clinical challenges [5].

Juxtaposing our micro-level screening findings against macro-level longitudinal registries from the Kyrgyz Republic highlights a broader, compounding public health emergency. Official surveillance records show a steady, dramatic rise in nationwide incidence from 2.5 cases per 100,000 population in the 1960s to 12.4 per 100,000 in the 2000s [6]. Crucially, our study exposes a reservoir of undiagnosed, subclinical pathology circulating within rural communities: half (50%) of all identified patients were entirely asymptomatic and newly diagnosed during our fieldwork. This finding aligns with established international cohorts, where asymptomatic carriage often delays clinical contact and allows disease to progress before initial presentation [8].

Evaluating the demographic distribution of our cohort revealed a stark absence of positive cases in individuals aged 15 years and younger. Instead, structural and post-operative cases clustered predominantly within the active working-age bracket (16 to 50 years) and the elderly cohort (71 years and older). This specific distribution pattern aligns with data from other endemic regions [10].

The primary clinical utility of this study is to empirically verify the efficacy of targeted US screening in vulnerable communities. The high discovery rate of subclinical cases among individuals completely unaware of their condition highlights the strategic value of mobile diagnostic missions and rural public health literacy campaigns. Prior regional interventions show that early diagnostic interception remains the most cost-effective way to reduce morbidity and mortality [12].

Despite the inherent technical boundaries of field-scale US, the strict quality-assurance metrics enforced during this campaign ensure high reliability and clear applicability for regional epidemiological forecasting.

**Study limitations.** A primary limitation of this study is the absence of a synchronized, multi-modal analysis of potential imaging errors directly linked to transabdominal field US in the current text. While our primary scope focused on mapping population-level epidemiological prevalence, evaluating the technical limits that govern diagnostic sensitivity and specificity is essential.

False-positive imaging interpretations can occur because the complex echostructure of early or degenerative parasitic cysts often mimics non-parasitic hepatic cysts, pyogenic abscesses, or focal malignancies. Conversely, false-negative outcomes

## Заключение

Проведённое исследование позволило оценить распространённость КЭ и АЭ среди сельского населения Чон-Алайского района Ошской области с использованием ультразвуковой диагностики. Среди 304 обследованных было выявлено 8 случаев эхинококкоза и альвеококкоза (2,6%; 95% ДИ: 0,8-4,4%), включая ранее перенесённые случаи хирургического лечения. Результаты подтверждают эндемичность данных паразитарных заболеваний в исследуемом районе и указывают на необходимость реализации профилактических и эпидемиологических мероприятий, направленных на снижение риска заражения и улучшение санитарного состояния региона.

**Рекомендации.** На основании результатов ультразвукового скрининга КЭ и АЭ среди сельского населения Чон-Алайского района Ошской области Кыргызской Республики (2,6% положительных случаев, выявление скрытых бессимптомных форм, поражения печени) рекомендуются следующие первоочередные мероприятия:

1. Внедрение регулярных УЗИ-скринингов в эндемичных населённых пунктах для раннего выявления бессимптомных форм КЭ и АЭ.
2. Разработка региональных протоколов диспансерного наблюдения за лицами, у которых ранее были диагностированы эхинококкоз или альвеококкоз, включая послеоперационных больных, с целью профилактики рецидивов и оценки отдалённых последствий заболевания.
3. Повышение настороженности медицинских работников сельских лечебных учреждений в отношении эхинококкоза, особенно при диагностике патологии печени у жителей эндемичных территорий, включая направление на УЗИ при наличии даже неспецифических жалоб.
4. Обобщение и публикация полученных данных в региональных системах эпидемиологического надзора, что позволит более точно планировать объёмы и частоту профилактических мероприятий в Чон-Алайском и аналогичных регионах.

remain a persistent challenge in the earliest stages of infection or when micro-lesions elude conventional resolution limits during rapid community screening. To address these visual diagnostic pitfalls, we drew peripheral blood samples from all participants for subsequent serological validation via enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA); we are processing these complementary serological outcomes separately and will report them in a forthcoming publication.

Finally, inter-observer variability – driven by differences in clinical experience, equipment familiarity, and subjective interpretation of borderline features – is a known challenge in sonographic research. In this study, we strictly controlled this confounding variable by employing senior diagnostic imaging specialists from Bishkek with documented specialization in echinococcosis, mandating uniform scanning techniques, and using the standardized WHO Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE) structural classification system. All ambiguous or borderline imaging profiles were strictly flagged for secondary multi-modal validation via serology, computed tomography (CT), or magnetic resonance imaging (MRI).

## Conclusion

This study evaluated the prevalence of CE and AE among the rural population of the Chon-Alai district in the Osh region of the Kyrgyz Republic using transabdominal US screening. Of the 304 individuals examined, 8 positive cases were identified, representing an overall screening prevalence of 2.6% (95% CI: 0.8%-4.4%), including both active infections and patients with a history of surgical intervention. These findings confirm the high endemicity of these zoonotic parasitic diseases in the study area and underscore the need for targeted public health, preventive, and epidemiological strategies to reduce transmission risk and improve sanitary-hygienic conditions across the region.

**Recommendations.** Based on the 2.6% positivity rate, the high proportion of subclinical asymptomatic cases, and the severity of hepatic involvement identified during this field screening campaign, the following priority measures are recommended:

- **Institutionalize Periodic US Screening:** Implement regular, active surveillance through mobile US missions in high-risk endemic rural communities to enable early clinical interception of asymptomatic CE and AE cases.
- **Establish Longitudinal Follow-Up Protocols:** Develop and implement standardized regional protocols for the long-term dispensary monitoring of individuals diagnosed with echinococcosis or alveococcosis, with particular emphasis on post-operative patients, to ensure early detection of recurrence and manage chronic secondary sequelae.
- **Enhance Primary Care Diagnostic Suspicion:** Elevate clinical awareness and diagnostic vigilance among primary healthcare workers in rural medical facilities regarding parasitic liver pathologies. Clinicians in these endemic zones should maintain a low threshold for referring patients for abdominal US, even when they present with non-specific abdominal complaints.
- **Integrate Findings into National Surveillance:** Aggregate, standardize, and report local screening datasets within regional and national epidemiological surveillance systems to optimize resource allocation, guide public health policy, and refine the frequency and scale of preventive interventions in the Chon-Alai district and analogous hyper-endemic regions.

## Литература

1. Wen H, Vuitton L, Tuxun T, Li J, Vuitton DA, Zhang W, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00075-18. https://doi.org/10.1128/CMR.00075-18
2. Malecela MN, Ducker C. A road map for neglected tropical diseases 2021-30. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021;115(2):121-3. https://doi.org/10.1093/trstmh/trab002
3. Higuita NIA, Brunetti E, McCloskey C. Cystic echinococcosis. *J Clin Microbiol.* 2016;54(3):518-23. https://doi.org/10.1128/JCM.02789-15
4. Fakhar M, Keighobadi M, Hezarjaribi HZ, Montazeri M, Banimostafavi ES, Sayyadi S, et al. Two decades of echinococcosis/hydatidosis research: Bibliometric analysis based on the web of science core collection databases (2000-19). *Food Waterborne Parasitol.* 2021;25:137. https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2021.e00137
5. Zhang Y, Wu J, Adili S, Wang S, Zhang H, Shi G, et al. Prevalence and spatial distribution characteristics of human echinococcosis: A county-level modeling study in southern Xinjiang, China. *Heliyon*. 2024;10(7):28812. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28812
6. Raimkulov K, Aliev M, Toigombaeva V, Usubalieva Zh, Smailbekova Zh, Kuttubaev O, et al. Demographic characteristics and trends of hydatid disease in Kyrgyz Republic: A comprehensive analysis from 1986 to 2022. *J Commun Dis.* 2024;56(1):114-22.
7. Куттубаев ОТ, Раимкулов КМ, Тойгомбаева ВС, Усубалиева ЖМ, Шаршеева БК. Эпидемиологическая ситуация по эхинококкозам в Чон-Алайском районе Ошской области Кыргызской Республики. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2024;3:24-9. https://doi.org/10.33092/0025-8326mp2024.3.24-29
8. Kern P, Menezes da Silva A, Akhan O, Müllhaupt B, Vizcaychipi KA, Budke CM. The echinococcoses: Diagnosis, clinical management and burden of disease. *Adv Parasitol*. 2017;96:259-369. https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.09.002
9. Da Silva AM. Current opinion in clinical management of human cystic echinococcosis in the liver. *J Surg Surgical Res.* 2024;10(2):030-8. https://doi.org/10.17352/2455-2968.000164
10. Torgerson PR, Devleesschauwer B, Praet N, Speybroeck N, Willingham AL, Kasuga F, et al. World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of 11 foodborne parasitic diseases, 2010: A data synthesis. *PLoS Med.* 2015;12(12):e1001920. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001920
11. WHO. Echinococcosis. 2019 [cited 1 Nov 2019]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis
12. Raimkulov KM, Toigombaeva VS, Kuttubaev OT, Smailbekova ZS, Adambekova AD, Ruzinaet MN, et al. Dissimilar local risk factors among patients diagnosed with cystic echinococcosis upon voluntary screening in highly endemic regions of Kyrgyz Republic. *Parasitology*. 2024;151(10):1118-25. https://doi.org/10.1017/S0031182024000763

## References

1. Wen H, Vuitton L, Tuxun T, Li J, Vuitton DA, Zhang W, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st century. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00075-18. https://doi.org/10.1128/CMR.00075-18
2. Malecela MN, Ducker C. A road map for neglected tropical diseases 2021-30. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021;115(2):121-3. https://doi.org/10.1093/trstmh/trab002
3. Higuita NIA, Brunetti E, McCloskey C. Cystic echinococcosis. *J Clin Microbiol.* 2016;54(3):518-23. https://doi.org/10.1128/JCM.02789-15
4. Fakhar M, Keighobadi M, Hezarjaribi HZ, Montazeri M, Banimostafavi ES, Sayyadi S, et al. Two decades of echinococcosis/hydatidosis research: Bibliometric analysis based on the web of science core collection databases (2000-19). *Food Waterborne Parasitol.* 2021;25:137. https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2021.e00137
5. Zhang Y, Wu J, Adili S, Wang S, Zhang H, Shi G, et al. Prevalence and spatial distribution characteristics of human echinococcosis: A county-level modeling study in southern Xinjiang, China. *Heliyon.* 2024;10(7):28812. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28812
6. Raimkulov K, Aliev M, Toigombaeva V, Usubalieva Zh, Smailbekova Zh, Kuttubaev O, et al. Demographic characteristics and trends of hydatid disease in Kyrgyz Republic: A comprehensive analysis from 1986 to 2022. *J Commun Dis.* 2024;56(1):114-22.
7. Kuttubaev OT, Raimkulov KM, Toygombaeva VS, Usubalieva ZhM, Sharsheeva BK. Epidemiologicheskaya situatsiya po ekhinokokkozam v Chon-Alayskom rayone Oshskoy oblasti Kyrgyzskoy Respubliki [Epidemiological situation of echinococcosis in the Chon-Alaisk district of Osh region, Kyrgyz Republic]. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni.* 2024;3:24-9. https://doi.org/10.33092/0025-8326mp2024.3.24-29
8. Kern P, Menezes da Silva A, Akhan O, Müllhaupt B, Vizcaychipi KA, Budke CM. The echinococcoses: Diagnosis, clinical management and burden of disease. *Adv Parasitol.* 2017;96:259-369. https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.09.002
9. Da Silva AM. Current opinion in clinical management of human cystic echinococcosis in the liver. *J Surg Surgical Res.* 2024;10(2):030-8. https://doi.org/10.17352/2455-2968.000164
10. Torgerson PR, Devleesschauwer B, Praet N, Speybroeck N, Willingham AL, Kasuga F, et al. World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of 11 foodborne parasitic diseases, 2010: A data synthesis. *PLoS Med.* 2015;12(12):e1001920. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001920
11. WHO. Echinococcosis. 2019 [cited 1 Nov 2019]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis
12. Raimkulov KM, Toigombaeva VS, Kuttubaev OT, Smailbekova ZS, Adambekova AD, Ruzinaet MN, et al. Dissimilar local risk factors among patients diagnosed with cystic echinococcosis upon voluntary screening in highly endemic regions of Kyrgyz Republic. *Parasitology*. 2024;151(10):1118-25. https://doi.org/10.1017/S0031182024000763

## Сведения об авторах

**Раимкулов Курсанбек Мамасалиевич,** кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медицинской биологии, генетики и паразитологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
ORCID ID: 0000-0002-9832-2248
SPIN-код: 2109-9841
E-mail: kursanbek@mail.ru

**Тойгомбаева Вера Садвакасовна,** доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической эпидемиологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
ORCID ID: 0000-0001-8222-9834
SPIN-код: 8274-2490
E-mail: vera2808@inbox.ru

**Куттубаев Омурбек Ташыбекович,** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии, генетики и паразитологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
ORCID ID: 0000-0003-3886-9417
SPIN-код: 8914-7548
E-mail: mirbek_k@mail.ru

## Authors' information

**Raimkulov Kursanbek Mamasalievich,** Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Medical Biology, Genetics, and Parasitology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
ORCID ID: 0000-0002-9832-2248
SPIN: 2109-9841
E-mail: kursanbek@mail.ru

**Toygombaeva Vera Sadvakasovna,** Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of General and Clinical Epidemiology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
ORCID ID: 0000-0001-8222-9834
SPIN: 8274-2490
E-mail: vera2808@inbox.ru

**Kuttubaev Omurbek Tashybekovich,** Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Medical Biology, Genetics, and Parasitology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

ORCID ID: 0000-0003-3886-9417
SPIN: 8914-7548
E-mail: mirbek_k@mail.ru

**Шаршеева Бакен Кенешбековна,** кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры зоологии, физиологии человека и животных, Кыргызский национальный университет им. Ж. Баласагына
ORCID ID: 0009-0006-1345-218X
SPIN-код: 7862-6601
E-mail: bakshar-65@mail.ru

**Садыкова Гульнура Сулаймановна,** кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры нормальной физиологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
ORCID ID: 0000-0003-0629-7311
SPIN-код: 3135-8494
E-mail: gulnura.sadykova76@gmail.com

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов:**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

**Sharsheeva Baken Keneshbekovna,** Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Zoology, Human and Animal Physiology, J. Balasagyn Kyrgyz National University
ORCID ID: 0009-0006-1345-218X
SPIN: 7862-6601
E-mail: bakshar-65@mail.ru

**Sadykova Gulnura Sulaimanovna,** Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Normal Physiology, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev
ORCID ID: 0000-0003-0629-7311
SPIN: 3135-8494
E-mail: gulnura.sadykova76@gmail.com

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Раимкулов Курсанбек Мамасалиевич**
кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медицинской биологии, генетики и паразитологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Суеркулова, 3
Тел.: +996 (772) 424266
E-mail: kursanbek@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Raimkulov Kursanbek Mamasalievich**
Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Medical Biology, Genetics, and Parasitology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, Suerkulov str., 3
Tel.: +996 (772) 424266
E-mail: kursanbek@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайн исследования: РКМ, ТВС, КОТ
Сбор материала: ШБК, СГС
Статистическая обработка данных: ШБК, СГС
Анализ полученных данных: РКМ, ТВС, КОТ
Подготовка текста: ШБК, СГС
Редактирование: РКМ, ТВС, КОТ
Общая ответственность: РКМ, ТВС, КОТ, ШБК, СГС

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: RKM, TVS, KOT
Data collection: ShBK, SGS
Statistical analysis: ShBK, SGS
Analysis and interpretation: RKM, TVS, KOT
Writing the article: ShBK, SGS
Critical revision of the article: RKM, TVS, KOT
Overall responsibility: RKM, TVS, KOT, ShBK, SGS

*Поступила* *06.04.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *06.04.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ | CASE REPORT

**Сердечно-сосудистая хирургия** | **Vascular Surgery**

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-871-878

# РАЗРЫВ ИСТИННОЙ АНЕВРИЗМЫ СЕЛЕЗЁНОЧНОЙ АРТЕРИИ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ЖЕЛУДОЧНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.И. ПАНАСЮК[1,2], С.А. КОНДРАТЬЕВ[1], Е.Г. ГРИГОРЬЕВ[2,3], Д.В. БЕЛЫХ[4]

[1] Отделение экстренной хирургии, Иркутская областная клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация
[2] Кафедра госпитальной хирургии, Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация
[3] Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация
[4] Отделение общей патологии, Иркутское областное патологоанатомическое бюро, Иркутск, Российская Федерация

В статье представлен случай разрыва истинной аневризмы селезёночной артерии у пациента с желудочным свищом и рецидивирующим кровотечением. Пациент 38 лет поступил с признаками анемизирующего дигестивного кровотечения. Четыре месяца назад по месту жительства ему были выполнены гастротомия, прошивание сосуда в язве задней стенки тела желудка. Длительное время пациент злоупотреблял алкоголем. В течение двух недель ежедневно отмечены чёрный кал, слабость, головокружение. Рвоты не было. При поступлении гемоглобин 55 г/л, эритроциты 2,55×10$^{12}$/л, гематокрит 18,2 %. При фиброгастродуоденоскопии установлена кровоточащая язва желудка. Экстренно оперирован. После лапаротомии обнаружены ретрогастральная пульсирующая гематома, аневризма селезёночной артерии, дефект задней стенки желудка (свищ). Выполнена дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией. Селезёночная артерия пересечена проксимальнее аневризмы. Резекция желудка. Послеоперационный период без осложнений. После коррекции анемии пациент был выписан. Причиной кровотечения ошибочно признано изъязвление желудка, что определило хирургическую тактику. В нашем наблюдении гибридный вариант лечения – эндоваскулярная окклюзия селезёночной артерии и резекционная хирургия после предоперационной подготовки – был бы оптимальным.

**Ключевые слова**: *истинная аневризма селезёночной артерии, желудочный свищ, рецидивирующее кровотечение, дистальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия, резекция желудка, клиническое наблюдение.*

**Для цитирования:** Панасюк АИ, Кондратьев СА, Григорьев ЕГ, Белых ДВ. Разрыв истинной аневризмы селезёночной артерии и рецидивирующее желудочное кровотечение: клиническое наблюдение. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):871-8. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-871-878

# RUPTURE OF A TRUE SPLENIC ARTERY ANEURYSM WITH RECURRENT GASTRIC BLEEDING: A CASE REPORT

A.I. PANASYUK[1,2], S.A. KONDRATIEV[1], E.G. GRIGORYEV[2,3], D.V. BELYKH[4]

[1] Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation
[2] Department of Hospital Surgery, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation
[3] Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation
[4] Irkutsk Regional Pathology Bureau, Irkutsk, Russian Federation

This article presents a case of rupture of a true splenic artery aneurysm (SAA) in a patient with a gastric fistula and recurrent bleeding. A 38-year-old man was admitted with signs of anemia secondary to gastrointestinal bleeding. Four months earlier, at a local hospital, he had undergone gastrotomy and suturing of a bleeding vessel within an ulcer of the posterior wall of the gastric body. The patient had a long history of alcohol abuse. For two weeks, he had experienced daily melena, weakness, and dizziness. There was no vomiting. On admission, the hemoglobin level was 55 g/L, erythrocyte count 2.55×10$^{12}$/L, and hematocrit 18.2%. Fibrogastroduodenoscopy revealed a bleeding gastric ulcer. Emergency surgery was performed. Laparotomy revealed a pulsatile retrogastric hematoma, a SAA, and a defect (fistula) in the posterior wall of the stomach. Distal pancreatectomy with splenectomy was performed. The splenic artery (SA) was transected proximal to the aneurysm, followed by gastric resection. The postoperative course was uneventful. After correction of anemia, the patient was discharged. Gastric ulceration was initially and erroneously considered the source of bleeding, which determined the surgical strategy. In our case, a hybrid treatment approach consisting of endovascular occlusion of the SA followed by resection surgery after appropriate preoperative preparation would have been optimal.

**Keywords**: *True splenic artery aneurysm, gastric fistula, recurrent bleeding, distal pancreatectomy, splenectomy, gastric resection, case report.*

**For citation:** Panasyuk AI, Kondratiev SA, Grigoryev EG, Belykh DV. Razryv istinnoy anevrizmy selezyonochnoy arterii i retsidiviruyushchee zheludochnoe krovotechenie: klinicheskoe nablyudenie [Rupture of a true splenic artery aneurysm with recurrent gastric bleeding: A case report]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):871-8. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-871-878

## Введение

По механизму развития выделяют истинные и ложные аневризмы. Первый тип формируется в результате первичных структурных изменений артерии. Аневризматический мешок состоит из слоёв истончённой сосудистой стенки: интимы, медии и адвентиции [1]. Ложные аневризмы образуются после повреждения сосуда извне с образованием пульсирующей гематомы, а затем полости, которая сообщается с сосудом. Её стенками являются окружающие ткани [2].

Истинная аневризма селезёночной артерии (АСА) составляет 60-70% всех аневризм висцеральных артерий живота [3, 4]. Частота колеблется от 0,01% до 0,98% в общей популяции [5] и возрастает до 10% среди пациентов старше 60 лет (многие – с портальной гипертензией) [6-8]. Диагностируется в четыре раза чаще у женщин [7]. В большинстве наблюдений истинную АСА обнаруживают случайно на МСКТ-ангиографии при обследовании пациента по поводу абдоминальной боли, диспепсии и т. д. Разрыв истончённой стенки селезёночной артерии (СА) с кровотечением в брюшную полость встречается в 2-3% наблюдений с летальностью 25% и более [5, 9].

СА определяется как аневризматическая, если её сегментарное расширение достигает 50% от нормального диаметра (0,6 см) [7, 10]. По расположению АСА могут локализоваться в дистальном – 75%; среднем – 20% и проксимальном – 5% сегментах [4].

Течение может быть бессимптомным (жалобы и признаки болезни отсутствуют, АСА выявляется случайно методами лучевой диагностики); с клиническими проявлениями (боль и болезненность в подреберье слева); осложнённым (расслоение истончённой сосудистой стенки, разрыв, внутрибрюшное кровотечение) [11].

Для лечения предлагаются лапароскопическое клипирование СА или её ветвей [12, 13], рентгенэндоваскулярная окклюзия или имплантация стент-графта, применение которых особенно показано при разрыве аневризмы, прежде всего у больных пожилого возраста с коморбидной патологией [5, 14, 15]. При неэффективности или невозможности применения парахирургических методов назначают широкодоступное хирургическое вмешательство [16].

### Клиническое наблюдение

Пациент дал информированное согласие на обработку своих персональных данных. Мужчина 38 лет поступил с жалобами на слабость, рвоту «кофейной гущей», чёрный кал. Четыре месяца назад по поводу желудочного кровотечения в районной больнице выполнены лапаротомия, гастротомия, прошивание кровоточащей язвы желудка. Злоупотреблял алкоголем. Позднее амбулаторно лечился по поводу железодефицитной анемии. Уровень гемоглобина поднялся с 40 г/л до 79 г/л. На протяжении последних двух недель неоднократно отмечал чёрный кал, что связывал с приёмом препаратов железа.

При поступлении – состояние тяжёлое. АД 90/60 мм Hg, ЧСС 90-100 уд/мин. Кожа и слизистые оболочки бледные. Живот умеренно вздут в эпигастрии, мягкий, безболезненный. Кожный рубец после верхней срединной лапаротомии. Per rectum – на перчатке мелена.

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): в желудке небольшое количество геморрагической жидкости, слизистая оболочка бледная, очагами гиперемирована. В теле и антральном отделе – единичные острые эрозии до 0,1×0,1 см. На задней стенке у большой кривизны – конвергенция складок плотной слизистой оболочки,

## Introduction

Based on their mechanism of development, aneurysms are classified as true or false. True aneurysms develop from primary structural changes in the artery. The aneurysmal sac consists of the layers of a thinned vascular wall: the intima, media, and adventitia [1]. False aneurysms develop after external injury to the vessel, with a pulsatile hematoma forming and then a cavity communicating with the vessel. The walls of this cavity are formed by the surrounding tissues [2].

True splenic artery aneurysms (SAAs) account for 60-70% of all visceral artery aneurysms of the abdomen [3, 4]. Their prevalence ranges from 0.01% to 0.98% in the general population [5] and increases to 10% among patients over 60 years of age, many of whom have portal hypertension [6-8]. They are diagnosed four times more frequently in women [7]. In most cases, true SAAs are detected incidentally on multidetector computed tomography (MDCT) angiography during evaluation of patients for abdominal pain, dyspepsia, and other complaints. Rupture of the thinned splenic artery (SA) wall with intraperitoneal hemorrhage occurs in 2-3% of cases and is associated with a mortality rate of 25% or higher [5, 9].

The SA is considered aneurysmal when its segmental dilation reaches 50% of the normal vessel diameter (0.6 cm) [7, 10]. By location, SAAs occur in the distal segment in 75% of cases, the middle segment in 20%, and the proximal segment in 5% [4].

The clinical course may be asymptomatic, with no complaints or signs of disease and incidental detection of the SAA on imaging; symptomatic, with pain and tenderness in the left hypochondrium; or complicated by dissection of the thinned vascular wall, rupture, and intraperitoneal hemorrhage [11].

Treatment options include laparoscopic clipping of the SA or its branches [12, 13], endovascular occlusion, or stent-graft implantation. These approaches are particularly indicated in cases of aneurysm rupture, especially in elderly patients with comorbid conditions [5, 14, 15]. If minimally invasive or endovascular methods are ineffective or cannot be performed, open surgical intervention is indicated [16].

### Clinical case

The patient provided informed consent for the processing of his personal data. A 38-year-old man was admitted with complaints of weakness, coffee-ground vomiting, and black stools. Four months earlier, he had undergone laparotomy, gastrotomy, and suturing of a bleeding gastric ulcer at a district hospital because of gastric bleeding. He abused alcohol. Subsequently, he received outpatient treatment for iron-deficiency anemia. His hemoglobin level increased from 40 g/L to 79 g/L. During the preceding two weeks, he had repeatedly noted black stools, which he attributed to iron supplementation.

On admission, his condition was severe. Blood pressure was 90/60 mm Hg and heart rate 90-100 beats/min. The skin and mucous membranes were pale. The abdomen was moderately distended in the epigastric region, soft, and non-tender. A postoperative scar from an upper midline laparotomy was present. Digital rectal examination showed melena on the glove.

Fibrogastroduodenoscopy (FGDS) revealed a small amount of hemorrhagic fluid in the stomach; the mucosa was pale with focal areas of hyperemia. Isolated acute erosions measuring up to 0.1×0.1 cm were identified in the body and antrum. On the posterior wall near the greater curvature, convergence of folds

периодическое кратковременное поступление крови. В подслизистый слой введён адреналин на 5% растворе глюкозы в разведении 1:20000 – 15,0 из пяти точек. Поступление крови уменьшилось. Заключение: ушитая (вероятнее, хроническая) язва задней стенки тела желудка. Продолжающееся малоинтенсивное кровотечение (группа по Forrest – 1B). Лигатура в области ушитой язвы. Риск кровотечения по Forrest – 2C.

При УЗИ выявлена гепатоспленомегалия. Общий анализ крови: лейкоциты 4,7×10⁹/л, эритроциты 2,55×10¹²/л, гемоглобин 55 г/л, гематокрит 18,2 %, тромбоциты 372×10⁹/л.

Рецидивирующее кровотечение из незажившей язвы, нарастающая анемия, тенденция к гипотонии (АД 80/40 mm Hg) стали показанием к оперативному лечению. Запланирована резекция желудка.

Выполнена срединная лапаротомия с иссечением послеоперационного рубца. В тонкой и толстой кишках кровь. Выраженный перигастрит и варикозное расширение вен стенки желудка, спленомегалия. Мобилизована двенадцатиперстная кишка по Кохеру. Рассечена желудочно-ободочная связка. Задняя стенка желудка утолщена, сращена с плотной поджелудочной железой (ПЖ). Вскрыта ретрогастральная полость 4×4 см, тампонированная фибрином и свежими сгустками крови, в которую открывался желудочный свищ до 3 мм в диаметре. Содержимое удалено. Началось артериальное кровотечение из СА. Временный гемостаз наложением зажима Сатинского. Селезёнка с хвостом ПЖ мобилизованы слева направо. Перевязана селезёночная вена, СА выделена проксимальнее разрыва, лигирована, дополнительно прошита. Удалён фиброзно изменённый хвост ПЖ с селезёнкой и аневризмой. Задняя стенка желудка в области свища грязно-серого цвета, плотная. Двенадцатиперстная кишка пересечена тотчас за привратником. Резекция желудка на уровне нижней селезёночной линии. Инфильтрация и отёк мезоколон. Сформирован гастроэнтероанастомоз на отключённой по Ру петле впередиободочно, затем межкишечный – отдельными внеслизистыми швами. Учитывая травматичный энтеролиз, диффузную кровоточивость, операция завершена гемостатическим тампонированием. Назначена релапаротомия через 24 часа.

**Морфологическое исследование:** 1 – селезёнка 17×10×7 см с фрагментом сосудистого пучка и жировой клетчатки общей массой 425 г, по капсуле рассеянные наложения сгустков крови и фибрина; 2 – часть желудка 12×11×1 см со свищом, лигатурами в области свища, слизистая оболочка серая, складчатая.

**Микроскопическое описание:** СА с аневризматическим расширением просвета, истончением стенки, слои сохранены (рис. 1). Стенка желудка с истончением слизистой оболочки с просветом свища (рис. 2). Заключение: свищ желудка с гранулематозным воспалением; фибринозно-лейкоцитарный перигастрит; фибринозный перисплénит; истинная аневризма СА.

Через 24 часа выполнена релапаротомия. В брюшной полости до 200 мл серозно-геморрагического отделяемого. Удалены тампоны. Диффузное кровотечение из левого купола диафрагмы. Гемостаз коагуляцией.

***Рис. 1*** *Микрофотограмма (ув. ×40). Стенка СА с участками истончения. 1 – нормальная толщина стенки; 2 – истончение стенки с сохранением всех слоёв и расширением просвета; 3 – просвет селезёночной артерии. Окраска гематоксилин-эозином*

***Fig. 1*** *Photomicrograph (×40 magnification). SA wall with areas of thinning. 1 – normal wall thickness; 2 – wall thinning with preservation of all layers and dilatation of the lumen; 3 – lumen of the SA. Hematoxylin and eosin staining*

of dense mucosa was noted, with intermittent brief episodes of blood flow. Adrenaline diluted 1:20,000 in 5% glucose solution (15.0 mL total) was injected into the submucosal layer at five points. Bleeding decreased. Conclusion: a sutured, most likely chronic, ulcer of the posterior wall of the gastric body. Ongoing low-intensity bleeding, Forrest class IB. A ligature was visualized in the area of the sutured ulcer. Bleeding risk according to the Forrest classification: IIC.

Ultrasonography revealed hepatosplenomegaly. Complete blood count showed leukocytes 4.7×10⁹/L, erythrocytes 2.55×10¹²/L, hemoglobin 55 g/L, hematocrit 18.2%, and platelets 372×10⁹/L.

Recurrent bleeding from a non-healed ulcer, progressive anemia, and a tendency toward hypotension, with blood pressure decreasing to 80/40 mm Hg, were considered indications for surgical treatment. Gastric resection was planned.

A midline laparotomy with excision of the postoperative scar was performed. Blood was present in both the small and large intestines. Marked perigastritis, varicose veins of the gastric wall, and splenomegaly were noted. The duodenum was mobilized using the Kocher maneuver. The gastrocolic ligament was divided. The posterior gastric wall was thickened and adherent to the firm pancreas. A 4×4 cm retrogastric cavity filled with fibrin and fresh blood clots was opened; a gastric fistula up to 3 mm in diameter was discovered communicating with the cavity. Its contents were evacuated. Arterial bleeding from the SA then occurred. Temporary hemostasis was achieved with a Satinsky clamp. The spleen and pancreatic tail were mobilized from left to right. The splenic vein was ligated, and the SA was isolated proximal to the rupture, ligated, and additionally transfixed. The fibrotically altered pancreatic tail was removed together with the spleen and aneurysm. The posterior gastric wall in the fistula area was firm and dirty gray in color. The duodenum was transected immediately distal to the pylorus. Gastric resection was performed at the level of the lower splenic line. Mesocolonic infiltration and edema were noted. An antecolic gastrojejunostomy was constructed using a Roux-en-Y limb, followed by an enteroenterostomy with separate extramucosal sutures. Given the traumatic enterolysis and diffuse bleeding, the operation was completed with hemostatic packing. Relaparotomy was scheduled for 24 hours later.

