

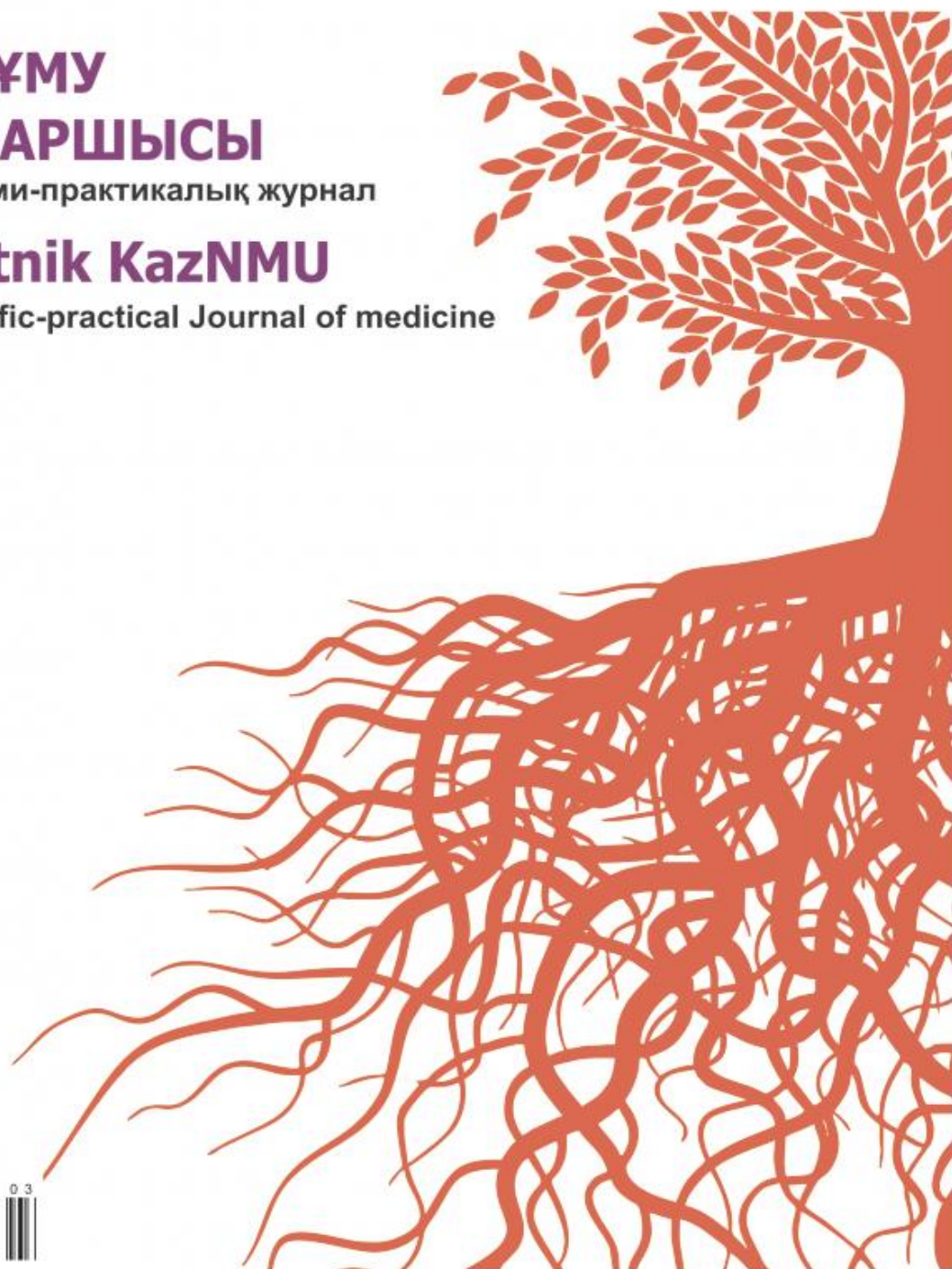
ВЕСТНИК КАЗНМУ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ № 2—2026

ҚазҰМУ
ХАБАРШЫСЫ
Ғылыми-практикалық журнал

Vestnik KazNMU
Scientific-practical Journal of medicine



ISSN 2524-0684



0 3

9 772524 068163

ISSN 2524 - 0684 (print)
ISSN 2524 - 0692 (online)

«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ

НАО «Казакский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»

NJSC “S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University”



НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КАЗАХСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІНІҢ

ХАБАРШЫСЫ

Ғылыми-практикалық журнал

VESTNIK KAZNMU

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL OF MEDICINE

№ 2–2026

Рекомендован Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования РК / Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған

Журнал основан в 2007 году
Минимальная периодичность
журнала 4 раза в год

Журнал 2007 жылы негізделген
Журнал жылына кем дегенде
4 рет шығады

Свидетельство о постановке на учет СМИ № 8141-Ж

Главный редактор / Бас редактор – М.Е. Шоранов
Научный редактор / Ғылыми редактор – И.Р. Фахрадиев
Почетный редактор / Құрметті редактор – Е.К. Сәрсембеков
Технический редактор / Техникалық редактор – Т.Р. Фазылов

Редакционная коллегия / Редакциялық алқа: К.К. Давлетов, Т.М. Салиев, А.Ш. Ибраева, У.М. Датхаев, Д.Р. Кайдарова, М.К. Кульжанов, С.Ф. Беркинбаев, Ж.Б. Испаева, А.В. Нерсесов, З.Б. Сакипова, С.А. Оспанова, Э.М. Миррахимов, А.Ю. Гаспарян, Yasir Waheed, Sungsoo Park, Isaac Yi Kim, Olaniyan Olugbemi Tope, Jack DeHovitz, Ferhat Karaca

Собственник: Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» МЗ РК / Меншік иесі: ҚР ДСМ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» Коммерциялық емес акционерлік қоғамы

Адрес редакции: г. Алматы, ул. Толе Би, 94, Научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной медицины имени Б. Атчабарова. 2 этаж, офис 402 / Редакцияның мекен-жайы: Алматы қ., Төле би көшесі, 94 үй, Б. Атшабаров атындағы Іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институты. 2 қабат, 402 кабинет

Свидетельство о постановке на учет СМИ № 8141-Ж. Выдано Министерством информации и общественного развития РК 12 марта 2007 года / БАҚ тіркеу туралы куәлік № 8141-Ж. ҚР Ақпарат және әлеуметтік даму министрлігі 2007 жылғы 12 наурызда шығарылды.

Выпуск 2 (77) – 2026 г. / 2 (77) шығарылым – 2026 ж.
Выпущен 25 июня 2026 года / 2026 жылғы 25 маусымда шығарылды.
Периодичность: 4 раза в год / Жиілігі: жылына 4 рет.
Журнал публикуется только в цифровом виде / Журнал тек цифрлық түрде шығарылады.



All articles in this issue are published under CC BY 4.0 unless otherwise stated / Все статьи данного выпуска публикуются по лицензии CC BY 4.0, если не указано иное / Осы шығарылымдағы барлық мақалалар, егер өзгеше көрсетілмесе, CC BY 4.0 лицензиясы бойынша жарияланады.

СОДЕРЖАНИЕ

R.R. ALIYEV Prevalence of Multiple Sclerosis in The Northern Regions of The Republic of Azerbaijan	1
Э.К. ЧУВАКОВА, А.К. БАЙГЕНЖИН, А.М. ГАНИНА, А.Ж. ЖУНУСОВ, М.Б. АСКАРОВ, М.Е. ШОРАНОВ, Б.С. АСЕМБЕКОВ Созылмалы аурулар кезінде сүйек кемігінің аутологиялық композиттік жасушалық өнімін оңтайландыру	13
S.S. MAKHANBETKHAN, Y.B. ADILBEKOV, B.S. TURDALIYEVA, R. BARRANCO-PONS, A.T. MAIDAN, D.A. OSSER, A.A. MAKHMUTOV, M. SARSHAYEV, M.M. MUSSABEKOV, A.K. ZHUMABEKOV, M.S. BERDIKHOJAYEV Stroke Awareness, Intended Emergency Action, and Care Experience in Kazakhstan: A Cross-Sectional Two-Module Survey (Stroketimebrain)	27
Б.Ә. ЖҰМАБЕКОВА, Г.К. АСКАРОВА, Ж.А. АКАНОВ, В.Б. КАМХЕН, М.К. БАЛТАБАЕВ Ожирение-ассоциированный метаболический риск у пациентов с псориазом: гос-анализ клинико-лабораторных показателей и интегральный скрининговый индекс	53
S.T. AMRIN, A.S. SATBAYEVA, A.A. ABDUSSEMYATOVA, Y.A. DUISEN Diagnostic Accuracy and Therapeutic Rationality in Acid-Base Imbalances: A Comparative Analysis Between Physicians and Artificial Intelligence	68
SH. NURZHAN, D. AZHIBEK Reprogramming Human Fetal Lung Fibroblasts to Pluripotency Via Lentiviral and Sendai Virus Systems	81
Л.М. АКТАЕВА, А.С. ИСКАКОВА, Д.С. ЖУСУПОВА, Д.С. ҚАБДОЛЛА Анализ факторов, ассоциированных с утратой профессиональной трудоспособности, на основе данных о заболеваниях работников	92
С.В. ЛИ, М.Е. ШОРАНОВ, Д.С. МЕНЛАЯКОВА, М.К. АЛЧИНБАЕВ, А.Б. САДЫКОВА, Б.С. СЕЙЛ, Д.Т. АЖИБАЕВА-КУПЕНОВА Қазақстандағы қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну: қала мен ауыл айырмашылықтары және қауіп факторларының шоғырлануы	107
D.M. SERDALIYEVA, E.M. SATBAYEVA, M.D. KHAIPTOVA, A. KALDYBAYEVA, A. MALMAKOVA, V.K. YU, V.V. TRUBACHEV, M.K. BALABEKOVA, G.K. KAIRANBAYEVA, Z.J. BATAGOEVA, T.S. NURGOZHIN Derivatives of 1-(3-aminopropyl)-1H-imidazole as potential low-toxicity local anesthetics	123

СОДЕРЖАНИЕ

А. ТОЛЕГЕНУЛЫ, А.М. МӘНШӘРІПОВА, А.С. СЕЙЛЬГАЗИНОВА,
М.С. ЛАТИПБАЕВА, М.Б. АСКАРОВ, Б.С. АСЕМБЕКОВ

Ишемиялық кардиомиопатия кезінде сүйек кемігінің аутологиялық жасушаларымен интракоронарлық терапияның қауіпсіздігі мен орындалу мүмкіндігі: пилоттық бақыланатын когорттық зерттеу

143

UDC 616.832–004.2–036.22
IRSTI 76.29.51
DOI: [10.53065/kaznmu.2026.77.2.001](https://doi.org/10.53065/kaznmu.2026.77.2.001)

Received: 04.05.2026
Accepted for publication: 10.06.2026

PREVALENCE OF MULTIPLE SCLEROSIS IN THE NORTHERN REGIONS OF THE REPUBLIC OF AZERBAIJAN

R.R. ALIYEV

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract

Introduction. Multiple sclerosis (MS) is a chronic immune-mediated inflammatory disease of the central nervous system characterized by demyelination and neuroinflammation.

Aim. This study investigates the prevalence and demographics of MS in the northern regions of Azerbaijan, providing insights for targeted healthcare strategies.

Materials and Methods. This was a prospective, single-center, registry-based observational study involving patients referred from regional clinics or those presenting directly. The study was conducted at the Neurology Center of the Ministry of Health of Azerbaijan, from 01.01.2013, to 31.12.2022. Newly diagnosed or follow-up MS cases were included, with referrals from neurologists across the republic or self-referral to the center. Diagnostic protocols followed the Ministry of Health's "Clinical Protocol for the Diagnosis and Treatment of MS". Prevalence rates per 100,000 population were calculated and standardized using international and local demographic benchmarks. Statistical analysis included Pearson's chi-square, Student's t-tests, and Mann-Whitney U-tests, with significance set at $p < 0.05$.

Results. In 2022, MS prevalence in the northern region of Azerbaijan was $18.25 \pm 1.25/100,000$ (95% CI: 15.80–20.70), higher in urban ($28.27 \pm 2.80/100,000$, 95% CI: 22.78–33.75) than in rural areas ($13.76 \pm 1.31/100,000$, 95% CI: 11.20–16.32) ($p < 0.0001$). The mean diagnosis age was 35.39 ± 8.65 years (95% CI: 34.23–36.54), disease onset at 29.89 ± 8.57 years (95% CI: 28.74–31.03), and the diagnostic delay was 5.50 ± 4.24 years (95% CI: 4.93–6.07). Among living registered patients included in the point-prevalence analysis, women accounted for 63.4% of cases (135/213). The prevalence was significantly higher among women than men (23.10 ± 1.99 vs. 13.38 ± 1.51 per 100,000; $p < 0.001$).

Conclusion. MS prevalence in northern region Azerbaijan is lower than in most European regions but comparable to neighboring countries. Findings highlight the need for better diagnostics in rural areas and establish a baseline for studying environmental and other risk factors.

Key words: Azerbaijan, delayed diagnosis, epidemiology, multiple sclerosis, prevalence.

Introduction. Multiple sclerosis (MS) is the most common demyelinating disease of the central nervous system. Its prevalence varies significantly across geographic regions, being notably higher in North America and Europe and lower in East Asia and sub-Saharan Africa [1]. Studies exploring the geographic and ethnic distribution of MS, along with its epidemiological characteristics in various regions, have greatly advanced the understanding of the respective roles of endogenous and exogenous factors in the development of the disease [1,2].

Recent studies have reported an increase in the prevalence of multiple sclerosis (MS), accompanied by a rising socio-economic burden [3]. MS typically manifests during individuals' reproductive and working years, significantly affecting not only patients and their families but

also the healthcare system and government resources. The disease leads to higher healthcare costs, a reduced active workforce, and increased expenditures for compensating permanent or temporary disabilities [4].

MS is particularly relevant in Azerbaijan, where its significance is underscored by the “State Program on Treatment, Prevention, and Control Measures for Multiple Sclerosis”, approved by Presidential Decree No. 2542 on November 13, 2012.

This article aims to investigate the prevalence and demographic characteristics of MS in the northern regions of the Republic of Azerbaijan to provide insights for targeted healthcare strategies.

Materials and methods.

Ethical issues

The data were collected after the approval of the Institutional Review Board of the Neurology Centre of the Ministry of Health of The Republic of Azerbaijan (Dated: 24.12.2012, Approval Reference: 11/2012).

Study area

Azerbaijan is divided into 14 economic regions. Among these, the Shaki-Zagatala and Guba-Khachmaz economic regions are classified as northern regions. The Shaki-Zagatala economic region spans 8.84 thousand km², accounting for 10.2% of the country's total territory. This region is situated in the northwestern part of Azerbaijan, along the southern slopes of the Greater Caucasus mountain range. According to the State Statistics Committee of the Republic of Azerbaijan, the population is 623.6 thousand, with a population density of 71 people per km² [5].

The Guba-Khachmaz economic region is located in northeastern Azerbaijan, covering an area of 6.96 thousand km² (8.0% of the country's territory). The region's population totals 543.8 thousand, with a population density of 78 people per km² [5].

Case ascertainment and referral pathway

As part of the State Program, an expert commission was established at the Neurology Center of the Ministry of Health. This commission facilitated the inclusion of MS patients from all regions of the country, ensuring referrals to the Neurology Center. Patients newly diagnosed with MS or requiring follow-up treatments could either visit the Neurology Center independently or be referred by neurologists working in clinics or hospitals across the republic. All examinations were conducted in accordance with the “Clinical Protocol for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis”, issued by the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan.

Study design

The study was a prospective, single-center, registry-based observational study conducted over a 10-year case-ascertainment period (from 01.01.2013, to 31.12.2022). During this time, 245 patients from the northern regions were referred to the Neurology Center: 103 from the Guba-Khachmaz economic region and 142 from the Shaki-Zagatala economic region. All patient data were recorded in a digital database.

Study population

Patients were included if they met the following criteria: residence in one of the northern economic regions of Azerbaijan, namely Guba-Khachmaz or Shaki-Zagatala; referral to or direct presentation at the Neurology Center between 01.01.2013 and 31.12.2022; and confirmed or reconfirmed diagnosis of MS according to the national Clinical Protocol for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis. Both newly diagnosed patients and patients diagnosed before 2013 whose diagnosis was reconfirmed during the study period were included in the registry. For the point-prevalence analysis, only living registered patients as of 31.12.2022 were included in the numerator.

Patients were excluded if the diagnosis of MS was not confirmed after clinical and diagnostic review, if an alternative diagnosis was established, or if their residence was outside the Guba-Khachmaz and Shaki-Zagatala economic regions.

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics 27 and Microsoft Excel 2016. Distributional characteristics and homogeneity of variances were assessed to select the appropriate statistical tests. For categorical variables, Pearson's chi-square test was used. To compare means in normally distributed data with homogeneous variances, Student's t-test was employed, whereas the Mann-Whitney U-test was applied for non-parametric comparisons. Prevalence rates were calculated per 100,000 population, and 95% confidence intervals (CI) were estimated using Poisson standard errors [8]. For comparisons between sex- and residence-specific prevalence rates, z statistics were calculated using the difference between two independent rates and their standard errors. A significance level of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Prevalence rates per 100,000 individuals were calculated. To facilitate comparisons with other studies, age-standardized prevalence rates were computed using direct standardization, referencing the WHO world population data (2000–2025) and the European population data (2011–2030) [6,7]. For regional comparisons, standardized prevalence rates were also calculated based on the age structure of Azerbaijan's population as of January 1, 2023 [5].

Results. Of the 245 individuals referred to the Neurology Center, 218 were diagnosed with MS, including 90 patients from the Guba-Khachmaz economic region and 128 from the Shaki-Zagatala economic region. As of the prevalence date (31.12.2022), five patients had passed away, leaving a total of 213 patients on record (88 from Guba-Khachmaz and 125 from Shaki-Zagatala). During the study period, 181 new cases of MS were registered. Additionally, 37 patients had been diagnosed prior to 2013. These previously diagnosed patients were incorporated into the registry under the State Program, and their diagnostic and treatment records were reviewed. Demographic and clinical characteristics were analyzed for all confirmed/reconfirmed MS cases ($n=218$), whereas point prevalence was calculated using living registered cases on 31.12.2022 as the numerator ($n=213$). The flow of patient inclusion in the registry and point-prevalence analysis is shown in Figure 1.

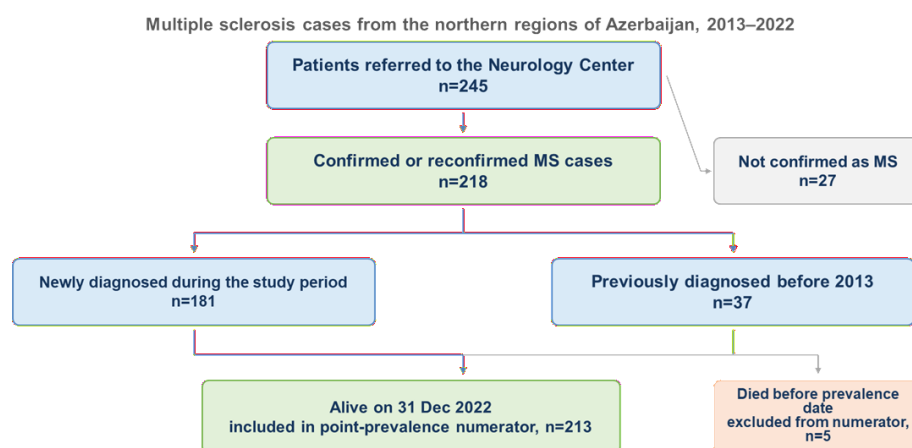


Figure 1. Flow diagram of patient inclusion in the MS registry and point-prevalence analysis (MS – multiple sclerosis. The point-prevalence numerator included only patients who were alive on 31.12.2022).

The average age at diagnosis was 35.39 ± 8.65 years, while the average age at the probable first attack was 29.89 ± 8.57 years (Table 1). Patients from the Guba-Khachmaz economic region

had significantly lower mean ages at diagnosis and at the probable first attack compared to patients from the Shaki-Zagatala economic region ($p<0.01$ and $p<0.05$). The diagnostic delay (time between the first attack and diagnosis) was 5.50 ± 4.24 years. The mean disease duration (time from the first attack to the prevalence date) was 11.88 ± 5.95 years. There were no significant differences in diagnostic delay or disease duration when comparing regions. Among deceased patients, the average age at death was 58.80 ± 7.86 years, and the average life span (time from the diagnosis to death) was 19.60 ± 12.34 years.

Table 1. Demographic indicators of Multiple Sclerosis Patients (Prevalence day 31.12.2022).

Guba-Khachmaz economic region						
Indicator	N	Min.	Max.	Median	Mean±SD (95% CI)	SE
Age at diagnosis	90	17	51	33.0	$33.50\pm 8.45^{**}$ (31.73–35.27)	0.89
Age on the prevalence date	88	22	64	38.5	$39.55\pm 9.47^*$ (37.54–41.55)	1.01
Age at the probable first attack	90	14	47	27.0	$28.21\pm 8.74^*$ (26.38–30.04)	0.92
Diagnostic delay (years)	90	0	20	4	5.29 ± 4.21 (4.41–6.17)	0.44
Disease Duration (years)	90	2	40	10	11.87 ± 6.69 (10.46–13.27)	0.71
Shaki-Zagatala economic region						
Indicator	N	Min.	Max.	Median	Mean±SD (95% CI)	SE
Age at diagnosis	128	16	58	36.5	36.71 ± 8.58 (35.21–38.21)	0.76
Age on the prevalence date	125	21	63	41.0	42.65 ± 9.79 (40.91–44.38)	0.88
Age at the probable first attack	128	15	51	31.0	31.06 ± 8.28 (29.61–32.51)	0.73
Diagnostic delay (years)	128	0	20	5.0	5.65 ± 4.27 (4.90–6.40)	0.38
Disease Duration (years)	128	3	29	11.0	11.89 ± 5.39 (10.95–12.83)	0.48
Northern Region (Total)						
Indicator	N	Min.	Max.	Median	Mean±SD (95% CI)	SE
Age at diagnosis	218	16	58	35.5	35.39 ± 8.65 (34.23–36.54)	0.59
Age on the prevalence date	213	21	64	41.0	41.37 ± 9.8 (40.05–42.68)	0.67
Age at the probable first attack	218	14	51	29.0	29.89 ± 8.57 (28.74–31.03)	0.58
Diagnostic delay (years)	218	0	20	4.5	5.50 ± 4.24 (4.93–6.07)	0.29
Disease Duration (years)	218	2	40	11.0	11.88 ± 5.95 (11.09–12.67)	0.4

Age at death	5	48	69	58.0	58.80±7.86 (49.05–65.55)	3.51
Life span (years)	5	7	40	18.0	19.60±12.34 (4.28–34.92)	5.52

Footnote: N – number of patients, Min. – minimum value, Max. – maximum value, Mean – average value, SD – standard deviation, CI – confidence interval, SE – standard error. P<0.05 (*); P<0.01 (**). P – statistical significance of differences determined by Student's t-test (comparison by economic regions).

Patients from the Guba-Khachmaz economic region had significantly lower mean ages at the prevalence date compared to patients from the Shaki-Zagatala economic region (p<0.05; Table 1).

Among all confirmed/reconfirmed MS cases (n=218), the most common clinical type was relapsing–remitting MS, observed in 173 patients (79.36%). Secondary progressive MS was recorded in 28 patients (12.84%), clinically isolated syndrome in 9 patients (4.13%), primary progressive MS in 5 patients (2.29%), and progressive-relapsing MS in 3 patients (1.38%).

The distribution by residence and gender was analysed for all confirmed/reconfirmed MS cases (n=218). Overall, 52.3% of patients lived in rural areas, while 47.7% were urban residents. Among male patients, rural residents predominated, accounting for 63.3% (p<0.05). In contrast, urban residency was more common among female patients, with 54.0% living in urban areas (Table 2).

Table 2. Characteristics of all confirmed/reconfirmed multiple sclerosis cases by residence and gender (n=218).

Indicator	Region				Total N
	Urban		Rural		
	N	%	N	%	
Male	29	36.7	50	63.3	79
Female	75	54.0	64	46.0	139
Total	104	47.7	114	52.3	218
P _{χ²}	0.014				
Fisher exact P _{χ²}	0.017				

Footnote: N – number of patients; Statistical significance of differences (comparison by sex): P_{χ²} – by Pearson's chi-square test and Fisher's exact test.

Among living registered patients included in the point-prevalence analysis (n=213), 135 were women (63.4%) and 78 were men (36.6%). By the end of 2022, the prevalence of MS in the northern region was 18.25±1.25 per 100,000 people. The prevalence among women was significantly higher than among men (23.10±1.99 vs. 13.38±1.51 per 100,000, respectively; p<0.0001). Similarly, MS prevalence was higher in the urban population (28.27±2.80 per 100,000) compared to the rural population – 13.76±1.31 per 100,000 (p<0.05). However, no statistically significant difference in MS prevalence was found between rural and urban populations within the Guba-Khachmaz economic region (Table 3).

While the prevalence in the Shaki-Zagatala economic region – 20.05±1.79 per 100,000 was higher than in the Guba-Khachmaz economic region – 16.18±1.72 per 100,000, this difference was not statistically significant, even after standardization using the Azerbaijan Standard.

Table 3. Prevalence of Multiple Sclerosis in the Northern Region of Azerbaijan by the End of 2022.

Guba-Khachmaz economic region						
Indicator	Population	Cases	Prevalence±SE, crude (95% CI)	Prevalence±SE, WSt (95% CI)	Prevalence±SE, EuSt (95% CI)	Prevalence±SE, AzSt (95% CI)
Male	273,591	35	12.79±2.16 (8.55–17.03)	12.21±2.11 (8.07–16.35)	12.10±2.10 (7.97–16.22)	13.27±2.20 (8.95–17.58)
Female	270,197	53	19.62±2.69 (14.33–24.90)	18.48±2.61 (13.35–23.60)	19.42±2.68 (14.16–24.67)	20.23±2.74 (14.87–25.60)
p-value, male vs female	–	–	p<0.05	p>0.05	p<0.05	p<0.05
Rural	360,255	52	14.43±2.00 (10.51–18.36)	13.90±1.96 (10.05–17.75)	14.17±1.98 (10.28–18.05)	15.14±2.05 (11.12–19.16)
Urban	183,533	36	19.62±3.27 (13.21–26.02)	18.38±3.16 (12.17–24.58)	19.12±3.23 (12.80–25.45)	20.12±3.31 (13.63–26.61)
p-value, rural vs urban	–	–	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Total	543,788	88	16.18±1.73 (12.80–19.56)	15.36±1.68 (12.07–18.66)	15.82±1.71 (12.48–19.16)	16.77±1.76 (13.33–20.22)
Shaki-Zagatala economic region						
Indicator	Population	Cases	Prevalence±SE, crude (95% CI)	Prevalence±SE, WSt (95% CI)	Prevalence±SE, EuSt (95% CI)	Prevalence±SE, AzSt (95% CI)
Male	309,345	43	13.90±2.12 (9.75–18.06)	12.42±2.00 (8.50–16.35)	13.42±2.08 (9.34–17.51)	13.80±2.11 (9.66–17.94)
Female	314,251	82	26.09±2.88 (20.45–31.74)	23.11±2.71 (17.80–28.43)	24.89±2.81 (19.38–30.41)	25.86±2.87 (20.23–31.48)
p-value, male vs female	–	–	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
Rural	446,266	59	13.22±1.72 (9.85–16.59)	12.17±1.65 (8.93–15.41)	13.33±1.73 (9.94–16.72)	13.46±1.74 (10.05–16.86)



Urban	177,330	66	37.22±4.58 (28.24–46.20)	32.06±4.25 (23.72–40.39)	34.03±4.38 (25.44–42.61)	35.97±4.50 (27.14–44.80)
p-value, rural vs urban	–	–	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
Total	623,596	125	20.05±1.79 (16.53–23.56)	17.82±1.69 (14.51–21.13)	19.24±1.76 (15.79–22.68)	19.90±1.79 (16.40–23.40)

Northern region (total)

Indicator	Population	Cases	Prevalence±SE, crude (95% CI)	Prevalence±SE, WSt (95% CI)	Prevalence±SE, EuSt (95% CI)	Prevalence±SE, AzSt (95% CI)
Male	582,936	78	13.38±1.52 (10.41–16.35)	12.36±1.46 (9.51–15.21)	12.86±1.49 (9.95–15.78)	13.60±1.53 (10.60–16.59)
Female	584,448	135	23.10±1.99 (19.20–27.00)	21.05±1.90 (17.33–24.77)	22.46±1.96 (18.62–26.30)	23.35±2.00 (19.43–27.27)
p-value, male vs female	–	–	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
Rural	806,521	111	13.76±1.31 (11.20–16.32)	12.97±1.27 (10.48–15.45)	13.74±1.30 (11.18–16.29)	14.23±1.33 (11.63–16.84)
Urban	360,863	102	28.27±2.80 (22.78–33.75)	25.30±2.65 (20.11–30.49)	26.71±2.72 (21.37–32.04)	28.17±2.79 (22.69–33.64)
p-value, rural vs urban	–	–	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
Total	1,167,384	213	18.25±1.25 (15.80–20.70)	16.73±1.20 (14.39–19.08)	17.73±1.23 (15.31–20.14)	18.51±1.26 (16.05–20.98)

Footnote: Prevalence – crude prevalence per 100,000 population; SE – standard error; CI – confidence interval; WSt – World Standard (using the world population as the standard); EuSt – European Standard (using the European population as the standard); AzSt – Azerbaijan Standard. Statistical significance of differences: The p-values indicate comparisons between the corresponding sex- or residence-specific prevalence rates using their standard errors.



Discussion. In this manuscript, we compared our findings with data from other countries. In our study, the mean age at diagnosis was 35.39 ± 8.65 years, which is higher than the global average age of MS diagnosis (32 years) [4]. The mean age at the first MS attack in Azerbaijan's northern region (29.89 ± 8.57 years) was lower than reported in Karachi, Pakistan (32.92 years) [9]; Rome, Italy (31.7 ± 10.3 years) [10]; Møre and Romsdal County, Norway (34 years) [11]; and Lorraine, France (34.3 ± 11.3 years) [12]. However, studies conducted in Türkiye (Geyve and Kandira – 26.7 ± 8.4 years) and Iran (Mazandaran – 28.7 ± 8.6 years) showed lower mean ages at first attack [13,14].