**Histopathological examination:** 1 – spleen measuring 17×10×7 cm, with a fragment of the vascular pedicle and adipose tissue, total weight 425 g; scattered deposits of blood clots and fibrin were present on the capsule;

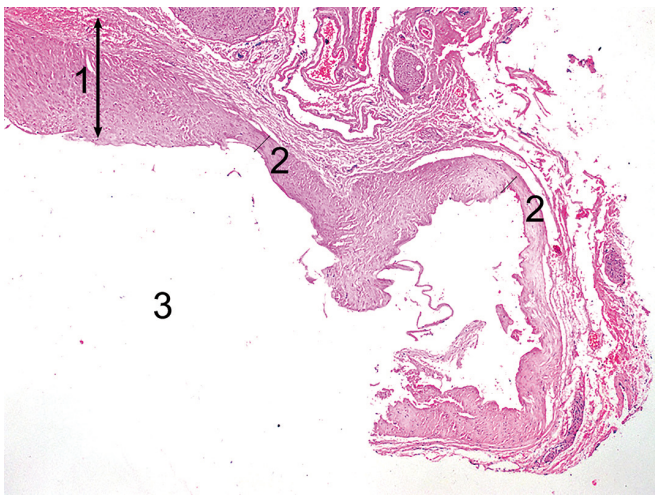





***Рис. 2*** *Микрофотограмма (ув. ×40). Стенка резецированного желудка. 1 – просвет свища; 2 – истончение слизистой оболочки. Окраска гематоксилин-эозином*

***Fig. 2*** *Photomicrograph (×40 magnification). Wall of the resected stomach. 1 – fistulous tract; 2 – thinning of the mucosa. Hematoxylin and eosin staining*

Неосложнённое течение послеоперационного периода. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Пациент анкетирован по телефону через 7,5 месяцев. Качеством жизни удовлетворен. Не взвешивался, но считает, что вес увеличился. Аппетит хороший, ассортимент с небольшими ограничениями. Стул ежедневный или через день. Даны рекомендации по пищевому режиму. При необходимости предложено обратиться в отделение неотложной хирургии областной больницы.

## Обсуждение

Пациент поступил с рецидивирующим желудочным кровотечением, гипотонией. При первом геморрагическом эпизоде по месту жительства выполнены гастротомия, прошивание «язвы» с сосудом. Продолжающееся анемизирующее кровотечение, заключение опытного врача-эндоскописта и протокол предшествующего хирургического вмешательства определили показания к экстренной операции. Эндоваскулярная окклюзия артерий желудка по поводу кровоточащей язвы как альтернатива открытой хирургии не рассматривалась. Нами ещё в 1980-х годах и в последующем на достаточном клиническом материале показана её малая эффективность (в отличие от окклюзии a. gastroduodenalis при задних низких язвах 12-перстной кишки и кровоточащих ложных кистах головки поджелудочной железы).

Когда диагноз АСА был ретроспективно установлен, стало ясно, что катетеризация чревного ствола могла быть полезным диапевтическим методом для установления причины, локализации источника кровотечения и его остановки методом окклюзии СА [15, 17] или имплантацией стент-графта [14] с последующим открытым хирургическим вмешательством.

Между тем, Koguchi H et al при установленной на КТ ложной аневризме СА и разрыве задней стенки желудка на фоне гемодинамической нестабильности пациента выполнили экстренную лапаротомию, гастротомию, гемостаз. Затем, после устранения «смертельной триады», по принципу "damage control surgery" сделана гастрэктомия (аденокарцинома желудка), удалена селезёнка. Третьим этапом проведена реконструктивная операция. Всё закончилось благополучно. Неотложная открытая хирургия при

2 – gastric specimen measuring 12×11×1 cm, with a fistula and ligatures in the fistula area; the mucosa was gray and folded.

**Microscopic description:** The SA showed aneurysmal dilatation of the lumen and thinning of the wall, with preservation of all wall layers (Fig. 1). The gastric wall showed thinning of the mucosa with a fistulous tract (Fig. 2). Conclusion: Пastric fistula with granulomatous inflammation; fibrinoleukocytic perigastritis; fibrinous perisplenitis; true SAA.

Twenty-four hours later, relaparotomy was performed. Up to 200 mL of serohemorrhagic fluid was found in the abdominal cavity. The surgical packs were removed. Diffuse bleeding from the left hemidiaphragm was noted. Hemostasis was achieved by coagulation.

The postoperative course was uncomplicated. The patient was discharged in satisfactory condition.

The patient was interviewed by telephone 7.5 months later. He was satisfied with his quality of life. He had not weighed himself but believed that he had gained weight. His appetite was good, with only minor dietary restrictions. Bowel movements occurred daily or every other day. Dietary recommendations were provided. He was advised to contact the emergency surgery department of the regional hospital if necessary.

## Discussion

The patient was admitted with recurrent gastric bleeding and hypotension. During the first hemorrhagic episode, gastrotomy and suturing of the presumed “ulcer”, together with the bleeding vessel, had been performed at the local hospital. Ongoing blood loss causing anemia, the conclusion of an experienced endoscopist, and the operative report from the previous surgical intervention determined the indication for emergency surgery. Endovascular occlusion of the gastric arteries for a bleeding ulcer as an alternative to open surgery was not considered. As early as the 1980s, and subsequently in a sufficiently large clinical series, we demonstrated its low efficacy, in contrast to occlusion of the gastroduodenal artery in posterior low-lying duodenal ulcers and bleeding pancreatic head pseudocysts.

When the diagnosis of SAA was established retrospectively, it became clear that catheterization of the celiac trunk could have been a useful diagnostic and therapeutic procedure for identifying the cause and localization of the bleeding source and achieving hemostasis by SA occlusion [15, 17] or stent-graft implantation [14], followed by open surgery.

Meanwhile, Koguchi H et al, in a patient with a CT-diagnosed SA pseudoaneurysm and rupture of the posterior gastric wall accompanied by hemodynamic instability, performed emergency laparotomy, gastrotomy, and hemostasis. Subsequently, after correction of the “lethal triad”, gastrectomy for gastric adenocarcinoma and splenectomy were performed according to the principles of damage control surgery. Reconstructive surgery was carried out as the third stage. The outcome was favorable. Emergency open surgery for ruptured pseudoaneurysm with massive bleeding represents the authors’ principal treatment strategy [2].

Gastrointestinal bleeding is characteristic of SA pseudoaneurysms, particularly post-necrotic bleeding pancreatic pseudo-

разрыве ложной аневризмы и массивном кровотечении – принципиальная позиция авторов [2].

Для ложных аневризм СА (постнекротические кровоточащие кисты поджелудочной железы) характерны дигестивные кровотечения. Для истинных АСА – нет. При тщательном литературном поиске мы обнаружили публикацию индийских хирургов 2017 г., в которой описывается прорыв истинной АСА в желудок через заднюю стенку с трижды рецидивирующим, небольшим по объёму и, наконец, массивным кровотечением с геморрагическим шоком. Проведена экстренная лапаротомия, спленэктомия с резекцией истинной аневризмы (гистологически подтверждена), иссечение задней стенки антрального отдела желудка со свищом. Авторы сообщают, что статей о прорыве истинной АСА в желудок не обнаружили. По их мнению, открытое хирургическое вмешательство остаётся «золотым стандартом» в лечении этих пациентов [1].

По поводу гибридного лечения. Rinaldi LF (2023) приводит клиническое наблюдение разрыва ложной АСА с гигантской пульсирующей гематомой с анемизирующим кровотечением (гемоглобин 7 г/л). Пациенту провели последовательно эмболизацию СА и нижней панкреатодуоденальной артерии стальными спиралями. После восстановления показателей гемодинамики и коагуляции крови через сутки выполнили лапаротомию. Вскрытие сальниковой сумки сопровождалось массивным кровотечением. Была пережата аорта проксимальнее устья чревного ствола. Выполнили спленэктомию и резекцию СА проксимальнее разрыва. Кровотечение остановилось, но пациент умер от полиорганной недостаточности через несколько часов после операции. Авторы представили системный обзор литературы, включающий 238 источников, и пришли к выводу, что, несмотря на растущую популярность эндоваскулярного лечения разрыва АСА, до сих пор нет данных о лучших результатах по сравнению с открытой операцией, особенно у пациентов с гемодинамической нестабильностью и беременных женщин [3]. Этой же точки зрения придерживается Jacobson J et al [8].

По нашему мнению, при истинных аневризмах, учитывая фатальные последствия в случае разрыва, эндоваскулярное вмешательство должно быть приоритетным методом планового лечения. Кроме этого, рентгенхирургия, как первый этап гибридного вмешательства, может применяться при кровоточащих аневризмах у гемодинамически стабильных пациентов. Вторым этапом назначается резекционная хирургия.

Не расшифрованы причины образования желудочного свища в нашем наблюдении. Возможно, речь идёт о прикрытой перфорации в сальниковую сумку острой язвы желудка (язвенная болезнь гистологически не подтверждена) или о перенесённом эпизоде острого панкреатита. В любом случае, длительно существующий ретрогастральный воспалительный процесс, наверное, способствовал деструкции АСА с кровотечением в сальниковую сумку и желудок. De Silva WSL et al считают, что в их наблюдении свищ желудка образовался в результате длительной пульсирующей компрессии большой АСА (3×3×2,5 см) на его стенку [1]. Может быть, и в нашем наблюдении это стало причиной перфорации желудка. Есть ещё одна версия: при прошивании кровоточащей язвы желудка в районной больнице в шов была захвачена стенка АСА.

## Заключение

Истинная аневризма СА встречается редко. Её разрыв может быть фатальным. Неосложнённая АСА не имеет специфических

cysts, but not of true SAAs. During a thorough literature search, we identified a 2017 report by Indian surgeons describing rupture of a true SAA into the stomach through the posterior wall, with three episodes of recurrent low-volume bleeding followed by massive hemorrhage and hemorrhagic shock. Emergency laparotomy, splenectomy with resection of the true aneurysm, which was histologically confirmed, and excision of the posterior wall of the gastric antrum containing the fistula were performed. The authors reported no previous publications describing rupture of a true SAA into the stomach. In their opinion, open surgery remains the “gold standard” for treating such patients [1].

Regarding hybrid treatment, Rinaldi LF (2023) presented a case of rupture of a SA pseudoaneurysm with a giant pulsatile hematoma and ongoing blood loss causing severe anemia (hemoglobin 7 g/L). The patient underwent sequential coil embolization of the SA and the inferior pancreaticoduodenal artery. After restoration of hemodynamic parameters and correction of coagulation abnormalities, laparotomy was performed 24 hours later. Opening of the lesser sac was accompanied by massive bleeding. The aorta was clamped proximal to the origin of the celiac trunk. Splenectomy and resection of the SA proximal to the rupture were performed. Hemostasis was achieved, but the patient died of multiple organ failure several hours after surgery. The authors also presented a systematic review of the literature including 238 references. They concluded that, despite the increasing popularity of endovascular treatment for ruptured SAA, there is still no evidence of superior outcomes compared with open surgery, particularly in hemodynamically unstable patients and pregnant women [3]. Jacobson J et al [8] share this view.

In true aneurysms, given the potentially fatal consequences of rupture, endovascular intervention should be the preferred method of elective treatment. In addition, endovascular treatment as the first stage of a hybrid approach may be used for bleeding aneurysms in hemodynamically stable patients. Resectional surgery may then be performed as the second stage.

The cause of gastric fistula formation in our case remains unclear. It may have resulted from a contained perforation of an acute gastric ulcer into the lesser sac. However, peptic ulcer disease was not confirmed histologically, nor was it due to a previous episode of acute pancreatitis. In either case, a long-standing retrogastric inflammatory process may have contributed to destruction of the SAA with bleeding into the lesser sac and stomach. De Silva WSL et al suggested that, in their case, the gastric fistula developed as a result of prolonged pulsatile compression of the gastric wall by a large SAA measuring 3×3×2.5 cm [1]. A similar mechanism may also have caused gastric perforation in our patient. Another possibility is that, during suturing of the bleeding gastric ulcer at the district hospital, the SAA wall was inadvertently incorporated into the suture.

## Conclusion

True SAA is rare. Its rupture may be fatal. An uncomplicated SAA has no specific clinical manifestations and is usually detected incidentally on MDCT angiography performed for another indication. When an SAA is identified, endovascular techniques appear appropriate to exclude the aneurysm and prevent complications such as rupture and bleeding. Endovascular treatment is also indicated as part of a hybrid approach in hemodynamically stable patients with a bleeding aneurysm. In cases of ongoing blood loss causing anemia and hemorrhagic shock, resectional surgery is in-

клинических симптомов и диагностируется случайно на МСКТ-ангиографии, выполняемой по другому поводу. При обнаружении АСА, для предупреждения осложнений (разрыв, кровотечение), представляется целесообразным использовать для её отключения методы рентгенэндоваскулярной хирургии. Она также показана при гибридном лечении гемодинамически стабильных больных с кровоточащей аневризмой. При анемизирующем кровотечении и геморрагическом шоке показана резекционная хирургия. Прорыв АСА в желудок – необычная ситуация, при этом дооперационная диагностика представляет значительные трудности, что и было показано в нашем наблюдении.

dicated. Rupture of an SAA into the stomach is an unusual clinical situation, and preoperative diagnosis may be extremely challenging, as demonstrated by our case.

## Литература

1. De Silva WSL, Gamlaksha DS, Jayasekara DP, Rajamanthri SD. A splenic artery aneurysm presenting with multiple episodes of upper gastrointestinal bleeding: A case report. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):123. https://doi.org/10.1186/s13256-017-1282-7
2. Koguchi H, Nakatsutsumi K, Ikuta T, Fujita A, Otomo Y, Morishita K. Gastric rupture caused by intragastric perforation of splenic artery aneurysm: A case report and literature review. *Surg Case Rep.* 2024;10(1):147. https://doi.org/10.1186/s40792-024-01944-4
3. Rinaldi LF, Brioschi C, Marone EM. Endovascular and open surgical treatment of ruptured splenic artery aneurysms: A case report and a systematic literature review. *J Clin Med.* 2023;12:6085. https://doi.org/10.3390/jcm12186085
4. Salimi J, Omrani Z, Cheraghali R. Splenic artery aneurysm, case series of seven patients. *J Surg Case Rep.* 2021;2021(3):rjab046. https://doi.org/10.1093/jscr/rjab046
5. Carvalho M, Mendes J, Macedo-Oliveira C, Freir B, Pereira-Macedo J, Duque RP, et al. Endovascular treatment of splenic artery aneurysm rupture: Case report. *Bull Natl Res Cent.* 2024;48:9. https://doi.org/10.1186/s42269-024-01165-7
6. Anand A, Khurana S, Ateriya N, Sunil Kumar Sharma GA. Sudden death due to non-traumatic rupture of splenic artery aneurysm. *Med Leg J.* 2022;90(2):76-8. https://doi.org/10.1177/00258172211018339
7. Pathak N, Poddar E, Shrestha S, Kumari K, Ranjan R, Sharma D, et al. Splenic artery aneurysm with extrahepatic portal venous obstruction: A case report. Int *J Surg Case Rep.* 2022;98:107568. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.107568
8. Jacobson J, Gorbatkin C, Good S, Sullivan S. Splenic artery aneurysm rupture in pregnancy. *Am J Emerg Med.* 2017;35(6):935.e5-935.e8. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.12.035
9. Değer KC, Gündeş E, Fedakar A. Surgical management of a splenic artery aneurysm. *Clin Case Rep.* 2016;4(5):524-25. https://doi.org/10.1002/ccr3.550
10. Osman S, Sefa E, Muge Y, Basar Can T, Mehmet V, Salih P. Management of the splenic artery aneurysm: With a six different clinical presentation and treatment modality. *Indian J Surg.* 2022;84:928-33. https://doi.org/10.1007/s12262-021-03042-3
11. Mesbahi M, Zouaghi A, Zaafouri H, Hadded D, Benzarti Y, Riahi W, et al. Surgical management of splenic artery aneurysm. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;69:102712. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102712
12. Takeo S, Izumi H, Yoshii H, Fjino R, Mukai M, Furuya H, et al. Successful laparoscopic arterial ligation of splenic artery aneurysm with a splenomesenteric trunk: A case report and literature review. *Surg Case Rep.* 2024;10:251. https://doi.org/10.1186/s40792-024-02051-0
13. Шабунин АВ, Бедин ВВ, Тавобилов ММ, Карпов АА, Цуркан ВА, Алиева ФФ, и др. Выбор способа хирургического лечения истинных аневризм селезёночной артерии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2022;10:21-7. https://doi.org/10.17116/hirurgia202210121
14. Папоян СА, Громов ДГ, Щёголев АА, Маркаров АЭ, Мутаев ММ, Мишкина ПА. Эндоваскулярное лечение больных с аневризмой селезёночной артерии. Ангиология и сосудистая хирургия. *Журнал имени академика А.В. Покровского.* 2024;30(1):53-61. https://doi.org/10.33029/1027-6661-2024-30-1-53-61

## References

1. De Silva WSL, Gamlaksha DS, Jayasekara DP, Rajamanthri SD. A splenic artery aneurysm presenting with multiple episodes of upper gastrointestinal bleeding: A case report. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):123. https://doi.org/10.1186/s13256-017-1282-7
2. Koguchi H, Nakatsutsumi K, Ikuta T, Fujita A, Otomo Y, Morishita K. Gastric rupture caused by intragastric perforation of splenic artery aneurysm: A case report and literature review. *Surg Case Rep.* 2024;10(1):147. https://doi.org/10.1186/s40792-024-01944-4
3. Rinaldi LF, Brioschi C, Marone EM. Endovascular and open surgical treatment of ruptured splenic artery aneurysms: A case report and a systematic literature review. *J Clin Med.* 2023;12:6085. https://doi.org/10.3390/jcm12186085
4. Salimi J, Omrani Z, Cheraghali R. Splenic artery aneurysm, case series of seven patients. *J Surg Case Rep.* 2021;2021(3):rjab046. https://doi.org/10.1093/jscr/rjab046
5. Carvalho M, Mendes J, Macedo-Oliveira C, Freir B, Pereira-Macedo J, Duque RP, et al. Endovascular treatment of splenic artery aneurysm rupture: Case report. *Bull Natl Res Cent.* 2024;48:9. https://doi.org/10.1186/s42269-024-01165-7
6. Anand A, Khurana S, Ateriya N, Sunil Kumar Sharma GA. Sudden death due to non-traumatic rupture of splenic artery aneurysm. *Med Leg J.* 2022;90(2):76-8. https://doi.org/10.1177/00258172211018339
7. Pathak N, Poddar E, Shrestha S, Kumari K, Ranjan R, Sharma D, et al. Splenic artery aneurysm with extrahepatic portal venous obstruction: A case report. Int *J Surg Case Rep.* 2022;98:107568. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.107568
8. Jacobson J, Gorbatkin C, Good S, Sullivan S. Splenic artery aneurysm rupture in pregnancy. *Am J Emerg Med.* 2017;35(6):935.e5-935.e8. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.12.035
9. Değer KC, Gündeş E, Fedakar A. Surgical management of a splenic artery aneurysm. *Clin Case Rep.* 2016;4(5):524-25. https://doi.org/10.1002/ccr3.550
10. Osman S, Sefa E, Muge Y, Basar Can T, Mehmet V, Salih P. Management of the splenic artery aneurysm: With a six different clinical presentation and treatment modality. *Indian J Surg.* 2022;84:928-33. https://doi.org/10.1007/s12262-021-03042-3
11. Mesbahi M, Zouaghi A, Zaafouri H, Hadded D, Benzarti Y, Riahi W, et al. Surgical management of splenic artery aneurysm. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;69:102712. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102712
12. Takeo S, Izumi H, Yoshii H, Fjino R, Mukai M, Furuya H, et al. Successful laparoscopic arterial ligation of splenic artery aneurysm with a splenomesenteric trunk: A case report and literature review. *Surg Case Rep.* 2024;10:251. https://doi.org/10.1186/s40792-024-02051-0
13. Shabunin AV, Bedin VV, Tavobilov MM, Karpov AA, Tsurkan VA, Alieva FF, i dr. Vybor sposoba khirurgicheskogo lecheniya istinnykh anevrizm selezyonochnoy arterii [Selecting the most appropriate surgical treatment of true splenic artery aneurysm]. *Khirurgia. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2022;10:21-7. https://doi.org/10.17116/hirurgia202210121
14. Papoyan SA, Gromov DG, Shchyogolev AA, Markarov AE, Mutaev MM, Mishkina PA. Endovaskulyarnoe lechenie bol'nykh s anevrizmoy selezyonochnoy arterii [Endovascular treatment of patients with splenic artery aneurysm]. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. *Zhurnal imeni akademika A.V. Pokrovskogo.* 2024;30(1):53-61. https://doi.org/10.33029/1027-6661-2024-30-1-53-61

15. Yamamoto Y, Uchiyama H. How to treat a distal splenic artery aneurysm: Open aneurysmorrhaphy as the treatment of choice. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;66(2):260. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.06.008
16. Hosseinzadeh A, Shahriarirad R, Asgharzadeh MV, Moeini Farsani M, Kazem Tadayon M. Spontaneous rupture of a large splenic artery aneurysm in a 59-year-old male patient with pemphigus vulgaris: A case report. *J Med Case Reports.* 2022;16:382. https://doi.org/10.1186/s13256-022-03618-x
17. Soliński DG, Celer M, Dyś K, Wiewióra M. 3D printing in the preoperative planning and endovascular treatment of splenic artery aneurysm. Own clinical experience and literature review. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2022;17(1):110-5. https://doi.org/10.5114/wiitm.2021.107765

15. Yamamoto Y, Uchiyama H. How to treat a distal splenic artery aneurysm: Open aneurysmorrhaphy as the treatment of choice. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;66(2):260. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.06.008
16. Hosseinzadeh A, Shahriarirad R, Asgharzadeh MV, Moeini Farsani M, Kazem Tadayon M. Spontaneous rupture of a large splenic artery aneurysm in a 59-year-old male patient with pemphigus vulgaris: A case report. *J Med Case Reports.* 2022;16:382. https://doi.org/10.1186/s13256-022-03618-x
17. Soliński DG, Celer M, Dyś K, Wiewióra M. 3D printing in the preoperative planning and endovascular treatment of splenic artery aneurysm. Own clinical experience and literature review. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2022;17(1):110-5. https://doi.org/10.5114/wiitm.2021.107765

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Панасюк Александр Иосифович,** врач-хирург, Иркутская областная клиническая больница; ассистент кафедры госпитальной хирургии, Иркутский государственный медицинский университет
Scopus ID: 57214574623
ORCID ID: 0000-0002-1710-2762
SPIN-код: 2035-0170
Author ID: 246662
E-mail: pana@mail.ru

**Кондратьев Сергей Александрович, в**рач-хирург, Иркутская областная клиническая больница
ORCID ID: 0000-0002-9542-0897
SPIN-код: 1283-6427
Author ID: 1103113
E-mail: serge.lech-med7@yandex.ru

**Григорьев Евгений Георгиевич,** член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель, Иркутский научный центр хирургии и травматологии; заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Иркутский государственный медицинский университет
Researcher ID: H-7659-2016
Scopus ID: 6603077953
ORCID ID: 0000-0002-5082-7028
SPIN-код: 7650-2129
Author ID: 805452
E-mail: egg.irk@gmail.com

**Белых Диана Владимировна,** заведующая отделением общей патологии, врач-патологоанатом, Иркутское областное патологоанатомическое бюро
ORCID ID: 0000-0002-9264-0827
SPIN-код: 7035-8959
Author ID: 1092742
E-mail: 89246050301@bk.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Григорьев Евгений Георгиевич**
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель, Иркутский научный центр хирургии и травматологии; заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Иркутский государственный медицинский университет

664003, Российская Федерация, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1
Тел. +7 (902) 5111027
E-mail: egg.irk@gmail.com

## AUTHORS' INFORMATION

**Panasyuk Aleksandr Iosiphovich,** Surgeon, Irkutsk Regional Clinical Hospital; Assistant Professor of the Department of Hospital Surgery, Irkutsk State Medical University
Scopus ID: 57214574623
ORCID ID: 0000-0002-1710-2762
SPIN: 2035-0170
Author ID: 246662
E-mail: pana@mail.ru

**Kondratiev Sergey Aleksandrovich,** Surgeon, Irkutsk Regional Clinical Hospital

ORCID ID: 0000-0002-9542-0897
SPIN: 1283-6427
Author ID: 1103113
E-mail: serge.lech-med7@yandex.ru

**Grigoryev Evgeniy Georgievich,** Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Scientific Advisor, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Hospital Surgery, Irkutsk State Medical University
Researcher ID: B-7280-2017
Scopus ID: 57189622130
ORCID ID: 0000-0002-5082-7028
SPIN: 7650-2129
Author ID: 805452
E-mail: egg.irk@gmail.com

**Belykh Diana Vladimirovna,** Head of the Department of General Pathology, Pathologist, Irkutsk Regional Pathology Bureau
ORCID ID: 0000-0002-9264-0827
SPIN: 7035-8959
Author ID: 1092742
E-mail: 89246050301@bk.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Grigoryev Evgeniy Georgievich**
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Scientific Advisor, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Hospital Surgery, Irkutsk State Medical University

664003, Russian Federation, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1
Tel.: +7 (902) 5111027
E-mail: egg.irk@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ГЕГ
Сбор материала: ПАИ, КСА
Анализ полученных данных: ГЕГ, БДВ
Подготовка текста: ПАИ, КСА
Редактирование: ГЕГ
Общая ответственность: ПАИ, КСА, ГЕГ, БДВ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: GEG
Data collection: PAI, KSA
Analysis and interpretation: GEG, BDV
Writing the article: PAI, KSA
Critical revision of the article: GEG
Overall responsibility: PAI, KSA, GEG, BDV

*Поступила* *03.06.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *03.06.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-879-886

# ВЛИЯНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ В ТЕРАПИИ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЁЗОМ С ТОТАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Б.П. ПИРМАХМАДЗОДА[1,2], З.Х. ТИЛЛОЕВА[1,3]

[1] Кафедра фтизиопульмонологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан
[2] Городской центр защиты населения от туберкулёза, Душанбе, Республика Таджикистан
[3] Кафедра эпидемиологии, гигиены и охраны окружающей среды с курсом микробиологии и вирусологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан

Туберкулёз (ТБ) с тотальной лекарственной устойчивостью (ТЛУ) – крайне тяжёлая форма ТБ, связанная с устойчивостью ко всем препаратам первого ряда и большинству препаратов второго ряда. Достижения в области геномного секвенирования открывают новые возможности для быстрого выявления профилей резистентности и оптимизации индивидуальных схем лечения.

В статье представлен клинический случай успешного лечения пациента с ТЛУ. Первоначальный диагноз: «Инфильтративный ТБ лёгких, в фазе распада. БК (бактерии Коха) + (GeneXpert)». Диагностическое обследование проводилось в соответствии с национальными клиническими протоколами и включало рентгенографию органов грудной клетки, GeneXpert MTB/Rif, анализы крови, ВИЧ, HBsAg, скрининг на антитела к HCV, анализы мочи и кала. Противотуберкулёзная терапия препаратами второго ряда была начата в стационаре, затем продолжена амбулаторно. Пациент неоднократно терялся из поля зрения специалистов в плане динамического наблюдения. Анализ на лекарственную чувствительность выявил ТЛУ.

Полногеномное секвенирование определило *Mycobacterium tuberculosis* complex, линия Beijing, устойчивый к рифампицину, этамбутолу, пиразинамиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, линезолиду, стрептомицину и этионамиду. Чувствительность к бедаквилину, клофазимину, деламаниду, амикацину, капреомицину и претоманиду была сохранена. Схема лечения была соответствующим образом скорректирована, что привело к благоприятному результату (исход лечения – «излечён»).

Этот случай подчёркивает клиническую значимость геномного секвенирования в лечении ТЛУ и его роль в выборе эффективных индивидуализированных схем лечения в условиях ограниченных ресурсов.

**Ключевые слова**: *туберкулёз, тотальная лекарственная устойчивость, геномное секвенирование, индивидуальное лечение, клинический случай.*

**Для цитирования:** Пирмахмадзода БП, Тиллоева ЗХ. Влияние использования геномного секвенирования в терапии больного туберкулёзом с тотальной лекарственной устойчивостью: клинический случай. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):879-86. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-879-886

# IMPACT OF GENOME SEQUENCING IN THE TREATMENT OF TOTALLY DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS: A CASE REPORT

B.P. PIRMAKHMADZODA[1,2], Z.KH. TILLOEVA[1,3]

[1] Department of Phthisiopulmonology, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan
[2] City Center for Tuberculosis Control, Dushanbe, Republic of Tajikistan
[3] Department of Epidemiology, Hygiene and Environmental Protection with a Course in Microbiology and Virology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Totally drug-resistant tuberculosis (TDR-TB) is an extremely severe clinical phenotype characterized by resistance to all first-line and virtually all second-line anti-TB agents. Advances in whole-genome sequencing (WGS) offer critical opportunities to map comprehensive resistance profiles and rapidly optimize individualized therapeutic regimens.

This case report describes the successful management of a patient with TDR-TB. The initial presentation was diagnosed as infiltrative pulmonary tuberculosis in the destruction (lysis) phase, confirmed via GeneXpert MTB/Rif. The baseline diagnostic workup followed national clinical guidelines. It included chest radiography, GeneXpert testing, complete blood counts, screening for HIV, HBsAg, and anti-HCV antibodies, and routine urinalysis and stool examinations. Second-line anti-TB therapy was initiated in an inpatient setting and transitioned to outpatient care; however, the patient experienced multiple episodes of non-adherence and loss to follow-up.

Subsequent drug susceptibility testing and whole-genome sequencing identified *Mycobacterium tuberculosis* complex (Beijing lineage) with resistance to rifampin, ethambutol, pyrazinamide, levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, streptomycin, and ethionamide. Notably, susceptibility to bedaquiline, clofazimine, delamanid, amikacin, capreomycin, and pretomanid was preserved. The therapeutic regimen was adjusted dynamically based on these genomic insights, ultimately resulting in a favorable definitive outcome (treatment outcome: "cured").

This case underscores the clinical utility of genomic sequencing in managing highly resistant tuberculosis, emphasizing its pivotal role in designing effective, individualized treatment regimens within resource-limited settings.

**Keywords**: *Tuberculosis, total drug resistance, genomic sequencing, individualized treatment, case report.*

**For citation:** Pirmakhmadzoda BP, Tilloeva ZKh. Vliyanie ispol'zovaniya genomnogo sekvenirovaniya v terapii bol'nogo tuberkulyozom s total'noy lekarstvennoy ustoychivost'yu: klinicheskiy sluchay [Impact of genome sequencing in the treatment of totally drug-resistant tuberculosis: A case report]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):879-86. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-879-886

## Введение

Распространение туберкулёза (ТБ) с лекарственной устойчивостью остаётся серьёзным препятствием на пути к его ликвидации [1-3]. Лечение ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) имеет низкую эффективность, большую длительность, сопровождается выраженными нежелательными явлениями [4] и требует внедрения межсекторального подхода для обеспечения доступа к диагностике и лечению [5].

Несмотря на достигнутый прогресс на пути к ликвидации ТБ, успешное применение экспресс-методов диагностики, в повседневной практике больные сталкиваются с социально-экономическими и психосоциальными проблемами, врачи-фтизиатры зачастую встречаются с фактами несоответствия данных лабораторной идентификации спектра лекарственной устойчивости микобактерий ТБ (МБТ) и клинической динамикой лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами ТБ (ЛУ-ТБ), подобранными в соответствии с чувствительностью возбудителя к противотуберкулёзным препаратам (ПТП). Указанные казуистические наблюдения, в основном, связаны с неточной идентификацией спектра лекарственной устойчивости МБТ к ПТП [6].

Геномное секвенирование – это современный метод исследования, который может более точно определить спектр лекарственной чувствительности [7].

## Материал и методы

Информация собрана из медицинской карты больного. Диагностика ТБ осуществлена согласно утверждённым Министерством здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан протоколам. Определение случая и результат лечения больного основывались на рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и утверждённых в стране руководствах по управлению ТБ.

Сбор информации проведён в рамках исследования, одобренного на заседании кафедры фтизиопульмонологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино (протокол № 2, от 03.03.2023) и заседании межкафедральной проблемной комиссии по внутренним болезням с участием специалистов по общественному здоровью и здравоохранению при Таджикском государственном медицинском университете им. Абуали ибни Сино (протокол № 6, от 06.04.2023).

Структурирование статьи проведено согласно рекомендациям CARE [8, 9]. Информированное письменное согласие больного на участие в исследовании получено.

### Описание клинического случая

Пациент 20 лет, мужского пола, проживающий в городе Душанбе Республики Таджикистан, несколько лет был трудовым мигрантом. В сентябре 2021 года, во время трудовой миграции, появились жалобы на состояние здоровья. Симптомы заболевания включали: кашель с выделением мокроты, снижение аппетита, снижение массы тела, боль в грудной клетке, общую слабость.

## Introduction

The spread of drug-resistant tuberculosis (TB) remains a major barrier to global elimination efforts [1-3]. Treatment for multidrug-resistant TB (MDR-TB) is characterized by low efficacy, prolonged duration, and a high incidence of severe adverse effects [4], necessitating a multisectoral approach to guarantee equitable access to timely diagnosis and therapy [5].

Despite recent progress toward TB elimination and the successful deployment of rapid molecular diagnostics, patients continue to face profound socioeconomic and psychosocial challenges during their care. In clinical practice, tuberculosis specialists frequently encounter discrepancies between laboratory-identified drug resistance profiles of *M. tuberculosis* and the actual clinical dynamics of patients receiving drug-resistant TB (DR-TB) regimens tailored to those initial profiles. These discordant clinical observations primarily stem from inaccurate or incomplete identification of the pathogen's true drug resistance spectrum [6].

Whole-genome sequencing (WGS) has emerged as a state-of-the-art diagnostic method that can precisely map the comprehensive drug susceptibility profile of MBT isolates, overcoming the limitations of conventional testing [7].

## Methods

We retrieved clinical and epidemiological data from patients' official medical records. Tuberculosis diagnosis, case definitions, and treatment outcomes were established in accordance with protocols approved by the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan, aligned with World Health Organization (WHO) recommendations and nationally approved TB management guidelines.

Data collection was conducted as part of a study approved by the Department of Phthisiopulmonology of the Avicenna Tajik State Medical University (Protocol No. 2, dated March 3, 2023) and the Interdepartmental Problem Commission on Internal Diseases, with the participation of specialists in public health and healthcare at the Avicenna Tajik State Medical University (Protocol No. 6, dated April 6, 2023).

This case report was structured in compliance with the CARE (CAse REport) guidelines [8, 9]. Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report and any accompanying data.

### Case report

A 20-year-old male residing in Dushanbe, Tajikistan, with a history of several years of labor migration, presented with respiratory and systemic symptoms. In September 2021, while working abroad, he developed a productive cough, anorexia, weight loss, chest pain, and progressive generalized weakness. He did not seek formal medical attention at that time and attempted self-medication. One month later, the onset of hemoptysis prompted a consultation with a local physician at his temporary

Никуда не обращаясь, начал самолечение. Через месяц отметил кровохарканье, в связи с чем обратился к врачам по месту временного пребывания. Больному была назначена противовоспалительная и общеукрепляющая терапия, что способствовало прекращению кровохарканья, однако кашель с выделением мокроты сохранялся.

Через год, в ноябре 2022, в связи с ухудшением состояния здоровья возвратился на родину, но в течение месяца за медицинской помощью не обращался. 19 декабря 2022 г. обратился в поликлинику по месту постоянного жительства с жалобами на кашель с выделением мокроты, потерю аппетита, снижение массы тела и выраженную слабость.

Учитывая анамнез заболевания и клинические проявления, семейный врач направил пациента на обследование: рентгенографию грудной клетки, анализ мокроты и консультацию врача-фтизиатра кабинета непосредственно-контролируемого лечения поликлиники. Результат MTB/Rif-теста от 20.12.2022 – положительный, устойчивость к рифампицину. Рентгенография органов грудной клетки выявила инфильтрат в верхней доле левого лёгкого с распадом и дорожкой к корню лёгкого (рис. 1).

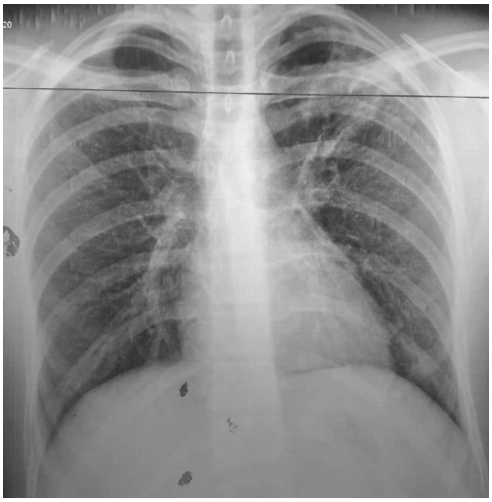
Исходные клинико-биохимические анализы крови пациента были в пределах нормы (табл.).

Результаты тестирования на HIV, HBsAg, AntiHCV отрицательные. Общий анализ мочи и кала без патологических изменений.

Решением врачебной консультативной комиссии Городского центра защиты населения от туберкулёза (ГЦЗНТ) от 20.12.2022 и решением центральной врачебной комиссии (ЦВК) Республиканского центра защиты населения от туберкулёза за № 3 от 22.12.2022 на основании положительного результата GenExpert, рифампицин устойчивости, положительного мазка мокроты (1+), результатов клинико-рентгенологического обследования, отрицательного результата ВИЧ-теста, установлен диагноз «Инфильтративный туберкулёз верхней доли левого лёгкого в фазе распада, осложнённый междолевым плевритом справа. МЛУ-ТБ».

По истории предшествующего лечения больной зарегистрирован как «новый случай туберкулёза». Больному назначен индивидуальный режим лечения МЛУ-ТБ противотуберкулёзными препаратами второго ряда: бедаквилин, левофлоксацин, клофазимин, линезолид и циклосерин. По решению ЦВК больной госпитализирован в Национальный центр болезней лёгких, туберкулёза и торакальной хирургии, расположенный в поселке «Шифо», Вахдатского района (Мачитон).

28 декабря 2022 г. больной выписывается для получения амбулаторного лечения. В январе и в апреле 2023 г. пациент был



residence. He was prescribed non-specific anti-inflammatory and supportive therapies, which successfully resolved the hemoptysis; however, his productive cough persisted.

In November 2022, a year after the initial onset of symptoms, the patient returned to Tajikistan due to a progressive deterioration in his clinical status. He remained at home for an additional month before seeking medical care. On December 19, 2022, he presented to a primary care clinic at his permanent place of residence, complaining of a productive cough, significant weight loss, anorexia, and severe fatigue.

Based on his clinical presentation and medical history, the family physician referred him for a chest X-ray, sputum analysis, and a specialized evaluation by a phthisiologist at the clinic's Directly Observed Treatment (DOT) office. On December 20, 2022, GeneXpert MTB/RIF testing confirmed *M. tuberculosis* (MTB) with molecular resistance to rifampicin. A baseline chest radiograph revealed an infiltrative lesion in the upper lobe of the left lung with evidence of cavitation (destruction phase) and a draining bronchus leading toward the pulmonary hilum (Fig. 1)

Baseline hematological and biochemical laboratory parameters of the patient upon initial presentation (Table).

Screening for HIV, HBsAg, and anti-HCV antibodies was negative, and routine urinalysis and stool examinations were unremarkable.

On December 20, 2022, the medical advisory commission of the City Center for Tuberculosis Control (CCTC) and, subsequently, the Central Medical Commission (CMC) of the Republican Center for Tuberculosis Control (Protocol No. 3, dated December 22, 2022) reviewed the case. Based on the positive GeneXpert result indicating rifampicin resistance, a positive sputum smear (1+), clinical-radiological presentation, and negative HIV status, a formal diagnosis was established: Infiltrative tuberculosis of the upper lobe of the left lung in the destruction phase, complicated by right-sided interlobar pleurisy, classified as multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).

Given his lack of documented prior anti-TB therapy, the patient was registered as a "new case". He was prescribed an individualized MDR-TB regimen consisting of second-line anti-TB agents: bedaquiline, levofloxacin, clofazimine, linezolid, and cycloserine. Following the CMC decision, the patient was initially hospitalized at the National Center for Lung Diseases, Tuberculosis, and Thoracic Surgery in Shifo village, Vahdat district (Machiton).

On December 28, 2022, the patient was transitioned to outpatient care. In January and April 2023, he was reviewed by the CMC. Given positive clinical and radiological dynamics, the team recommended continuing the regimen, with re-evaluation pending phenotypic drug susceptibility testing (DST) results. However, beginning in May 2023, the patient repeatedly defaulted from treatment. Interestingly, phenotypic DST results on Löwenstein-Jensen medium (reported retrospectively from a sample dated February 9, 2023) showed extensive resistance (TDR phenotype) to rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, bedaquiline, clofazimine, and delamanid, with susceptibility only to ofloxacin and ethambutol.

***Рис. 1*** *Обзорная рентгенограмма больного в начале лечения. Разъяснения в тексте*

***Fig. 1*** *Baseline chest radiograph at the initiation of treatment, showing an infiltrative lesion with cavitation in the upper lobe of the left lung and a draining bronchus extending toward the pulmonary hilum*

***Таблица*** *Клинико-биохимические показатели крови больного при обращении*

***Table*** *Baseline hematological and biochemical laboratory parameters upon admission*

| Показатели<br>Parameter | Значения<br>Patient value | Референсные значения<br>Reference range |
|---|---|---|
| Гемоглобин, г/л<br>Hemoglobin (g/L) | 139 | 130-160 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}$/л<br>Erythrocytes ($\times 10^{12}$/L) | 4. | 4-5 |
| Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л<br>Leukocytes ($\times 10^{9}$/L) | 8.7 | 4-9 |
| Эозинофилы, %<br>Eosinophils (%) | 2 | 1-4 |
| Нейтрофилы палочкоядерные %<br>Band neutrophils (%) | 3 | 2-4 |
| Нейтрофилы сегментоядерные, %<br>Segmented neutrophils (%) | 60 | 45-70 |
| Лимфоциты, %<br>Lymphocytes (%) | 29 | 18-40 |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/час<br>Erythrocyte sedimentation rate (ESR) (mm/hour) | 20 | 0-15 |
| Креатитнин, мкмоль/л<br>Creatinine (µmol/L) | 90 | 63-115 |
| Аланинаминотрансфераза, ед/л<br>Alanine aminotransferase (ALT) (U/L) | 10.4 | <44 |
| Аспартатаминотрансфераза, ед/л<br>Aspartate aminotransferase (AST) (U/L) | 8.4 | 10-40 |
| Билирубин прямой, мкмоль/л<br>Direct bilirubin (µmol/L) | 24.4 | 5-20 |
| Общий белок, г/л<br>Total protein (g/L) | 84.3 | 64-83 |
| Глюкоза, ммоль/л<br>Glucose (mmol/L) | 4.5 | 3.8-5.82 |

представлен на ЦВК, в связи с положительной динамикой было рекомендовано продолжить лечение, после получения результатов теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) представить данные на повторное рассмотрение. Больной неоднократно нарушал режим лечения с мая 2023 г. Результаты ТЛЧ фенотипическим методом на питательной среде Levenshtein-Jensen от 09.02.2023 показали ТЛУ к следующим ПТП: рифампицину, изониазиду, пиразинамиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, линезолиду, бедаквилину, клофазимину, деламаниду. Результаты ТЛЧ показали чувствительность к офлоксацину и этамбутолу.

Семейный врач своевременно не мог найти пациента в связи с тем, что, последний, будучи единственным кормильцем и мужчиной в семье, и из-за плохих социально-экономических условий жизни, был вынужден подрабатывать в Согдийском регионе страны. В июне 2023 года администрация ГЦЗНТ неоднократно связываясь по телефону с больным и приглашала его для продолжения терапии, но пациент категорически отказывался от лечения, ссылаясь на отсутствие его эффективности.

5 июля 2023 г. пациент обращается в ГЦЗНТ с жалобами на боли в животе и потерю веса. Пациенту выделены ПТП, назначенные решением ЦВК: бедаквилин, левофлоксацин, клофазимин, линезолид и циклосерин. 8 июля 2023 г. в связи с тем, что пациент не пришёл для получения ПТП, врач-фтизиатр связывается с его матерью, которая категорически отказывается от лечения из-за появления судорог и потери сознания у сына (возможное нежелательное явление от приёма циклосерина), переведя его на религиозное лечение (чтение аятов из Корана). Врач-фтизиатр реко-

The primary care team faced severe tracking barriers; as the sole breadwinner facing poor socioeconomic conditions, the patient had migrated to the Sughd region for temporary work. In June 2023, public health administrators repeatedly attempted to contact the patient by phone to urge treatment resumption, but the patient categorically refused, citing perceived treatment ineffectiveness.

On July 5, 2023, the patient returned to the clinic complaining of abdominal pain and weight loss. The CMC ordered the resumption of his initial regimen (bedaquiline, levofloxacin, clofazimine, linezolid, and cycloserine). When the patient failed to collect his medications on July 8, 2023, the phthisiologist contacted his mother. She flatly refused further medical intervention, reporting that her son had experienced seizures and episodes of syncope (suspected neurological adverse effects of cycloserine), and noted they were seeking religious healing practices instead. The phthisiologist recommended immediate discontinuation of cycloserine and requested a home visit, which the mother initially denied due to ritual practices.

On July 10, 2023, a multidisciplinary team – comprising a neurologist, cardiologist, phthisiologist, and family physician – conducted a home visit. The team confirmed that cycloserine was the primary cause of the transient seizures and loss of consciousness. Consequently, on July 11, the CMC formally discontinued cycloserine. On July 26, phone tracking revealed the patient had migrated further to the Shakhristan district, after which the family stopped answering calls. Following intensive outreach by pub-

мендует прекратить приём циклосерина, предложив посещение больного на дому. Мать больного запретила медицинским работникам посещать их дом, ссылаясь на необходимость поддержания 3-дневного режима воздержания от общений после чтения аятов.

10 июля 2023 г. по вызову семью посетили невролог, кардиолог, фтизиатр и семейный врач и установили, что причиной потери сознания и появления краткосрочных судорог явился циклосерин, в связи с чем 11 июля пациент представлен на рассмотрение ЦВК, решением которой этот препарат был отменён. В дальнейшем, 26 июля телефонная связь с пациентом выявила, что он выехал в район Шахристан, а в последующие дни на телефонную связь ни больной, ни его родственники не выходили. 12 августа руководитель ГЦЗНТ вызывает пациента на приём, 22 августа пациент с членами семьи, наконец, посещает ГЦЗНТ, где с ними была проведена беседа со стороны членов ЦВК. После подтверждения согласия, по решению ЦВКК лечение было продолжено.

30 декабря 2023 г. образец культуры мокроты больного отбирается для тестирования методом секвенирования. Результат ТЛЧ при этом выявляет *Mycobacterium tuberculosis* complex, семейство Beijing, резистентность на ПТП: рифампицин, этамбутол, пиразинамид, левофлоксацин, моксифлоксацин, линезолид, стрептомицин, этионамид. Чувствительность выявлена к препаратам: бедаквилин, клофазимин, деламанид, амикацин, каприомицин, претоманид. Больной представлен на ЦВКК 9 января 2024 г., решено изменить схему лечения с назначением бедаквилина, клофазимина, деламанида и претоманида.

2 сентября 2024 г. пациенту проведена обзорная рентгенограмма грудной клетки (рис. 2).

На представленной рентгенограмме отмечается формирование кальцинатов в корне левого лёгкого и фиброз, что соответствует «положительной рентгенологической динамике».

Согласно «Национальному руководству по управлению ТБ в Республике Таджикистан» всем больным с подтверждённым ТБ лёгких, получавшим соответствующее лечение, по его окончании – на основании двух последовательных отрицательных культур мокроты на МБТ, улучшения клинического состояния и положительной рентгенологической динамики – по решению ЦВКК от 08.09.2024 определяется исход терапии, как «Излечение».

В семье проживают 4 человека: пациент, его мать и двое сестёр. Старшая сестра пациента (28 лет) обратилась к семейному врачу 5 февраля 2024 г. с жалобами на симптомы респираторной инфекции. Результат GeneXpert MTB/Rif положительный, рифампицин устойчивый, на рентгенологическом снимке грудной клетки обнаружены признаки инфильтративного ТБ в фазе распада.

Учитывая историю контакта, результаты секвенирования образцов брата, пациентке было начато лечение в режиме бедаквилин, деламанид, клофазимин и претоманид. Результат ТЛЧ от 18.03.2024 показал резистентность на рифампицин, изониазид, пиразинамид, левофлоксацин, линезолид, клофазимин, бедаквилин. Её лечение продолжается после коррекции режима химиотерапии с учётом результата ТЛЧ.

## Обсуждение

Анализ данного случая корректировки терапии с использованием ТЛЧ методом секвенирования показал успешное лечение пациента с ранее определённой ТЛУ, несмторя на низкую приверженность к лечению. Этот опыт указывает на необходимость усиления раннего выявления ТБ среди ключевых групп населения, таких как трудовые мигранты.

lic health leadership, the patient and his family finally attended a CMC interview on August 22, 2023, where they re-established treatment consent.

On December 30, 2023, a sputum sample was collected for WGS to resolve the diagnostic discrepancies. WGS identified an *M. tuberculosis* complex isolate belonging to the Beijing lineage, harboring resistance mutations to rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, streptomycin, and ethionamide. Crucially, in contrast to the earlier phenotypic results, genomic analysis confirmed preserved susceptibility to bedaquiline, clofazimine, delamanid, amikacin, capreomycin, and pretomanid. Guided by these genomic insights, the CMC redesigned his regimen on January 9, 2024, prescribing a highly optimized, targeted combination of bedaquiline, clofazimine, delamanid, and pretomanid.

The patient demonstrated excellent clinical tolerance and adherence to this newly adjusted regimen. Follow-up chest radiography performed on September 2, 2024, demonstrated significant radiological resolution (Fig. 2).

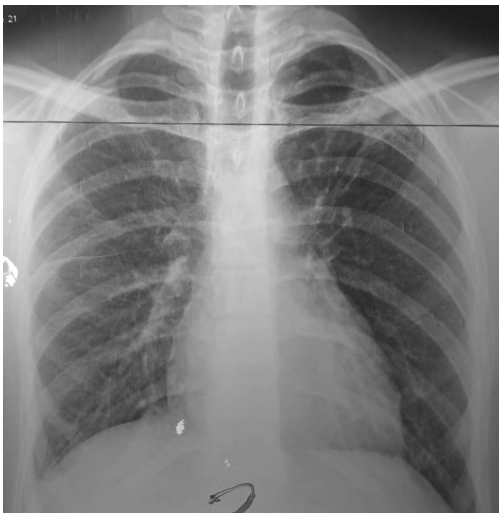
The follow-up radiograph revealed calcifications in the left pulmonary hilum alongside residual fibrotic changes, confirming a significant positive radiological response.

According to the National Guidelines for TB Management in the Republic of Tajikistan, a definitive treatment outcome of "Cured" is assigned to patients with confirmed pulmonary tuberculosis who complete their prescribed regimen, achieve clinical resolution, demonstrate positive radiological dynamics, and yield two consecutive negative sputum cultures for *M. tuberculosis*. Based on these criteria, the CMC officially declared the patient "Cured" on September 8, 2024.

The patient resides in a four-person household including his mother and two sisters. On February 5, 2024, the patient's 28-year-old older sister presented to her family physician with acute respiratory symptoms. GeneXpert MTB/RIF testing was positive, demonstrating molecular resistance to rifampicin. A chest radiograph revealed infiltrative pulmonary changes in the destruction (lysis) phase.

***Рис. 2*** *Обзорная рентгенограмма грудной клетки пациента после лечения. Разъяснения в тексте*

***Fig. 2*** *Follow-up chest radiograph obtained on September 2, 2024, demonstrating significant radiological improvement with resolution of the infiltrative changes and closure of the upper lobe cavity*



Хотя лечение сестры больного основывалось на результатах ТЛЧ брата, тем не менее следует учесть, что чувствительность возбудителя ТБ может отличаться у членов одной семьи [10]. Данное наблюдение ещё раз подчеркнуло, что обстоятельства и факторы, объясняющие задержки в диагностике и лечении туберкулёза, разнообразны [11]. Высокий уровень несоблюдения терапии сохраняется из-за стигматизации, финансовых и иных барьеров, что подтверждает важность учёта структурных и психосоциальных детерминант [12]. Кроме того, считается целесообразным анализ различных направлений миграции и изучение лекарственной устойчивости среди трудовых мигрантов [13].

Для того, чтобы добиться эффективного лечения больных ТБ, важно своевременно определить принадлежность возбудителя заболевания к семейству микобактерий, определить спектр лекарственной чувствительности и, на их основании, правильно подобрать режим химиотерапии. Новый метод идентификации возбудителя ТБ позволяет откорректировать лечение и добиться успешных результатов лечения, что подчёркнуто и другими исследователями [14].

## Заключение

Внедрение метода секвенирования решает важную проблему фтизиопульмонологии относительно определения принадлежности к семейству микобактерий и правильной идентификация спектра лекарственной устойчивости МБТ к ПТП.

Given her direct household exposure history and the whole-genome sequencing results obtained from her brother's isolates, an empiric regimen consisting of bedaquiline, delamanid, clofazimine, and pretomanid was immediately initiated. Subsequent phenotypic DST results, reported on March 18, 2024, revealed resistance to rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, levofloxacin, linezolid, clofazimine, and bedaquiline. Her therapeutic regimen was dynamically adjusted based on these phenotypic results, and her treatment remains ongoing.

## Discussion

This case highlights the clinical utility of WGS to guide chemotherapy adjustments, leading to a successful outcome in a patient with highly resistant tuberculosis despite initially poor adherence. This experience underscores the urgent necessity to reinforce early TB detection strategies among high-risk, vulnerable populations, particularly labor migrants.

Although the treatment for the patient's sister was empirically initiated based on the index case's genomic resistance profile, her subsequent phenotypic testing revealed a distinct and even more extensive resistance spectrum. This observation confirms that *M. tuberculosis* strains can diverge significantly in drug susceptibility, even among close household contacts within the same family [10]. Such discrepancies emphasize that the systemic and clinical factors driving delays in accurate diagnosis and effective management remain highly diverse [11]. High levels of treatment non-adherence persist due to social stigma, financial instability, and geographical barriers, confirming the critical importance of addressing structural and psychosocial determinants in TB control programs [12]. These findings also emphasize the need to systematically analyze regional migration pathways and evaluate localized drug resistance dynamics among labor migrants [13].

Achieving optimal treatment outcomes in complex tuberculosis cases depends on rapidly identifying the causative *M. tuberculosis* strain and comprehensively mapping its drug susceptibility profile. Modern genomic sequencing enables clinicians to move beyond standardized empirical protocols toward precision-guided, individualized regimens that maximize the probability of clinical cure [14].

## Conclusion

Implementing whole-genome sequencing addresses a critical challenge in phthisiopulmonology by accurately identifying *M. tuberculosis* lineages and precisely mapping the spectrum of anti-TB drug resistance.

## Литература

1. Бобоходжаев О И, Сироджидинова УЮ, Нуров РМ, Пирмахмадзода БП, Абдурахимов АА, Сайдалиев СМ, и др. Закономерности эпидемического процесса и эффективность лечения больных туберкулёзом с разными спектрами лекарственной устойчивости в Республике Таджикистан. *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2023;101(2):73-9. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-73-79

## References

1. Bobokhojaev OI, Sirodzhidinova UYu, Nurov RM, Pirmakhmadzoda BP, Abdurakhimov AA, Saydaliev SM, i dr. Zakonomernosti epidemicheskogo protsessa i effektivnost' lecheniya bol'nykh tuberkulyozom s raznymi spektrami lekarstvennoy ustoychivosti v Respublike Tadzhikistan [Epidemic patterns and effectiveness of treatment of tuberculosis patients with different drug resistance profiles in the Republic of Tajikistan]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih.* 2023;101(2):73-9. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-73-79

2. Goletti D, Meintjes G, Andrade BB, Zumla A, Shan Lee S. Insights from the 2024 WHO Global Tuberculosis Report – More comprehensive action, innovation, and investments required for achieving WHO End TB goals. *Int J Infect Dis.* 2025;150:107325. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107325
3. Тиллоева ЗХ, Мирзоев АС. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе. *Здравоохранение Таджикистана.* 2023;2:105-12. https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-357-2-105-112
4. Тиллоева ЗХ, Мирзоев АС. Результаты лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью среди ключевых групп населения в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе, Таджикистан. *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2024;102(3):24-33. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-24-33
5. Bobokhojaev OI. Experience in optimizing the accessibility of services for tuberculosis in the Republic of Tajikistan. *J Community Med Health Solut.* 2022;3:64-8.
6. Mphothulo N, Hlangu S, Furin J, Moshabela M, Loveday M. Navigating DR-TB treatment care: A qualitative exploration of barriers and facilitators to retention in care among people with history of early disengagement from drug-resistant tuberculosis treatment in Johannesburg, South Africa. *BMC Health Serv Res.* 2025;25(1):122. https://doi.org/10.1186/s12913-025-12265-z
7. Zhang G, Zhang H. Zhang Y, Hu X, Tang M, Gao Q. Targeted next-generation sequencing technology showed great potential in identifying spinal tuberculosis and predicting the drug resistance. *J Infect.* 2023;87(6):e110-2. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.10.018
8. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE guidelines for case reports: Explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017; 89:218-35. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026
9. Poling MI, Dufresne CR. Strategies for improving case reports involving patients with rare diseases. *Cureus*. 2025;17(2):e79864. https://doi.org/10.7759/cureus.79864
10. Seid G, Alemu A, Diriba G, Zerihun B, Tadesse G, Mariam SH, et al. Drug resistance profile of Mycobacterium tuberculosis complex isolated from pulmonary tuberculosis patients and their household contacts in central Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):806. https://doi.org/10.1186/s12879-025-11220-x
11. Meundi AD, Richardus JH. "I consulted so many doctors": The journey of tuberculosis patients in Bengaluru, India, from first symptoms to diagnosis. *BMC Health Serv Res*. 2025;25(1):397. https://doi.org/10.1186/s12913-025-12547-6
12. Giovenco D, Shah NS, Ansorge K, Operario D, Gandhi NR. New drugs are not enough: Addressing social determinants as a critical component of drug-resistant TB care. *IJTLD Open.* 2025;2(4):183-6. https://doi.org/10.5588/ijtldopen.25.0075
13. Tilloeva Z, Aghabekyan S, Davtyan K, Goncharova O, Kabirov O, Pirmahmadzoda B, et al. Tuberculosis in key populations in Tajikistan – A snapshot in 2017. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(11.1):94S-100S. https://doi.org/10.3855/jidc.11952
14. Schwab TC, Perrig L, Göller PC, Guebely De la Hoz FF, Lahousse AP, Minder B, al. Targeted next-generation sequencing to diagnose drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(10):1162-76. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00263-9

2. Goletti D, Meintjes G, Andrade BB, Zumla A, Shan Lee S. Insights from the 2024 WHO Global Tuberculosis Report – More comprehensive action, innovation, and investments required for achieving WHO End TB goals. *Int J Infect Dis.* 2025;150:107325. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107325
3. Tilloeva ZKh, Mirzoev AS. Tuberkulyoz s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu v period pandemii COVID-19 v g. Dushanbe [Multi-drug-resistant tuberculosis in COVID-19 pandemic period, Dushanbe]. *Zdravookhranenie Tadzhikistana*. 2023;2:105-12. https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-357-2-105-112.
4. Tilloeva ZKh, Mirzoev AS. Rezul'taty lecheniya bol'nykh tuberkulyozom s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu sredi klyuchevykh grupp naseleniya v period pandemii COVID-19 v g. Dushanbe, Tadzhikistan [Results of treatment of patients with multiple drug resistant tuberculosis among key populations during the covid-19 pandemic in Dushanbe, Tajikistan]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkikh.* 2024;102(3):24-33. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-24-33

5. Bobokhojaev OI. Experience in optimizing the accessibility of services for tuberculosis in the Republic of Tajikistan. *J Community Med Health Solut.* 2022;3:64-8.
6. Mphothulo N, Hlangu S, Furin J, Moshabela M, Loveday M. Navigating DR-TB treatment care: A qualitative exploration of barriers and facilitators to retention in care among people with history of early disengagement from drug-resistant tuberculosis treatment in Johannesburg, South Africa. *BMC Health Serv Res.* 2025;25(1):122. https://doi.org/10.1186/s12913-025-12265-z
7. Zhang G, Zhang H. Zhang Y, Hu X, Tang M, Gao Q. Targeted next-generation sequencing technology showed great potential in identifying spinal tuberculosis and predicting the drug resistance. *J Infect.* 2023;87(6):e110-2. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.10.018
8. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE guidelines for case reports: Explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017; 89:218-35. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026
9. Poling MI, Dufresne CR. Strategies for improving case reports involving patients with rare diseases. *Cureus*. 2025;17(2):e79864. https://doi.org/10.7759/cureus.79864
10. Seid G, Alemu A, Diriba G, Zerihun B, Tadesse G, Mariam SH, et al. Drug resistance profile of Mycobacterium tuberculosis complex isolated from pulmonary tuberculosis patients and their household contacts in central Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):806. https://doi.org/10.1186/s12879-025-11220-x
11. Meundi AD, Richardus JH. "I consulted so many doctors": The journey of tuberculosis patients in Bengaluru, India, from first symptoms to diagnosis. *BMC Health Serv Res.* 2025;25(1):397. https://doi.org/10.1186/s12913-025-12547-6
12. Giovenco D, Shah NS, Ansorge K, Operario D, Gandhi NR. New drugs are not enough: Addressing social determinants as a critical component of drug-resistant TB care. *IJTLD Open.* 2025;2(4):183-6. https://doi.org/10.5588/ijtldopen.25.0075
13. Tilloeva Z, Aghabekyan S, Davtyan K, Goncharova O, Kabirov O, Pirmahmadzoda B, et al. Tuberculosis in key populations in Tajikistan – A snapshot in 2017. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(11.1):94S-100S. https://doi.org/10.3855/jidc.11952
14. Schwab TC, Perrig L, Göller PC, Guebely De la Hoz FF, Lahousse AP, Minder B, al. Targeted next-generation sequencing to diagnose drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(10):1162-76. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00263-9

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Пирмахмадзода Бободжон Пирмахмад,** директор Городского центра защиты населения от туберкулёза; ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0009-0009-8844-3052
E-mail: sharipovbobojon07@gmail.com

**Тиллоева Зулфия Хайбуллоевна,** кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино; ассистент кафедры эпидемиологии, гигиены и охраны окружающей среды с курсом микробиологии и вирусологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

## AUTHORS' INFORMATION

**Pirmakhmadzoda Bobodzhon Pirmakhmad,** Director of the City Center for Tuberculosis Control; Assistant Professor, Department of Phthisiopulmonology, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0009-0009-8844-3052
E-mail: sharipovbobojon07@gmail.com

**Tilloeva Zulfiya Khaybulloevna,** Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Phthisiopulmonology, Avicenna Tajik State Medical University; Assistant Professor, Department of Epidemiology, Hygiene and Environmental Protection with a Course in Microbiology and Virology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan

Researcher ID: AEN-4626-2022
Scopus ID: 57220065383
ORCID ID: 0000-0002-7668-1688
SPIN-код: 9259-9917
E-mail: ztilloeva@gmail.com

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Исследование проведено в рамках НИР Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино «Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью: методы диагностики и эффективность лечения в Республике Таджикистан» (№ госрегистрации – 0117 TJ 00805). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

Researcher ID: AEN-4626-2022
Scopus ID: 57220065383
ORCID ID: 0000-0002-7668-1688
SPIN: 9259-9917
E-mail: ztilloeva@gmail.com

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

This work was conducted as part of the research project "Multidrug-resistant tuberculosis: diagnostic methods and treatment effectiveness in the Republic of Tajikistan" at the Avicenna Tajik State Medical University (State Registration Number: 0117 TJ 00805). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Тиллоева Зулфия Хайбуллоевна**
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино; ассистент кафедры эпидемиологии, гигиены и охраны окружающей среды с курсом микробиологии и вирусологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Сино, 29-31
Тел.: +992 (934) 477353
E-mail: ztilloeva@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Tilloeva Zulfiya Khaybulloevna**
Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Phthisiopulmonology, Avicenna Tajik State Medical University; Assistant Professor, Department of Epidemiology, Hygiene and Environmental Protection with a Course in Microbiology and Virology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan

734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Sino str., 29-31
Tel.: +992 (934) 477353
E-mail: ztilloeva@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ПБП, ТЗХ
Сбор материала: ПБП, ТЗХ
Анализ полученных данных: ПБП, ТЗХ
Подготовка текста: ПБП
Редактирование: ТЗХ
Общая ответственность: ПБП, ТЗХ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: PBP, TZKh
Data collection: PBP, TZKh
Analysis and interpretation: PBP, TZKh
Writing the article: PBP
Critical revision of the article: TZKh
Overall responsibility: PBP, TZKh

*Поступила* *01.09.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *01.09.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ CASE REPORT

**Челюстно-лицевая хирургия** **Maxillofacial Surgery**

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-887-897

# ПРИМЕНЕНИЕ ДИСТРАКЦИОННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПОДРОСТКОВ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ОРТОГНАТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Ф.Ф. ЛОСЕВ, П.И. ШАПОВАЛОВ, О.В. ГЕВОРКЯН

Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», Москва, Российская Федерация

**Введение**: недоразвитие нижней челюсти у подростков без генетических синдромов часто связано с прогрессирующими дегенеративными изменениями височно-нижнечелюстных суставов. Такая патология приводит к выраженной лицевой асимметрии, окклюзионным нарушениям и эстетическим дефектам, требующим хирургической коррекции. Однако выполнение классических ортогнатических операций у пациентов с незавершённым ростом лицевого скелета сопряжено со значительной травматичностью и риском рецидива вследствие последующего роста. В этих случаях дистракционный остеогенез рассматривается как менее инвазивная и более физиологичная альтернатива.