The average diagnostic delay in Northern Region of Azerbaijan was 5.50 ± 4.24 years, which is longer than the delays reported in Iran (18.01 months) [15], Colombia (3.07 years) [16], Norway (1.5 years, 1995–2017) [11], and Italy (33.8 months) [17]. A limited level of public health awareness and insufficient diagnostic resources might contribute to prolonged diagnostic delays in the region.

Several epidemiological studies have reported a high prevalence of MS in Türkiye and Iran in comparison with our reports [13,14,18–20]. For example, the Central Black Sea region of Türkiye reported a prevalence of 43.2 per 100,000, while Karabük and Ereğli reported prevalence rates of 95.9 and 96.1 per 100,000, respectively [18–20]. A descriptive cross-sectional study conducted in Mazandaran Province (Iran) reported a standardized prevalence of 72.5 per 100,000 in 2018, with rates of 108.5 per 100,000 for women and 37.1 for men [14]. But the lowest MS prevalence in Iran was recorded in the northeast, with rates of 12.9 per 100,000 in Razavi Khorasan, 8.7 in North Khorasan, and 5.3 in South Khorasan, all lower than the prevalence in Azerbaijan's northern region [21]. These differences may be related, on the one hand, to the variability of the research methods used, and on the other hand, to the differences in risk factors.

MS prevalence in Russia varies widely by regions and ethnic groups, ranging from 10 to 80 cases per 100,000 people. The highest rates are observed in the European part of the country [22]. MS prevalence among ethnic groups from the Caucasus (8,0–15.2/100,000) living near Azerbaijan is somewhat similar to our findings [22]. The reason can be similar epigenetic and lifestyle factors.

In Moldova, the standardized MS prevalence (using the European standard) was 20.2 per 100,000 in 2012, with rates of 24.3 per 100,000 for women and 15.5 for men – slightly higher than the rates reported in Azerbaijan [23]. In European countries, MS prevalence is generally much higher than in Azerbaijan. For example, the age-standardized prevalence in Hungary (2015) was 127.2 per 100,000 [24], while in Denmark, it reached 284 per 100,000 [25], and in Møre and Romsdal County, Norway, it was 335.8 per 100,000 [11]. This can be explained by geographical latitude, sun exposure, and other risk factors [2].

Study limitations. There are several limitations of the study. This study is limited to the northern region of Azerbaijan, which may not fully represent the epidemiological characteristics of MS across the entire country. Consequently, the findings may not be generalizable to other regions with differing demographics, healthcare access, or environmental factors. As a single-center study, the data may be influenced by referral patterns or the specific practices of the Neurology Center, potentially introducing bias.

Conclusion. The prevalence of MS in the northern region of Azerbaijan is lower than in most European countries but is comparable to some of the lowest rates observed in Russia and higher than the lowest rates reported in Iran. Long-term studies from various countries indicate that MS prevalence tends to increase over time, highlighting the need for ongoing research. Our findings emphasize the importance of continued monitoring and prevention efforts in the region, particularly in the context of improving healthcare quality and enabling early disease diagnosis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution. RA was solely responsible for the concept and design of the study, methodology, software, validation, formal analysis, investigation, resources, data management, writing and preparation of the original manuscript, review and editing, visualization, supervision, and project administration. The author has read and approved the final version of the manuscript. The author declares that this material has not been previously published and is not under consideration by another publisher.

Funding. This research received no external funding.

Data availability statement. The datasets generated and analyzed during the current study are not publicly available because they contain clinical patient data. De-identified data may be made available from the corresponding author upon reasonable request and subject to applicable ethical and institutional approvals.

Acknowledgments. The author has no acknowledgments to declare.

LIST OF REFERENCES

1. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):3–13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>
2. Hittle M, Culpepper WJ, Langer-Gould A, Marrie RA, Cutter GR, Kaye WE, et al. Population-based estimates for the prevalence of multiple sclerosis in the United States by race, ethnicity, age, sex, and geographic region. *JAMA Neurol*. 2023;80(7):693–701. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.1135>
3. Moghaddam VK, Dickerson AS, Bazrafshan E, Seyedhasani SN, Najafi F, Hadei M, et al. Socioeconomic determinants of global distribution of multiple sclerosis: an ecological investigation based on Global Burden of Disease data. *BMC Neurol*. 2021;21(1):145. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02170-3>
4. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816–21. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
5. State Statistical Committee of the Republic of Azerbaijan. Demographic indicators of Azerbaijan: statistical publication 2023. Baku: Chashioglu EI-MMC; 2023. 590 p.
6. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. *GPE Discussion Paper Series*. 2001;(31):10–2.
7. Pace M, Cayotte E, Agafitei L, Zupanic T, Wojtyniak B, Gissler M, et al. Revision of the European standard population: report of Eurostat's task force. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2013. 121 p.
8. Rossi RJ. *Applied biostatistics for the health sciences*. 2nd ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2022. 688 p.
9. Butt MA, Arman A, Ansari T. Frequency of 25-hydroxy vitamin D deficiency in patients with multiple sclerosis. *Khyber Med Univ J*. 2022;14(1):42–6. <https://doi.org/10.35845/kmuj.2022.22039>
10. Prosperini L, Lucchini M, Ruggieri S, Tortorella C, Haggiag S, Mirabella M, et al. Shift of multiple sclerosis onset towards older age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(10):1137–1139. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329049>
11. Willumsen JS, Aarseth JH, Myhr KM, Midgard R. High incidence and prevalence of MS in Møre and Romsdal County, Norway, 1950–2018. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(3):e713. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000713>
12. Gbaguidi B, Guillemin F, Soudant M, Debouverie M, Mathey G, Epstein J. Age-period-cohort analysis of the incidence of multiple sclerosis over twenty years in Lorraine, France. *Sci Rep*. 2022;12(1):1001. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04836-5>
13. Bölük C, Türk Börü U, Taşdemir M, Gezer T. Epidemiology of multiple sclerosis in Turkey: a ten-year trend in rural cities. *Turk J Neurol*. 2021;27(1):41–5. <https://doi.org/10.4274/tnd.2020.36418>

14. Baghbanian SM, Cheraghmakani H, HabibiSaravi R, Azar A, Ghasemihamedani F. Does the multiple sclerosis (MS) map need to change again? An update of MS prevalence in Mazandaran province of Iran in 2018. *BMC Neurol.* 2020;20(1):52. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-1618-6>
15. Ghiasian M, Faryadras M, Mansour M, Khanlarzadeh E, Mazaheri S. Assessment of delayed diagnosis and treatment in multiple sclerosis patients during 1990–2016. *Acta Neurol Belg.* 2021;121(1):199–204. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01528-7>
16. Cárdenas–Robledo S, Lopez–Reyes L, Arenas–Vargas LE, Carvajal–Parra MS, Guío–Sánchez C. Delayed diagnosis of multiple sclerosis in a low–prevalence country. *Neurol Res.* 2021;43(7):521–7. <https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1866374>
17. Patti F, Chisari CG, Arena S, Toscano S, Finocchiaro C, Fermo SL, et al. Factors driving delayed time to multiple sclerosis diagnosis: results from a population–based study. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:103361. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103361>
18. Akdemir N, Terzi M, Arslan N, Onar M. Prevalence of multiple sclerosis in the Middle Black Sea Region of Turkey and demographic characteristics of patients. *Noro Psikiyatr Ars.* 2017;54(1):11–4. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.12451>
19. Börü ÜT, Bilgiç AB, Köseoğlu Toksoy C, Yılmaz AY, Tasdemir M, Sensöz NP, et al. Prevalence of multiple sclerosis in a Turkish city bordering an iron and steel factory. *J Clin Neurol.* 2018;14(2):234–41. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.2.234>
20. Türk Börü Ü, Bölük C, Taşdemir M, Gezer T, Serim VA. Air pollution, a possible risk factor for multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2020;141(5):431–7. <https://doi.org/10.1111/ane.13223>
21. Ghandehari K, Riasi HR, Nourian A, Boroumand AR. Prevalence of multiple sclerosis in north east of Iran. *Mult Scler.* 2010;16(12):1525–6. <https://doi.org/10.1177/1352458510372150>
22. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Russian Federation: 30 years of studies. *Brain Sci.* 2020;10(5):305. <https://doi.org/10.3390/brainsci10050305>
23. Marcoci C, Lisnic V, Gavriiliuc M, Odainic O, Sangheli M, Belenciuc A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the Republic of Moldova. *Neuroepidemiology.* 2016;46(3):166–72. <https://doi.org/10.1159/000443931>
24. Iljicsov A, Milanovich D, Ajtay A, Oberfrank F, Bálint M, Dobi B, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hungary based on record linkage of nationwide multiple healthcare administrative data. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236432. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236432>
25. Magyari M, Joensen H, Laursen B, Koch–Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry. *Brain Behav.* 2021;11(1):e01921. <https://doi.org/10.1002/brb3.1921>

Information about authors

@Aliyev Rahim Rafail, neurologist, PhD, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan, drrahimaliyev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4035-2986>.

Авторлар туралы мәліметтер

@ Алиев Рагим Рафаил оглы, невролог, PhD, Әзірбайжан Медициналық Университеті, Баку, Әзірбайжан, drrahimaliyev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4035-2986>.

Сведения об авторах

@Алиев Рагим Рафаил оглы, невролог, PhD, Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан, drrahimaliyev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4035-2986>.

ӘЗІРБАЙЖАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ СОЛТҮСТІК ӨҢІРЛЕРІНДЕ ШАШЫРАҢҚЫ СКЛЕРОЗДЫҢ ТАРАЛУЫ

Р.Р. АЛИЕВ

Әзірбайжан Медициналық Университеті, Баку, Әзірбайжан

Түйіндеме

Кіріспе. Шашыраңқы склероз (ШС) – орталық жүйке жүйесінің демиелинизациямен және нейроқабынумен сипатталатын созылмалы иммундық механизмдер арқылы дамиды қабину ауруы.

Мақсаты. Бұл зерттеу Әзірбайжанның солтүстік өңірлеріндегі ШС таралуын және демографиялық сипаттамаларын зерттеуге, сондай-ақ нысаналы денсаулық сақтау стратегияларын әзірлеу үшін мәліметтер ұсынуға бағытталған.

Материалдар мен әдістер. Аймақтық клиникалардан жолданған немесе тікелей өздері жүгінген пациенттер қатысқан проспективті, бір орталықты, тіркеу деректеріне негізделген обсервациялық зерттеу жүргізілді. Зерттеу Әзірбайжан Денсаулық сақтау министрлігінің Неврологиялық орталығында 01.01.2013 жылдан 31.12.2022 жылға дейін жүргізілді. Зерттеуге алғаш рет диагноз қойылған ШС жағдайлары, сондай-ақ республика бойынша неврологтар жолдаған немесе орталыққа өз бетінше жүгінген, бұрыннан бақылауда болған ШС пациенттері енгізілді. Диагностикалық шаралар Денсаулық сақтау министрлігінің «ШС диагностикасы мен емдеудің клиникалық протоколына» сәйкес жүргізілді. 100 000 тұрғынға шаққандағы таралу көрсеткіштері есептеліп, халықаралық және жергілікті демографиялық стандарттар бойынша стандартталды. Статистикалық талдауға Пирсонның χ^2 критерийі, Стьюденттің t-критерийі және Манн-Уитнидің U-критерийі енгізілді; статистикалық маңыздылық деңгейі $p < 0,05$ деп белгіленді.

Нәтижелер. 2022 жылы Әзірбайжанның солтүстік өңірінде ШС таралуы 100 000 тұрғынға шаққанда $18,25 \pm 1,25$ құрады (95% СА: 15,80–20,70) және ауылдық аймақтарға қарағанда ($13,76 \pm 1,31/100\ 000$; 95% СА: 11,20–16,32) қалалық аймақтарда жоғары болды ($28,27 \pm 2,80/100\ 000$; 95% СА: 22,78–33,75) ($p < 0,0001$). Диагноз қойылған орташа жас $35,39 \pm 8,65$ жылды (95% СА: 34,23–36,54), аурудың басталу жасы $29,89 \pm 8,57$ жылды (95% СА: 28,74–31,03), ал диагностикалық кідіріс $5,50 \pm 4,24$ жылды (95% СА: 4,93–6,07) құрады. Нүктелік таралуды талдауға енгізілген тірі тіркелген пациенттердің ішінде әйелдер 63,4% жағдайды құрады (135/213). Таралу көрсеткіші әйелдер арасында ерлерге қарағанда едәуір жоғары болды (100 000 тұрғынға шаққанда $23,10 \pm 1,99$ және $13,38 \pm 1,51$; $p < 0,001$).

Қорытынды. Әзірбайжанның солтүстік өңірінде ШС таралуы Еуропаның көптеген өңірлерімен салыстырғанда төмен, бірақ көршілес елдердің көрсеткіштерімен шамалас. Алынған нәтижелер ауылдық аймақтарда диагностиканы жақсарту қажеттілігін көрсетеді және экологиялық және басқа да қауіп факторларын зерттеу үшін бастапқы негіз қалыптастырады.

Түйінді сөздер: Әзірбайжан, диагностикалық кідіріс, эпидемиология, шашыраңқы склероз, таралу.

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В СЕВЕРНЫХ РЕГИОНАХ АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Р.Р. АЛИЕВ

Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

Аннотация

Введение. Рассеянный склероз (РС) является хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием центральной нервной системы, характеризующимся демиелинизацией и нейровоспалением.

Цель. Настоящее исследование изучает распространённость и демографические характеристики РС в северных регионах Азербайджана и предоставляет данные для разработки целевых стратегий здравоохранения.

Материалы и методы. Проведено проспективное, одноцентровое, регистровое обсервационное исследование с участием пациентов, направленных из региональных клиник или обратившихся самостоятельно. Исследование проводилось в Неврологическом центре Министерства здравоохранения Азербайджана с 01.01.2013 по 31.12.2022. В исследование включались впервые диагностированные случаи РС, а также пациенты с ранее установленным диагнозом, находившиеся под наблюдением, направленные неврологами из различных регионов республики или самостоятельно обратившиеся в центр. Диагностика проводилась в соответствии с «Клиническим протоколом диагностики и лечения РС» Министерства здравоохранения. Показатели распространённости на 100 000 населения рассчитывались и стандартизировались с использованием международных и локальных демографических стандартов. Статистический анализ включал критерий χ^2 Пирсона, t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни; уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Результаты. В 2022 году распространённость РС в северном регионе Азербайджана составила $18,25 \pm 1,25$ на 100 000 населения (95% ДИ: 15,80–20,70) и была выше в городских районах ($28,27 \pm 2,80$ на 100 000; 95% ДИ: 22,78–33,75), чем в сельских районах ($13,76 \pm 1,31$ на 100 000; 95% ДИ: 11,20–16,32) ($p < 0,0001$). Средний возраст постановки диагноза составил $35,39 \pm 8,65$ года (95% ДИ: 34,23–36,54), возраст начала заболевания – $29,89 \pm 8,57$ года (95% ДИ: 28,74–31,03), а диагностическая задержка – $5,50 \pm 4,24$ года (95% ДИ: 4,93–6,07). Среди живых зарегистрированных пациентов, включённых в анализ точечной распространённости, женщины составили 63,4% случаев (135/213). Распространённость была значительно выше среди женщин, чем среди мужчин ($23,10 \pm 1,99$ против $13,38 \pm 1,51$ на 100 000 населения; $p < 0,001$).

Заключение. Распространённость РС в северном регионе Азербайджана ниже, чем в большинстве европейских регионов, но сопоставима с показателями соседних стран. Полученные данные подчёркивают необходимость улучшения диагностики в сельских районах и формируют исходную базу для изучения экологических и других факторов риска.

Ключевые слова: Азербайджан, диагностическая задержка, эпидемиология, рассеянный склероз, распространённость.

СОЗЫЛМАЛЫ АУРУЛАР КЕЗІНДЕ СҮЙЕК КЕМІГІНІҢ АУТОЛОГИЯЛЫҚ КОМПОЗИТТІК ЖАСУШАЛЫҚ ӨНІМІН ОҢТАЙЛАНДЫРУ

Ә.К. ЧУВАКОВА¹, А.К. БАЙГЕНЖИН¹, А.М. ГАНИНА¹, А.Ж. ЖУНУСОВ¹,
М.Б. АСКАРОВ¹, М.Е. ШОРАНОВ², Б.С. АСЕМБЕКОВ²

¹ «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан

² С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

Түйіндеме

Кіріспе. Созылмалы аурулар кезінде аутологиялық сүйек кемігінен алынатын жасушалық өнімнің сапасы жасуша көзімен ғана емес, өсіру жағдайларымен, фенотиптік құрамымен және дақылдың морфологиялық жетілуімен де анықталады.

Мақсаты. Созылмалы аурулары бар пациенттерде сүйек кемігінен алынған аутологиялық композиттік жасушалық өнімді алу және зертханалық сипаттау мүмкіндігін бағалау.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ базасында зертханалық–трансляциялық жүргізілді. Өндірістік когортаға кардиологиялық, аутоиммундық, метаболикалық және гепатобилиарлық аурулары бар 132 пациент енгізілді. Сүйек кемігі аспиранты өңделіп, композиттік жасушалық фракция алынды. Стандартты жағдайдағы және L–глутамин қосылған дақылдар, автоматты жасуша санау, фенотиптеу, жарық және электрондық микроскопия бағаланды.

Нәтижелер. L–глутамин қосылған дақылдарда соңғы жасуша концентрациясы жоғары болды: медиана $4,01 \times 10^6$ жасуша/мл, ал L–глутаминсіз дақылдарда $2,30 \times 10^6$ жасуша/мл ($p=0.036$). Өсу еселігінің медианасы тиісінше 37,9 және 10,8 болды ($p=0.095$). Фенотиптеу MSC–ассоциацияланған, гемопоэтикалық/прогениторлық және иммунореттеуші популяциялары бар гетерогенді өнімді көрсетті. Ең қолайлы морфологиялық белгілер дақылдың 21–23 тәулігінде байқалды.

Қорытынды. Оңтайландырылған өсіру жасушалық шығымды арттырып, композиттік сүйек кемігі өнімінің морфологиялық жетілуімен қатар жүрді. Бұл деректер клиникалық қолдану алдында сапа және қауіпсіздік критерийлерін әрі қарай стандарттау қажеттігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: жасушалық терапия, созылмалы ауру, сүйек кемігі, мезенхималық стромалық жасушалар, жасушаларды дақылдау әдістері, регенеративті медицина.

Кіріспе. Жасушалық технологиялар регенеративтік медицинаның перспективалы бағыттарының бірі ретінде қарастырылады, өйткені дін/стромалық жасушалар негізіндегі жасушалық препараттар мен өнімдер зақымдалған тіндерді қалпына келтіру және әртүрлі ауруларды емдеу мақсатында белсенді зерттелуде [1–3]. Сүйек кемігі аутологиялық жасушалық материалдың практикалық тұрғыдан маңызды көзі болып табылады, және де оның құрамында моноклеарлық, гемопоэтикалық, прогениторлық және мезенхималық стромалық жасушалық популяциялар бар [4]. Олардың ықтимал әсерлері зақымдалған жасушаларды алмастырумен ғана емес, сонымен қатар

паракриндік, иммуномодуляциялық және биореттеуші белсенділікпен де байланыстырылады [4,5].

Жасушалық технологияларды клиникалық практикаға трансляциялау үшін алынған жасушалардың саны ғана емес, соңғы өнімнің сапасы да қағидатты маңызға ие [6]. Мезенхималық стромалық жасушаларды сипаттаудың халықаралық тәсілдері адгезияны, фенотипті және дифференциалану әлеуетін бағалауды көздейді [7]. Сонымен қатар, нақты жағдайларда созылмалы аурулары бар пациенттерден алынған аутологиялық дақылдар айқын гетерогенділікті сақтауы мүмкін және әрдайым тазартылған MSC-дақыл критерийлеріне сәйкес келе бермейді. Бұл мұндай препараттарды сүйек кемігінің композиттік жасушалық өнімдері ретінде сипаттауда неғұрлым дәл терминологияны және нақты сипаттаманы талап етеді [8].

Ұзақ уақыт бойы сақталып келе жатқан созылмалы патологиясы бар пациенттерде бастапқы сүйек кемігі материалы қабынудың, метаболикалық стресстің, аутоиммундық белсенудің және ағзалық жеткіліксіздіктің ықпалында болуы мүмкін [9]. Сондықтан стандартты өсіру әрдайым жасушалардың жеткілікті шығымын және функционалдық жетілуін қамтамасыз ете бермейді [10]. Қоректік ортаны оңтайландыру, оның ішінде L-глутаминді метаболикалық субстрат ретінде мөлшерлеп қолдану, сондай-ақ дақылдың кеш деструкциясыз жетілу белгілерін көрсететін өсіру мерзімін анықтау ерекше қызығушылық тудырады [11].

Жасушалық өнімдерге арналған заманауи жарияланымдар бастапқы материалдың варибельділігі, дақылдық жағдайлардағы айырмашылықтар, сарысу құрамы, себу тығыздығы, пассаждар саны және сапаны бақылау нәтижелердің қайталанғыштығына елеулі әсер етуі мүмкін екенін атап көрсетеді [12,13]. Сондықтан аутологиялық жасушалық өнімдерге арналған жұмыстарда тек жасуша көзін және өсіру фактісін көрсету жеткіліксіз. Өндірістік когортаны, қосу және қоспау критерийлерін, материалды алу және өңдеу әдісін, орта компоненттерін, бақылаудың уақыттық нүктелерін, жасушаларды санау әдістерін, фенотиптеуді және дақылдың дайындық морфологиялық белгілерін сипаттау қажет [14].

Осыған байланысты, бұл зерттеудің мақсаты созылмалы аурулары бар пациенттерде сүйек кемігінің аутологиялық композиттік жасушалық өнімін алу мүмкіндігін, өсіруді оңтайландыруды және зертханалық сипаттамасын бағалау болды. Міндеттерге өндірістік когортаны сипаттау, L-глутаминмен және онсыз өсіру кезіндегі жасушалық шығымды салыстыру, фенотиптік құрамды талдау және дақылдың морфологиялық динамикасын бағалау кірді.

Материалдар мен әдістер.

Этикалық аспектілер

Зерттеу Ұлттық ғылыми медициналық орталығының жергілікті этикалық комитетімен мақұлданды (2021 жылғы 27 тамыздағы № 2 хаттама). Барлық қатысушылардан жазбаша ақпараттандырылған келісім алынды. Зерттеу Хельсинки декларациясының қағидаттарына сәйкес жүргізілді.

Зерттеу дизайны және жүргізілген орны

Зертханалық–трансляциялық зерттеу «Созылмалы және әлеуметтік маңызды ауруларды емдеуге арналған жасушалық өнім жасаудағы инновациялық тәсілдер» гранттық жобасы шеңберінде, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ базасында (Астана, Қазақстан), оның ішінде бағаналы жасушалар биотехнологиясы зертханасында орындалды. Зерттеу жасушалық терапия тиімділігін бағалайтын клиникалық сынақ ретінде қарастырылған жоқ; талдаудың негізгі бірлігі аутологиялық сүйек кемігінің үлгісі және одан алынған дақыл болды.

Пациенттердің өндірістік когортасы

Өндірістік когортаға созылмалы аурулары бар 132 пациент енгізілді. Нозологиялық спектр дилатациялық және ишемиялық кардиомиопатияны, жүйелі склеродермияны, жүйелі қызыл жегіні, бастапқы билиарлық холангитті/циррозды, 1 және 2 типті қант диабетін және шашыраңқы склерозды қамтыды. Миелоэксфаузия алдында клиникалық-зертханалық тексеру жүргізілді. Енгізбеу критерийлері белсенді инфекция, АИТВ-инфекциясы немесе В/С вирустық гепатиттері маркерлерінің оң болуы, қатерлі жаңа түзілім немесе оған күдік, айқын зертханалық ауытқулар, негізгі аурудың ауыр декомпенсациясы, жүктілік, лактация немесе қатысудан бас тарту болды.

Сүйек кемігі аспиратын алу

Сүйек кемігі операциялық бөлменің стерильді жағдайында миелоэксфаузия әдісімен, негізінен мықын сүйегінің артқы қырларынан алынды; техникалық шектеулер болған жағдайда алдыңғы қырлардан алу рұқсат етілді. ВМЕ 13/7; 13G × 7 см инелері және антикоагулянтты бар стерильді контейнерлер қолданылды. Аспират мононуклеарлы жасушаларды, гемопоэтикалық және прогениторлық жасушаларды, мезенхималық стромалық/бағаналы популяцияларды және шеткері қан қоспасын қамтитын гетерогенді материал ретінде қарастырылды (Сурет 1).



Сурет 1. Жасушалық өнімді алудың жалпы сызбасы.

Бастапқы өңдеу аспиратты механикалық өңдеуді және/немесе жасушаларды фиколл градиентінде бөлуді, кейіннен кальций және магний иондарынсыз Хенкс стерильді ерітіндісімен немесе фосфатты-тұзды буфермен жууды қамтыды. Өсіру стерильді жағдайларда пластик дақылдық флакондарда және Петри табақшаларында жүргізілді. Негізгі қоректік орталар ретінде DMEM және DMEM-F12 қолданылды. Оңтайландырылған нұсқа құрамына глюкозасы жоғары DMEM-F12, 20% ұрықтық бұзау сарысуы (FBS), L-глутаминді мөлшерлеп қосу, рекомбинантты адам инсулинi және ЦЕФ-3 антибиотигі кірді. Дақылдар 24 сағаттан, 72 сағаттан кейін, 3–4 тәулікте, 7 тәулікте, 21–23 тәулікте және одан кейінгі мерзімдерде, соның ішінде 38–42 тәулікте бағаланды.

Зертханалық нәтижелер және жасушаларды санау

Негізгі зертханалық нәтижелік көрсеткіш L-глутамин қосылған жағдайда өсіруден кейінгі жасушалар шығымының оны қоспаған жағдайлармен салыстырғандағы өзгерісі болды. Қосымша түрде жасушалардың соңғы концентрациясы, өсім еселігі, фенотиптік құрамы және дақыл жетілуінің морфологиялық белгілері бағаланды. Жасушаларды санау TC20 Automated Cell Counter / BIO-RAD құрылғысында жүргізілді, нәтижелер жасуша/мл түрінде берілді. Өсім еселігі өсіруден кейінгі концентрацияның бастапқы концентрацияға қатынасы ретінде есептелді.

Дақылды фармакологиялық реттеудің ізденістік модулі

Кардиологиялық шығу тегі бар үлгілер үшін жеке ізденістік модульде 1 мкМ эмпирикалық түрде таңдалған концентрациядағы левосимендан арқылы дақылды фармакологиялық реттеу мүмкіндігі бағаланды. Бұл блок клиникалық тиімділіктің дербес дәлелі ретінде емес, метаболикалық және митохондриялық қолдаудың жасушалардың ультрақұрылымдық жағдайына әсерін алдын ала *in vitro* бағалау ретінде қарастырылды. Бұл модуль өсіру тиімділігінің негізгі талдауына енгізілген жоқ.

Фенотиптеу және морфологиялық бағалау

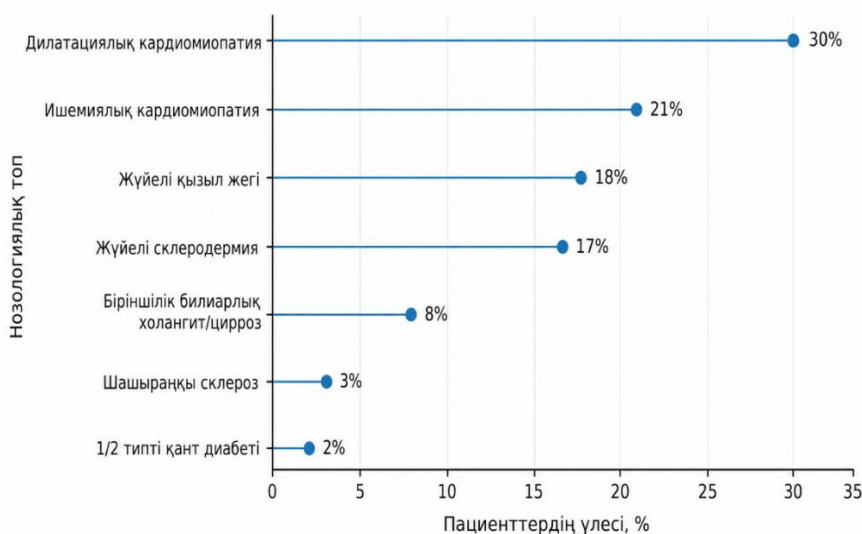
Фенотиптеу CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD34, CD45, CD73, CD105, CD117, CD45+CD34+, CD105+CD34+, CD4+CD25+ және CD4+FOXP3 көрсеткіштерін талдау арқылы ағындық цитометрия әдісімен жүргізілді. Морфологиялық бағалау жарық микроскопиясын және электрондық–микроскопиялық зерттеуді қамтыды. Жартылай жұқа және ультражұқа кесінділер Leica ультрамикротомында алынды; жартылай жұқа кесінділер метилен көгімен, азур II және негізгі фуксинмен боялды, ал ультражұқа кесінділер уранилацетатпен және қорғасын цитратымен контрастталды. Электрондық микроскопия Libra 120 құрылғысында жүргізілді.

Статистикалық талдау

Статистикалық талдау Python 3.13.5 бағдарламасында SciPy 1.17.0 кітапханасын пайдалану арқылы орындалды. Деректер медиана және диапазон түрінде немесе абсолюттік мәндер және пайыздар түрінде ұсынылды. Тәуелсіз дақыл топтарын салыстыру үшін Манн–Уитни критерийі қолданылды. Айырмашылықтар $p < 0,05$ болғанда статистикалық мәнді деп есептелді.

Нәтижелер. Жүйелік аутоиммундық аурулардың ішінде жүйелік қызыл жегі – 24 жағдай (18,2%) және жүйелік склеродермия – 22 жағдай (16,7%) жиірек ұсынылды. Бастапқы билиарлық холангит/цирроз 11 пациентте тіркелді (8,3%). Іріктеме құрылымында сирек кездескен нозологиялар шашыраңқы склероз – 4 жағдай (3,0%) және 1 және 2 типті қант диабеті – 3 жағдай (2,3%) болды.