**Цель исследования**: оценить эффективность компрессионно-дистракционного остеогенеза (КДО) с использованием внутриротовых криволинейных дистракторов у подростков с несиндромальной гипоплазией нижней челюсти, а также определить целесообразность применения КДО в качестве щадящей альтернативы ортогнатической хирургии.

**Материал и методы**: проведено обследование и лечение 3 пациентов подросткового возраста (2 девочки 17 лет и 1 мальчик 16 лет) с асимметричной несиндромальной гипоплазией нижней челюсти на фоне постартрозных изменений в ВНЧС. Всем пациентам выполнен КДО с использованием внутриротовых криволинейных дистракционных аппаратов «Conmet» (Москва, Россия). Предоперационное планирование осуществлялось методом трёхмерного компьютерного моделирования по данным МСКТ с применением программного обеспечения CranioTools Distraction (Москва, Россия; рег. уд. RU 2016612081) и анализом телерентгенограмм. Динамика формирования костного регенерата контролировалась с помощью КТ и УЗИ. Все пациенты (и их законные представители) дали информированное согласие на обработку персональных данных.

**Результаты**: во всех случаях достигнуто клинически значимое удлинение тела и ветви нижней челюсти, что позволило устранить лицевую асимметрию и восстановить правильный прикус. Средний прирост длины нижней челюсти составил 12-16 мм. Качество образованного дистракционного регенерата по данным контрольной КТ расценивалось как нормотрофическое. Ни одному из пациентов не потребовалось последующее ортогнатическое хирургическое вмешательство; осложнений в ходе лечения не зафиксировано.

**Заключение**: КДО с использованием внутриротовых криволинейных дистракторов представляет эффективную и менее травматичную альтернативу ортогнатической хирургии у подростков с несиндромальной гипоплазией нижней челюсти. Регулярный мониторинг созревающего регенерата методами КТ и УЗИ позволяет индивидуализировать темп дистракции и минимизировать риск развития осложнений.

**Ключевые слова**: *дистракционный остеогенез, нижняя челюсть, асимметрия, подростки, криволинейный дистрактор, Conmet, ортогнатическая хирургия, клинический случай.*

**Для цитирования:** Лосев ФФ, Шаповалов ПИ, Геворкян ОВ. Применение дистракционного остеогенеза нижней челюсти у подростков как альтернатива ортогнатической хирургии: серия клинических случаев. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):887-97. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-887-97

# USE OF MANDIBULAR DISTRACTION OSTEOGENESIS IN ADOLESCENTS AS AN ALTERNATIVE TO ORTHOGNATHIC SURGERY: A CASE SERIES

F.F. LOSEV, P.I. SHAPOVALOV, O.V. GEVORKYAN

National Medical Research Center “Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery”, Moscow, Russian Federation

**Introduction**: Mandibular underdevelopment in adolescents without genetic syndromes is often associated with progressive degenerative changes in the temporomandibular joints (TMJs). This condition leads to pronounced facial asymmetry, occlusal disorders, and aesthetic defects requiring surgical correction. However, conventional orthognathic surgery in patients with incomplete facial skeletal growth is associated with considerable surgical trauma and a risk of recurrence due to subsequent growth. In such cases, distraction osteogenesis is a less invasive, more physiological alternative.

**Objective**: To evaluate the effectiveness of compression-distraction osteogenesis (CDO) using intraoral curvilinear distractors in adolescents with nonsyndromic mandibular hypoplasia, and to determine the feasibility of using CDO as a less traumatic alternative to orthognathic surgery.

**Methods**: Three adolescent patients (two 17-year-old girls and one 16-year-old boy) with asymmetric nonsyndromic mandibular hypoplasia associated with post-arthrotic changes in the TMJs were examined and treated. All patients underwent CDO using Conmet intraoral curvilinear distraction devices (Moscow, Russia). Preoperative planning was performed using three-dimensional computer modeling based on multislice computed tomography (MSCT) data with CranioTools Distraction software (Moscow, Russia; registration certificate RU 2016612081) and analysis of cephalometric radiographs. The dynamics of bone regeneration were monitored using CT and ultrasonography. All patients (and their legal representatives) provided informed consent for the processing of personal data.

**Results**: In all cases, clinically significant lengthening of the mandibular body and ramus was achieved, allowing correction of facial asymmetry and restoration of proper occlusion. The mean increase in mandibular length was 12-16 mm. Follow-up CT showed the distraction regenerate was normotrophic. No patients required subsequent orthognathic surgery, and no complications were recorded during treatment.
**Conclusion**: CDO using intraoral curvilinear distractors is an effective and less traumatic alternative to orthognathic surgery in adolescents with nonsyndromic mandibular hypoplasia. Regular monitoring of the maturing regenerate by CT and ultrasonography makes it possible to individualize the rate of distraction and minimize the risk of complications.
**Keywords**: *Distraction osteogenesis, mandible, asymmetry, adolescents, curvilinear distractor, Conmet, orthognathic surgery, clinical case.*

**For citation:** Losev FF, Shapovalov PI, Gevorkyan OV. Primenenie distraktsionnogo osteogeneza nizhney chelyusti u podrostkov kak al'ternativa ortognaticheskoy khirurgii: seriya klinicheskikh sluchaev [Use of mandibular distraction osteogenesis in adolescents as an alternative to orthognathic surgery: A case series]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):887-97. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-887-97

## Введение

Несиндромальная форма недоразвития нижней челюсти у подростков часто формируется на фоне дегенеративных изменений височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) или идиопатической резорбции мыщелкового отростка. Клинически она проявляется выраженной лицевой асимметрией, нарушением прикуса и психологическим дискомфортом, что требует хирургической коррекции. Классическим подходом в таких случаях остаётся ортогнатическая хирургия с одномоментным перемещением костных фрагментов, однако проведение подобных операций у пациентов с продолжающимся ростом лицевого скелета сопряжено с высокой травматичностью и риском рецидива деформации.

В последние годы в отечественной литературе подчёркивается эффективность постепенной костной дистракции. Так, продемонстрировано успешное применение внутриротовых криволинейных аппаратов у детей с нижней микрогнатией [1]. Также показано, что использование комбинированных методов, включая физио- и магнитотерапию, способствует повышению качества костного регенерата и снижению риска осложнений [2]. Кроме того, результаты одного из исследований подтвердили, что структура костного регенерата после компрессионно-дистракционного остеогенеза (КДО) в отдалённые сроки практически не отличается от интактной ткани [3].

Другие публикации последних лет также подчёркивают преимущества метода КДО у детей и подростков. Сравнительный анализ показал, что данный подход обеспечивает более стабильные отдалённые результаты и физиологичную перестройку костной ткани по сравнению с одномоментной остеотомией [4]. В частности, при синдроме Пьера Робена и выраженных дефицитах нижней челюсти дистракция обеспечивает нормализацию дыхания и ростовых параметров челюсти [5]. Дополнительные исследования указывают на низкую частоту осложнений при использовании современных протоколов КДО, включая риск повреждения нижнеальвеолярного нерва [6, 7].

Таким образом, накопленные данные подтверждают, что КДО является более щадящим методом коррекции несиндромальных деформаций нижней челюсти у подростков, позволяя достигнуть функциональной и эстетической стабильности при меньшей травматичности по сравнению с ортогнатической хирургией.

## Цель исследования

Оценить эффективность КДО с использованием внутриротовых криволинейных дистракторов у подростков с несиндромальной гипоплазией нижней челюсти, а также определить целесоо-

## Introduction

Nonsyndromic mandibular underdevelopment in adolescents often develops against the background of degenerative changes in the temporomandibular joints (TMJs) or idiopathic condylar resorption. Clinically, it manifests as pronounced facial asymmetry, malocclusion, and psychological discomfort, requiring surgical correction. The conventional approach in such cases remains orthognathic surgery with one-stage repositioning of bone fragments; however, performing such procedures in patients with ongoing facial skeletal growth is associated with considerable surgical trauma and a risk of deformity recurrence.

In recent years, Russian literature has emphasized the effectiveness of gradual bone distraction. Thus, successful use of intraoral curvilinear devices in children with mandibular micrognathia has been demonstrated [1]. Combined methods, including physiotherapy and magnetic therapy, have also been shown to improve the quality of bone regeneration and reduce the risk of complications [2]. In addition, one study found that, in the long term, the structure of bone regenerated after compression-distraction osteogenesis (CDO) is virtually indistinguishable from intact bone tissue [3].

Other recent publications have also highlighted the advantages of CDO in children and adolescents. Comparative analyses show that this approach provides more stable long-term outcomes and more physiological bone remodeling than one-stage osteotomy [4]. In particular, in Pierre Robin syndrome and severe mandibular deficiencies, distraction can normalize breathing and mandibular growth parameters [5]. Additional studies indicate a low incidence of complications with modern CDO protocols, including a low risk of inferior alveolar nerve injury [6, 7].

Thus, the accumulated evidence confirms that CDO is a less traumatic method for correcting nonsyndromic mandibular deformities in adolescents, allowing functional and aesthetic stability to be achieved with less surgical trauma compared with orthognathic surgery.

## Purpose of the study

To evaluate the effectiveness of CDO using intraoral curvilinear distractors in adolescents with nonsyndromic mandibular hypoplasia, and to determine the feasibility of using CDO as a less traumatic alternative to orthognathic surgery.

## Methods

The clinical study was conducted at the Department of Surgical Treatment of Cranio-Maxillofacial Anomalies of the National

бразность применения КДО в качестве щадящей альтернативы ортогнатической хирургии.

## Материал и методы

Клиническое исследование проведено на базе отделения хирургического лечения аномалий черепно-челюстно-лицевой области Национального медицинского исследовательского центра «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». Обследовано и проведено лечение 3 пациентов с асимметричными деформациями челюстей (табл. 1). Все пациенты (две девочки и один мальчик, возраст 16-17 лет) имели одно- или двустороннее недоразвитие нижней челюсти вследствие изменений ВНЧС (конденсирующий артроз) без признаков синдромов врождённой этиологии. У всех пациентов отмечалось смещение нижней челюсти в сторону поражённого сустава и открытый прикус (вертикальная резцовая дизокклюзия).

Перед операцией всем пациентам выполнены телерентгенограммы в боковой проекции и МСКТ исследование, по данным которого осуществлялось компьютерное планирование КДО с применением программного обеспечения CranioTools Distraction (Москва, Россия; рег. уд.: RU 2016612081, автор: к.м.н. Иванов А.Л.). Определялся вектор дистракции, величина планируемой дистракции и тип компрессионно-дистракционного аппарата. Всем пациентам применялись криволинейные компрессионно-дистракционные аппараты фирмы «Conmet» (Москва, Россия)

Хирургический этап включал внутриротовой разрез в ретромолярной области с обеспечением оперативного доступа к углу нижней челюсти. Выполнялась остеотомия в области угла нижней челюсти по установленному хирургическому шаблону. Накладывался и фиксировался мини-винтами компрессионно-дистракционный аппарат, и проводилась окончательная косая остеотомия нижней челюсти на всю толщу кортикального и губчатого слоя. Данный аппарат имел криволинейный вектор, что позволяло учитывать анатомию нижней челюсти и одномоментно корректировать сочетанное укорочение по телу и по ветви нижней челюсти. Применяемый криволинейный компрессионно-дистракционный аппарат является отечественной разработкой учёных Национального медицинского исследовательского центра «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (патент № RU 2 772 023 C1, акад. Кулаков А.А., к.м.н. Иванов А.Л., Крашенников Л.А.).

Medical Research Center “Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery”. Three patients with asymmetric jaw deformities were examined and treated (Table 1). All patients (two girls and one boy, aged 16-17 years) had unilateral or bilateral mandibular underdevelopment due to TMJ changes (condensing arthrosis), with no signs of congenital syndromes. All patients exhibited mandibular deviation toward the affected joint and an open bite (vertical incisor disocclusion).

Before surgery, all patients underwent lateral cephalometric radiography and multislice computed tomography (MSCT). Based on these data, computer-assisted planning of CDO was performed using CranioTools Distraction software (Moscow, Russia; registration certificate: RU 2016612081; author: A.L. Ivanov, Candidate of Medical Sciences). The distraction vector, planned distraction length, and type of compression-distraction device were determined. All patients received curvilinear compression-distraction devices manufactured by Conmet (Moscow, Russia).

The surgical stage included an intraoral incision in the retromolar region to provide surgical access to the mandibular angle. Osteotomy was performed in the region of the mandibular angle using a predetermined surgical template. The compression-distraction device was applied and fixed with mini-screws, followed by completion of an oblique mandibular osteotomy through the entire thickness of the cortical and cancellous bone. The device had a curvilinear vector, which allowed it to account for mandibular anatomy and simultaneously correct combined shortening of both the mandibular body and ramus. The curvilinear compression-distraction device used in this study was developed by researchers at the National Medical Research Center “Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery” (Patent No. RU 2 772 023 C1; A.A. Kulakov, A.L. Ivanov, L.A. Krashennikov).

After placement, the device was maintained in compression for 6 days, after which gradual distraction was initiated under ultrasound guidance according to the standard schedule (twice daily at 8-hour intervals). The standard regimen consisted of 0.5 mm of lengthening twice daily (1.0 mm/day) until the planned lengthening was achieved (the calculated length was determined by preoperative computer modeling). After the active distraction stage, the consolidation period lasted about 6 months on average. Throughout the active distraction period, we followed patients dynamically by monitoring device function, occlusion, soft-tissue condition, and complications.

***Таблица 1*** *Клинические характеристики пациентов* ***Table 1*** *Clinical characteristics of the patients*

| Пациент<br>Patient | Пол<br>Sex | Возраст (лет)<br>Age (years) | Причина деформации<br>Cause of deformity | Локализация недоразвития<br>Site of underdevelopment | Аппарат Conmet<br>Conmet device |
|---|---|---|---|---|---|
| У<br>U | Ж<br>F | 17 | Двусторонний артроз ВНЧС<br>Bilateral TMJ arthrosis | Правая и левая стороны<br>Right and left sides | Криволинейный аппарат Conmet (R100 правый и левый)<br>Curvilinear Conmet device (R100, right and left) |
| В<br>V | Ж<br>F | 17 | Односторонний артроз ВНЧС<br>Unilateral TMJ arthrosis | Левая сторона<br>Left side | Криволинейный аппарат Conmet (R50)<br>Curvilinear Conmet device (R50) |
| Г<br>G | М<br>M | 16 | Двусторонний артроз ВНЧС<br>Bilateral TMJ arthrosis | Правая и левая стороны<br>Right and left sides | Криволинейный аппарат Conmet (R70 правый и левый)<br>Curvilinear Conmet device (R70, right and left) |

После установки аппарата он сводился в состояние компрессии на 6 дней, затем начиналась постепенная дистракция под УЗИ-контролем по стандартному графику (2 раза в день с 8-часовыми интервалами). Стандартный режим: 0,5 мм удлинения два раза в сутки (1,0 мм/сутки) до достижения планируемого удлинения (расчётная длина определялась по предоперационному компьютерному моделированию). После этапа активной дистракции средняя продолжительность консолидирующего периода составляла около 6 месяцев. В течение всего периода активной дистракции пациенты находились под динамическим наблюдением: контролировалась состоятельность работы аппарата, окклюзия, состояние мягких тканей и наличие осложнений.

Для оценки результатов выполнен анализ клинических и рентгенологических параметров до и после лечения. Измерялись линейные размеры ветви и тела нижней челюсти углы (SNA, SNB, ANB), симметрия лица, ширина сагиттальной щели. Осуществлялся контроль осложнений: повреждение нерва, инфицирование, расфиксация аппарата и его конструктивных механизмов и др. В рамках исследования не применялись дополнительные вмешательства (костная пластика) – акцент был сделан на эффективность самого КДО.

## Результаты

У всех пациентов компрессионно-дистракционный аппарат успешно функционировал без существенных внеплановых поломок. В среднем удлинение нижней челюсти составило 7-9 мм. Так, у пациентки У. ветвь нижней челюсти увеличилась примерно на 8 мм, у пациентки В. – на 9 мм, у пациента Г. – на 7 мм. При этом положение срединной линии сместилось к срединной плоскости, устраняя исходную асимметрию. По данным МСКТ плотность кортикального слоя регенерата достигала значений, близких к интактной кости, а губчатой кости снижалась лишь незначительно, что свидетельствовало о высоком качестве образовавшейся костной ткани.

Клинически у всех пациентов достигнута удовлетворительная окклюзия: нормализовано положение резцов и боковых зубов. Устранена исходная асимметрия лица (рис. 1-3). Угол нижней челюсти на стороне удлинения стал симметричным относительно здоровой стороны, уменьшились диспропорции мягких тканей (отёк тканей без клинически значимых осложнений). Постоянных неврологических осложнений (стойкой парестезии нижнего альвеолярного нерва) не наблюдалось. Незначительный отёк мягких тканей в послеоперационном периоде не превышал ожидаемых значений и регрессировал к концу латентного периода.

To assess treatment outcomes, we analyzed clinical and radiological parameters before and after treatment. The linear dimensions of the mandibular ramus and body, the angles (SNA, SNB, ANB), facial symmetry, and the width of the sagittal gap were measured. Complications were monitored, including nerve injury, infection, loosening of the device and its structural components, and others. No additional interventions (bone grafting) were used within the study; the emphasis was placed on evaluating the effectiveness of CDO itself.

## Results

In all patients, the compression-distraction device functioned successfully without any significant unplanned failures. On average, mandibular lengthening was 7-9 mm. Thus, the mandibular ramus increased by approximately 8 mm in patient U, 9 mm in patient V, and 7 mm in patient G. At the same time, the midline shifted toward the midsagittal plane, eliminating the initial asymmetry. According to MSCT data, the density of the cortical layer of the regenerate approached that of intact bone. In contrast, cancellous bone density decreased only slightly, indicating high-quality newly formed bone tissue.

Clinically, satisfactory occlusion was achieved in all patients: the position of the incisors and posterior teeth was normalized. The initial facial asymmetry was eliminated (Figs. 1-3). The mandibular angle on the lengthened side became symmetrical relative to the healthy side, and soft-tissue disproportions decreased (soft-tissue edema without clinically significant complications). No permanent neurological complications (persistent paresthesia of the inferior alveolar nerve) were observed. Mild postoperative soft-tissue edema did not exceed the expected level and regressed by the end of the latency period. Increasing masticatory loads during the consolidation period did not displace the bone fragments.

All patients reported positive changes: mastication and speech improved, and discomfort during mouth closure disappeared. Patients tolerated the treatment duration well because of the gradual correction regimen. Table 2 summarizes the treatment results for the key parameters.

For clarity, we provide a general description of two typical cases below. All patients provided written informed consent for the processing of their personal data.

### Clinical case 1

Patient V, 17 years old, presented with her parents, complaining of facial asymmetry, abnormal chin position, malocclu-

***Таблица 2*** *Результаты лечения после КДО нижней челюсти у подростков*

***Table 2*** *Treatment outcomes after mandibular CDO in adolescents*

| Пациент<br>Patient | Удлинение ветви (мм)<br>Ramus lengthening (mm) | Δ SNB (°) | Восстановление симметрии лица<br>Restoration of facial symmetry | Осложнения<br>Complications |
|---|---|---|---|---|
| У<br>U | +8.0 | +4.0 | Восстановлена<br>Restored | Нет<br>None |
| В<br>V | +9.0 | +5.5 | Восстановлена<br>Restored | Нет<br>None |
| Г<br>G | +7.0 | +2.2 | Восстановлена<br>Restored | Нет<br>None |

Примечание: Δ SNB – прирост величины угла SNB
Note: Δ SNB – increase in the SNB angle value

Нарастание жевательных нагрузок во время консолидирующего периода не приводило к смещению костных фрагментов.

Все пациенты отмечали положительную динамику: улучшилось жевание и речь, исчез дискомфорт при закрытии рта. Пациенты хорошо выдержали длительность лечения, благодаря постепенному режиму коррекции. Результаты лечения по ключевым показателям суммированы в табл. 2.

На рис. 1-3 приведены примеры клинических случаев до и после операции. Эти иллюстрации демонстрируют улучшение контура нижней челюсти и состояние окклюзии после КДО.

В целях наглядности ниже приведено обобщённое описание двух типичных случаев. Следует отметить, что все пациенты дали письменное информированное согласие на обработку своих персональных данных.

**Клинический случай 1**

Пациентка В, 17 лет, обратилась с родителями с жалобами на асимметрию лица, неправильное положение подбородка, нарушение прикуса, функции жевания. По данным анамнеза асимметрию впервые стала отмечать с 12 лет. При осмотре выявлены недоразвитие нижней челюсти справа, перекрёстный прикус, правая боковая вертикальная резцовая дизокклюзия (рис. 1А).

После КДО с криволинейным аппаратом (R50) в области нижней челюсти справа, через 3 недели достигнуто удлинение

sion, and impaired masticatory function. According to her medical history, she first noticed the asymmetry at age 12. Examination revealed right-sided mandibular underdevelopment, crossbite, and right lateral vertical incisal disocclusion (Fig. 1A).

After CDO with a curvilinear device (R50) in the right mandibular region, the ramus lengthened by 12 mm after 3 weeks, resulting in facial symmetry and a centered chin position. The consolidation period was uneventful. By the end of treatment, at 6 months, the midline interincisal line was restored, and posterior occlusion corresponded to Angle Class I (Fig. 1B). The patient satisfaction score was high, and speech and mastication improved.

**Clinical case 2**

Patient U, 17 years old, had bilateral mandibular underdevelopment (Fig. 2A). Bilateral mandibular osteotomy was performed, and curvilinear R100 devices were placed on the right and left sides. After the compression period, lengthening be-

***Рис. 1*** *Пациентка В (17 лет) с правосторонней гипоплазией нижней челюсти: А – до операции, В – через 6 месяцев после завершения дистракции и консолидирующего периода*

***Fig. 1*** *Patient V (17 years old) with right-sided mandibular hypoplasia: A – before surgery; B – 6 months after completion of distraction and the consolidation period*

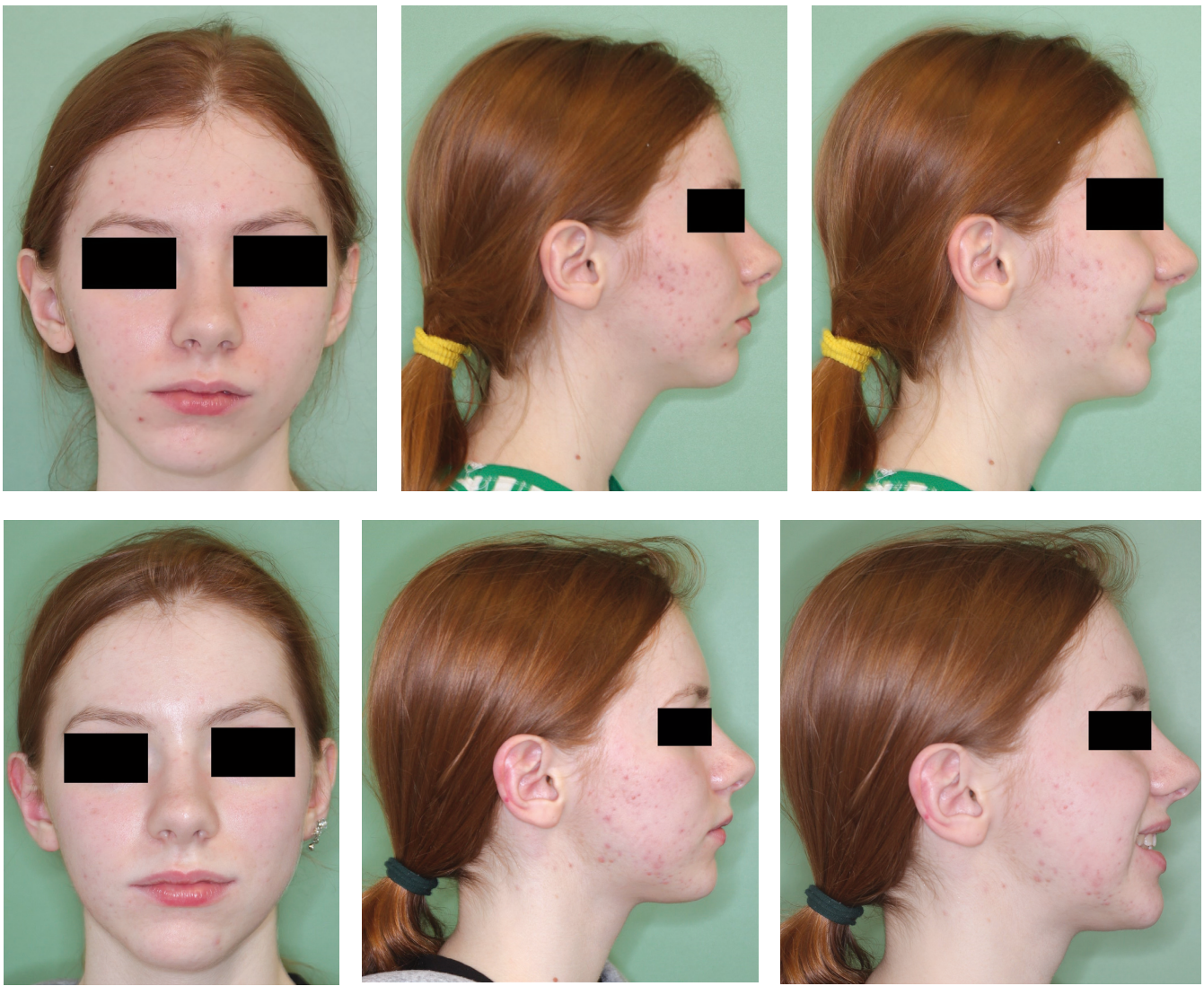





***Рис. 2*** *Пациентка У (17 лет) с двусторонней гипоплазией нижней челюсти: А – до операции, В – после лечения методом КДО (через 6 месяцев)*

***Fig. 2*** *Patient U (17 years old) with bilateral mandibular hypoplasia: A – before surgery; B – after treatment with CDO (6 months later)*

ветви на 12 мм, что привело к симметрии лица и срединному положению подбородка. Консолидирующий период проходил без осложнений. К концу лечения через 6 месяцев срединная межрезцовая линия восстановлена, смыкание зубов в боковых отделах по I классу Angle (рис. 1В). Оценка по шкале удовлетворённости пациентки – высокая, отмечено улучшение речи и жевания.

**Клинический случай 2**

Пациентка У, 17 лет, с двустороннем недоразвитием нижней челюсти (рис. 2А). Проведена двусторонняя остеотомия нижней челюсти и установка криволинейных аппаратов R100 справа и слева. После периода компрессии начато удлинение 2×0,5 мм/сут. Через 5 недель ветви и тело нижней челюсти справа и слева увеличились на 8 мм. Лицо приобрело выраженную симметрию, локальное углубление субмандибулярной области исчезло. Окклюзия стала ортогнатической (рис. 2В). При контрольной КТ через 6 месяцев плотность кортикального слоя справа не отличалась от левой стороны. Парестезий нижнего альвеолярного нерва не было, что согласуется с данными о низком риске неврологических

gan at 2×0.5 mm/day. After 5 weeks, the rami and body of the mandible on both the right and left sides had increased by 8 mm. The face became markedly symmetrical, and the local depression in the submandibular region disappeared. Occlusion became orthognathic (Fig. 2B). On follow-up CT performed 6 months later, the density of the cortical layer on the right side did not differ from that on the left side. The patient had no paresthesia of the inferior alveolar nerve, consistent with data indicating a low risk of neurological complications during slow distraction [7]. The patient was satisfied with the functional and aesthetic outcome.

## Discussion

The results obtained confirm that CDO represents a less traumatic alternative to conventional orthognathic surgery for the treatment of mandibular underdevelopment in adolescents. Published data indicate that intraoral curvilinear distractors can lengthen the mandibular body and ramus while achieving high stability of the results [1, 2]. Studies have shown that long-term bone regeneration quality after CDO is comparable to that of intact bone tissue, confirming the physiological nature of the process of “distraction histogenesis” [3].

Other studies also demonstrate the advantages of CDO in patients with ongoing facial skeletal growth. It has been re-




***Рис. 3*** *Пациентка У (17 лет) с двусторонней гипоплазией, состояние окклюзии: А – окклюзия до операции, В – окклюзия после дистракции и последующей ортодонтической коррекции (через 6 месяцев после операции)*

***Fig. 3*** *Patient U (17 years old) with bilateral mandibular hypoplasia, occlusal status: A – occlusion before surgery; B – occlusion after distraction and subsequent orthodontic correction (6 months after surgery)*

осложнений при медленном растяжении [7]. Пациентка осталась довольна функциональным и эстетическим результатом.

## Обсуждение

Полученные результаты подтверждают, что КДО представляет собой менее травматичную альтернативу традиционной ортогнатической хирургии при лечении недоразвития нижней челюсти у подростков. Данные исследователей свидетельствуют о том, что применение внутриротовых криволинейных дистракторов позволяет не только удлинить тело и ветвь нижней челюсти, но и добиться высокой стабильности достигнутых результатов [1, 2]. Показано, что качество костного регенерата в отдалённые сроки после КДО сопоставимо с характеристиками интактной костной ткани, что подтверждает физиологичность процесса «дистракционного гистогенеза» [3].