Біріктірілген бағалау кезінде жүрек–қантамырлық нозологиялар 132 пациенттің 68 жағдайын, немесе бүкіл іріктеменің 51,5%-ын құрады. Жүйелік аутоиммундық аурулар 46 пациентпен ұсынылды (34,9%). Алғашқы төрт нозологиялық топ – дилатациялық кардиомиопатия, ишемиялық кардиомиопатия, жүйелік қызыл жегі және жүйелік склеродермия – жиынтық түрде 114 пациентті, яғни бүкіл зерттелетін топтың 86,4%-ын қамтыды (Сурет 2).



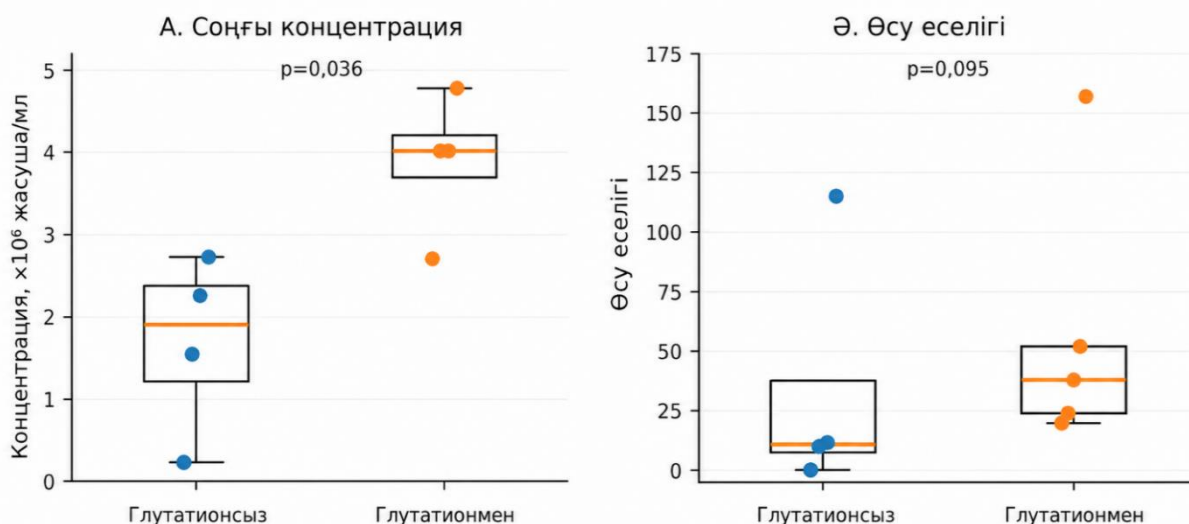
Сурет 2. Алынған сүйек кемігі жасушалық материалы массивіндегі пациенттердің нозологиялық бөлінісі.

L-глутамин қоспай культивациялаудан кейін жасушалардың соңғы концентрациясы $0,352,76 \times 10^6$ жасуша/мл аралығында болды, медианасы $2,30 \times 10^6$ жасуша/мл құрады. L-глутамин қосылған дақылдарда соңғы концентрация $2,75-75 \times 10^6$ жасуша/мл құрады, медианасы – $4,01 \times 10^6$ жасуша/мл. Топтар арасындағы соңғы концентрация айырмашылығы статистикалық тұрғыдан мәнді болды ($p=0,036$) (Кесте 1).

Кесте 1. Жасушаларды өсіруге дейін және одан кейін санау.

Үлгі	Жағдайы	Дейін, жасуша/мл	Кейін, жасуша/мл	Өсім еселігі
1	L-	$2,01 \times 10^4$	$2,30 \times 10^6$	114,4
2	глутаминсіз	$2,06 \times 10^6$	$2,76 \times 10^6$	1,3
3		$3,25 \times 10^4$	$3,50 \times 10^5$	10,8
4		$1,25 \times 10^6$	$1,62 \times 10^6$	1,3
5		$2,36 \times 10^5$	$2,76 \times 10^6$	11,7
6	L-	$1,75 \times 10^4$	$2,75 \times 10^6$	157,1
7	глутаминмен	$2,05 \times 10^5$	$4,01 \times 10^6$	19,6
8		$9,01 \times 10^4$	$4,75 \times 10^6$	52,7
9		$1,79 \times 10^5$	$4,05 \times 10^6$	22,6
10		$1,05 \times 10^5$	$3,98 \times 10^6$	37,9

Бастапқы жасушалық концентрацияның бірдей болмауын ескере отырып, өсім еселігі қосымша есептелді. Жасушалар санының өсу еселігі медианасы L-глутаминсіз үлгілерде 10,8, ал L-глутаминмен үлгілерде 37,9 құрады; айырмашылық тенденция сипатында болды ($p=0,095$). 24 сағаттан кейін жүргізілген жарықтық-оптикалық бағалау L-глутамин қосылған репрезентативті жасуша дақылдарында жасушалық элементтердің тығыздығы жоғары екенін көрсетті (Сурет 3).



Сурет 3. L-глутаминсіз және L-глутаминмен өсіруден кейінгі жасушалардың соңғы концентрациясы және өсім еселігі.

Абсолюттік мәндер айқын үлгіаралық өзгергіштікті, әсіресе L-глутаминсіз топта көрсетті.

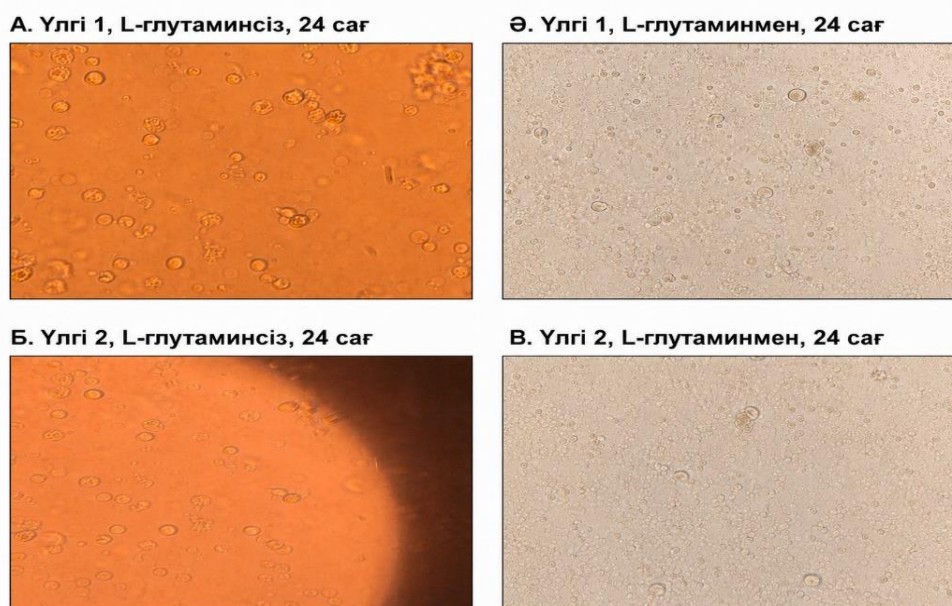
Фенотиптік талдау (Кесте 2) 21-тәулікте өнімнің гетерогенді құрамын анықтады. Мезенхималық стромалық жасушаларға байланысты CD73+ және CD105+ маркерлері анықталды, алайда бір мезгілде гемопоэтикалық/прогениторлық және иммунореттеуші

популяциялар, соның ішінде CD45+CD34+, CD105+CD34+, CD4+CD25+ және CD4+FOXP3 сақталды.

Кесте 2. 21-тәуліктегі дақылдың негізгі фенотиптік сипаттамалары.

Маркер	ДКМП	ЖСД	ЖҚЖ
CD73+	4,92	3,96	5,73
CD105+	4,28	4,60	4,84
CD45+	3,15	1,32	0,61
CD34+	1,79	0,34	2,43
CD45+CD34+	79,47	87,24	87,18
CD105+CD34+	85,23	89,51	93,52
CD4+CD25+	71,06	45,09	86,12
CD4+FOXP3	75,17	46,19	94,24

Морфологиялық динамика дақылдың жетілуінің бірізді кезеңдерін көрсетті. Өсіруге дейін материал ультраструктуралық стресс белгілері бар гетерогенді мононуклеарлық фракция түрінде ұсынылды (Сурет 4).



Сурет 4. L-глутаминсіз және L-глутаминмен 24 сағаттан кейінгі жасушалық дақылдардың репрезентативті жарық микроскопиясы.

3–4-тәулікте гемопозтикалық жасушалардың және сирек кездесетін бекінбеген стромалық элементтердің аралас популяциясы сақталды.

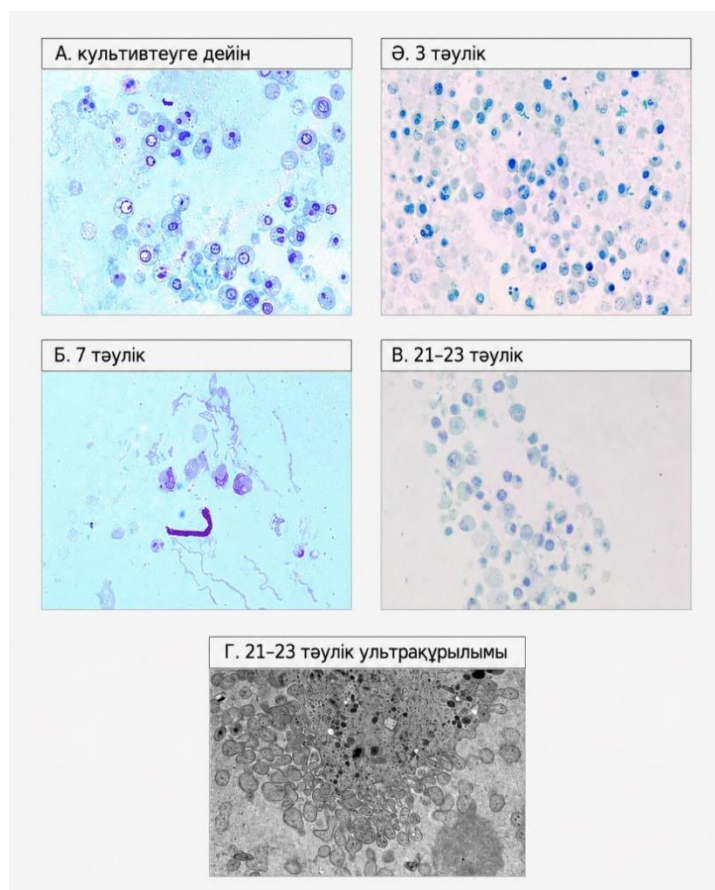
7-тәулікте дақыл жетілмеген күйде қалды.

21–23-тәулікте мезенхималық стромалық жасушаларға ұқсас жасушалар санының артуы, полиморфизм, микровезикулалар және прогениторлық белгілер байқалды.

Кейінгі мерзімдерде, соның ішінде 38–42-тәуліктерде, жасушалық деструкция белгілері пайда болды (Сурет 5, 6).



Сурет 5. Өсіру мерзіміне байланысты жасушалық дақылдың морфологиялық динамикасы.



Сурет 6. Жасушалық дақылдың үлгілік морфологиялық және ультрақұрылымдық динамикасы.

Талқылау. Алынған нәтижелер созылмалы аурулары бар пациенттерде өсірілетін аутологиялық сүйек кемігінің жасушалық өнімін алуға болатынын көрсетеді. Бұл ретте соңғы дақылдың сипаттамалары жасушалық материалдың көзіне ғана емес, сонымен қатар өсіру жағдайларына да байланысты болды. Осы зерттеуде L-глутаминді қосу оны қоспаған дақылдармен салыстырғанда жасушалардың соңғы концентрациясының жоғары болуымен қатар жүрді. Бұл нәтиже мезенхималық стромалық жасушалар мен сүйек кемігінен шыққан басқа да жасушалық популяциялардың пролиферациясы үшін аминқышқылдық метаболизмнің маңызы туралы түсініктермен сәйкес келеді [11,15]. Сонымен бірге өсу еселігі бойынша айырмашылықтар статистикалық мәнділікке жеткен жоқ, сондықтан L-глутаминнің әсерін үлгілер саны көбірек зерттеулерде растауды қажет ететін алдын ала бақылау ретінде қарастыру қажет.

Бастапқы жасушалар концентрациясының айқын вариабельділігі соңғы абсолютті жасушалық шығымды ғана емес, сонымен қатар дақылдың салыстырмалы өсімін де бағалау қажеттілігін көрсетеді [16]. Аутологиялық жасушалық өнімдер үшін бұл әсіресе маңызды, өйткені бастапқы сүйек кемігі материалы жасқа, негізгі ауруға, қабыну белсенділігіне, метаболикалық жағдайға және басқа да клиникалық-биологиялық факторларға байланысты ерекшеленуі мүмкін [17–19]. Сондықтан өсіру тиімділігін түсіндіру кезінде жасушалардың бастапқы саны да, өсіру үдерісіндегі олардың көбею динамикасы да ескерілуі тиіс.

Алынған деректер жасушалық өнімдерді сапасы бір ғана зертханалық көрсеткішпен емес, сипаттамалар жиынтығымен анықталатын биологиялық вариабельді препараттар ретінде қазіргі заманғы түсінікке сәйкес келеді [20]. Осы зерттеуде негізгі назар жасушалық шығымға, фенотиптік құрамға және дақылдың морфологиялық динамикасына аударылды, сондай-ақ жасушалық өнімді шығару критерийлерінің толық жиынтығы бағаланған жоқ. Болашақта мұндай өнімді стандартталған сипаттау үшін өміршендік, стерильділік, микоплазманың болмауы, эндотоксин, генетикалық тұрақтылық, функционалдық белсенділік және өндірістік үдерістің қайта өндірілуі сияқты қосымша көрсеткіштер қажет.

21-тәуліктегі фенотиптік талдау алынған өнімнің гетерогенді құрамын көрсетті. CD73+ және CD105+ жасушаларының анықталуы стромамен байланысты фракцияның бар екенін көрсетеді. Алайда бір мезгілде CD45+CD34+, CD105+CD34+, CD4+CD25+ және CD4+FOXP3 қоса алғанда, гемопоэтикалық, прогениторлық және иммунореттеуші популяциялар сақталды. Осыны ескере отырып, алынған өнімді ISCT минималды критерийлері бойынша тазартылған мезенхималық стромалық жасушалар дақылы ретінде белгілеуге болмайды [7]. «Аутологиялық композиттік сүйек кемігінің жасушалық өнімі» терминін қолдану неғұрлым дұрыс, өйткені ол жасушалық құрамның нақты гетерогенділігін көрсетеді.

Айта кету керек, осы зерттеудегі фенотиптеу панелі мезенхималық стромалық жасушалар фенотипін растау үшін қажетті маркерлердің толық жиынтығын, соның ішінде CD90, HLA-DR, CD14/CD11b және CD19/CD79a маркерлерін қамтыған жоқ. Бұдан басқа, үш бағытты дифференцировка бағаланбады. Сондықтан алынған фенотиптік деректер өнімді ISCT минималды критерийлерінің қатаң мағынасындағы толыққанды мезенхималық стромалық жасушалар препараты ретінде емес, стромамен байланысты, гемопоэтикалық/прогениторлық және иммунореттеуші компоненттері бар гетерогенді сүйек кемігі дақылы ретінде сипаттауға мүмкіндік береді.

Дақылдың морфологиялық динамикасы өсіру үдерісіндегі бірізді өзгерістерді көрсетті. Ерте мерзімдерде дақыл аралас және жетілмеген сипатын сақтады, ал 21–23-тәуліктерде мезенхималық стромалық жасушаларға ұқсас жасушалар санының артуын, жасушалық полиморфизмді, микровезикулаларды және прогениторлық белгілерді қоса алғанда, жетілудің ең қолайлы белгілері байқалды. Кейінгі мерзімдерде, соның ішінде 38–42-тәуліктерде, жасушалық деструкция белгілері пайда болды, бұл ұзақ уақыт өсіру кезіндегі стромалық жасушалардың морфологиялық және функционалдық өзгерістері туралы деректермен сәйкес келеді [21]. Бұл деректер қолданылған хаттама жағдайында 21–23-тәуліктерді дақылдың дайын болуының ең ықтимал морфологиялық терезесі ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Сонымен қатар, морфологиялық белгілер жасушалық өнімнің дайындық деңгейінің дербес критерийі ретінде қарастырыла алмайды [22]. Жарық және электрондық микроскопия дақылдың құрылымы, жасушалардың жағдайы және жасушалық стресс белгілері туралы маңызды ақпарат береді, алайда олар сандық, фенотиптік, микробиологиялық және функционалдық тестілерді алмастырмайды. Сондықтан

морфологиялық бағалау өнім сапасының жалғыз критерийі ретінде емес, оның зертханалық сипаттамасының құрамдас бөліктерінің бірі ретінде қолданылуы тиіс.

Электрондық микроскопиялық зерттеу жарық микроскопиясының деректерін толықтырып, жасушалардың жағдайының ультрақұрылымдық белгілерін бағалауға мүмкіндік берді. 21–23 тәуліктерде микровезикулалардың байқалуы мезенхималық стромалық жасушалардың паракриндік белсенділігі және жасушадан тыс везикулалардың жасушааралық коммуникациядағы рөлі туралы деректерді ескере отырып қызығушылық тудырады. Алайда осы жұмыста микровезикулалар тек морфологиялық тұрғыдан бағаланды. Сондықтан олардың функционалдық маңызын жасушадан тыс везикулаларды талдаудың қосымша сандық және молекулалық әдістерінсіз анықтау мүмкін емес [23].

Кардиологиялық қосалқы блоктағы левосименданмен жүргізілген ізденістік модульді дақылдың фармакологиялық реттелуін *in vitro* жағдайында алдын ала бағалау ретінде қарастыру қажет. Алынған бақылаулар негізгі салыстырмалы талдауға енгізілген жоқ және клиникалық тиімділік немесе трансплантация алдындағы өңдеудің артықшылықтары туралы қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді. Бұл блок метаболикалық және митохондриялық қолдаудың жасушалық дақылдардың ультрақұрылымдық жағдайына әсерін одан әрі зерттеу үшін ғана негіз ретінде қарастырылуы мүмкін.

Зерттеудің мықты жағы созылмалы аурулары бар пациенттердің сүйек кемігі материалын пайдалану болып табылады, бұл зертханалық модельді ықтимал аутологиялық қолдану жағдайларына жақындатады. Шартты түрде дені сау донорлардың материалында жүргізілген зерттеулерден айырмашылығы, мұндай тәсіл созылмалы қабыну, аутоиммундық белсенділік, метаболикалық бұзылыстар және ағзалық патологиямен байланысты жасушалық материалдың биологиялық вариабельділігін ескеруге мүмкіндік береді. Қосымша артықшылығына жасушаларды сандық есептеуді, фенотиптеуді, жарық микроскопиясын және электрондық микроскопиялық бағалауды біріктіру жатқызуға болады.

Зерттеудің шектеулері нозологиялық когортаның гетерогенділігін, L-глутамин бойынша салыстырмалы блоктағы үлгілер санының аздығын, мезенхималық стромалық жасушалар маркерлерінің толық панелінің болмауын, үш бағытты дифференциацияны бағалаудың жүргізілмеуін және жасушалық өнімді шығару критерийлерінің толық жиынтығының болмауын қамтиды. Сонымен қатар, морфологиялық бағалау негізінен сипаттамалық сипатта болды және сандық морфометриямен сүйемелденген жоқ. Бұл шектеулер нәтижелерді интерпретациялау және алдағы зерттеулерді жоспарлау кезінде ескерілуі тиіс.

Осылайша, зерттеу нәтижелері созылмалы аурулары бар пациенттерде аутологиялық композитті сүйек кемігінің жасушалық өнімін алу және сипаттаудың зертханалық кезеңін сипаттайды. Оңтайландырылған дақылдандыру жағдайлары жасушалардың соңғы концентрациясының артуымен қатар жүрді, ал фенотиптік және морфологиялық деректер алынған дақылдың гетерогенді сипатын растады. Алдағы зерттеулер жасушалық өнімнің құрамын, қауіпсіздігін, өміршендігін және функционалдық белсенділігін кеңейтілген стандарттауға бағытталуы тиіс.

Қорытынды. Аутологиялық сүйек кемігінің жасушалық материалын L-глутаминді мөлшерлеп қосу арқылы оңтайландырылған өсіру жасушалардың соңғы концентрациясының жоғарылауымен және дақылдың морфологиялық жетілуімен қатар жүрді. Дақылдың ең қолайлы белгілері 21–23-тәуліктерде байқалды. Фенотиптік бейіні өнімнің стромамен байланысты, гемопоэздік/прогениторлық және иммунорегуляторлық компоненттерді қамтитын композиттік табиғатын көрсетеді. Одан әрі стандарттау

жасушалық өнімнің қауіпсіздігі, тіршілікке қабілеттілігі, сәйкестілігі, тазалығы және функционалдық белсенділігі критерийлерін қамтуы тиіс.

Мүдделер қақтығысы. Авторлар мүдделер қақтығысы жоқ екенін мәлімдейді.

Авторлардың үлестері. Тұжырымдама, ЭЧ, АБ және МШ; әдістеме, БА; қолжазбаны жазу және дайындау, ЭЧ, АБ, АГ, АЖ, МА, МШ, БА; жазу – шолу және редакциялау, ЭЧ, АБ, АГ, АЖ, МА, МШ, БА жобаны әкімшілендіру, БА; қаржыландыруды тарту, БА. Барлық авторлар қолжазбаның жарияланған нұсқасын оқып, онымен келісінмін білдірді. Авторлар бұл материалдың бұрын жарияланбағанын және басқа баспаларда қарастырылып жатқан жоқ екенін мәлімдейді.

Қаржыландыру. Зерттеу және қолжазба BR28713159 «Созылмалы және әлеуметтік маңызды ауруларды емдеуге арналған жасушалық өнім жасаудағы инновациялық тәсілдер» гранттық жобасы шеңберінде дайындалды.

Деректердің қолжетімділігі туралы мәлімдеме. Осы зерттеудің нәтижелерін қолдайтын деректер мақала мәтінінің ішінде қамтылған.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, Ngo ATL, Nguyen QT, Phan TTK, et al. Stem cell-based therapy for human diseases. Signal transduction and targeted therapy. 2022;7(1):272. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01134-4>.
2. Ntege EH, Sunami H, Shimizu Y. Advances in regenerative therapy: A review of the literature and future directions. Regenerative Therapy. 2020;14:136-53. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2020.01.004>.
3. Ganina AM, Akhaeva AA, Zhunusov AZh, Zhakupova AKh, Ulyanova OV, Kozina LV, Fakhradiyev IR. Perinatal mesenchymal stem cells and their cell-free derivatives in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review. Vestnik KazNMU. 2025;4(75):18-42. <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2025.75.4.102>.
4. Cuende N, Rico L, Herrera C. Concise review: bone marrow mononuclear cells for the treatment of ischemic syndromes: medicinal product or cell transplantation? Stem cells translational medicine. 2012;1(5):403-8. <https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0064>.
5. Fontaine MJ, Shih H, Schäfer R, Pittenger MF. Unraveling the Mesenchymal Stromal Cells' Paracrine Immunomodulatory Effects. Transfusion medicine reviews. 2016;30(1):37-43. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2015.11.004>.
6. Xie Y, Liu W, Liu S, Wang L, Mu D, Cui Y, et al. The quality evaluation system establishment of mesenchymal stromal cells for cell-based therapy products. Stem cell research & therapy. 2020;11(1):176. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01696-6>.
7. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006;8(4):315-7. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>.
8. Goodman SB, Zwingenberger S. Concentrated autologous bone marrow aspirate is not "stem cell" therapy in the repair of nonunions and bone defects. Biomaterials and biosystems. 2021;2:100017. <https://doi.org/10.1016/j.bbiosy.2021.100017>.
9. Costa LA, Eiro N, Fraile M, Gonzalez LO, Saá J, Garcia-Portabella P, et al. Functional heterogeneity of mesenchymal stem cells from natural niches to culture conditions: implications for further clinical uses. Cellular and molecular life sciences: CMLS. 2021;78(2):447-67. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03600-0>.
10. Nie Y, Lau C, Lie A, Chan G, Mok M. Defective phenotype of mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2010;19(7):850-9. <https://doi.org/10.1177/0961203309361482>.
11. Higuera GA, Schop D, Spitters TW, van Dijkhuizen-Radersma R, Bracke M, de Bruijn JD, et al. Patterns of amino acid metabolism by proliferating human mesenchymal stem

- cells. *Tissue engineering Part A*. 2012;18(5-6):654-64. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2011.0223>.
12. Calcat ICS, Rendra E, Scaccia E, Amadeo F, Hanson V, Wilm B, et al. Harmonised culture procedures minimise but do not eliminate mesenchymal stromal cell donor and tissue variability in a decentralised multicentre manufacturing approach. *Stem cell research & therapy*. 2023;14(1):120. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03352-1>.
 13. Shaz BH, Schäfer R, Fontaine MJ, Norris PJ, McKenna DH, Jin P, et al. Local manufacturing processes contribute to variability in human mesenchymal stromal cell expansion while growth media supplements contribute to variability in gene expression and cell function: a Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) collaborative study. *Cytotherapy*. 2024;26(6):531-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.11.003>.
 14. Renesme L, Cobey KD, Lalu MM, Bubela T, Chinnadurai R, De Vos J, et al. Delphi-driven consensus definition for mesenchymal stromal cells and clinical reporting guidelines for mesenchymal stromal cell-based therapeutics. *Cytotherapy*. 2025;27(2):146-68. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2024.10.008>.
 15. Hoch AI, Leach JK. Concise review: optimizing expansion of bone marrow mesenchymal stem/stromal cells for clinical applications. *Stem cells translational medicine*. 2014;3(5):643-52. <https://doi.org/10.5966/sctm.2013-0196>.
 16. Nagai H, Miwa A, Yoneda K, Fujisawa K, Takami T. Optimizing the Seeding Density of Human Mononuclear Cells to Improve the Purity of Highly Proliferative Mesenchymal Stem Cells. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*. 2023;10(1). <https://doi.org/10.3390/bioengineering10010102>.
 17. Barreto-Durán E, Mejía-Cruz CC, Leal-García E, Pérez-Núñez R, Rodríguez-Pardo VM. Impact of donor characteristics on the quality of bone marrow as a source of mesenchymal stromal cells. *American journal of stem cells*. 2018;7(5):114-20.
 18. Trivedi A, Miyazawa B, Gibb S, Valanoski K, Vivona L, Lin M, et al. Bone marrow donor selection and characterization of MSCs is critical for pre-clinical and clinical cell dose production. *Journal of translational medicine*. 2019;17(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1877-4>.
 19. Zhukareva V, Obrocka M, Houle JD, Fischer I, Neuhuber B. Secretion profile of human bone marrow stromal cells: donor variability and response to inflammatory stimuli. *Cytokine*. 2010;50(3):317-21. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2010.01.004>.
 20. Robb KP, Fitzgerald JC, Barry F, Viswanathan S. Mesenchymal stromal cell therapy: progress in manufacturing and assessments of potency. *Cytotherapy*. 2019;21(3):289-306. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.10.014>.
 21. Danisovic L, Oravcova L, Krajciova L, Varchulova Novakova Z, Bohac M, Varga I, et al. Effect of long-term culture on the biological and morphological characteristics of human adipose tissue-derived stem Cells. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2017;68(1):149-58.
 22. Guadix JA, López-Beas J, Clares B, Soriano-Ruiz JL, Zugaza JL, Gálvez-Martín P. Principal Criteria for Evaluating the Quality, Safety and Efficacy of hMSC-Based Products in Clinical Practice: Current Approaches and Challenges. *Pharmaceutics*. 2019;11(11). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11110552>.
 23. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *Journal of extracellular vesicles*. 2018;7(1):1535750. <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>.

Авторлар туралы мәліметтер

Чувакова Эльмира Келесқызы, м.ғ.к., «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ ғылым жөніндегі Басқарма төрағасының орынбасары, Астана, Қазақстан, e.chuvakova@nmmc.kz, <https://orcid.org/0000-0002-4745-1330>.

Байгенжин Абай Қабатайұлы, м.ғ.д., «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ Басқарма төрағасы, Астана, Қазақстан, a.baigenzhin@nmmc.kz, <https://orcid.org/0000-0002-7703-5004>.

Ганина Анастасия Михайловна, биотехнолог, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ жасушалық технологиялар және трансплантациялар бөлімінің меңгерушісі, Астана, Қазақстан, anastassiya_smelova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2047-1497>.

Жунусов Ануар Жанатұлы, хирург, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ фетальды жасушалар трансплантациясы бөлімінің жетекшісі, Астана, Қазақстан, dr.anuar.zhunussov@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-4188-8700>

Аскаров Манарбек Бапұлы, хирург, м.ғ.д., «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ Фундаменталды және қолданбалы медицина институтының директоры, Астана, Қазақстан, illak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>.

Шоранов Марат Едігеұлы, м.ғ.к., «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» Басқарма төрағасы – ректор, Алматы, Қазақстан, shoranov.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0009-0009-8373-2496>.

@Асембеков Батырбек Сейтзадаұлы, м.ғ.к., қауымдастырылған профессор, Б. Атшабаров атындағы Фундаменталды және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институтының басшысы, Алматы, Қазақстан, assembekov.b@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6149-2748>.

Сведения об авторах

Чувакова Эльмира Келесовна, к.м.н., заместитель председателя правления по науке АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, e.chuvakova@nmmc.kz, <https://orcid.org/0000-0002-4745-1330>.

Байгенжин Абай Кабатаевич, д.м.н., Председатель правления АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, a.baigenzhin@nmmc.kz, <https://orcid.org/0000-0002-7703-5004>.

Ганина Анастасия Михайловна, биотехнолог, руководитель отдела клеточных технологий и трансплантаций АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, anastassiya_smelova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2047-1497>.

Жунусов Ануар Жанатович, хирург, руководитель отдела трансплантации фетальных клеток АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, dr.anuar.zhunussov@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-4188-8700>.

Аскаров Манарбек Бапович, хирург, д.м.н., директор Института фундаментальной и прикладной медицины АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, illak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>.