Другие исследования также демонстрируют преимущества КДО у пациентов с продолжающимся ростом лицевого скелета. Так, отмечено, что постепенное перемещение фрагментов сопровождается лучшей адаптацией мягких тканей и более низкой частотой осложнений по сравнению с одномоментной остеотомией [4]. Аналогичные результаты были получены при лечении пациентов с синдромом Пьера Робена: было показано, что метод обеспечивает не только устранение функциональных нарушений, но и стабильный рост нижней челюсти в долгосрочном наблюдении [5].

Особое внимание уделяется частоте осложнений. Продемонстрировано, что при использовании современных протоколов дистракции частота неврологических осложнений остаётся крайне низкой, особенно при соблюдении темпа ≤1 мм/сут [6]. Была подтверждена высокая стабильность положения фрагментов после интермолярной дистракции у растущих пациентов, что делает методику применимой для длительного контроля роста [7]. Кроме того, в одном из исследований было показано, что при правильной технике лечения риск неблагоприятных стоматологических последствий остаётся минимальным [8].

Наш клинический опыт согласуется с этими данными: реконструированная нижняя челюсть сохраняла достигнутую форму и размеры без признаков рецидива, а сформированная окклюзия оставалась стабильной. При этом использование внутриротового криволинейного компрессионно-дистракционного аппарата (Conmet) (Москва, Россия) позволяет учитывать анатомическую кривизну нижнечелюстной дуги и снижает дискомфорт у пациported that gradual displacement of the fragments is accompanied by better soft-tissue adaptation and a lower complication rate compared with single-stage osteotomy [4]. Similar results have been obtained in patients with Pierre Robin syndrome: the method was shown to provide not only correction of functional disorders but also stable mandibular growth during long-term follow-up [5].

Particular attention is paid to complication rates. Modern distraction protocols have shown that the incidence of neurological complications remains extremely low, especially when a distraction rate of ≤1 mm/day is maintained [6]. High stability of fragment position after intermolar distraction in growing patients has been confirmed, making the technique applicable for long-term growth control [7]. In addition, one study showed that, when the treatment technique is performed correctly, the risk of adverse dental consequences remains minimal [8].

Our clinical experience is consistent with these data: the reconstructed mandible maintained the achieved shape and dimensions without signs of relapse, while the established occlusion remained stable. At the same time, an intraoral curvilinear compression-distraction device (Conmet, Moscow, Russia) accounts for the mandibular arch's anatomical curvature. It reduces patient discomfort by optimizing the lengthening trajectory. The integrated compression module provides closer contact between the bone fragments before distraction begins, promoting faster regeneration.

The method's limitations should also be considered: treatment duration (latency period, distraction phase, and consolidation), the need for regular device activation, and psychological factors. However, as noted by researchers, the method's advantages in stable functional and aesthetic outcomes outweigh the potential inconveniences [9].

ента за счёт оптимизированной траектории удлинения. Наличие встроенного компрессионного модуля обеспечивает более плотный контакт отломков перед началом дистракции, что способствует ускорению регенерации.

Необходимо учитывать и ограничения метода: длительность лечения (латентный период, фаза дистракции и консолидации), необходимость регулярной активации аппарата, а также психологический фактор. Однако, как отмечают исследователи, преимущества метода в виде стабильных функциональных и эстетических результатов перевешивают потенциальные неудобства [9].

Таким образом, опираясь на данные современных исследований, можно заключить, что КДО с применением внутриротовых криволинейных аппаратов является оптимальным методом лечения подростков с несиндромальной гипоплазией нижней челюсти. Его ключевыми преимуществами остаются минимальная травматичность, физиологичность регенерации и высокая стабильность результата.

Рассуждая о сравнении применения криволинейных компрессионно-дистракционных аппаратов с прямыми, нами был проведён сравнительный анализ встречающихся осложнений. В процессе сравнительного анализа клинических наблюдений из других учреждений были выявлены характерные осложнения, возникающие при использовании прямых дистракционных аппаратов с жёсткими несъёмными приводами, устанавливаемыми через внеротовой доступ. При этом выявлены следующие клинические осложнения:

- формирование пиогенных гранулём;
- местные инфекции, свищи;
- постоянное раздражение кожи приводами;
- болезненность, отёчность, нарушение сна и гигиены;
- выраженные рубцовые деформации.

На рис. 4 и 5 представлены участки воспаления с выраженной грануляцией в местах выхода приводов аппарата, возникшие уже через 1 месяц после выписки пациента. На рис. 6-8 продемонстрирован внешний вид пациента с установленными жёсткими внеротовыми приводами: визуализируются гипертрофические рубцы, остаточная деформация мягких тканей, эстетически выраженная травматичность.

Применение таких аппаратов требует нескольких этапов дистракции (отдельно на тело и на ветвь нижней челюсти), а также внеротового доступа с кожными разрезами, что увеличивает травматичность вмешательства.

В противоположность этому, в рамках настоящего исследования всем пациентам был установлен внутриротовой криволинейный компрессионно-дистракционный аппарат, позволяющий одномоментно компенсировать как дефицит тела, так и ветви нижней челюсти. Установка аппарата производилась внутриротовым доступом, приводы были съёмными, что позволило:

- снизить травматичность;
- исключить воспалительные осложнения;
- упростить уход за аппаратом в амбулаторных условиях;
- избежать грубых кожных рубцов.

Физиотерапевтическая поддержка и контроль регенерата по данным УЗИ и КТ обеспечивали своевременную корректировку темпа дистракции, способствуя формированию зрелого регенерата без признаков гипо- или гипертрофии.

## Заключение

Применение внутриротовых криволинейных дистракторов при лечении подростков с недоразвитием нижней челюсти обе-

Thus, based on current research, CDO using intraoral curvilinear devices is an optimal treatment method for adolescents with nonsyndromic mandibular hypoplasia. Its key advantages remain minimal surgical trauma, physiological regeneration, and high stability of the result.

When comparing curvilinear compression-distraction devices with straight devices, we compared the complications encountered. In our comparative analysis of clinical cases from other institutions, we identified characteristic complications associated with straight distraction devices with rigid, non-removable activation rods installed via an extraoral approach. The following clinical complications were observed:

- formation of pyogenic granulomas;
- local infections and fistulas;
- persistent skin irritation caused by the activation rods;
- pain, swelling, sleep disturbance, and difficulties with hygiene;
- pronounced scar deformities.

Figs. 4 and 5 show areas of inflammation with pronounced granulation tissue at the sites where the device activation rods exit the skin, which developed as early as 1 month after the patient's discharge. Figs. 6-8 demonstrate the appearance of a patient with rigid extraoral activation rods in place: hypertrophic scars, residual soft-tissue deformity, and pronounced aesthetic disfigurement caused by the traumatic nature of the device are evident.

Using such devices requires several stages of distraction (separately for the body and ramus of the mandible), as well as an extraoral approach with skin incisions, which increases the invasiveness of the intervention.

In contrast, in the present study, all patients underwent placement of an intraoral curvilinear compression-distraction device, allowing simultaneous correction of deficiencies of both the mandibular body and ramus. The device was installed via an intraoral approach, and the activation rods were removable, which made it possible to:

- reduce the invasiveness of the procedure;
- eliminate inflammatory complications;
- simplify device care in the outpatient setting;
- avoid pronounced skin scarring.

Physiotherapeutic support and ultrasound and CT monitoring of the regenerate enabled timely adjustment of the distraction rate, contributing to the formation of a mature regenerate without signs of hypo- or hypertrophy.

## Conclusion

Using intraoral curvilinear distractors to treat adolescents with mandibular underdevelopment makes it possible to achieve facial symmetry and restore proper occlusal relationships during ongoing growth of the maxillofacial skeleton. Analysis of the results shows that the technique is characterized by lower surgical invasiveness and better adaptation of bone and soft tissues than traditional orthognathic surgery. We observed a low risk of inferior alveolar nerve injury and high stability of the newly formed bone regenerate.

CDO should be considered the method of choice in growing patients when substantial mandibular lengthening (more than 7-8 mm) is required, particularly in cases complicated by TMJ changes, when one-stage orthognathic surgery carries a high risk of recurrence. Further expansion of the clinical series and long-





***Рис. 4, 5*** *Пиогенные гранулёмы в области выхода приводов прямых дистракторов через 30 дней после выписки (из материалов сторонней клиники)*

***Figs. 4, 5*** *Pyogenic granulomas at the exit sites of the straight distractor activation rods 30 days after discharge (from the materials of another clinic)*

спечивает достижение лицевой симметрии и восстановление правильных окклюзионных соотношений в условиях продолжающегося роста челюстно-лицевого скелета. Анализ результатов показывает, что методика характеризуется меньшей операционной травматичностью и более благоприятной адаптацией костных и мягких тканей по сравнению с традиционной ортогнатической хирургией. Отмечается низкий риск повреждения нижнеальвеолярного нерва и высокая устойчивость сформированного костного регенерата.

КДО целесообразно рассматривать как метод выбора у растущих пациентов при необходимости значительного удлинения нижней челюсти (свыше 7-8 мм), особенно в случаях, осложнённых изменениями ВНЧС, когда одномоментное ортогнатическое вмешательство сопряжено с высокой вероятностью рецидива. Для окончательной верификации полученных данных требуется расширение клинических серий и проведение длительных катамнестических наблюдений, однако уже сейчас накопленный опыт позволяет рекомендовать данный подход к широкому внедрению в практику.

Использование криволинейных аппаратов представляется более рациональным по сравнению с прямыми системами, поскольку они обеспечивают одномоментную коррекцию укорочения как ветви, так и тела нижней челюсти, устанавливаются внутриротовым доступом и оснащены съёмными приводами. Эти особенности снижают вероятность поздних осложнений и способствуют лучшей социальной адаптации подростков в процессе лечения.

term follow-up are needed to verify the findings definitively; however, the experience accumulated to date already supports recommending this approach for widespread clinical implementation.

Curvilinear devices appear more rational than straight systems because they simultaneously correct shortening of both the mandibular ramus and body, are installed via an intraoral approach, and include removable activation rods. These features reduce the likelihood of late complications and support better social adaptation during treatment.

***Рис. 6-8*** *Внешний вид пациента с установленными жёсткими приводами дистракционного аппарата. Отмечаются гипертрофические рубцы, кожные втяжения, остаточная асимметрия мягких тканей*

***Figs. 6-8*** *Appearance of a patient with rigid activation rods of the distraction device in place. Hypertrophic scars, skin retractions, and residual soft-tissue asymmetry are noted*







## Литература

1. Иванов АЛ, Чикуров ГЮ, Надточий АГ, Старикова НВ. Использование полузаглублённых криволинейных дистракционных аппаратов в комплексном лечении детей с нижней микрогнатией. *Стоматология*. 2016;95(2):37-47. https://doi.org/10.17116/stomat201695237-47
2. Овчинников ИА, Алборова ЕВ, Надточий АГ. Применение магнитотерапии при лечении детей с нижней микрогнатией методом компрессионно-дистракционного остеосинтеза. *Стоматология*. 2024;103(3):16-20. https://doi.org/10.17116/stomat202410303116
3. Надточий АГ, Овчинников ИА, Алборова ЕВ, Алексеева НС, Смирнова ЛЕ. Состояние костного регенерата нижней челюсти в отдалённый период после компрессионно-дистракционного остеосинтеза. *Стоматология*. 2024;103(4):28-34. https://doi.org/10.17116/stomat202410304128
4. Christabel A, Parameswaran A, Kapoor S, Sailer HF. Distraction osteogenesis versus orthognathic surgery: Demystifying differences in concepts, techniques and outcomes. *J Maxillofac Oral Surg.* 2020;19(4):477-89. https://doi.org/10.1007/s12663-020-01414-y
5. Govaerts D, Kalantary S, Van de Casteele E, Nadjmi N. Mandibular distraction osteogenesis in children with Pierre Robin sequence: Long-term analysis of teeth and jaw growth. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2024;62(6):551-8. https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2024.04.008
6. Mao Z, Tian G, Shrivastava M, Zhou J, Ye L. Complications of mandibular distraction osteogenesis in infants with isolated Robin sequence. *Children*. 2023;10(10):1591. https://doi.org/10.3390/children10101591
7. Lewis M, Lewis P, Nguyen T, Rea A, Goonewardene MS. Skeletal stability of intermolar mandibular distraction osteogenesis in growing patients. *Progress in Orthodontics.* 2024;25:8. https://doi.org/10.1186/s40510-023-00507-x
8. Chen WW, Brooker J, Barnett J, Kim J, Kaban LB. Pediatric mandibular distraction osteogenesis and long-term dental morbidity: A clinical evaluation and review of the literature. *Cleft Palate Craniofac J*. 2021;58(10):1227-36. https://doi.org/10.1177/27325016211026331
9. Abbas DB, Lavin C, Fahy EJ, Choo H, Truong MT, Bruckman KC, et al. A systematic review of mandibular distraction osteogenesis for Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2022;59(10):1226-38. https://doi.org/10.1177/10556656211011886

## References

1. Ivanov AL, Chikurov GYu, Nadtochiy AG, Starikova NV. Ispol'zovanie poluzaglublyonnykh krivolineynykh distraktsionnykh apparatov v kompleksnom lechenii detey s nizhney mikrognatiey [The use of semi-submerged curved distraction devices in the complex treatment of children with mandibular micrognathia]. *Stomatologiya*. 2016;95(2):37-47. https://doi.org/10.17116/stomat201695237-47
2. Ovchinnikov IA, Alborova EV, Nadtochiy AG. Primenenie magnitoterapii pri lechenii detey s nizhney mikrognatiey metodom kompressionno-distraktsionnogo osteosinteza [The use of magnetotherapy in the treatment of children with mandibular micrognathia by compression-distraction osteosynthesis]. *Stomatologiya*. 2024;103(3):16-20. https://doi.org/10.17116/stomat202410303116
3. Nadtochiy AG, Ovchinnikov IA, Alborova EV, Alekseeva NS, Smirnova LE. Sostoyanie kostnogo regenerata nizhney chelyusti v otdalyonnyy period posle kompressionno-distraktsionnogo osteosinteza [The condition of the mandibular bone regenerate in the remote period after compression-distraction osteosynthesis]. *Stomatologiya*. 2024;103(4):28-34. https://doi.org/10.17116/stomat202410304128
4. Christabel A, Parameswaran A, Kapoor S, Sailer HF. Distraction osteogenesis versus orthognathic surgery: Demystifying differences in concepts, techniques and outcomes. *J Maxillofac Oral Surg.* 2020;19(4):477-89. https://doi.org/10.1007/s12663-020-01414-y
5. Govaerts D, Kalantary S, Van de Casteele E, Nadjmi N. Mandibular distraction osteogenesis in children with Pierre Robin sequence: Long-term analysis of teeth and jaw growth. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2024;62(6):551-8. https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2024.04.008
6. Mao Z, Tian G, Shrivastava M, Zhou J, Ye L. Complications of mandibular distraction osteogenesis in infants with isolated Robin sequence. *Children*. 2023;10(10):1591. https://doi.org/10.3390/children10101591
7. Lewis M, Lewis P, Nguyen T, Rea A, Goonewardene MS. Skeletal stability of intermolar mandibular distraction osteogenesis in growing patients. *Progress in Orthodontics.* 2024;25:8. https://doi.org/10.1186/s40510-023-00507-x
8. Chen WW, Brooker J, Barnett J, Kim J, Kaban LB. Pediatric mandibular distraction osteogenesis and long-term dental morbidity: A clinical evaluation and review of the literature. *Cleft Palate Craniofac J.* 2021;58(10):1227-36. https://doi.org/10.1177/27325016211026331
9. Abbas DB, Lavin C, Fahy EJ, Choo H, Truong MT, Bruckman KC, et al. A systematic review of mandibular distraction osteogenesis for Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2022;59(10):1226-38. https://doi.org/10.1177/10556656211011886

## Сведения об авторах

**Лосев Фёдор Фёдорович,** член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, директор Национального медицинского исследовательского центра «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии»
ORCID ID: 0000-0002-9448-9614
SPIN-код: 5140-7140
Author ID: 696540
E-mail: losev@cniis.ru

**Шаповалов Павел Игоревич,** врач челюстно-лицевой хирург отделения хирургического лечения аномалий черепно-челюстно-лицевой области, Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии»
ORCID ID: 0000-0002-1929-717X
SPIN-код: 7218-2940
E-mail: shapovalov_pi@cniis.ru

**Геворкян Оскар Владимирович,** кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий отделением хирургического лечения аномалий черепно-челюстно-лицевой области, Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии»
ORCID ID: 0009-0002-6906-4320

## Authors' information

**Losev Fyodor Fyodorovich,** Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Director of the National Medical Research Center "Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery"
ORCID ID: 0000-0002-9448-9614
SPIN: 5140-7140
Author ID: 696540
E-mail: losev@cniis.ru

**Shapovalov Pavel Igorevich,** Oral and Maxillofacial Surgeon, Department of Surgical Treatment of Craniofacial Anomalies, National Medical Research Center "Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery"

ORCID ID: 0000-0002-1929-717X
SPIN: 7218-2940
E-mail: shapovalov_pi@cniis.ru

**Gevorkyan Oskar Vladimirovich,** Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Surgical Treatment of Craniofacial Anomalies, National Medical Research Center "Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery"

ORCID ID: 0009-0002-6906-4320

SPIN-код: 9373-3006
Author ID: 1161390
E-mail: gevorkyan_ov@cniis.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

SPIN: 9373-3006
Author ID: 1161390
E-mail: gevorkyan_ov@cniis.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Шаповалов Павел Игоревич**
врач челюстно-лицевой хирург отделения хирургического лечения аномалий черепно-челюстно-лицевой области, Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии»

119021, Российская Федерация, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16
Тел.: +7 (977) 8820070
E-mail: shapovalov_pi@cniis.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Shapovalov Pavel Igorevich**
Oral and Maxillofacial Surgeon, Department of Surgical Treatment of Craniofacial Anomalies, National Medical Research Center “Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery”

119021, Russian Federation, Moscow, Timura Frunze str., 16
Tel.: +7 (977) 8820070
E-mail: shapovalov_pi@cniis.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЛФФ, ГОВ
Сбор материала: ШПИ
Анализ полученных данных: ЛФФ, ШПИ, ГОВ
Подготовка текста: ШПИ
Редактирование: ЛФФ, ГОВ
Общая ответственность: ЛФФ, ШПИ, ГОВ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: LFF, GOV
Data collection: ShPI
Analysis and interpretation: LFF, ShPI, GOV
Writing the article: ShPI
Critical revision of the article: LFF, GOV
Overall responsibility: LFF, ShPI, GOV

*Поступила* *21.07.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *21.07.25*
*Accepted* *27.08.26*

© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
**Creative Commons Attribution 4.0 International License**



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-898-909

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА У РЕБЁНКА 14 ЛЕТ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Н.А. БЕЛЫХ, М.М. РЫБАКОВА, И.В. ПИЗНЮР, Д.В. ЕЖКОВ

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

Посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД) представляет собой серьёзное метаболическое осложнение, развивающееся у реципиентов после трансплантации почки. Его патогенез является мультифакторным и сочетает в себе инсулинорезистентность, индуцированную иммуносупрессорами, и нарушение секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Возникновение ПТСД ассоциировано со значительным снижением выживаемости пациентов и трансплантата, повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и инфекционных осложнений, что обуславливает пристальное внимание к данной проблеме в трансплантологии. Частота развития ПТСД варьирует в широких пределах – от 5% до 40% – и зависит от комплекса факторов. К ним относятся исходные данные реципиента (возраст, избыточная масса тела, наследственность), применяемая схема иммуносупрессии (особенно высокие дозы глюкокортикоидов и такролимус) и продолжительность наблюдения. При этом пик диагностики приходится на первый год после операции, когда иммуносупрессивная терапия наиболее агрессивна. В статье детально анализируются современные данные о распространённости, клинических особенностях и подходах к лечению ПТСД. Особый акцент делается на сложностях управления диабетом у пациентов после трансплантации, которые требуют соблюдения тонкого баланса между противодиабетической и иммуносупрессивной терапией. Теоретический материал подкреплён собственным клиническим наблюдением случая ПТСД у подростка 14 лет.

**Ключевые слова**: *трансплантация почки, посттрансплантационный сахарный диабет, хроническая болезнь почек, послеоперационное лечение, дети, клинический случай.*

**Для цитирования:** Белых НА, Рыбакова ММ, Пизнюр ИВ, Ежков ДВ. Клинический случай сахарного диабета у ребёнка 14 лет после трансплантации почки. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):898-909. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-898-909

# CLINICAL CASE OF DIABETES MELLITUS IN A CHILD 14 YEARS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

N.A. BELYKH, M.M. RYBAKOVA, I.V. PIZNYUR, D.V. EZHKOV

I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is a serious metabolic complication that develops in recipients after kidney transplantation. Its pathogenesis is multifactorial, combining immunosuppressant-induced insulin resistance with impaired insulin secretion by pancreatic beta cells. The development of PTDM is associated with a significant reduction in patient and graft survival and an increased risk of cardiovascular disease and infectious complications, which accounts for the close attention paid to this problem in transplantology. The incidence of PTDM varies widely, from 5% to 40%, and depends on several factors. These include recipient baseline characteristics (age, overweight, heredity), the immunosuppressive regimen used (particularly high doses of glucocorticoids and tacrolimus), and the duration of follow-up. The peak incidence of diagnosis occurs during the first year after surgery, when immunosuppressive therapy is most intensive. The article provides a detailed analysis of current data on PTDM prevalence, clinical features, and treatment approaches. Particular emphasis is placed on the challenges of diabetes management in transplant recipients, which require maintaining a delicate balance between antidiabetic and immunosuppressive therapy. The authors support the theoretical discussion with their own clinical observation of PTDM in a 14-year-old adolescent.

**Keywords**: *Kidney transplantation, post-transplant diabetes mellitus, chronic kidney disease, postoperative treatment, children, clinical case.*

**For citation:** Belykh NA, Rybakova MM, Piznyur IV, Ezhkov DV. Klinicheskiy sluchay sakharnogo diabeta u rebyonka 14 let posle transplantatsii pochki [Clinical case of diabetes mellitus in a child 14 years after kidney transplantation]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):898-909. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-898-909

## Введение

Трансплантация почек (ТП) является одним из вариантов лечения терминальной стадии почечной недостаточности. В последние годы краткосрочная выживаемость пациентов после ТП значительно улучшилась, благодаря совершенствованию хирургических методов и внедрению современной иммуносупрессивной терапии. У реципиентов почечного трансплантата отмечается высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций и злокачественных новообразований по сравнению с общей популяцией. Особое внимание уделяется посттрансплантационному сахарному диабету (ПТСД) [1].

ПТСД – состояние, возникающее под воздействием различных факторов, включая иммуносупрессивную терапию, инсулинорезистентность, нарушение секреции инсулина и др. [2]. Однако частоту ПТСД до сих пор сложно определить, данные варьируют от 5% до 40%. При этом большинство случаев возникает в течение 1 года после проведения ТП [3]. По данным отдельных центров и многоцентровых исследований, в Египте частота развития ПТСД составила 18,2%, во Франции – 7% через 2 года наблюдения, в Судане – 8,6%, а в США – 16% через 12 месяцев наблюдения после ТП и 24% – через 36 месяцев [4].

Впервые о ПТСД в 1964 году сообщил Thomas Starzl после пересадки почки. С 2003 года, согласно международным рекомендациям, ПТСД стали называть «впервые выявленным диабетом после трансплантации», а для диагностики использовать критерии, предложенные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Американской диабетологической ассоциацией [5]. Диагностические критерии основаны на рекомендациях ВОЗ, согласно которым уровень глюкозы в плазме натощак должен составлять ≥126 мг/дл (7 ммоль/л), уровень глюкозы через 2 часа после перорального теста на толерантность к глюкозе с нагрузкой 75 г должен составлять ≥200 мг/дл (11,1 ммоль/л) или должна быть симптоматическая гипергликемия с уровнем глюкозы в плазме ≥200 мг/дл (11,1 ммоль/л) [6]. Американская диабетологическая ассоциация включила уровень гликированного гемоглобина 6,5% в список критериев для постановки диагноза [7].

К немодифицируемым факторам риска развития ПТСД относятся: возраст старше 45 лет, поликистоз почек, отягощённый семейный анамнез по СД. Специфические факторы риска включают применяемую схему иммуносупрессии, повышенный уровень глюкозы в крови вскоре после трансплантации, наличие цитомегаловирусной инфекции и гепатита С, отторжение пересаженного органа, использование трупного донорского органа, а также особенности врождённого иммунитета. К модифицируемым факторам риска относятся наличие высокого индекса массы тела, гипертонии в анамнезе, применение такролимуса [8, 9].

Иммуносупрессивная терапия считается важным фактором риска развития ПТСД, который потенциально возможно модифицировать. Однако на данный момент нет убедительных доказательств того, что изменение схемы иммуносупрессии (например, замена такролимуса на циклоспорин А или отказ от глюкокортикоидов) позволяет снизить риск ПТСД без повышения риска отторжения. Поэтому особенно важно разрабатывать стратегии эффективного контроля гипергликемии на фоне проводимой иммуносупрессии [10]. В первый год после трансплантации почки происходят значительные колебания в метаболизме глюкозы, что делает этот период наиболее критичным для развития диабета [11].

Согласно исследованиям, ПТСД оказывает существенное влияние на результаты ТП. В частности, годичная выживаемость реципиентов почки с ПТСД значительно ниже, чем у реципиен-

## Introduction

Kidney transplantation (KT) is one of the treatment options for end-stage renal failure. In recent years, short-term survival after KT has improved significantly due to advances in surgical techniques and the introduction of modern immunosuppressive therapy. Kidney transplant recipients are at higher risk of cardiovascular diseases, infections, and malignant neoplasms compared with the general population. Particular attention is paid to post-transplant diabetes mellitus (PTDM) [1].

PTDM develops under the influence of various factors, including immunosuppressive therapy, insulin resistance, impaired insulin secretion, and others [2]. However, the incidence of PTDM remains difficult to determine, with reported rates ranging from 5% to 40%. Most cases occur within 1 year after KT [3]. Data from individual centers and multicenter studies report an incidence of 18.2% in Egypt, 7% in France after 2 years of follow-up, 8.6% in Sudan, and 16% in the United States after 12 months of follow-up following KT, and 24% after 36 months [4].

Thomas Starzl first reported PTDM in 1964 after KT. Since 2003, international recommendations have referred to PTDM as “new-onset diabetes after transplantation”, and the World Health Organization (WHO) and American Diabetes Association diagnostic criteria have been used [5]. The diagnostic criteria are based on WHO recommendations, according to which fasting plasma glucose should be ≥126 mg/dL (7 mmol/L), the 2-hour plasma glucose level after a 75-g oral glucose tolerance test should be ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L), or symptomatic hyperglycemia with a plasma glucose level ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) should be present [6]. The American Diabetes Association included a glycated hemoglobin level of 6.5% as a diagnostic criterion [7].

Non-modifiable risk factors for PTDM include age over 45 years, polycystic kidney disease, and a family history of diabetes mellitus. Specific risk factors include the immunosuppressive regimen used, elevated blood glucose shortly after transplantation, cytomegalovirus infection and hepatitis C, transplant rejection, the use of a deceased-donor organ, and features of innate immunity. Modifiable risk factors include a high body mass index, a history of hypertension, and the use of tacrolimus [8, 9].

Immunosuppressive therapy is considered an important risk factor for PTDM that may be modifiable. However, there is currently no convincing evidence that changing the immunosuppressive regimen (for example, replacing tacrolimus with cyclosporine A or withdrawing glucocorticoids) can reduce the risk of PTDM without increasing the risk of rejection. Therefore, developing strategies to control hyperglycemia during ongoing immunosuppressive therapy is particularly important [10]. During the first year after KT, substantial fluctuations in glucose metabolism occur, making this period the most critical for the development of diabetes [11].

Studies show that PTDM substantially affects KT outcomes. In particular, 1-year survival among kidney transplant recipients with PTDM is significantly lower than among recipients without this complication, at 83% and 98%, respectively. In addition, PTDM has been shown to adversely affect graft survival and increase the likelihood of graft rejection (70% of cases compared with 45% in patients without PTDM) [8].

Transplant recipients may be at higher risk of severe infection caused by SARS-CoV-2 [12]. Coronavirus infection adversely affects kidney graft survival and increases rejection risk [13].

тов без этого осложнения, составляя 83% и 98% соответственно. Кроме того, показано, что ПТСД негативно влияет на сохранность трансплантата и увеличивает вероятность его отторжения (70% случаев по сравнению с 45% у пациентов без ПТСД) [8].

Реципиенты трансплантатов могут подвергаться более высокому риску тяжёлого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [12]. Коронавирусная инфекция оказывает негативное влияние на выживаемость почечного трансплантата, повышая риск его отторжения [13].

Последствия ПТСД могут быть разнообразными. Наиболее значимое и грозное осложнение ПТСД – сердечно-сосудистые заболевания. Однако, в долгосрочной перспективе, ПТСД может инициировать гломерулярные, тубулоинтерстициальные и/или сосудистые поражения почек. Патологические признаки ПТСД аналогичны типичному диабетическому поражению собственных почек. Самым ранним обнаруживаемым изменением по результатам световой микроскопии является расширение мезангиума из-за повышенного накопления матрикса. На более поздних стадиях развиваются мезангиальный склероз и узелковое накопление мезангиального матрикса. Однако, по сравнению с диабетической нефропатией в собственных почках, ПТСД чаще ассоциируется с сосудистыми или тубулоинтерстициальными изменениями, вызванными отторжением, вирусной инфекцией, нефротоксическим действием лекарственных препаратов или низким качеством донорской почки. Синергетический эффект этих изменений может объяснить негативное влияние ПТСД на долгосрочную выживаемость трансплантата. ПТСД также может быть причиной других серьёзных сосудистых осложнений, затрагивающих как мелкие, так и крупные кровеносные сосуды. Избыток конечных продуктов гликирования является одним из наиболее важных механизмов, вовлечённых в патофизиологию этих микрососудистых осложнений. Подобно общей популяции, диабетические осложнения также часто встречаются у пациентов с ПТСД, включая кетоацидоз, неврологические и офтальмологические осложнения, а также рецидивирующую гипогликемию [14].

## Цель исследования

Описать собственное клиническое наблюдение за особенностями течения и диагностики ПТСД у ребёнка после ТП.

**Этическое заявление.** Это исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Получения согласия этического комитета не требовалось, учитывая характер данной работы (клинический случай). Авторы подтверждают, что родители пациента дали своё информированное согласие на обработку его персональных данных, а также на публикацию анонимизированных результатов обследований. Данные пациента полностью скрыты и анонимизированы и не доступны в настоящей публикации.

### Клиническое наблюдение

Мальчик А. родился 06.04.2010 г. от второй беременности, которая наступила после 10 лет бесплодия, связанного с перенесённой операцией на маточных трубах. Беременность протекала с осложнениями: в 19-20 недель отмечалась угроза прерывания, на 27-й неделе было выявлено нарушение маточно-плацентарного кровотока и врождённый порок развития почек по данным УЗИ. Ребёнок родился с низкой массой тела (2150 г) и длиной 45 см, с оценкой по Апгар 5/6 баллов. Аллергологический анамнез не

The consequences of PTDM can be diverse. The most significant and serious complication of PTDM is cardiovascular disease. In the long term, however, PTDM may initiate glomerular, tubulointerstitial, and/or vascular kidney lesions. The pathological features of PTDM are similar to those of typical diabetic injury in native kidneys. The earliest detectable change on light microscopy is mesangial expansion due to increased matrix accumulation. At later stages, mesangial sclerosis and nodular accumulation of mesangial matrix develop. However, compared with diabetic nephropathy in native kidneys, PTDM is more often associated with vascular or tubulointerstitial changes caused by rejection, viral infection, nephrotoxic medications, or poor donor kidney quality. The synergistic effect of these changes may explain PTDM's adverse impact on long-term graft survival. PTDM may also cause other serious vascular complications involving both small and large blood vessels. Excess accumulation of advanced glycation end products is one of the most important mechanisms involved in the pathophysiology of these microvascular complications. As in the general population, diabetic complications are also common in patients with PTDM, including ketoacidosis, neurological and ophthalmological complications, as well as recurrent hypoglycemia [14].

## Purpose of the study

To describe the authors' own clinical observation of the course and diagnostic features of post-transplant diabetes mellitus (PTDM) in a child after KT.

**Ethics statement.** This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. Ethics committee approval was not required given the nature of this work (a clinical case). The authors confirm that the patient's parents provided informed consent for the processing of his personal data and for publication of anonymized examination results. The patient's data have been fully concealed and anonymized and are not available in the present publication.

### Clinical observation

Boy A. was born on April 6, 2010, from the second pregnancy, which occurred after 10 years of infertility associated with previous surgery on the fallopian tubes. The pregnancy was complicated: at 19-20 weeks, there was a threatened miscarriage; at 27 weeks, impaired uteroplacental blood flow and a congenital renal malformation were detected by ultrasound. The child was born with a low birth weight of 2,150 g and a length of 45 cm, with an Apgar score of 5/6. The allergy history was unremarkable, and preventive vaccinations were administered according to an individual schedule.

On day 3 of life, the child was transferred to the Department of Neonatal Pathology of the N.V. Dmitrieva Regional Children's Clinical Hospital in Ryazan (RCCH) with a body weight of 1,850 g. The child was lethargic, with decreased muscle tone and sluggish neonatal reflexes. Episodes of apnea accompanied by generalized cyanosis were observed. Breathing involved accessory muscles; diffuse fine moist rales were heard bilaterally. The results of laboratory tests on admission are presented in Tables 1-3. Renal ultrasound dated April 10, 2010, revealed signs of multicystic dysplasia of the right kidney and hypoplasia of the left kidney.

The following clinical diagnosis was established: Primary: Congenital bilateral pneumonia, severe course. Grade 1 respira-

отягощён, профилактические прививки выполнялись по индивидуальному графику.

На 3-й день жизни ребёнок был переведён в отделение патологии новорождённых Областной детской клинической больницы им. Н.В. Дмитриевой г. Рязани (ОДКБ) с массой тела 1850 г. Ребёнок был вялый, мышечный тонус снижен, рефлексы новорождённого вялые. Наблюдались эпизоды апноэ, сопровождающиеся разлитым цианозом. Дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, диффузные мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон. Результаты лабораторного обследования при поступлении приведены в табл. 1-3. На УЗИ почек от 10.04.2010 г. выявлены признаки мультикистоза правой и гипоплазия левой почки.

Выставлен клинический диагноз: Основной: Врождённая пневмония, двусторонняя, тяжёлое течение. ДН 1. Перинатальное поражение ЦНС, синдром угнетения. Сопутствующий: Врождённая аномалия развития почек: мультикистоз правой почки, гипоплазия со сморщиванием левой почки. Бактериурия вследствие вторичного пиелонефрита. Острая почечная недостаточность, угроза развития хронической болезни почек (ХБП). Недоношенность II степени.

Ребёнок получал антибактериальную (цефтриаксон, канефрон, сульперацеф, флюкостат) и гормональную (преднизолон коротким курсом) терапию, бифилиз, кортексин, кофеин per os в остром периоде при апноэ. Выписан под наблюдение врача-педиатра, нефролога, невролога по месту жительства.

В возрасте 2 месяца ребёнок повторно поступает в ОДКБ с жалобами на вялость, плохой аппетит, беспокойный сон, редкую рвоту. Результаты лабораторного обследования на данном этапе приведены в табл. 1-3.

tory failure. Perinatal central nervous system injury, depression syndrome. Comorbid: Congenital renal malformation: multicystic dysplasia of the right kidney, hypoplasia with contraction of the left kidney. Bacteriuria due to secondary pyelonephritis. Acute renal failure, risk of chronic kidney disease (CKD). Grade II prematurity.

The child received antibacterial therapy (Ceftriaxone, Canephron, Sulperacef, Flucostat) and hormonal therapy (a short course of prednisolone), as well as Bifiliz, Cortexin, and oral caffeine during the acute period for apnea. He was discharged for follow-up with a pediatrician, nephrologist, and neurologist at his residence.

At the age of 2 months, the child was readmitted to the RCCH with complaints of lethargy, poor appetite, restless sleep, and occasional vomiting. Laboratory results at this stage are presented in Tables 1-3.

Urine culture for sterility yielded *E. coli* (100,000/mL). Renal ultrasound dated July 2, 2010, showed signs of multicystic dysplasia of the right kidney and hypoplasia of the left kidney. Cystography dated July 14, 2010, revealed left-sided passive grade IV-V vesicoureteral reflux (VUR).

Clinical diagnosis: Primary: Stage IV CKD, predialysis stage. Grade IV-V left-sided VUR. Grade III iron deficiency anemia. Comorbid: Congenital anomaly of the urinary system: Multicystic dysplasia of the right kidney.

Treatment included Recormon 1500 IU once daily, Cefabol, Ketosteril ½ tablet twice daily, Maltofer 10 drops.

On May 12, 2011, the child was examined by M.M. Kaabak, MD, PhD, Professor, Head of the Kidney Transplantation Depart-

***Таблица 1*** *Результаты общего анализа крови пациента А. в динамике* ***Table 1*** *Complete blood count results of patient A. over time*

| Параметр<br>Parameter | 09.04.<br>2010 | 01.07.<br>2010 | 12.05.<br>2022 | 12.10.<br>2022 | 24.02.<br>2023 | 14.05.<br>2023 | 22.10.<br>2024 | 10.03.<br>2025 | Референсные значения<br>Reference range |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Гемоглобин, г/л<br>Hg, g/L | 182 | 78 | 89 | 114 | 99 | 117 | 116 | 107 | 110-140 |
| Количество эритроцитов, $\times10^{12}$/л<br>RBC, $\times10^{12}$/L | 5.5 | 2.48 | 3.22 | 4.06 | 3.57 | 3.9 | 4.49 | 5.1 | 3.7-4.9 |
| Количество лейкоцитов, $\times10^{9}$/л<br>WBC, $\times10^{9}$/L | 6.8 | 4.1 | 8.1 | 10.4 | 3.0 | 2.6 | 8.6 | 13.3 | 4.5-10 |
| Количество тромбоцитов, $\times10^{9}$/л<br>PLT, $\times10^{9}$/L | 16 | 178 | 36 | 268 | 260 | 275 | 225 | 324 | 150-400 |
| Относительное количество нейтрофилов, %<br>Relative neutrophil count, % | 62.8 | 6 | 47.5 | 84 | 65.8 | 42.2 | 52.6 | 74.8 | 43-65 |
| Относительное количество лимфоцитов, %<br>Relative lymphocyte count, % | 57 | 84 | 35.7 | 35.7 | 65.8 | 65.8 | 37.8 | 19.1 | >6 years: 30-45 |
| Относительное количество моноцитов, %<br>Relative monocyte count, % | 6 | 8 | 11.2 | 3.2 | 3 | 1 | 2 | 6.1 | 2-10 |
| Относительное количество эозинофилов, %<br>Relative eosinophil count, % | 7 | 5 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0.5-8 |
| СОЭ, по Вестергрену, мм/ч<br>ESR (Westergren), mm/h | 1 | 23 | 50 | 10 | 4 | 8 | 9 | 1 | 4-12 |

Посев мочи на стерильность – выделена *E. coli* (100 тыс/мл). УЗИ почек от 02.07.2010 г.: признаки мультикистоза правой и гипоплазия левой почки. Цистография от 14.07.2010 г.: левосторонний пассивный пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) IV-V степени.

Клинический диагноз: Основной: ХБП IV стадии, преддиализная стадия. ПМР IV-V ст. слева. Железодефицитная анемия III степени. Сопутствующий: Врождённая аномалия мочевой системы: мультикистоз правой почки.

Получал лечение: рекормон 1500 МЕ 1 раз в день, цефабол, кетостерил ½ таб. 2 раза в день, мальтофер 10 капель.

12.05.2011 г. ребёнок консультирован д.м.н., профессором Каабак М.М., зав. отделением трансплантации почки Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского (РНЦХ) г. Москвы. Рекомендовано: при прогрессировании ХБП – трансплантация почки (в качестве донора обследуется мать, кроме того, данные ребёнка помещены в лист ожидания трупной почки).

В возрасте 1,5 года ребёнок поступает в Российскую детскую клиническую больницу г. Москвы для коррекции ПМР с диагнозом: ХБП IV стадии. Мультикистоз правой почки. ПМР IV-V ст. слева.

Общие анализы крови и мочи от 23.11.2011 г.: в пределах нормы. Результат биохимического анализа крови приведён в табл. 3.

25.11.2011 г. произведена эндопластика устья левого мочеточника. Получал цефтазидим в возрастной дозе. Послеоперационный период протекал гладко.

04.06.2013 г. ребёнок повторно консультирован д.м.н., профессором Каабак М.М., зав. отделением трансплантации почки РНЦХ. В качестве донора обследована мать, у которой был выявлен гепатит С. Мальчик поставлен в лист ожидания по трансплантации трупной почки.

С 2013 по 2022 год у ребёнка наблюдались эпизоды обострения пиелонефрита, получал антибактериальное лечение.

В 2022 году ребёнок в очередной раз поступает в ОДКБ с жалобами на повышенную утомляемость, умеренные боли в ногах, изменения в лабораторных анализах. Результаты лабораторного обследования на данном этапе приведены в табл. 1-3.

УЗИ почек от 12.05.2020 г.: признаки мультикистоза правой почки, рефлюкс-нефропатия слева. Дуплексное сканирование сосудов почек от 13.05.2020 г.: с двух сторон отмечается нарушение ангиоархитектоники. Кровоток обеднён.

Клинический диагноз: Основной: ХБП IV стадии. ПМР IV-V ст. слева (эндоскопическая коррекция 25.11.2011 г.). Рефлюкс-нефропатия слева. Железодефицитная анемия II степени. Сопутствующий: Врождённая аномалия мочевой системы: мультикистоз правой почки. Вторичный пиелонефрит, ремиссия.

Ребёнок выписан с рекомендациями продолжить терапию: рекормон п/к 2000 МЕ 1 раз в день 3 раза в неделю, кетостерил 3 таблетки 2 раза в день, мальтофер 100 мг 1 раз в день, амлодипин 2,5 мг вечером, канефрон 1 драже 3 раза в день 10 дней, карбонат кальция 0,5 г 3 раза в день.

02.08.2022 г. ребёнок поступил в отделение по пересадке почки Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (РНИМУ) г. Москвы для обследования и решения вопроса о ТП.

09.08.2022 г. больному имплантирован перитонеальный катетер и 18.08.2022 г. начата терапия – автоматизированный перитонеальный диализ. 09.09.2022 г. утром появились лихорадка до 38,9°С, озноб, слабость. Анализ на РНК короновируса SARS-CoV-2 – положительный. Результаты лабораторного обследования данного этапа приведены в табл. 1-3. Гистологическое исследование

ment of the B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery (RRCS), Moscow. Recommendation: in the event of CKD progression, KT (the mother was being evaluated as a potential donor; in addition, the child was placed on the deceased-donor kidney waiting list).

At the age of 1.5 years, the child was admitted to the Russian Children's Clinical Hospital in Moscow for correction of VUR with the diagnosis: stage IV CKD. Multicystic dysplasia of the right kidney. Grade IV-V left-sided VUR.

Complete blood count and urinalysis dated November 23, 2011, were normal. The biochemical blood test results are presented in Table 3.

On November 25, 2011, endoscopic plasty of the left ureteral orifice was performed. The child received ceftazidime at an age-appropriate dose. The postoperative period was uneventful.

On June 4, 2013, the child was re-examined by M.M. Kaabak, MD, PhD, Professor, Head of the Kidney Transplantation Department of the RRCS. The mother was evaluated as a potential donor and was found to have hepatitis C. The boy was placed on the deceased-donor kidney transplant waiting list.

From 2013 to 2022, the child experienced episodes of pyelonephritis exacerbation and received antibacterial therapy.

In 2022, the child was again admitted to the RCCH with complaints of increased fatigue, moderate leg pain, and abnormalities in laboratory tests. The results of laboratory testing at this stage are presented in Tables 1-3.

Renal ultrasound dated May 12, 2020: signs of multicystic dysplasia. Laboratory reflux nephropathy. Duplex ultrasound of the renal vessels dated May 13, 2020: impaired angioarchitecture was noted bilaterally. Blood flow was reduced.

Clinical diagnosis: Primary: Stage IV CKD. Grade IV-V left-sided VUR (endoscopic correction performed on November 25, 2011). Left-sided reflux nephropathy. Grade II iron deficiency anemia. Comorbid: Congenital anomaly of the urinary system: Multicystic dysplasia of the right kidney. Secondary pyelonephritis, remission.

The child was discharged with recommendations to continue therapy: Recormon 2,000 IU subcutaneously once daily 3 times per week, Ketosteril 3 tablets twice daily, Maltofer 100 mg once daily, amlodipine 2.5 mg in the evening, Canephron 1 tablet 3 times daily for 10 days, calcium carbonate 0.5 g 3 times daily.

On August 2, 2022, the child was admitted to the Kidney Transplantation Department of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, for examination and assessment for KT.

On August 9, 2022, a peritoneal catheter was implanted, and on August 18, 2022, automated peritoneal dialysis was initiated. On the morning of September 9, 2022, fever up to 38.9°C, chills, and weakness developed. SARS-CoV-2 RNA testing was positive. Laboratory results at this stage are presented in Tables 1-3. Histological examination of kidney biopsy specimens dated September 27, 2022, revealed multicystic dysplasia of the right kidney.

Allotransplantation of a right deceased-donor kidney was performed on September 27, 2022. Right-sided nephroureterectomy was performed simultaneously. The postoperative period was uneventful. The safety drain and urinary catheter were removed on postoperative day 6, and the peritoneal catheter and transplant ureteral stent were removed on postoperative day 25. Laboratory results at this stage are presented in Tables 1-3.

Clinical diagnosis: Primary: Transplant nephropathy. Status after allotransplantation of a deceased-donor kidney with simul-

***Таблица 2*** *Результаты общего анализа мочи пациента А. в динамике*

***Table 2*** *Urinalysis results of patient A. over time*

| Параметр<br>Parameter | 10.04.2010 | 01.07.2010 | 12.05.2022 | 12.10.2022 | 10.03.2025 | Референсные значения<br>Reference range |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Цвет<br>Color | Соломенно-жёлтый<br>Straw-yellow | Соломенно-жёлтый<br>Straw-yellow | Соломенно-жёлтый<br>Straw-yellow | Соломенно-жёлтый<br>Straw-yellow | Соломенно-жёлтый<br>Straw-yellow | Соломенно-жёлтый<br>Straw-yellow |
| Прозрачность<br>Transparency | Прозрачная<br>Clear | Прозрачная<br>Clear | Прозрачная<br>Clear | Прозрачная<br>Clear | Прозрачная<br>Clear | Прозрачная<br>Clear |
| Плотность<br>Specific gravity | 1010 | 1010 | 1020 | 1015 | 1005 | 1010-1025 |
| Реакция<br>Reaction | Нейтральная<br>Neutral | Нейтральная<br>Neutral | Кислая<br>Acidic | Кислая<br>Acidic | Кислая<br>Acidic | Слабокислая<br>Slightly acidic |
| Белок<br>Protein | 0.99 | 0.165 | 0 | 0.33 | 0 | 0-0.033 |
| Сахар<br>Glucose | 0 | 0 | 0 | 0 | ++++ | 0 |
| Лейкоциты<br>Leukocytes | 4-7 | 1-2 | 1-2 | 0-2 | 0 | 0-6 |
| Бактерии<br>Bacteria | +++ | ++ | + | + | + | 0 |

***Таблица 3*** *Результаты биохимического анализа крови пациента А. в динамике*

***Table 3*** *Results of biochemical blood tests in patient A. over time*

| Параметр<br>Parameter | 09.04.2010 | 01.07.2010 | 23.11.2011 | 12.05.2022 | 12.10.2022 | 24.02.2023 | 14.05.2023 | 22.10.2024 | 10.03.2025 | Референсные значения<br>Reference range |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Общий белок, г/л<br>Total protein, g/L | 51.7 | 58.8 | 59.9 | 67.0 | 58.0 | 64.0 | 66.0 | 70.0 | 69.0 | 60-80 |
| Глюкоза, ммоль/л<br>Glucose, mmol/L | 2.98 | 3.2 | 3.5 | 4.5 | 4.9 | 6.7 | 5.7 | 8.7 | 24.0 | 3.33-5.55 |
| Общий билирубин, мкмоль/л<br>Total bilirubin, μmol/L | 6.0 | 7.7 | 7.3 | 10.5 | 8.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 8.0 | 3.4-20.4 |
| Мочевина, ммоль/л<br>Urea, mmol/L | 5.6 | 3.55 | 9.40 | 18.9 | 9.0 | 5.9 | 5.1 | 7.0 | 6.25 | 1.8-8.1 |
| Креатинин, мкмоль/л<br>Creatinine, μmol/l | 305.7 | 88.0 | 118.0 | 387.6 | 90.0 | 100.0 | 122.0 | 114.0 | 116.0 | 35.0-110.0 |
| АЛТ, Ед/л<br>ALT, U/L | 20.0 | 31.0 | 31.0 | 10.0 | 8.0 | 24.0 | 28.0 | 19.0 | 17.0 | ≤40 ЕД/л |
| АСТ, Ед/л<br>AST, U/L | 23.0 | 23.0 | 23.0 | 15.0 | 35.0 | 15.0 | 25.0 | 11.0 | 17.0 | ≤40 ЕД/л |
| Холестерин, ммоль/л<br>Cholesterol, mmol/L | 2.1 | 3.1 | 3.3 | 6.3 | 4.7 | 4.9 | 4.5 | 4.8 | 4.6 | 3.11-5.18 |
| ЩФ, Ед/л<br>ALP, U/L | 1300 | 1772 | 384 | 595 | 590 | 346 | 357 | 417 | 419 | 60-400 |
| Натрий, ммоль/л<br>Sodium, mmol/L | 141.9 | 146.3 | 146.3 | 142.5 | 141.3 | 140.0 | 142.0 | 142.9 | 129.7 | 136-145 |
| СРБ, мг/л<br>CRP, mg/L | 0 | 0 | 0 | 2.2 | 2.5 | 1.2 | 0 | 1.0 | 1.0 | ≤ 5 |

биоптатов почки от 27.09.2022 г.: мультикистозная дисплазия правой почки.

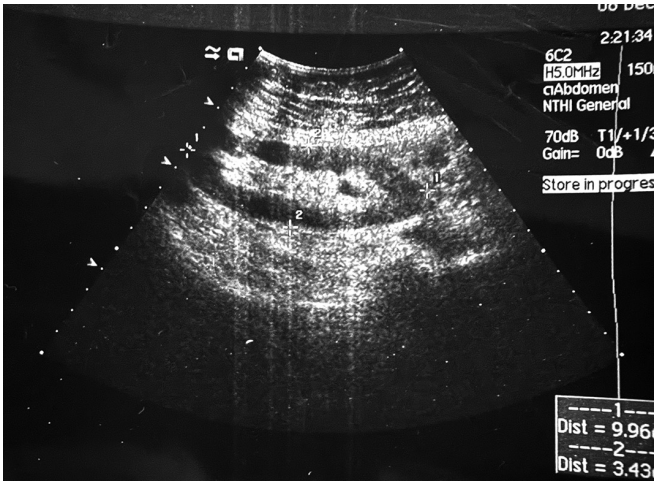
Операция аллотрансплантация правой трупной почки произведена 27.09.2022 г. Одновременно выполнена нефруретерэктомия справа. Послеоперационный период – без особенностей.

taneous right-sided nephroureterectomy. Stage V CKD. Comorbid: Novel coronavirus infection.

The patient received the following treatment: Eralfon 2,000 IU 3 times per week, Prograf 2 mg twice daily, Advagraf 4 mg once daily, prednisolone, Myfortic 360 mg twice daily, valganciclo-

***Рис.*** *УЗИ почки пациента А. от 08.12.2022 г. (объяснение в тексте)*

***Fig.*** *Renal ultrasound of patient A., dated December 8, 2022 (description in the text)*




Страховочный дренаж и мочевой катетер удалены на 6-е сутки, перитонеальный катетер и стент из мочеточника трансплантанта – на 25-е сутки. Результаты лабораторного обследования на данном этапе приведены в табл. 1-3.

Клинический диагноз: Основной: Нефропатия трансплантанта. Состояние после аллотрансплантации трупной почки с одновременной нефруретерэктомией справа. ХБП V стадии. Сопутствующий: Новая короновирусная инфекция.

Пациент получал лечение: эральфон 2000 ед × 3 раза в неделю, програф 2 мг × 2 раза в день, адваграф 4 мг × 1 раз в день, преднизолон, майфортик 360 мг × 2 раза в день, валганцикловир 450 мг в день, бисептол 480 мг в день, омепразол 20 мг 1 раз на ночь постоянно, фолиевая к-та 1 таблетка в сутки.

Рекомендовано: такролимус пролонгированного действия по 2 мг 1 раз в день постоянно, доза может меняться в зависимости от концентрации такролимуса в крови (контроль крови 1 раз в 2 недели); преднизолон 2 таблетки в сутки; майфортик по 360 мг 2 раза в день; бисептол 480 мг 1раз в день и фолиевая кислота 1 таблетка. Ежедневно до 6 месяцев после операции – омепразол 20 мг 1 раз на ночь и амлодипин 2,5 мг 2 раза в день.

УЗИ почки от 08.12.2022 г. после трансплантации (рис.): в правой подвздошной области определяется трансплантированная почка размером 102×37 мм, контур ровный, чёткий, толщина слоя паренхимы 14 мм, ЧЛС не расширена, уплотнена, в режиме ЦДК кровоток достигает подкоркового слоя.

24.02.2023 г. ребёнок вновь поступает в ОДКБ, в отделение реанимации, в тяжёлом состоянии по основному заболеванию (ацидоз). Результаты лабораторного обследования на данном этапе приведены в табл. 1-3. Анализ крови на КЩС от 24.02.2023 г.: pH – 7,149; $pCO_2$ – 24,2; $pO_2$ – 29; $HCO_3$ – 8,4.

31.03.2023 г. переведён в инфекционное боксированное отделение (энтероколит норовирусной этиологии) с жалобами на слабость, снижение аппетита, жидкий стул до 5-6 раз в сутки, боли в животе в течение недели, похудание (на 4 кг за 2 недели). Анализ кала (ПЦР) РНК норовируса 1 и 2 типов – обнаружено.

Клинический диагноз: Основной: ХБП IV стадии. Нефропатия трансплантанта. Состояние после аллотрансплантации трупной почки с одновременной нефруретерэктомией справа от 27.09.2022 г. Сопутствующий: Персистирующее течение норовирусной инфекции у ребёнка с иммунодефицитным состоянием. Вторичный пиелонефрит, ст. ремиссии. Железодефицитная анемия I степени.

Проведён консилиум, наиболее вероятной причиной диарейного синдрома является медикаментозная терапия. Рекомендовано: майфортик отменить, назначить азатиоприн 25 мг.

Проведено лечение: в/в растворы 10% глюкозы, 4% KCl, Рингера, стерофундин, 5% NaHCO3; оральная регидратация; эритропоэтин 2000 ЕД 3 раза в неделю; такролимус 3,5 мг в 10.00, с 14.04 – 3,0 мг в 10.00; азатиоприн 25 мг 2 раза в день в 8.00, 20.00; преднизолон 7,5 мг (1,5 таб.) в 7.00; валганцикловир 450 мг в 14.00; бисептол 480 мг в 14.00; урсодезоксихолевая кислота, фолиевая кислота, омепразол, креон в возрастных дозах.

В возрасте 13 лет ребёнок поступает в РНИМУ с жалобами на слабость, жидкий стул, метеоризм. Результаты лабораторного обследования на данном этапе приведены в табл. 1-3. Анализ крови на паратиреоидный гормон (ПТГ) от 15.05.2023 г. – 221,7 пг/мл.

vir 450 mg daily, Biseptol 480 mg daily, omeprazole 20 mg once nightly continuously, and folic acid 1 tablet daily.

Recommendations: extended-release tacrolimus 2 mg once daily continuously; adjust the dose based on blood tacrolimus concentration (monitor blood levels every 2 weeks); prednisolone 2 tablets daily; Myfortic 360 mg twice daily; Biseptol 480 mg once daily; and folic acid 1 tablet daily. For up to 6 months after surgery: omeprazole 20 mg once nightly and amlodipine 2.5 mg twice daily.

Renal ultrasound dated December 8, 2022, after transplantation (Fig.): a transplanted kidney measuring 102×37 mm is visualized in the right iliac region; the contour is smooth and well-defined, the parenchymal thickness is 14 mm, the pelvicalyceal system is not dilated and is compacted; on color Doppler imaging, blood flow extends to the subcortical layer.

On February 24, 2023, the child was readmitted to the RCCH intensive care unit in severe condition due to the underlying disease (acidosis). Laboratory results at this stage are presented in Tables 1-3. Blood acid-base status on February 24, 2023: pH – 7.149; $pCO_2$ – 24.2; $pO_2$ – 29; $HCO_3$ – 8.4.

On March 31, 2023, he was transferred to an infectious diseases isolation ward (enterocolitis of norovirus etiology) with complaints of weakness, decreased appetite, loose stools up to 5-6 times daily, abdominal pain for 1 week, and weight loss (4 kg over 2 weeks). Stool PCR detected RNA of norovirus types 1 and 2.

Clinical diagnosis: Primary: Stage IV CKD. Transplant nephropathy. Status after deceased-donor kidney allotransplantation with simultaneous right-sided nephroureterectomy on September 27, 2022. Comorbidities: Persistent norovirus infection in a child with immunodeficiency. Secondary pyelonephritis, in remission. Grade I iron deficiency anemia.

A multidisciplinary consultation was held, and drug therapy was considered the most likely cause of the diarrheal syndrome. It was recommended to discontinue Myfortic and initiate azathioprine 25 mg.

Treatment included intravenous 10% glucose solution, 4% KCl, Ringer's solution, Sterofundin, and 5% NaHCO3; oral rehydration; erythropoietin 2,000 IU 3 times per week; tacrolimus 3.5 mg at 10:00, reduced to 3.0 mg at 10:00 from April 14; azathioprine 25 mg twice daily at 08:00 and 20:00; prednisolone 7.5 mg (1.5 tablets) at 07:00; valganciclovir 450 mg at 14:00; Biseptol 480 mg at 14:00; ursodeoxycholic acid, folic acid, omeprazole, and Creon at age-appropriate doses.

Гистологическое исследование биоптатов почки от 16.05.2023 г.: фокальный глобальный гломерулосклероз. Интерстициальный фиброз и атрофия канальцев 0-I ст. Очаги острого канальцевого некроза.

Анализ кала (ПЦР) РНК норовируса 1 и 2 типов от 24.05.2023 г. и 05.06.2023 г. – обнаружено.

Консультация нефролога от 08.06.2023 г.: функция трансплантата несколько снижена (ХБП II-IIA ст.), но остаётся стабильной. Продолжена иммуносупрессивная терапия. Концентрация такролимуса в крови 5,7 нг/мл. Скорректирована доза такролимуса.

Клинический диагноз: Основной: Острая гастроэнтеропатия, вызванная норовирусом. Сопутствующий: Отмирание и отторжение трансплантата почки. ХБП, стадия 2. Вторичный гиперпаратиреоз.

Рекомендовано: азатиоприн 25 мг 2 раза в день, преднизолон, такролимус 4,5 мг 1 раз в день, омепразол, амлодипин 2,5 мг 2 раза в день.

В возрасте 14 лет ребёнок в очередной раз поступил в ОДКБ с жалобами на повышение уровня глюкозы до 7,6-9 ммоль/л натощак, до 10-12 ммоль/л после еды. Результаты лабораторного обследования на данном этапе приведены в табл. 1-3.

Гликированный гемоглобин от 22.10.2024 г. – 7,0%. Гормональный профиль 22.10.2024 г.: кортизол – 28,8 нмоль/л, С-пептид – 1100 пмоль/л. Антитела к бета-клеткам поджелудочной железы от 22.10.2024 г. – 0,21 (норма – 0-0,95). Антитела к GAD от 22.10.2024 г. – 0,64 ОЕ/мл (норма – 0-1,0). Антитела к инсулину 22.10.2024 г. – менее 0,5 ЕД/мл (норма – 0-10).

УЗИ щитовидной железы от 21.10.2024 г.: эхографические признаки фокальных изменений щитовидной железы.

Суточное мониторирование АД от 24.10.-25.10.2024 г.: зарегистрирована артериальная гипертензия в течение суток. Основной ритм: синусовый. Максимальная ЧСС – 139 в мин – зарегистрирована в активный период дня (подъём по лестнице). Наблюдались эпизоды повышения артериального давления, максимально до 149/100 мм Hg.

Клинический диагноз: Основной: ПТСД, впервые выявленный. Сопутствующий: ХБП V ст. Нефропатия трансплантата. Состояние после аллотрансплантации трупной почки с одновременной нефруретерэктомией справа от 27.09.2022 г.

Учитывая данные обследования, имеет место ПТСД, но с учётом совокупности патологий – нельзя исключить вариант MODY 5. Ребёнку установлен датчик непрерывного мониторинга глюкозы. На фоне погрешности в питании выявлен подъём гликемии до 15,7 ммоль/л. Назначен инсулин аспарт 2 Ед 3 раза в день. Рекомендовано: такролимус 5,5 мг в 10.00, преднизолон 7,5 мг в 8.00, азатиоприн 50 мг в 7.00, амлодипин 5 мг 1 раз в день под контролем АД, омепразол 20 мг 1 раз в день на ночь.

С 10.03.2025 г. по 17.03.2025 г. ребёнок вновь находился в ОДКБ с жалобами на подъёмы уровня гликемии до 30 ммоль/л в течение недели после перенесённой ОРВИ. При поступлении уровень гликемии составил 24 ммоль/л.

При объективном обследовании: рост 153 см; вес 85 кг (+9 кг за 6 месяцев); ИМТ 36,31 кг/м² (+3,37 SDS). Результаты лабораторного обследования на данном этапе представлены в табл. 1-3. СКФ по формуле Шварца – 48,14 мл/мин. Гликированный гемоглобин – 9,5%. Анализ крови на ПТГ от 13.03.2025 г. – 14,7 пг/мл.

Проведено лечение: такролимус 5,5 мг, преднизолон 7,5 мг, азатиоприн 50 мг, омепразол 20 мг. Пациент получал инсулинотерапию: аспарт 1 Ед и гларгин перед ужином 9 Ед.

Начата полноценная инсулинотерапия в режиме многократных инъекций инсулина, подобрана индивидуальная схема. Ребё-

At the age of 13 years, the child was admitted to the RNRMU with complaints of weakness, loose stools, and flatulence. Laboratory results at this stage are presented in Tables 1-3. The parathyroid hormone (PTH) level on May 15, 2023, was 221.7 pg/mL.

Histological examination of kidney biopsy specimens dated May 16, 2023: focal global glomerulosclerosis. Grade 0-I interstitial fibrosis and tubular atrophy. Foci of acute tubular necrosis.

Stool PCR for norovirus types 1 and 2 RNA dated May 24, 2023, and June 5, 2023, was positive.

Nephrologist consultation dated June 8, 2023: graft function was slightly reduced (stage II-IIA CKD) but remained stable. Immunosuppressive therapy was continued. The blood tacrolimus concentration was 5.7 ng/mL. The tacrolimus dose was adjusted.

Clinical diagnosis: Primary: Acute gastroenteropathy caused by norovirus. Comorbid: Death and rejection of the kidney graft. CKD, stage 2. Secondary hyperparathyroidism.

Recommendations: azathioprine 25 mg twice daily, prednisolone, tacrolimus 4.5 mg once daily, omeprazole, and amlodipine 2.5 mg twice daily.

At the age of 14 years, the child was once again admitted to the RCCH with complaints of elevated glucose levels of 7.6-9 mmol/L while fasting and 10-12 mmol/L after meals. Laboratory results at this stage are presented in Tables 1-3.