Шоранов Марат Едигеевич, к.м.н., Председатель правления – ректор Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, shoranov.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0009-0009-8373-2496>.

@Асембеков Батырбек Сейтзадаулы, к.м.н., ассоциированный профессор, руководитель научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной медицины имени Б. Атчабарова, Алматы, Казахстан, assembekov.b@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6149-2748>.

Information about authors

Chuvakova Elmira Kelesovna, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chairman of the Management Board for Science, JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, e.chuvakova@nmmc.kz, <https://orcid.org/0000-0002-4745-1330>.

Baigenzhin Abay Kabataevich, Doctor of Medical Sciences, Chairman of the Management Board, JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, a.baigenzhin@nmmc.kz, <https://orcid.org/0000-0002-7703-5004>.

Ganina Anastasia Mikhailovna, Biotechnologist, Head of the Department of Cell Technologies and Transplantation, JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, anastassiya_smelova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2047-1497>.

Zhunosov Anuar Zhanatovich, Surgeon, Head of the Department of Fetal Cell Transplantation, JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, dr.anuar.zhunosov@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-4188-8700>.

Askarov Manarbek Bapovich, Surgeon, Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Fundamental and Applied Medicine, JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, illak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>.

Shoranov Marat Yedigeevich, Candidate of Medical Sciences, Chairman of the Management Board – Rector, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, shoranov.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0009-0009-8373-2496>.

@Asembekov Batyrbek Seitzadauly, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the B. Atshabarov Research Institute of Fundamental and Applied Medicine, Almaty, Kazakhstan, assembekov.b@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6149-2748>.

OPTIMIZATION OF AN AUTOLOGOUS COMPOSITE BONE MARROW CELL PRODUCT IN CHRONIC DISEASES

E.K. CHUVAKOVA¹, A.K. BAIGENZHIN¹, A.M. GANINA¹, A.ZH. ZHUNUSOV¹,
M.B. ASKAROV¹, M.E. SHORANOV², B.S. ASSEMBEKOV²

¹ JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan

² S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Abstract

Introduction. The quality of an autologous bone marrow-derived cellular product in chronic disease depends on culture conditions, phenotypic composition and morphological maturation, not only on the cellular source.

Aim. To evaluate the generation and laboratory characterization of an autologous composite bone marrow-derived cellular product obtained from patients with chronic diseases.

Materials and methods. A laboratory-based translational study was conducted at the National Scientific Medical Center. The manufacturing cohort included 132 patients with cardiovascular, autoimmune, metabolic and hepatobiliary diseases. Bone marrow aspirates were processed to obtain a composite cellular fraction. Culture conditions with and without L-glutamine, automated cell counting, flow cytometry, light microscopy and electron microscopy were assessed.

Results. Final post-culture cell concentration was higher in L-glutamine-supplemented cultures: median 4.01×10^6 cells/ml versus 2.30×10^6 cells/ml without L-glutamine ($p=0.036$). Median fold expansion was 37.9 and 10.8, respectively ($p=0.095$). Flow cytometry demonstrated a heterogeneous product containing MSC-associated, hematopoietic/progenitor

and immunoregulatory populations. The most favorable morphological features were observed on culture days 21-23.

Conclusion. The optimized culture protocol increased cell yield and supported morphological maturation of the composite bone marrow-derived product. Further standardization of release, safety and potency criteria is required before clinical translation.

Key words: cell therapy, chronic disease, bone marrow, mesenchymal stem cells, cell culture techniques, regenerative medicine, chronic disease.

ОПТИМИЗАЦИЯ АУТОЛОГИЧНОГО КОМПОЗИТНОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Э.К. ЧУВАКОВА¹, А.К. БАЙГЕНЖИН¹, А.М. ГАНИНА¹, А.Ж. ЖУНУСОВ¹,
М.Б. АСКАРОВ¹, М.Е. ШОРАНОВ², Б.С. АСЕМБЕКОВ²

¹ АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан

² Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Аннотация

Введение. Качество аутологичного костномозгового клеточного продукта при хронических заболеваниях зависит не только от источника клеток, но и от условий культивирования, фенотипического состава и морфологической зрелости культуры.

Цель. Оценить возможность получения и лабораторной характеристики аутологичного композитного клеточного продукта костного мозга у пациентов с хроническими заболеваниями.

Материалы и методы. Проведено лабораторно-трансляционное исследование на базе АО «Национальный научный медицинский центр». В производственную когорту вошли 132 пациента с кардиологическими, аутоиммунными, метаболическими и гепатобилиарными заболеваниями. Костномозговой аспират обрабатывали с получением композитной клеточной фракции. Оценивали культивирование в стандартных условиях и с добавлением L-глутамин, автоматический подсчет клеток, фенотипирование, световую и электронную микроскопию.

Результаты. Конечная концентрация клеток после культивирования была выше в культурах с L-глутамином (медиана $4,01 \times 10^6$ клетки/мл против $2,30 \times 10^6$ клетки/мл без L-глутамин), $p=0.036$. Медиана кратности прироста составила 37,9 и 10,8 соответственно ($p=0.095$). Фенотипирование выявило гетерогенный продукт с МСК-ассоциированными, гемопоэтическими/прогениторными и иммунорегуляторными популяциями. Наиболее благоприятные морфологические признаки наблюдались на 21-23 сутки культивирования.

Заключение. Оптимизированное культивирование повышало клеточный выход и сопровождалось морфологическим созреванием композитного костномозгового продукта. Полученные данные поддерживают необходимость дальнейшей стандартизации критериев качества и безопасности перед клиническим применением.

Ключевые слова: клеточная терапия, хроническое заболевание, костный мозг, мезенхимальные стромальные клетки, методы культивирования клеток, регенеративная медицина.

UDC 616.831-005.1:614.2
IRSTI 76.75
DOI: [10.53065/kaznmu.2026.77.2.003](https://doi.org/10.53065/kaznmu.2026.77.2.003)

Received: 14.04.2026
Accepted for publication: 22.05.2026

**STROKE AWARENESS, INTENDED EMERGENCY ACTION,
AND CARE EXPERIENCE IN KAZAKHSTAN:
A CROSS-SECTIONAL TWO-MODULE SURVEY (STROKETIMEBRAIN)**

S.S. MAKHANBETKHAN^{1,2}, Y.B. ADILBEKOV³, B.S. TURDALIYEVA⁴,
R. BARRANCO-PONS⁵, A.T. MAIDAN⁶, D.A. OSSER⁷, A.A. MAKHMUTOV⁸,
M. SARSHAYEV^{1,2}, M.M. MUSSABEKOV¹, A.K. ZHUMABEKOV¹,
M.S. BERDIKHOJAYEV¹

¹ National Hospital of the Medical Center of the Presidential Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

² Kazakhstan Medical University “Higher School of Public Health”, Almaty, Kazakhstan

³ National Coordination Center for Emergency Medicine, Astana, Kazakhstan

⁴ Kazakh Scientific Center of Dermatology and Infectious Diseases, Almaty, Kazakhstan

⁵ Al Qassimi Hospital, Sharjah, United Arab Emirates

⁶ Department of Interventional Neuroradiology and Neurosurgery, Instituto Médico ENERI, Buenos Aires, Argentina

⁷ Danbury Hospital/Northwell, Danbury, CT, USA

⁸ Ascension Saint Joseph Hospital, Chicago, IL, USA

Abstract

Introduction. Stroke remains a leading cause of death and disability, with rising global burden. Transient ischemic attack (TIA) is often overlooked despite requiring urgent care. Evidence on stroke awareness, intended action, and access to acute care in Kazakhstan is limited.

Aim. To assess public stroke awareness and its sociodemographic distribution, test whether knowledge predicts appropriate intended action, describe barriers in the acute stroke pathway, and identify targets for system improvement.

Materials and Methods. Two independent cross-sectional online surveys (StrokeTimeBrain v1.4) were conducted in February–April 2026. Module A included community adults aged ≥ 18 years ($n=383$), and Module B included patients and caregivers with a suspected stroke/TIA care contact within the previous 24 months ($n=397$). Outcomes included a composite knowledge score (0–15), three symptom vignettes, and a four-item care-experience scale. Analyses used χ^2 tests, nonparametric comparisons, and logistic/Poisson regression adjusted for age, sex, education, residence, and region.

Results. Overall knowledge was modest (mean 6.5/15). Only 20.4% identified the ≤ 4.5 -hour thrombolysis window, and reperfusion-treatment awareness was low, although 94.5% knew the emergency number. Knowledge increased with age, while the youngest respondents were least informed. Appropriate “call EMS” responses declined from 83.6% for slurred speech to 60.8% for transient/TIA symptoms ($p<0.001$). Correct intended action was associated mainly with urban residence (aOR 3.22), not with total knowledge score. Willingness to use telestroke was high (78.1%). Among care users, satisfaction was high (7.9/10), and imaging delay was the main bottleneck (42.1%).

Conclusion. Stroke awareness in Kazakhstan was modest and unevenly distributed. Education should emphasize urgency and TIA, while system improvement should prioritize EMS, imaging, and telestroke capacity, especially in weaker regions.

Key words: stroke, transient ischemic attack, health knowledge, emergency medical services, patient satisfaction, health services accessibility.

Introduction. Stroke is among the leading causes of death and acquired adult disability worldwide, and its global burden has continued to rise in absolute terms despite declining age-standardized rates [1]. Most strokes are ischemic, and for these the available reperfusion therapies are exquisitely time-dependent, hence, intravenous thrombolysis confers maximal benefit when started within 4.5 hours of symptom onset, and mechanical thrombectomy, although now feasible in selected patients out to 24 hours, yields better outcomes the earlier it is performed [2]. Because an estimated 1.9 million neurons are lost for every minute that a large-vessel occlusion remains untreated, the interval between symptom onset and the start of definitive care is the single most important modifiable determinant of outcome – the principle captured by the maxim that, in stroke, “time is brain”.

The earliest and most fragile link in the stroke chain of survival lies outside the hospital. Reperfusion can only be delivered to patients who recognize that something is wrong, attribute it to a medical emergency, and activate emergency medical services (EMS) without delay [3]. In low- and middle-income countries (LMICs), prehospital delay is the dominant reason that eligible patients never reach treatment in time, and this delay is driven less by the technical capacity of hospitals than by limited public awareness of stroke warning signs, low health literacy, and structural barriers to rapid transport [3,4]. A recurring and counter-intuitive observation is that improving factual knowledge of stroke does not reliably translate into faster help-seeking. Educational campaigns have repeatedly raised symptom recognition without changing behavior, implying that attitudinal and contextual factors like perceived urgency, trust in the system, and access also govern whether people act [4].

Transient ischemic attack (TIA) and rapidly resolving deficits represent a particular blind spot. Because the symptoms disappear, they are easily dismissed, yet they identify exactly the patients in whom prompt assessment and secondary prevention avert a disabling completed stroke. Whether the public extends the same urgency to fleeting symptoms as to fixed deficits has rarely been examined directly in population samples.

These issues are especially salient in Kazakhstan and the wider Central Asian region, where the burden of stroke is high and the risk of premature cerebrovascular death is among the greatest in the world [5]. National data show a rising incidence of cerebrovascular disease and substantial in-hospital mortality, alongside long prehospital intervals and an uneven distribution of specialized stroke services across a vast and largely rural territory [6,7]. Marked urban–rural and regional inequities in cardiovascular outcomes have been documented, and access to time-critical imaging and reperfusion remains concentrated in larger urban centers [8]. In such settings, telemedicine-supported stroke care (“telestroke”) has emerged internationally as a strategy to bridge geographical barriers, extend specialist expertise to peripheral hospitals, and increase the proportion of patients treated within the therapeutic window [9,10]. Its success, however, depends not only on infrastructure but on public willingness to use it.

Despite this, population-level evidence on what the public in Kazakhstan actually knows about stroke, how people intend to act when symptoms arise, how they perceive their access to emergency care, and how those who have already been through the system experienced it remains scarce. Most regional data derive from administrative mortality registries rather than from the community and patient perspective. Understanding these upstream and downstream

weak points is a prerequisite for designing campaigns and service reforms that shorten the path from symptom onset to treatment.

We therefore conducted the StrokeTimeBrain (STB) survey, a cross-sectional study comprising two complementary instruments: a general-population module assessing stroke knowledge, intended response to symptom vignettes, perceived barriers to calling EMS, perceived access to hospital care, and willingness to use a 24/7 telestroke consultation service (Module A); and a separate module capturing the lived experience and satisfaction of patients and caregivers who had sought care for suspected stroke or TIA within the preceding 24 months (Module B). Our aims were to quantify public stroke awareness and its sociodemographic distribution, to determine whether knowledge predicts intended appropriate action, to characterize perceived and experienced barriers along the acute stroke pathway, and to identify the most actionable targets for system-level improvement in this setting.

Materials and methods

Ethical issues

This study complied with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki and received approval from the local bioethics committee of the Kazakhstan School of Public Health (protocol No. 6, IRB-164-2024, date 02.05.2024) and continuations with protocols No. 12 from 06.05.2025 and No. 9 from 30.04.2026.

Study Design, Settings, Patient Population and Size

We conducted two cross-sectional surveys, collectively termed the StrokeTimeBrain (STB) Survey (Supplementary Material 1), to characterize stroke-related knowledge, intended emergency behavior and access to care in the general adult population (Module A) and the care experience and satisfaction of people who had recently sought emergency or hospital care for suspected stroke (Module B). The two modules used distinct instruments and target populations and were analyzed as independent samples.

The survey was conducted in Kazakhstan and covered all five macroregions (Southern, Northern, Western, Eastern and Central) and both urban and rural settlements. The questionnaire was available in Russian and Kazakh. Data were collected between February 2026 and April 2026 using Yandex survey platform of online questionnaire. The instrument was version 1.4 of the STB Survey. Module B captured care episodes that had occurred within the 24 months preceding questionnaire completion. Participants were recruited through an open online survey distributed via social media and through community networks. Participants were not recruited through clinical encounters. All responses were collected in a single standardized electronic format. Using one survey mode for every respondent minimized variability attributable to mixed administration modes. Recruitment was non-probability and self-selected, so the resulting sample is a convenience sample.

The required sample size was estimated using the standard formula for estimating a single population proportion (Cochran) [11]. For an infinite or very large population,

$$n_0 = Z^2 \cdot p(1 - p) / d^2, \tag{1}$$

where $Z = 1.96$ (corresponding to a 95% confidence level), $p = 0.5$ (the proportion assumed to yield the maximum required sample size in the absence of a prior estimate), and $d = 0.05$ (the desired margin of error). This gives approximately 384 respondents.

A finite population correction was then applied using the annual number of incident strokes reported for Kazakhstan in 2019 ($N = 31,814$) as the reference population [7]:

$$n = n_0 / [1 + (n_0 - 1) / N] \quad (2)$$

$$n = 384.2 / [1 + 383.2 / 31,814] \approx 380, \quad (3)$$

yielding a target of approximately 380 completed questionnaires. The achieved samples (Module A, $n = 383$; Module B, $n = 397$) both met or exceeded this target. Because the reference population is large, the finite population correction had a negligible effect (385 versus 380). The target is therefore robust to the choice of denominator.

Module A was open to community-dwelling adults aged 18 years or older residing in Kazakhstan. Within the instrument, the single explicit eligibility step was informed consent: respondents who did not consent at the first item were routed out of the survey and not analyzed. Of 388 completed Module A questionnaires, 5 respondents who declined consent were excluded, leaving 383 participants for analysis.