Glycated hemoglobin on October 22, 2024, was 7.0%. Hormonal profile on October 22, 2024: cortisol, 28.8 nmol/L; C-peptide, 1,100 pmol/L. Antibodies to pancreatic beta cells dated October 22, 2024, were 0.21 (reference range, 0-0.95). GAD antibodies dated October 22, 2024, were 0.64 U/mL (reference range, 0-1.0). Insulin antibodies dated October 22, 2024, were less than 0.5 U/mL (reference range, 0-10).

Thyroid ultrasound dated October 21, 2024: sonographic signs of focal thyroid changes.

Twenty-four-hour blood pressure monitoring from October 24 to October 25, 2024, documented arterial hypertension throughout the day. The predominant rhythm was sinus rhythm. The maximum heart rate was 139 beats/min, recorded during the active period of the day (while climbing stairs). Episodes of elevated blood pressure were observed, with a maximum of 149/100 mm Hg.

Clinical diagnosis: Primary: Newly diagnosed PTDM. Comorbid: Stage V CKD. Transplant nephropathy – status after deceased-donor kidney allotransplantation with simultaneous right-sided nephroureterectomy on September 27, 2022.

Based on the examination findings, PTDM was present; however, given the combination of pathological conditions, MODY 5 could not be excluded. A continuous glucose monitoring sensor was fitted. Following dietary indiscretion, glycemia increased to 15.7 mmol/L. Insulin aspart 2 U 3 times daily was prescribed. Recommendations: tacrolimus 5.5 mg at 10:00, prednisolone 7.5 mg at 08:00, azathioprine 50 mg at 07:00, amlodipine 5 mg once daily with blood pressure monitoring, and omeprazole 20 mg once nightly.

From March 10 to March 17, 2025, the child was again hospitalized at the RCCH with complaints of increased blood glucose levels up to 30 mmol/L for 1 week after a recent acute respiratory viral infection. On admission, the blood glucose level was 24 mmol/L.

Objective examination: height, 153 cm; weight, 85 kg (+9 kg over 6 months); BMI, 36.31 kg/m² (+3.37 SDS). Laboratory results at this stage are presented in Tables 1-3. GFR calculated using the

нок прошёл обучение в школе диабета. На фоне лечения отмечается положительная динамика, показатели гликемии стабильны. Ведётся динамическое наблюдение.

## Обсуждение

Этиология ПТСД у детей остаётся до конца не изученной. Представленный случай уникален развитием диабета после ТП у ребёнка с врождённым поликистозом, что позволяет предполагать наличие моногенной формы MODY5. Данное сочетание демонстрирует редкую комбинацию ятрогенного ПТСД, обусловленного токсическим действием иммуносупрессантов, и генетического MODY5/HNF1B-синдрома. Диагностическая сложность заключалась в маскировке проявлений MODY5 симптомами почечной недостаточности. Иммуносупрессия выступила триггером манифестации латентной генопатии. Терапевтическая тактика потребовала одновременной коррекции иммуносупрессии и подбора сахароснижающих средств. Случай подчёркивает важность генетического скрининга при пороках почек и необходимость дифференциальной диагностики диабета в посттрансплантационном периоде.

Аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПКП) является наиболее распространённой наследственной причиной почечной недостаточности и может привести к серьёзным осложнениям, включая развитие ПТСД. Наличие возможного АДПКП обсуждается в медицинской литературе. В одном из метаанализов, который включал 12 исследований и в общей сложности 9849 пациентов, установили, что у 1379 пациентов с ТП и АДПКП относительный риск развития ПТСД составил 1,92 по сравнению с лицами, которым была проведена ТП по другим причинам. Точный механизм, посредством которого АДПКП способствует ПТСД, остаётся неясным, но мутации в генах PKD1 и PKD2, связанных с этим заболеванием, могут способствовать инсулинорезистентности, нарушению секреции инсулина и глюконеогенезу [15].

В другом метаанализе, посвящённом сравнению факторов риска впервые выявленного СД после ТП среди реципиентов было включено 13 исследований случай-контроль. Анализ показал, что риск ПТСД возрастает у пациентов старшего возраста, при поликистозе почек, а также на фоне терапии циклоспорином и стероидами. Влияние пола, ингибиторов кальциневрина и типа донорской почки (трупная) на вероятность ПТСД выявлено не было. Авторы предлагают, что для снижения риска развития ПТСД целесообразны модификация режимов иммуносупрессии и применение препаратов, снижающих инсулинорезистентность и обладающих нефропротективным эффектом у реципиентов почки [16].

В мировой литературе описаны случаи развития СД у детей после ТП. При сравнении нашего клинического случая с другим исследованием возраст нашего пациента (14 лет) соответствует группе максимального риска ПТСД (9-15 лет). Развитие ПТСД у нашего пациента через 2 года на фоне терапии такролимусом не согласуется с исследованием, где медиана времени до манифестации составила 5,8 месяцев. Уникальность клинического случая заключается в сочетании ПТСД с врождённым поликистозом почек и возможным MODY5. Отсутствие стадии предиабета отличает наш случай от 45% пациентов в сравниваемом исследовании [17].

В одном из ретроспективных исследований, проведённом путём изучения медицинских карт детей, перенёсших операции по ТП, авторы отметили, что у 10 пациентов развилась посттрансплантационная гипергликемия, из них у 7 – ранняя гипергликемия (в течение первых 3 месяцев после трансплантации). У 40% пациентов это осложнение было транзиторным, и пациенты прекра-

Schwartz formula was 48.14 mL/min. Glycated hemoglobin was 9.5%. The PTH level on March 13, 2025, was 14.7 pg/mL.

Treatment included tacrolimus 5.5 mg, prednisolone 7.5 mg, azathioprine 50 mg, and omeprazole 20 mg. The patient received insulin therapy: aspart 1 U and glargine 9 U before dinner.

The team initiated full insulin therapy with a multiple-daily injection regimen and selected an individualized regimen. The child completed diabetes education. The patient showed positive changes during treatment, and glycemic levels remained stable. The patient continues to be followed up dynamically.

## Discussion

The etiology of PTDM in children remains incompletely understood. The presented case is unique because diabetes developed after KT in a child with congenital polycystic kidney disease, suggesting the possible presence of monogenic MODY5. This combination demonstrates a rare coexistence of iatrogenic PTDM caused by the toxic effects of immunosuppressive agents and genetic MODY5/HNF1B syndrome. The diagnostic challenge was that renal failure symptoms masked MODY5 manifestations. Immunosuppression acted as a trigger for the manifestation of a latent genetic disorder. The therapeutic strategy required simultaneous adjustment of immunosuppressive therapy and selection of glucose-lowering treatment. This case highlights the importance of genetic screening in patients with congenital renal abnormalities and the need for differential diagnosis of diabetes in the post-transplant period.

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary cause of renal failure and can lead to serious complications, including the development of PTDM. The medical literature has discussed the possible presence of ADPKD. One meta-analysis that included 12 studies and a total of 9,849 patients found that among 1,379 kidney transplant recipients with ADPKD, the relative risk of developing PTDM was 1.92 compared with individuals who underwent KT for other reasons. The exact mechanism by which ADPKD contributes to PTDM remains unclear. Still, mutations in the PKD1 and PKD2 genes associated with this disease may contribute to insulin resistance, impaired insulin secretion, and gluconeogenesis [15].

Another meta-analysis comparing risk factors for new-onset diabetes after KT among recipients included 13 case-control studies. The analysis showed that the risk of PTDM increased in older patients, in patients with polycystic kidney disease, and in those receiving cyclosporine and steroid therapy. The study found no association between sex, calcineurin inhibitors, or donor kidney type (deceased donor) and the likelihood of PTDM. The authors suggested that modifying immunosuppressive regimens and using drugs that reduce insulin resistance and have nephroprotective effects in kidney transplant recipients may be appropriate strategies to reduce the risk of PTDM [16].

Cases of diabetes mellitus developing in children after KT have been described in the international literature. When we compare our case with another study, our patient's age (14 years) falls within the highest-risk group for PTDM (9-15 years). The development of PTDM in our patient 2 years after transplantation while receiving tacrolimus does not correspond to the study in which the median time to manifestation was 5.8 months. The uniqueness of the clinical case lies in the combination of PTDM with congenital polycystic kidney disease and possible MODY5.

тили инсулинотерапию после снижения дозы иммунодепрессантов. Однако у 60% пациентов сохранялся диабет, а у 20% – диабет позднего начала, и они принимали пероральные гипогликемические препараты. Авторы указали, что частота возникновения ПТСД была выше у пациентов женского (14%), чем у пациентов мужского (3,3%) пола (p=0,044). Частота транзиторной гипергликемии после трансплантации и ПТСД были выше у детей с ИМТ≥24 кг/м² [18]. В нашем клиническом случаи у мальчика развитие гипергликимии было позднее, но также с ИМТ≥24 кг/м².

## Заключение

Развитие ПТСД у детей представляет особую клиническую проблему, требующую комплексного подхода, включающего персонифицированный выбор иммуносупрессивных схем, регулярный мониторинг гликемических показателей с первых дней после трансплантации, своевременное назначение инсулинотерапии при необходимости и активную тактику коррекции сопутствующих метаболических нарушений. Приведённый клинический случай демонстрирует, что иммуносупрессивная терапия в детском возрасте оказывает комплексное негативное влияние на углеводный обмен, выступая мощным триггером развития диабета. Профилактика, ранняя диагностика и адекватный контроль данного осложнения являются важнейшими условиями для улучшения отдалённых результатов трансплантации и качества жизни пациентов педиатрического профиля. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания влияния существующих методов профилактики и лечения.

The absence of a prediabetes stage distinguishes our case from 45% of patients in the comparative study [17].

In one retrospective study based on a review of medical records of children who underwent KT, the authors noted that 10 patients developed post-transplant hyperglycemia, including 7 with early hyperglycemia (within the first 3 months after transplantation). In 40% of patients, this complication was transient, and insulin therapy was discontinued after reduction of the immunosuppressant dose. However, diabetes persisted in 60% of patients, while 20% developed late-onset diabetes and were treated with oral hypoglycemic agents. The authors reported a higher incidence of PTDM in female patients (14%) than in male patients (3.3%) (p=0.044). The rates of transient post-transplant hyperglycemia and PTDM were higher in children with a BMI ≥24 kg/m² [18]. In our clinical case, hyperglycemia developed later in the boy, but his BMI was also ≥24 kg/m².

## Conclusion

The development of PTDM in children is a clinical challenge that requires a comprehensive approach, including individualized selection of immunosuppressive regimens, regular monitoring of glycemic parameters from the first days after transplantation, timely initiation of insulin therapy when needed, and an active strategy to correct concomitant metabolic disorders. The presented clinical case demonstrates that immunosuppressive therapy in childhood has a complex adverse effect on carbohydrate metabolism, acting as a powerful trigger for the development of diabetes. Prevention, early diagnosis, and adequate control of this complication are essential for improving long-term transplantation outcomes and the quality of life of pediatric patients. Further studies are needed better to understand the impact of current preventive and therapeutic approaches.

## Литература

1. Lim LM, Chang JM, Kuo HT. Diabetic kidney disease in post-transplant diabetes mellitus: Causes, treatment and outcomes. *Biomedicines*. 2023;11(2):470. https://doi.org/10.3390/biomedicines110204
2. Kanbay M, Siriopol D, Guldan M, Ozbek L, Topcu AU, et al. Prognostic impact of post-transplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: A meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;40(3):554-76. https://doi.org/10.1093/ndt/gfae185
3. Ducloux D, Courivaud C. Prevention of post-transplant diabetes mellitus: Towards a personalized approach. *J Pers Med.* 2022;12(1):116. https://doi.org/10.3390/jpm12010116
4. Прокопенко ЕИ, Ватазин АВ, Щербакова ЕО, Кантария РО. Посттрансплантационный сахарный диабет у реципиентов ренального трансплантата: опыт одного центра. *Нефрология*. 2017;21(6):20-8. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-20-28
5. Rossi MR, Mazzali M, de Sousa MV. Post-transplant diabetes mellitus: Risk factors and outcomes in a 5-year follow-up. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2024;5:1336896. https://doi.org/ 10.3389/fcdhc.2024.1336896
6. Coloma L, Cabello R, Bueno G, Quicios C, García-Cardoso JV, et al. Renal harvest. State of the art. *Arch Esp Urol.* 2021;74(10):933-40.
7. Аллазова СС, Новикова МС, Котенко ОН, Шилов ЕМ. Сравнение факторов риска развития посттрансплантационного сахарного диабета у пациентов с аллотрансплантацией почки. *Клиническая нефрология.* 2020;1:39-43. https://doi.org/10.18565/nephrology

## References

1. Lim LM, Chang JM, Kuo HT. Diabetic kidney disease in post-transplant diabetes mellitus: Causes, treatment and outcomes. *Biomedicines*. 2023;11(2):470. https://doi.org/10.3390/biomedicines110204
2. Kanbay M, Siriopol D, Guldan M, Ozbek L, Topcu AU, et al. Prognostic impact of post-transplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: A meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;40(3):554-76. https://doi.org/10.1093/ndt/gfae185
3. Ducloux D, Courivaud C. Prevention of post-transplant diabetes mellitus: Towards a personalized approach. *J Pers Med.* 2022;12(1):116. https://doi.org/10.3390/jpm12010116
4. Prokopenko EI, Vatazin AV, Shcherbakova EO, Kantariya RO. Posttransplantatsionnyy sakharnyy diabet u retsipientov renal'nogo transplantata: opyt odnogo tsentra [Posttransplant diabetes mellitus in renal transplant recipients: A single center experience]. *Nefrologiya*. 2017;21(6):20-8. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-20-28
5. Rossi MR, Mazzali M, de Sousa MV. Post-transplant diabetes mellitus: Risk factors and outcomes in a 5-year follow-up. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2024;5:1336896. https://doi.org/ 10.3389/fcdhc.2024.1336896
6. Coloma L, Cabello R, Bueno G, Quicios C, García-Cardoso JV, et al. Renal harvest. State of the art. *Arch Esp Urol.* 2021;74(10):933-40.
7. Allazova SS, Novikova MS, Kotenko ON, Shilov EM. Sravnenie faktorov riska razvitiya posttransplantatsionnogo sakharnogo diabeta u patsientov s allotransplantatsiey pochki [Comparison of risk factors for the development of post-transplant diabetes mellitus in patients with kidney allotransplantation]. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2020;1:39-43. https://doi.org/10.18565/nephrology

8. Балашова АВ, Мустафина ВР, Глинкина ИВ. Посттрансплантационный сахарный диабет как мультидисциплинарная проблема: обзор литературы. *Сеченовский вестник.* 2021;12(1):60-73. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.60-73

9. Xia M, Yang H, Tong X, Xie H, Cui F, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2021;12(1):109-22. https://doi.org/10.1111/jdi.13317

10. Fijo J, Sánchez-Moreno A. Life after a pediatric kidney transplant. Nefrologia (Engl Ed). 2023;43(5):606-15. https://doi.org/10.1016/j.nefroe.2023.10.006

11. Salah DM, Hafez M, Fadel FI, Selem YAS, Musa N. Monitoring of blood glucose after pediatric kidney transplantation: A longitudinal cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(3):847-58. https://doi.org/10.1007/s00467-022-05669-0

12. Wightman A, Goldberg A, Diekema D. Considering a COVID-19 vaccine mandate for pediatric kidney transplant candidates. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(11):2559-69. https://doi.org/ 10.1007/s00467-022-05511-7

13. Громова ГГ, Жбанова НВ, Катанахова ЛЛ, Сундукова ЕА. Особенности инфекции COVID 19 у реципиентов донорской почки. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2024;7(4):28-34. https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-4

14. Ponticelli C, Favi E, Ferraresso M. New-onset diabetes after kidney transplantation. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(3):250. https://doi.org/10.3390/medicina57030250

15. Popović L, Bulum T. New onset diabetes after organ transplantation: Risk factors, treatment, and consequences. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(3):284. https://doi.org/10.3390/diagnostics15030284

16. Novikova MS, Minushkina LO, Kotenko ON, Zateyshchikov DA, Boeva OI, et al. Risk factors for new-onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients: own data and meta-analysis. *Ter Arkh.* 2025;97(1):35-45. https://doi.org/10.26442/00403660.2025.01.203029

17. Welsch S, Mailleux V, le Hardy de Beaulieu P, Ranguelov N, Godefroid N, et al. Characterization, evolution and risk factors of diabetes and prediabetes in a pediatric cohort of renal and liver transplant recipients. *Front Pediatr.* 2023;11:1080905. https://doi.org/10.3389/fped.2023.1080905

18. Almardini R, Salaita G, Albderat J, Alrabadi K, Alhadidi A, et al. Diabetes mellitus after pediatric kidney transplant. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(2):165-9. https://doi.org/10.6002/ect.2017.0328

8. Balashova AV, Mustafina VR, Glinkina IV. Posttransplantatsionnyy sakharnyy diabet kak mul'tidistsiplinarnaya problema: obzor literatury [Post-transplant diabetes mellitus as a multidisciplinary problem: A literature review]. *Sechenovskiy vestnik*. 2021;12(1):60-73. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.60-73

9. Xia M, Yang H, Tong X, Xie H, Cui F, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2021;12(1):109-22. https://doi.org/10.1111/jdi.13317

10. Fijo J, Sánchez-Moreno A. Life after a pediatric kidney transplant. Nefrologia (Engl Ed). 2023;43(5):606-15. https://doi.org/10.1016/j.nefroe.2023.10.006

11. Salah DM, Hafez M, Fadel FI, Selem YAS, Musa N. Monitoring of blood glucose after pediatric kidney transplantation: A longitudinal cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(3):847-58. https://doi.org/10.1007/s00467-022-05669-0

12. Wightman A, Goldberg A, Diekema D. Considering a COVID-19 vaccine mandate for pediatric kidney transplant candidates. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(11):2559-69. https://doi.org/ 10.1007/s00467-022-05511-7

13. Gromova GG, Zhbanova NV, Katanakhova LL, Sundukova EA. Osobennosti infektsii COVID 19 u retsipientov donorskoy pochki [Features of COVID 19 infection in donor kidney recipients]. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;7(4):28-34. https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-4

14. Ponticelli C, Favi E, Ferraresso M. New-onset diabetes after kidney transplantation. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(3):250. https://doi.org/10.3390/medicina57030250

15. Popović L, Bulum T. New onset diabetes after organ transplantation: Risk factors, treatment, and consequences. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(3):284. https://doi.org/10.3390/diagnostics15030284

16. Novikova MS, Minushkina LO, Kotenko ON, Zateyshchikov DA, Boeva OI, et al. Risk factors for new-onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients: own data and meta-analysis. *Ter Arkh.* 2025;97(1):35-45. https://doi.org/10.26442/00403660.2025.01.203029

17. Welsch S, Mailleux V, le Hardy de Beaulieu P, Ranguelov N, Godefroid N, et al. Characterization, evolution and risk factors of diabetes and prediabetes in a pediatric cohort of renal and liver transplant recipients. *Front Pediatr.* 2023;11:1080905. https://doi.org/10.3389/fped.2023.1080905

18. Almardini R, Salaita G, Albderat J, Alrabadi K, Alhadidi A, et al. Diabetes mellitus after pediatric kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2019;17(2):165-9. https://doi.org/10.6002/ect.2017.0328

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Белых Наталья Анатольевна,** доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Researcher ID: L-2177-2018
ORCID ID: 0000-0002-5533-0205
SPIN-код: 2199-6358
E-mail: nbelyh68@mail.ru

**Рыбакова Марина Михайловна,** студентка 6 курса педиатрического факультета, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
ORCID ID: 0009-0008-6741-4597
E-mail: marishka20452@mail.ru

**Пизнюр Инна Владимировна,** ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Researcher ID: AAO-8423-2020
ORCID ID: 0000-0002-9267-439X
SPIN-код: 6676-5560
E-mail: innaabramova@yandex.ru

**Ежков Данила Владимирович,** студент 6 курса педиатрического факультета, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
ORCID ID: 0009-0005-3031-4638
E-mail: ezhanone@yandex.ru

## AUTHORS' INFORMATION

**Belykh Natalya Anatolyevna,** Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University
Researcher ID: L-2177-2018
ORCID ID: 0000-0002-5533-0205
SPIN: 2199-6358
E-mail: nbelyh68@mail.ru

**Rybakova Marina Mikhaylovna,** 6th year Student, Faculty of Pediatrics, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

ORCID ID: 0009-0008-6741-4597
E-mail: marishka20452@mail.ru

**Piznyur Inna Vladimirovna,** Assistant Professor, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Researcher ID: AAO-8423-2020
ORCID ID: 0000-0002-9267-439X
SPIN: 6676-5560
E-mail: innaabramova@yandex.ru

**Ezhkov Danila Vladimirovich,** 6th year Student, Faculty of Pediatrics, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

ORCID ID: 0009-0005-3031-4638
E-mail: ezhanone@yandex.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Пизнюр Инна Владимировна**
ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9
Тел.: +7 (920) 6356099
E-mail: innaabramova@yandex.ru

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Piznyur Inna Vladimirovna**
Assistant Professor, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

390026, Russian Federation, Ryazan, Vysokovoltnaya str., 9
Tel.: +7 (920) 6356099
E-mail: innaabramova@yandex.ru

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БНА, ПИВ
Сбор материала: РММ, ЕДВ
Анализ полученных данных: БНА, РММ, ПИВ, ЕДВ
Подготовка текста: РММ, ЕДВ
Редактирование: БНА, ПИВ
Общая ответственность: БНА, РММ, ПИВ, ЕДВ

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BNA, PIV
Data collection: RMM, EDV
Analysis and interpretation: BNA, RMM, PIV, EDV
Writing the article: RMM, EDV
Critical revision of the article: BNA, PIV
Overall responsibility: BNA, RMM, PIV, EDV

*Поступила* *20.09.25*
*Принята в печать* *27.08.26*

*Submitted* *20.09.25*
*Accepted* *27.08.26*



**БАБАЕВ АБДУНАИМ БАБАЕВИЧ**

*доктор медицинских наук, профессор*

**90 лет со дня рождения**

Бабаев Абдунаим Бабаевич родился 1 августа 1936 года в Ходжентском районе Ленинабадской области Таджикской ССР. В 1942-1952 гг. обучался в средней школе № 5 города Ленинабада. В 1952 году поступил на лечебный факультет ТГМИ им. Абуали ибни Сино, который окончил в 1958 году по специальности «Лечебное дело», получив квалификацию врача.

После окончания института трудовая и научная деятельность А.Б. Бабаева была тесно связана с развитием гигиенической науки и практики в Таджикистане. В 1958-1967 гг. он работал младшим научным сотрудником отдела гигиены Душанбинского института эпидемиологии и гигиены. В 1967-1979 гг. возглавлял лабораторию гигиены труда этого института, а в 1979-1981 гг. руководил отделом гигиены.

В 1967 году А.Б. Бабаев защитил кандидатскую диссертацию. В 1975 году успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Гигиена труда на строительстве крупной гидроэлектростанции в условиях субтропического климата». Учёное звание профессора ему присвоено в 1983 году.

С 1981 года профессиональная деятельность Абдунаима Бабаевича была связана с ТГМИ им. Абуали ибни Сино. В 1981-1987 годах он работал профессором кафедры общей гигиены. В 1987 году профессор А.Б. Бабаев был избран заведующим кафедрой общей гигиены и экологии, которую возглавлял на протяжении многих лет. С 2015 года продолжает научно-педагогическую деятельность в должности профессора кафедры общей гигиены и экологии.

С приходом профессора А.Б. Бабаева на кафедру начался новый этап развития гигиенической науки и образования в Таджикистане. Под его руководством кафедра общей гигиены и экологии стала одной из ведущих научно-образовательных баз подготовки высококвалифицированных специалистов гигиенического профиля.

Научные интересы профессора А.Б. Бабаева охватывают широкий круг вопросов гигиены труда, охраны здоровья работающего населения, профилактической медицины и гигиенической оценки условий труда. Особое внимание в его исследованиях уделялось изучению воздействия неблагоприятных факторов производственной среды и разработке научно обоснованных мероприятий по улучшению условий труда и сохранению здоровья работников.

Результаты многолетней научной деятельности нашли отражение в многочисленных научных и учебно-методических трудах. Профессором А.Б. Бабаевым опубликовано более 400 научных статей, 5 учебников, 6 монографий и 45 научно-практических рекомендаций, посвящённых оздоровлению условий труда различных категорий работников.

Значительный вклад Абдунаим Бабаевич внёс в развитие отечественного гигиенического образования. Под его авторством и руководством подготовлены учебные издания, которые на протяжении многих лет использовались в образовательном процессе медицинских вузов, в том числе учебники «Гигиена» («Беҳдошт», 1995), «Дастур барои гузаронидани дарсҳои амалӣ аз фанни беҳдошти умумӣ» (1998), «Общая гигиена» (1998), «Общая гигиена» (2008), подготовленный в соавторстве с сотрудниками кафедры, а также новое издание учебника «Общая гигиена» (2026).

Одним из наиболее значимых результатов научно-педагогической деятельности профессора А.Б. Бабаева является создание и развитие Таджикской школы гигиенистов. Под его научным руководством подготовлены высококвалифицированные научно-педагогические кадры: защищены 3 диссертации доктора и 40 кандидатов медицинских наук. Его ученики продолжают научную и педагогическую деятельность в различных учреждениях системы здравоохранения и медицинского образования Республики Таджикистан. За годы научного руководства при его непосредственном участии были подготовлены диссертационные работы по актуальным направлениям гигиенической науки. В настоящее время продолжается подготовка молодых специалистов и соискателей учёной степени.

Многолетняя деятельность профессора А.Б. Бабаева характеризуется сочетанием научной, педагогической, методической и организационной работы. Его профессиональная деятельность внесла существенный вклад в развитие профилактического направления медицины, совершенствование преподавания гигиенических дисциплин и формирование научных кадров в Республике Таджикистан. Профессор А.Б. Бабаев является авторитетным специалистом в области гигиены и наставником нескольких поколений врачей, преподавателей и научных работников. Его научные труды, учебники и методические разработки продолжают использоваться в образовательном процессе и научной работе.

90-летний юбилей профессора Абдунаима Бабаевича Бабаева – это значимая дата для его учеников, коллег и последователей, а также для кафедры общей гигиены и экологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Его многолетний труд, научные исследования, педагогическая деятельность и вклад в подготовку специалистов являются важной частью истории развития гигиенической науки и медицинского образования в Таджикистане

*Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино и редколлегия журнала «Вестник Авиценны» сердечно поздравляют Абдунаима Бабаевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия, новых научных достижений и дальнейших успехов в педагогической деятельности*



**ФАЙЗУЛЛОЕВ НУСРАТУЛЛО ФАЙЗУЛЛОЕВИЧ**

*Академик Национальной академии наук Таджикистана,*
*доктор медицинских наук, профессор*

**80 лет со дня рождения**

Файзуллоев Нусратулло Файзуллоевич родился 25 августа 1946 года в Советском районе Таджикской ССР. После окончания средней школы он поступил в медицинское училище, а затем продолжил образование на педиатрическом факультете ТГМИ им. Абуали ибни Сино. Уже в студенческие годы Нусратулло Файзуллоевич проявил глубокий интерес к фундаментальным медицинским дисциплинам – анатомии, физиологии, патологической физиологии, фармакологии, а также к клиническим наукам. Особое внимание он уделял изучению детских болезней, инфекционной патологии, неврологии и детской хирургии. Именно в этот период сформировались его профессиональные интересы, определившие дальнейший выбор жизненного пути и научной специализации в области детских инфекционных болезней.

После успешного окончания института в 1971 году он был зачислен в клиническую ординатуру на кафедру детских инфекционных болезней. В годы обучения проявил себя как исключительно целеустремлённый, эрудированный и перспективный молодой специалист, обладающий аналитическим мышлением и выраженной склонностью к научным исследованиям. Особый интерес он проявлял к вопросам детской гепатологии, которые впоследствии стали одним из основных направлений его научной деятельности.

Высокий уровень профессиональной подготовки, трудолюбие и научный потенциал молодого исследователя получили высокую оценку ведущих учёных кафедры – профессора З.Я. Абдуллоходжаева, доцентов С.Б. Бобоева, Э.Н. Левинзон и Л.В. Вайль. Под их руководством происходило становление Нусратулло Файзуллоевича как талантливого клинициста, педагога и учёного.

Завершив обучение в клинической ординатуре, в 1972 году он был зачислен в очную аспирантуру на кафедру детских инфекционных болезней. В 1975 году успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Функциональное состояние лёгких при вирусном гепатите у детей» под руководством доктора медицинских наук, профессора З.Я. Абдуллоходжаева.

Вся последующая научная деятельность Нусратулло Файзуллоевича была посвящена решению актуальных проблем детской инфектологии. Его исследования охватывали широкий спектр вопросов, связанных с вирусными гепатитами B, C и D (дельта), брюшным тифом, малярией и другими социально значимыми инфекционными заболеваниями.

Важнейшим этапом научной биографии учёного стала защита в 1993 году докторской диссертации в НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ. В работе были впервые представлены фундаментальные данные о распространённости, особенностях клинического течения и исходах дельта-вирусной инфекции у детей на фоне острых и хронических форм вирусного гепатита В. Значительное внимание было уделено изучению роли дельта-агента в развитии хронических гепатитов и цирроза печени у детей в Таджикистане.

Особую научную ценность представляли результаты морфологических исследований печени при различных вариантах хронических вирусных гепатитов, а также разработанный автором диагностический алгоритм, основанный на комплексной оценке клинических, лабораторных и эхографических показателей. Предложенный подход позволил существенно повысить эффективность ранней диагностики хронических заболеваний печени у детей и объективно оценивать активность патологического процесса в случаях, когда проведение пункционной биопсии было затруднено или невозможно.

Практическая значимость научных исследований профессора Н.Ф. Файзуллоева нашла отражение в организации специализированной консультативно-диспансерной помощи реконвалесцентам вирусных гепатитов в эндемичных регионах страны, что способствовало совершенствованию системы оказания медицинской помощи детям.

В 1994 году ВАК РФ Файзуллоеву Н.Ф. было присвоено учёное звание профессора по кафедре детских инфекционных болезней.

На протяжении многих лет Нусратулло Файзуллоевич успешно сочетал научно-педагогическую деятельность с масштабной организационной работой. С 1997 по 2007 год он возглавлял кафедру детских инфекционных болезней. В разные годы занимал ответственные руководящие должности в ТГМУ им. Абуали ибни Сино: декана педиатрического факультета, проректора по учебной работе и ректора университета.

Высокий авторитет, организаторский талант и богатый профессиональный опыт позволили ему в 2003-2007 годах занимать должность Министра здравоохранения Республики Таджикистан. В этот период он внёс значительный вклад в развитие нацио-

нальной системы здравоохранения, совершенствование медицинского образования и укрепление кадрового потенциала отрасли.

В последующие годы Нусратулло Файзуллоевич продолжил активную общественную и научную деятельность, возглавив Общество Красного Полумесяца Таджикистана, а затем заняв должность вице-президента и Президента Академии медицинских наук Республики Таджикистан.

Коллеги и ученики отмечают его высокую ответственность, принципиальность, справедливость, исключительную работоспособность, доброжелательность и внимательное отношение к людям. Его отличают стратегическое мышление, стремление к инновациям и способность объединять вокруг себя единомышленников для решения важнейших задач науки и здравоохранения.

Нусратулло Файзуллоевич по праву относится к числу ведущих учёных-инфекционистов Центральной Азии. Он внёс существенный вклад в развитие отечественной инфектологии, педиатрии и общественного здравоохранения, являлся одним из разработчиков Национальных программ по борьбе с вирусными гепатитами, малярией и другими инфекционными заболеваниями.

Научное наследие учёного насчитывает более 300 научных работ, опубликованных в авторитетных отечественных и зарубежных медицинских изданиях. Результаты его исследований отражены в монографиях и учебно-методических изданиях, ставших важным вкладом в развитие медицинской науки. Под его научным руководством подготовлены доктора и кандидаты наук, внёсшие значительный вклад в развитие отечественной медицины.

Многолетний плодотворный труд Нусратулло Файзуллоевича получил высокое признание государства и профессионального сообщества. Он удостоен высоких правительственных наград, в том числе орденов «Дустии халқҳо», «Шараф» I степени, а также знака отличия «Отличник здравоохранения Республики Таджикистан».

*Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино и редколлегия журнала «Вестник Авиценны» сердечно поздравляют Нусратулло Файзуллоевича со славным юбилеем и желают ему крепкого здоровья, долголетия, оптимизма и больших успехов в трудовой деятельности*



**ЗУБАЙДОВ РУСТАМ НИГМАТОВИЧ**

*кандидат медицинских наук, доцент*

**60 лет со дня рождения**

Зубайдов Рустам Нигматович родился 1 августа 1966 года в Файзабадском районе, в семье служащих. В 1983 году поступил на лечебный факультет ТГМИ им. Абуали ибни Сино, после окончания которого в 1989 прошёл интернатуру по терапии в Центральной районной больнице Орджоникидзеабада (Вахдат). После окончания интернатуры работал врачом-терапевтом в ЦРБ Файзабадского района, а с 1990 по 1992 год – главврачом сельской участковой больницы Сари Чинор Файзабадского района. В 1992-1994 гг. – врач-терапевт в Центральной районной больнице. С 1994 по 1996 год проходил клиническую ординатуру на кафедре пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино, по окончания которой до 2018 года был сначала ассистентом, а с 2018 года – доцентом этой кафедры. В 2024 году был избран по конкурсу заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Наряду с педагогической деятельностью, выполнял лечебную нагрузку в ГКБ № 5, по контракту заведовал кардиоревматологическим, нефрологическим и гастроэнтерологическим отделениями. Является врачом высшей квалификационной категории.

В 2011 году успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-функциональные особенности желудочковой дисфункции при коронарогенной и некоронарогенной хронической сердечной недостаточности» по специальности 14.01.04 - внутренние болезни. В 2016 году утвердил тему докторской диссертации «Сосудистая патология и коагуляционные нарушения у больных ревматоидным артритом», работу над которой завершает в настоящее время. Зубайдов Р.Н. – автор 90 научных работ, 1 учебника по пропедевтике внутренних болезней на таджикском языке и 12 методических рекомендаций. Он является членом межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

В 2018 году награждён почётным знаком «Отличник здравоохранения Республики Таджикистан», а в 2023 году – почётным знаком «Отличник образования и науки Республики Таджикистан».

*Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, редколлегия журнала «Вестник Авиценны» сердечно поздравляют Рустама Нигматовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, успехов в работе и семейного счастья*



**ДЖОНИБЕКОВА РОЗИЯ НАЖМУДДИНОВНА**

*кандидат медицинских наук, доцент*

**60 лет со дня рождения**

Джонибекова Розия Нажмуддиновна родилась 20 августа 1966 года в посёлке Навабад Гармского района в семье служащего. В 1989 году поступила на стоматологический факультет ТГМИ им. Абуали ибни Сино, который окончила в 1994 году, получив диплом врача-стоматолога. В 1994-1996 гг. работала старшим лаборантом кафедры хирургической стоматологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино. С 1996 году поступила в клиническую ординатуру на этой же кафедре и окончила её в 2000 г. С 2000 года работала ассистентом кафедры челюстно-лицевой хирургии с детской стоматологией и одновременно – дежурантом в отделении челюстно-лицевой хирургии ГКБ № 5.

13 февраля 2016 года успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Увеличение недостаточного объёма костных структур в зонах дентальной имплантации с применением мелкодиспенсерного никелида титана». По результатам научно-практической работы заняла 2-е место на Международной конференции изобретений среди женщин, проходившей в 2012 году в Сеуле.

В 2016 году была избрана по конкурсу на должность заведующей кафедрой челюстно-лицевой хирургии ТГМУ им. Абуали ибни Сино, которую возглавляет по настоящее время. В 2020 г. ей было присвоено учёное звание доцента по специальности «Клиническая медицина».

Джонибекова Р.Н. на высоком учебно-методическом уровне проводит практические занятия и читает лекции по челюстно-лицевой хирургии и детской челюстно-лицевой хирургии для студентов стоматологического факультета и клинических ординаторов. Она в течение 5 лет была учёным секретарём диссертационного совета 6DKOA053, секретарём межкафедральной проблемной комиссии, а в данное время является членом учёного совета, членом межкафедральной проблемной комиссии, членом факультетского учёного совета ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Доцент Джонибекова Р.Н. является автором более 135 научных и учебно-методических работ, в том числе 10 методических разработок, 5 учебных пособий, 3 учебников, 6 патентов и 4 рацпредложений. Она является врачом высшей квалификационной категории, владеющей современными методами диагностики и лечения в области челюстно-лицевой хирургии. Под её руководством успешно защищены 2 кандидатские диссертации.

В 2019 году Розия Нажмуддиновна была удостоена звания «Отличник образования и науки Республики Таджикистан», в 2021 году – «Отличник здравоохранения Республики Таджикистан», а также была награждена почётными грамотами ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

*Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, редколлегия журнала «Вестник Авиценны» поздравляют Джонибекову Розию Нажмуддиновну с юбилеем и желают ей крепкого здоровья, счастья и успехов в дальнейшей педагогической и научной деятельности*



**ЮЛДАШЕВА УМЕДАХОН ПУЛАТОВНА**

*доктор медицинских наук, доцент*

**60 лет со дня рождения**

Юлдашева Умедахон Пулатовна родилась 24 августа 1966 года в городе Душанбе. В 1984 году она с отличием окончила среднюю школу № 40 и поступила в ТГМИ им. Абуали ибни Сино. В 1990 году, завершив учёбу, была направлена по распределению ассистентом на кафедру фармакологии.

С 1990 по 2001 год являлась ассистентом кафедры фармакологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино, в 2001-2007 гг. работала на должности старшего преподавателя, а с 2007 года по настоящее время является доцентом этой кафедры.

В 2016 году Умеда Пулатовна была назначена деканом фармацевтического факультета ТГМУ им Абуали ибни Сино. Под её руководством была пересмотрена и усовершенствована образовательная программа по специальности «Фармация», которая успешно прошла международную аккредитацию HAAP (IAAR) в соответствии с международными стандартами качества. Она проработала на этой должности до 2021 года.

С 2021 по 2024 гг. являлась деканом стоматологического факультета ТГМУ им Абуали ибни Сино. Благодаря отличным организаторским навыкам Юлдашевой У.П., за этот период на факультете заметно выросла академическая мобильность студентов и ППС между вузами-партнёрами ближнего и дальнего зарубежья. По её инициативе была организована международная летняя школа по «Стоматологии» с участием студентов Казахстана и Узбекистана.

В 2024-2025 гг. вновь была назначена деканом фармацевтического факультета.

Юлдашева У.П. активно занимается научной деятельностью, направленной на изучение флоры Таджикистана и создание новых эффективных отечественных фитопрепаратов. В рамках этого, в 2003 году она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Экспериментально-клиническое изучение антидиабетического сбора «Юнибет» по специальностям 14.00.05 - Внутренние болезни и 14.00.25 - Фармакология, клиническая фармакология.

В 2025 году Умедахон Пулатовна успешно защитила докторскую диссертацию на тему «Фармакология лекарственных сборов на основе растительного сырья Таджикистана для фитотерапии метаболического синдрома» по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Юлдашева У.П. неоднократно выступала на международных конференциях как в нашей республике, так и за её пределами – в Китае, Индии, России, Узбекистане, Казахстане и Кыргызстане. Она автор более 200 научных трудов, в том числе 29 учебно-методических работ, 3 учебных пособий (2 из которых на английском языке), 3 изобретений и 1 рационализаторского предложения.

За заслуги в области здравоохранения и, в частности, фармакологической науки Юлдашева У.П. удостоена званий «Отличник образования и науки Республики Таджикистан» (2021), «Заслуженный работник Республики Таджикистан» (2025), «Почётный профессор» Бухарского медицинского университета им. Абу Али ибн Сино (2025), а также награждена грамотами Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (2010), Министерства образования и науки Республики Таджикистан (2019) и Министерства обороны Республики Таджикистан (2023).

*Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино и редколлегия журнала «Вестник Авиценны» поздравляют Умедахон Пулатовну с юбилеем и желают ей счастья, здоровья и благополучия*



**КАЛАНДАРЗОДА ЁРАХМАД КАЛАНДАР**

*24 июля 2026 года на 53-м году жизни ушёл из жизни наш уважаемый коллега, учёный, педагог и организатор высшего медицинского образования, проректор по хозяйственным и административным вопросам ТГМУ им. Абуали ибни Сино – Каландарзода Ёрахмад Каландар*

Уход из жизни Каландарзода Ёрахмада Каландара – невосполнимая утрата для его родных и близких, коллег, учеников и всего коллектива нашего университета.

Ёрахмад Каландар родился 21 ноября 1973 года в селе Курбоншаид Восейского района. В 1993 году поступил на фармацевтический факультет ТГМУ им. Абуали ибни Сино, который успешно окончил в 1998 году.

Свою профессиональную деятельность в системе высшего медицинского образования он связал с родным университетом. С 2000 года он работал на кафедре фармакогнозии, организации и экономики фармации, где проявил себя как знающий специалист, требовательный и ответственный преподаватель. Он проводил теоретические и практические занятия, руководил дипломными и курсовыми работами студентов, а также производственной практикой. Под его руководством дипломные работы студентов получали высокие оценки государственной экзаменационной комиссии.

Вся его трудовая биография была наполнена ответственными должностями и служением университету. Он работал в аптечной системе, занимал должности помощника проректора, декана фармацевтического и стоматологического факультетов, проректора по воспитательной работе и культуре, помощника ректора, начальника отдела практики, директора Центра последипломного образования. В 2022-2024 годах вновь возглавлял фармацевтический факультет, а с апреля 2024 года до июля 2026 года занимал должность проректора по хозяйственным и административным вопросам университета.

Каландарзода Ёрахмад Каландар был не только опытным педагогом и организатором, но и учёным. Ему была присуждена учёная степень кандидата биологических наук. Его кандидатская диссертация была посвящена получению и изучению фармако-биохимического действия настойки «Рамит».

За многолетний добросовестный труд, вклад в развитие образования и здравоохранения он был удостоен государственных и отраслевых наград, среди которых медаль «Хизмати шоиста», почётные грамоты Министерства образования и науки, Министерства внутренних дел, ТГМУ им. Абуали ибни Сино, а также нагрудные знаки «Отличник образования и науки Республики Таджикистан» и «Отличник здравоохранения Республики Таджикистан».

Ёрахмад Каландар отличался серьёзностью, высокой ответственностью, требовательностью к себе и окружающим, стремлением постоянно совершенствовать свои знания и профессиональные навыки. Он пользовался особым уважением и авторитетом среди коллег. Он прожил достойную трудовую жизнь, оставив заметный след в истории ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Его профессиональный путь, преданность университету, вклад в подготовку специалистов и многолетнее служение системе образования и здравоохранения будут сохранены в памяти коллег и учеников.

Светлая память о Каландарзода Ёрахмаде Каландаре навсегда останется в наших сердцах.

*Редколлегия журнала «Вестник Авиценны»*



**ИБОДОВ ХАБИБУЛЛО ИБОДОВИЧ**

*25 сентября 2026 года перестало биться сердце известного учёного, педагога, организатора здравоохранения, детского хирурга, доктора медицинских наук, профессора Ибодова Хабибулло Ибодовича*

Медицинская общественность Таджикистана с глубоким прискорбием восприняла весть о кончине доктора медицинских наук, профессора, основателя негосударственного образовательного учреждения «Таджикский медико-социальный институт» Ибодова Хабибулло Ибодовича.

Хабибулло Ибодович родился 1 октября 1949 года в районе Балджувон Кулябской области. В 1978 году он окончил ТГМИ им. Абуали ибни Сино. Свою трудовую деятельность начал в системе здравоохранения Восейского района, где в 1978-1993 годах работал сначала детским хирургом, а затем заведующим хирургическим отделением и заместителем главного врача по лечебной части.

В 1994-2004 годах продолжил профессиональную и педагогическую деятельность в должности ассистента кафедры детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии Таджикского института последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан. В 1997 году под руководством профессора Т.А. Абдуфаттаева успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Лечение эндобронхита у детей с хроническими приобретёнными нагноительными заболеваниями лёгких».

В 2003 году в г. Санкт-Петербурге Хабибулло Ибодович защитил докторскую диссертацию на тему «Хронические приобретённые нагноительные заболевания лёгких у детей. Диагностика и лечение» (научный консультант – д.м.н., профессор Т.А. Абдуфаттаев).

В 2004-2015 годах Хабибулло Ибодович возглавлял Республиканский медицинский колледж. На протяжении многих лет он сочетал практическую врачебную деятельность с научной, педагогической и организационной работой. До последних дней жизни он был главным редактором журнала «Здравоохранение Таджикистана», членом редсовета журнала «Вестник Авиценны», являлся профессором кафедры детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии Института последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан, а также главным специалистом по детской хирургии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Научные интересы профессора Ибодова Х.И. были посвящены вопросам лечения эндобронхита и хронических гнойных заболеваний лёгких у детей. Он являлся автором более 150 научных трудов, 10 изобретений и 28 рационализаторских предложений. Под его научным руководством и консультировании было защищено 7 кандидатских и 2 докторские диссертации.

Хабибулло Ибодович активно участвовал в международной научной жизни, представляя отечественную медицинскую науку на многочисленных конференциях и конгрессах в Германии, Египте, Турции, Российской Федерации и других странах. Он являлся членом Ассоциации детских хирургов Российской Федерации, Ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова СНГ, а также председателем Ассоциации детских хирургов, анестезиологов и реаниматологов Республики Таджикистан.

Многолетний и добросовестный труд Хабибулло Ибодовича был отмечен государственными и отраслевыми наградами и почётными званиями, среди которых звания «Отличник здравоохранения Таджикистана» (1995), «Отличник образования Таджикистана» (2013), медаль «Хизмати шоиста» (2007) и звание «Корманди шоистаи Тоҷикистон» (2025).

Он внёс большой вклад в развитие медицинского образования. Под его руководством были подготовлены и опубликованы учебно-методические труды, посвящённые хирургии, сестринскому делу, анатомии человека, анестезиологии и реаниматологии, паллиативной помощи.

Профессор Ибодов Х.И. был высокопрофессиональным детским хирургом. Им были внедрены сложнейшие реконструктивно-пластические операции на мочеполовой системе, органах грудной клетки и малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении заболеваний ЖКТ и пороков аноректальной области у детей раннего возраста.

Уход из жизни Хабибулло Ибодовича является невосполнимой утратой для отечественного здравоохранения, медицинской науки и образования. Его профессионализм, принципиальность, преданность избранному делу и вклад в подготовку высококвалифицированных медицинских кадров навсегда останутся в истории системы здравоохранения Республики Таджикистан, а светлая память о профессоре Ибодове Х.И. сохранится в сердцах его коллег, учеников и благодарных пациентов.

*Редколлегия журнала «Вестник Авиценны»*

# ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ЖУРНАЛЬНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ
# INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

**Настоящие «Правила...» составлены на основе «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», сформулированных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (www.ICMJE.org)**

**These Guidelines are based on the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals as defined by the International Committee of Medical Journal Editors (www.ICMJE.org)**

## Подготовка рукописи

1. Рукопись статьи должна быть представлена на русском или английском языках и набрана в текстовом редакторе MS Word шрифтом Times New Roman, размер 14, интервал 2,0. Размеры полей: сверху – 2,0 см; снизу – 2,0 см; слева – 3,0 см; справа – 2 см. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.
2. Объём полноразмерной оригинальной статьи должен составлять 15-20 страниц; обзорной статьи – не более 30 страниц; статьи, посвящённой описанию клинических наблюдений, не более 8 страниц; обзора материалов конференций – не более 10 страниц.
3. Рукопись статьи должна состоять из следующих элементов: титульного листа; аннотации (резюме); инициалов и фамилии автора (авторов); названия; введения (актуальности); цели исследования; основной части; выводов (заключения) и списка литературы. Основная часть оригинальной статьи должна содержать разделы: «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение».
4. На титульной странице даётся следующая информация: полное название статьи; инициалы и фамилии авторов; официальное название и местонахождение (город, страна) учреждения (учреждений), в которых выполнялась работа; для колонтитула – сокращённый вариант названия статьи (не более 50 знаков, включая пробелы и знаки препинания); ключевые слова (не более 6), сведения об авторах. Здесь же необходимо предоставить информацию об источниках спонсорской поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных средств; засвидетельствовать об отсутствии конфликта интересов; указать количество страниц, таблиц и рисунков, а также – адрес для корреспонденции (пример оформления титульной страницы см. на сайте журнала).
5. Название статьи должно быть лаконичным, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова следует подбирать соответственно списку Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятому в Index Medicus.
6. В сведениях об авторах указываются фамилии, имена, отчества авторов, учёные степени и звания, должности, место работы (название учреждения и его структурного подразделения), а также следующие идентификаторы: Researcher ID (WoS), Scopus ID, ORCID ID (обязательно!), SPIN-код (РИНЦ), Author ID (РИНЦ). В адресе для корреспонденции следует указать почтовый индекс и адрес, место работы, контакт-

## Manuscript preparation

1. The manuscript of the article must be submitted in Russian or English and typed in MS Word text editor, Times New Roman font, font size 14, double-spaced. Field sizes: the top – 2.0 cm; bottom – 2.0 cm; left – 3.0 cm; right – 2 cm. All pages, including the title page, should be numbered consecutively.
2. Original full-length articles should generally be at most 15-20 pages; review articles – no more than 30 pages; case reports, no more than 8 pages; conference proceedings – no more than 10 pages.
3. Manuscripts should be arranged in the following order: title page, abstract (summary), family name(s) and initials of each author, title, introduction (relevance); the purpose of the study; body text; conclusion (conclusions), and a list of references. The body text of an original full-length article should include the highlighted sections: "Methods", "Results", and "Discussion".
4. The title page should indicate the following: the full title of an article; family name(s) and initials of author(s); the official name and location (city, country) of an institution (s) in which the work was conducted; for the footer – a shortened version of the title of an article (no more than 50 characters, including spaces and punctuation); keywords (no more than 6); author information; information about the source of support in the form of grants, equipment, drugs; declaration of absence of conflicts of interest; information on the number of pages, figures, and tables; provision of address for correspondence (an example for a title page requirements, see on the website of the journal).
5. The title of an article should be concise, informative, and accurately define the content of the article. Keywords should be selected according to the list of Medical Subject Heading adopted by Index Medicus.
6. Information about authors should c indicate the given name(s), family name(s) of the author(s), scientific degrees and titles, positions, and the provision of authors' affiliation name, department, as well as the following author identifiers: WOS Researcher ID, Scopus ID, ORCID ID (mandatory). The address for correspondence should indicate the postal code and address, place of work, contact phone numbers, and

ные телефоны и электронный адрес того автора, с кем будет осуществляться редакционная переписка. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьёй.

7. В аннотации (резюме) оригинальной научной статьи обязательно следует выделить разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение». Аннотация предоставляется на русском и английском языках (250-300 слов) и должна быть пригодной для опубликования отдельно от статьи. Аннотации кратких сообщений, обзоров, случаев из практики не структурируются, объём их должен составлять не менее 150 слов. Аннотации, ключевые слова, информация об авторах и библиографические списки отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.
8. Во «Введении» даётся краткий обзор литературы по рассматриваемой проблеме, акцентируется внимание на спорных и нерешённых вопросах, формулируется и обосновывается цель работы. Ссылки необходимо давать на публикации последних 10 лет, а использованные в статье литературные источники должны быть свидетельством знания автора (авторов) стратегии всеобъемлющего поиска научных источников через глобальные библиографические базы, онлайн платформы и цифровые библиотеки.
9. В разделе «Материал и методы» необходимо дать подробную информацию касательно выбранных объектов и методов исследования, а также охарактеризовать использованное оборудование. В тех клинических исследованиях, где лечебно-диагностические методы не соответствуют стандартным процедурам, авторам следует предоставить информацию о том, что комитет по этике учреждения, где выполнена работа, одобряет и гарантирует соответствие последних Хельсинкской декларации 1975 г. В статьях запрещено размещать конфиденциальную информацию, которая может идентифицировать личность пациента (упоминание его фамилии, номера истории болезни и т.д.). На предоставляемых к статье рентгеновских снимках, ангиограммах и прочих носителях информации фамилия пациента должна быть затушёвана; фотографии также не должны позволять установить его личность. Авторы обязаны поставить в известность пациента о возможной публикации данных, освещающих особенности его/её заболевания и применённых лечебно-диагностических методов, а также гарантировать конфиденциальность при размещении указанных данных в печатных и электронных изданиях. В случаях, когда невозможно скрыть личность пациента (фотографии пластических операций на лице и т.д.), авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и указать об этом в статье (пример оформления согласия см. на сайте журнала). В экспериментальных работах с использованием лабораторных животных обязательно даётся информация о том, что содержание и использование лабораторных животных при проведении исследования соответствовало международным, национальным правилам или же правилам по этическому обращению с животными того учреждения, в котором выполнена работа. В конце раздела даётся подробное описание методов статистической обработки и анализа материала.
10. Раздел «Результаты» должен корректно и достаточно подробно отражать как основное содержание исследований, так и их результаты. Для большей наглядности полученных

email address of the corresponding author. The address for correspondence is published together with the article.

7. Abstracts of an original scientific article are structured into the following sections "Purpose", "Methods", "Results", and "Conclusion". Abstracts can be submitted in Russian and English languages (250-300 words), should clearly state the content of an article, and be suitable for publication separately from the article. Abstracts of short communications, reviews, and case studies are not structured; their volume should be at least 150 words. Abstracts, keywords, information about the authors, as well as references are sent by the editorship to the electronic information database for indexing.
8. The Introduction provides a literature review of the problem under consideration, focuses on controversial and unresolved issues, and formulates and substantiates the purpose of the study. References must be given to publications of the last ten years. The source literature used in the article must be evidence of the author(s) knowledge of the strategy for a comprehensive search for scientific sources through global bibliographic databases, online platforms, and digital libraries.
9. A detailed explanation of the selected objects and experimental methods, as well as a characterization of the used equipment, should be provided in the "Methods". In clinical trials, where the diagnostic or therapeutic methods do not conform to standard procedures, the authors must include a statement that the Ethics Committee of the institution where the work was performed approves and ensures compliance of conducted research under the Declaration of Helsinki, 1975. Articles must not contain confidential information that might identify the patient's identity (a reference to the patient's name, medical history, etc.). The patient's name should be shaded on x-rays, angiograms, and other information carriers provided for the article; photographs must also not allow his identity to be established. Authors must inform patients of the possible publication of the data related to their disease and applied therapeutic and diagnostic methods and ensure confidentiality when placing these data in print and electronic media. In cases where it is impossible to hide the patient's identity (photographs of plastic surgery on the face, etc.), the authors are required to provide the patient's written informed consent about the publication of data and indicate this in the article (example see the consent form on the journal's website). To ensure the ethical treatment of laboratory animals used for research, authors must provide information on animal housing and management by international, national, or institutional guidelines. Additionally, a comprehensive description of applied statistical methods and analysis of the material should be included in the section.
10. Studies' "Results" section must accurately convey the content and findings. To enhance the clarity of the data, it is recommended to present the results using tables and figures.

данных последние целесообразно предоставлять в виде таблиц и рисунков.

11. В разделе «Обсуждение» результаты, полученные в ходе исследования, с критических позиций должны быть обсуждены и проанализированы с точки зрения их научной новизны, практической значимости и сопоставлены с уже известными данными других авторов.

12. Выводы должны быть лаконичными и чётко сформулированными. В них должны быть даны ответы на вопросы, поставленные в цели и задачах исследования, отражены основные полученные результаты с указанием их новизны и практической значимости.

13. Следует использовать только общепринятые символы и сокращения. При частом использовании в тексте каких-либо словосочетаний допускается их сокращение в виде аббревиатуры, которая при первом упоминании даётся в скобках. Сокращения в названии можно использовать только в исключительных случаях. Все физические величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Допускается упоминание только международных непатентованных названий лекарственных препаратов.

14. Список использованной литературы оформляется в соответствии с требованиями Vancouver style (https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/administration-and-support-services/library/public/vancouver.pdf). Сокращения в названии журналов приводятся в соответствии с Index Medicus. Обязательно указываются фамилии и инициалы всех авторов. При количестве же авторов более шести допускается вставка [и др.] или [et al.] после перечисления первых шести авторов. Необходимо также предоставить список литературы в английской транслитерации (пример транслитерации см. на сайте журнала). В журнале принято использовать стиль транслитерации BGN (https://translit.net/ru/bgn/) или BSI https://translit.net/ru/bsi/). Нумерация ссылок приводится в соответствии с очерёдностью цитирования в тексте, но не в алфавитном порядке. Порядковые номера ссылок даются в квадратных скобках (например: [1, 2], или [1-4], или [3, 5-8]). В оригинальных статьях рекомендуется цитировать не менее 15 и не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 50. Ссылки на авторефераты, диссертации, тезисы и статьи в научных сборниках, учебно-методические работы в статьях не допускаются. Ссылки на нормативные документы должны быть даны в виде сносок, без включения их в список литературы. Ответственность за правильность и полноту всех ссылок, а также точность цитирования первоисточников возложена на авторов (пример оформления библиографического списка см. на сайте журнала).

15. Следует соблюдать правописание, принятое в журнале, в частности, обязательное обозначение буквы «ё» в соответствующих словах.

16. Таблицы должны быть размещены в тексте статьи непосредственно после упоминания о них, пронумерованы и иметь название, а при необходимости – подстрочные примечания. Таблицы должны быть набраны в формате Microsoft Office Word 2007.

17. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должен быть чётким и контрастным и прону-

11. In the "Discussion" section, conducting a critical analysis of the obtained results is crucial, highlighting their scientific novelty and practical significance. Additionally, it should include a comparison with the published data of other authors.

12. Conclusions should be concise and clearly formulated. They should encompass the answers to the questions raised in the objectives and goals of the research and highlight the novelty and practical significance of the obtained results.

13. Using terminology, symbols, and abbreviations consistent with globally recognized standards is recommended. To avoid repetitive phrases, abbreviations can be utilized with a clear definition provided in brackets at their first mention. In rare situations, abbreviations may be included in the title. Physical and chemical values should be expressed in units that align with the International System (SI). The use of generic drug names is preferred, and brand names should only be used to identify new compounds that may not yet be recognized by their generic name.

14. The references list should be presented in accordance with the Vancouver style (https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/administration-and-support-services/library/public/vancouver.pdf ). Titles of journals may carry abbreviations in accordance with the Index Medicus. Full names and initials of all authors must be listed. If the list of authors comprises more than six persons, it is allowed to use [et al.] after enlisting the first author's surname. Russian-language references (written in the Cyrillic alphabet) must be transliterated into English (a sample can be found on the journal's website). It is customary to use the BGN transliteration style (https://translit.net/ru/bgn/) or BSI in the journal https://translit.net/ru/bsi/). The list of references should be numbered consecutively according to the first time mentioned within the article, but not in alphabetical order. Serial numbers of references should be written within square brackets (e.g., [1, 2], [1-4], or [3, 5-8]). In original articles, it is recommended to cite at least 15 and at most 30 sources; in literature reviews – at most 50. In articles, it is not permissible to include references to synopses, dissertations, proceedings, Teaching, and Learning guidelines. When referring to regulatory documents, it's essential to include them as footnotes rather than listing them as references. The author(s) must ensure they have cited references and primary sources accurately in their research papers. (an example of a reference list can be found on the journal's website).

15. It is advisable to follow the spelling rules adopted by the journal, particularly the mandatory indication of the letter «ё» in Russian text where required.

16. Tables should be numbered within the text, with a descriptive title and explanatory legends if necessary. Tables should be typed using MS Word 2007 program.

17. The illustrative material (photographs, images, diagrams, charts) should be clear, of high contrast, and numbered in the

мерован в соответствии с порядком цитирования в тексте. Диаграммы необходимо предоставлять как в виде рисунка в тексте, так и в электронном варианте, отдельными файлами в формате Microsoft Office Excel. В подписях к микрофотографиям следует указать метод окраски и увеличение. Электронные версии иллюстраций должны быть предоставлены в виде отдельных файлов формата TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi при линейном размере фотографии не менее 80×80 мм (около 1000×1000 пикселей).

order of citation in the text. The diagrams should be provided as an image and the electronic version using Microsoft Office Excel program. Descriptions of microphotographs should specify the method of staining and magnification scale bar. Electronic versions of the images must be submitted as separate TIFF or JPEG files with a resolution of at least 300 dpi at the image size of at least 80×80 mm (approx. 1000×1000 pixels).

## Направление рукописи

1. Отправка текста статьи, графических материалов и сопроводительных документов (пример оформления направления см. на сайте журнала) осуществляется на электронный адрес журнала avicenna@tajmedun.tj
2. При направлении в редакцию журнала рукописи статьи к последней прилагается сопроводительное письмо от авторов, где должны быть отражены следующие моменты (пример оформления сопроводительного письма см. на сайте журнала):

- инициалы и фамилии авторов
- название статьи
- информация о том, что статья не была ранее опубликована, а также не представлена другому журналу для рассмотрения и публикации
- заявление об отсутствии финансовых и других конфликтных интересов
- свидетельство о том, что авторы не получали никаких вознаграждений ни в какой форме от фирм-производителей, в том числе конкурентов, способных оказать влияние на результаты работы
- информация об участии авторов в создании статьи в полном соответствии с 4 критериями соавторства (https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html)
- подписи всех авторов

3. После завершения вёрстки журнала электронные версии всех статей в формате PDF доступны на сайте издания.
4. В одном номере журнала может быть опубликовано не более 2 работ одного автора.
5. Максимальное количество авторов в статье – не более 6.
6. Если среди авторов статьи фигурируют студенты, их долевое участие и авторство должно соответствовать принятым критериям авторства.
7. За правильность приведённых данных ответственность несут все авторы. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редколлегии.
8. Рукописи, не соответствующие правилам, редакцией не принимаются, о чём информируются авторы. Переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.

## Submission of the manuscript

1. To submit an article to the journal, please email the main text, graphics, and accompanying documents to avicenna@tajmedun.tj. You can find a paper submission sample on the journal's website.
2. While submitting a manuscript to the editorial board of the journal, the cover letter from the authors must be included, providing specific information on the following (visit the journal's website to see an example for a cover letter):

- family name and initials of each author
- manuscript title
- a declaration that an article was not previously published and not submitted to another journal for review and publication
- a statement of the absence of financial or other conflict of interest
- the commitment of authors that if an article is accepted for publication, they provide the copyright to the publisher by the signed agreement
- evidence that authors did not receive any remuneration in any form from the manufacturers, including competitors, that may have an impact on the results
- author contribution statement in full accordance with the four criteria for co-authorship (https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html)
- signatures of all authors

3. When galley proof is ready for review, electronic versions and all articles in PDF format are available on the journal submission website.
4. At most, two works of the same author may be published in the same journal issue.
5. Maximal number of authors in the article should be no more than 6.
6. When students are listed as authors of an article, their participation and contribution must meet the accepted standards for authorship.
7. The authors are responsible for the correctness of the presented data. The author's materials do not necessarily reflect the views of the editorial board.
8. The editors will only consider manuscripts that follow the specified regulations, which the authors are made aware of beforehand. Communication with authors is conducted exclusively through email.

Подписано к печати 27.08.26 г. Сдано в печать 01.09.26 г.
Бумага мелованная матовая 90 гр/м$^2$, Формат 60x84 $^1/_{16}$. 20.5 усл. п.л.
Гарнитура Callibri, Palatino Linotype
Печать офсетная. Тираж 300 экз. Заказ № 93
Издательство «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»
734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Сино, 29-31
Отпечатано в типографии «Мега Принт»
e-mail: fund.ayni@yandex.ru