Module B was directed at individuals who was as the patient or as an accompanying relative or caregiver had contact with EMS, a hospital emergency department, or inpatient care for suspected stroke or TIA within the previous 24 months. Eligibility was established through screening items on consent and on prior care contact. Diagnoses were not verified against medical records, discharge summaries, or imaging results. A total of 397 eligible respondents completed Module B. Because the two modules were not linked at the individual level, no respondent contributed paired records across modules

Variables

Module A. The principal outcomes were stroke knowledge and intended appropriate emergency response. Stroke knowledge was summarized using a composite index (range 0–15) constructed by the authors for this study. One point was awarded for each correctly identified item: recognition of each of the five cardinal warning signs (unilateral face/limb weakness or numbness; speech or comprehension disturbance; sudden visual loss or diplopia; vertigo with gait/coordination disturbance; sudden severe unusual headache – 5 points); identification of each established risk factor (hypertension, diabetes, smoking, obesity, atrial fibrillation, high cholesterol – 6 points); awareness of each reperfusion therapy (intravenous thrombolysis; mechanical thrombectomy – 2 points); selection of the correct thrombolysis time window (≤ 4.5 hours – 1 point); and identification of the correct emergency telephone number (1 point). Both "I do not know" and incorrect responses were scored 0; no negative marking was applied. The index was developed by the authors and has not undergone formal testing of reliability or validity. It should therefore be regarded as a pragmatic descriptive summary rather than a validated psychometric instrument. Intended emergency response was assessed with three clinical vignettes – sudden slurred speech, sudden unilateral limb weakness, and transient symptoms resolving within 10–15 minutes (suggestive of TIA). For each vignette, the response "immediately call EMS (103/112)" was defined as appropriate, and an appropriate-action score (0–3) summed the number of appropriate responses across the three vignettes. Secondary outcomes were perceived travel time to hospital, willingness to use a hypothetical 24/7 telestroke consultation service, and self-reported reasons for not calling EMS immediately. Candidate predictors and potential confounders were age group (18–29, 30–44, 45–59, ≥ 60)

years), sex, education (secondary or below, vocational, higher, postgraduate), residence (urban/rural) and macroregion.

Module B. The outcomes were the patient/caregiver care experience and overall satisfaction. A four-item experience scale captured perceived speed of help, clarity of explanation, respectfulness of staff and coordination of the care team, each rated from 1 (strongly disagree) to 5 (strongly agree); the mean of the four items was used as a composite experience score after assessment of internal consistency. Overall satisfaction was measured with a single 0–10 global rating; because of a pronounced ceiling effect, the primary analytic outcome was a dichotomous “top-box” rating (≥ 9 of 10). Continuity-of-care outcomes were the clarity of discharge instructions (full / partial / none) and whether rehabilitation or follow-up had been organized (yes / partial / no). Candidate predictors were respondent role (patient versus caregiver), mode of arrival (EMS, self-transport, inter-hospital transfer), EMS arrival-time band, macroregion and time since the index episode.

All variables were obtained by participant self-report using the structured STB questionnaire (Module A, 20 items; Module B, 12 items). Single-choice items were recorded as mutually exclusive categories. Multiple-response items (stroke symptoms, risk factors, barriers to calling EMS, care-pathway problems, and information sources) were captured as independent binary indicators and, where relevant, summed into count scores. The four experience items used a common 5-point Likert format and the global satisfaction item a 0–10 numeric rating. Within each module, identical instruments and response formats were administered to all respondents. The two modules used distinct instruments appropriate to their respective populations, and no between-instrument comparison was made.

Statistical analysis

Categorical variables are summarized as counts and percentages and continuous scores as mean (SD) with median [IQR]. A composite knowledge score (0–15) combined symptom recognition, risk-factor knowledge, treatment awareness, the correct thrombolysis window, and the correct emergency number. Group differences were tested with the χ^2 test (or Fisher's exact test), Mann–Whitney U and Kruskal–Wallis tests, and ordinal trends with the Spearman rank correlation. Within-subject differences across the three symptom vignettes were assessed with Cochran's Q and pairwise McNemar tests with Bonferroni correction. Multivariable associations were modelled with logistic regression (adjusted odds ratios, aOR) and Poisson regression (rate ratios, RR), adjusting for age, sex, education, residence, and region. Internal consistency of the four-item experience scale was assessed with Cronbach's α and McDonald's ω . Tests were two-sided at $\alpha = 0.05$; estimates are reported with 95% confidence intervals (CI).

Results

Sample characteristics

Characteristics of both samples are shown in Table 1. The Module A sample skewed younger and urban: 72.3% were under 45 years (32.1% aged 18–29 and 40.2% aged 30–44), whereas only 4.7% ($n = 18$) were aged 60 or older, which was the group at highest stroke risk. Just over half were women (55.1%) and four-fifths lived in urban areas (80.2%); vocational education was the most frequent level (42.6%). In Module B, caregivers accounted for 71.0% of respondents and patients for 29.0%. The index episode had occurred 12–24 months earlier for most respondents (57.9%), and patients had reached hospital by emergency medical service (EMS) in 52.6% of cases and by their own means in 45.1%.

Table 1. Sample characteristics.

Characteristic	MODULE A (N=383)	Value
Age		
18–29		123 (32.1%)
30–44		154 (40.2%)
45–59		88 (23.0%)
60+		18 (4.7%)
Sex		
Female		211 (55.1%)
Male		172 (44.9%)
Region		
South		114 (29.8%)
North		123 (32.1%)
West		62 (16.2%)
East		44 (11.5%)
Central		40 (10.4%)
Residence		
Urban		307 (80.2%)
Rural		76 (19.8%)
Education		
Secondary-		62 (16.2%)
Vocational		163 (42.6%)
Higher		142 (37.1%)
Postgraduate		16 (4.2%)
Knowledge score (0-15)		6.54 (3.20) / 6 [4, 8]
Appropriate-action score (0-3)		2.18 (1.03) / 3 [1, 3]
Telestroke willingness		
Yes		299 (78.1%)
No		26 (6.8%)
Unsure		58 (15.1%)
Perceived travel time		
<=15		164 (42.8%)
15–30		94 (24.5%)
30–60		39 (10.2%)
>60		20 (5.2%)
Don't know		66 (17.2%)
	MODULE B (N=397)	
Respondent role		
Patient		115 (29.0%)
Caregiver		282 (71.0%)
Region		
South		115 (29.0%)
North		110 (27.7%)
West		70 (17.6%)
East		43 (10.8%)
Central		59 (14.9%)
Time since episode		
0–3m		85 (21.4%)

3–6m	26 (6.5%)
6–12m	56 (14.1%)
12–24m	230 (57.9%)
Mode of arrival	
EMS	209 (52.6%)
Self	179 (45.1%)
Transfer	9 (2.3%)
EMS arrival time	
<=15	113 (28.5%)
15–30	110 (27.7%)
30–60	50 (12.6%)
>60	15 (3.8%)
>120	4 (1.0%)
Not called / don't remember	105 (26.4%)
Experience scale (1-5)	4.17 (0.72) / 4 [4, 5]
Discharge instructions clear	
Full	260 (65.5%)
Partial	105 (26.4%)
No	23 (5.8%)
No discharge / don't remember	9 (2.3%)
Rehabilitation organised	
Yes	170 (42.8%)
Partial	127 (32.0%)
No	66 (16.6%)
Not required / don't know	34 (8.6%)
Overall rating (0–10)	7.86 (2.09) / 8 [7, 10]

Stroke knowledge and its sociodemographic gradient

Overall stroke knowledge was modest (mean composite score 6.5 of 15, SD 3.2; median 6) (Table 2). Specific gaps were marked: only 20.4% of respondents identified the correct ≤4.5-hour window for thrombolysis while 68.9% answered “don't know”, and awareness of reperfusion treatments was low (35.8% had heard of thrombolysis and 25.3% of thrombectomy), even though 94.5% knew the emergency telephone number. Knowledge increased monotonically with age, from 5.3 in those aged 18–29 to 9.3 in those aged 60+ (Spearman $\rho = 0.27$, $p < 0.001$), and more weakly with education ($\rho = 0.13$, $p = 0.011$). Urban residents scored higher than rural residents ($p = 0.012$), and scores differed across macroregions (Kruskal–Wallis $p = 0.004$). The age and education gradients are shown in Figure 1.

Table 2. Composite knowledge score (0–15) by sociodemographic group.

Characteristic	n (%)	Mean (SD)	Median	Test Statistic	p-value
Age, years				Spearman $\rho = 0.266$	<0.001
18–29	123 (32.1%)	5.30 (3.20)	5.0		
30–44	154 (40.2%)	6.94 (3.00)	6.0		
45–59	88 (23.0%)	7.03 (2.73)	7.0		
≥ 60	18 (4.7%)	9.28 (4.06)	7.5		
Education				Spearman $\rho = 0.130$	0.011
Secondary or less	62 (16.2%)	5.95 (2.54)	6.0		
Vocational	163 (42.6%)	6.20 (2.76)	6.0		

Higher	142 (37.1%)	7.07 (3.70)	6.5	Mann-Whitney U = 13828	0.012
Postgraduate	16 (4.2%)	7.69 (4.13)	9.0		
Residence					
Urban	307 (80.2%)	6.75 (3.36)	6.0	Kruskal-Wallis H = 15.36	0.004
Rural	76 (19.8%)	5.70 (2.29)	5.5		
Region					
South	114 (29.8%)	7.06 (3.66)	6.0		
North	123 (32.1%)	5.76 (2.94)	5.0		
West	62 (16.2%)	6.05 (2.92)	6.5		
East	44 (11.5%)	7.34 (2.15)	7.0		
Central	40 (10.4%)	7.38 (3.42)	6.0		

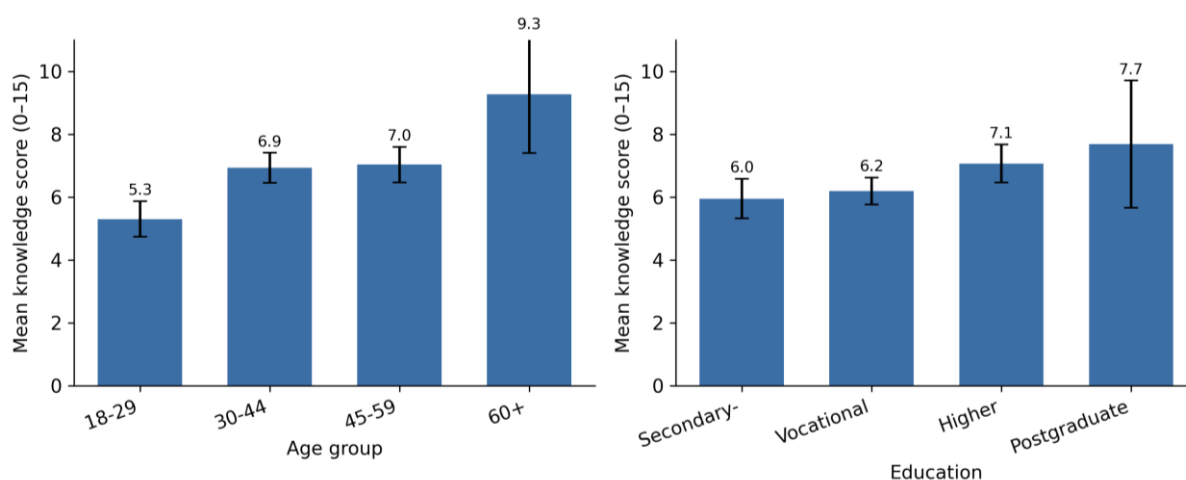


Figure 1. Stroke-knowledge gradient by age and education (mean composite score with 95% CI).

Knowledge rose steadily across age groups and, less steeply, across educational levels – indicating that the youngest adults, rather than the oldest, were the least informed about stroke. Although 90.9% of respondents said they would call EMS first at any suspicion of stroke, intended appropriate action fell progressively as the presenting symptoms became less dramatic. The proportion choosing to call EMS declined from 83.6% for sudden slurred speech, to 73.9% for one-sided limb weakness, to 60.8% for transient symptoms resolving within 10–15 minutes (Table 3). This within-subject decline was highly significant (Cochran's Q = 82.9, df = 2, p < 0.001), and all three pairwise comparisons remained significant after Bonferroni correction (each p < 0.001). The largest gap was between the overt-deficit and the transient-symptom scenarios, indicating that the public is least likely to seek emergency care precisely when symptoms are fleeting – the clinical situation in which rapid assessment is most valuable.

Table 3. Appropriate “call EMS” response rates across the three symptom vignettes.

Symptom Vignette	Total (n)	Appropriate Response, n (%)
Slurred speech	383	320 (83.6%)
Limb weakness	383	283 (73.9%)
Transient/TIA	383	233 (60.8%)

Overall Difference: Cochran's Q = 82.88, df = 2, p < 0.001

Pairwise Comparison	Discordant (0→1)	Discordant (1→0)	Adjusted p-value
Speech vs. Limb weakness	20	57	< 0.001
Speech vs. TIA	12	99	< 0.001
Limb weakness vs. TIA	19	69	< 0.001

Notes: EMS = Emergency Medical Services; TIA = Transient Ischemic Attack. Adjusted p-values for pairwise comparisons were calculated using the Bonferroni correction method. Discordant pairs represent the shift in responses between the compared vignettes (0=Inappropriate/Did not call EMS, 1=Appropriate/Called EMS).

Determinants of appropriate response and telestroke acceptance

In the multivariable model for appropriate response to the TIA vignette (Table 4), the composite knowledge score was not a significant predictor (aOR 1.03, 95% CI 0.96–1.11, p = 0.41). The dominant determinant was urban residence (aOR 3.22, 95% CI 1.81–5.73, p < 0.001), and respondents in the Western macroregion were markedly less likely to respond appropriately (aOR 0.23, 95% CI 0.09–0.59, p = 0.002); age, sex and education showed no independent association. The Poisson model for the number of appropriate vignette responses (0–3) gave concordant results – higher in urban residents (RR 1.39, p = 0.002) and lower in the West (RR 0.76, p = 0.045), again without an independent knowledge effect. Taken together, the appropriate-response gap appears geographic and structural rather than purely a function of knowledge.

Willingness to use a hypothetical 24/7 telestroke consultation was high overall (78.1% yes, 6.8% no). In the adjusted model, willingness rose strongly with age (45+ vs 18–29: aOR 7.47, 95% CI 3.04–18.35, p < 0.001) and was lower among men (aOR 0.42, 95% CI 0.24–0.74, p = 0.003), with higher acceptance in the Southern region (aOR 3.34, p = 0.021). Notably, all 18 respondents aged 60+ endorsed the service, producing complete separation; age was therefore collapsed into three categories for this model. The direction of the age effect is the opposite of the a-priori expectation that younger, more digitally engaged respondents would be most receptive.

Table 4. Predictors of appropriate TIA vignette response and telestroke utilization.

Characteristic	Appropriate EMS Response to TIA Vignette OR (95% CI)	p-value	Willingness to Use Telestroke Service OR (95% CI)	p-value	Number of Appropriate Vignette Responses RR (95% CI)	p-value
Age Group						
18–29	Reference	–	Reference	–	Reference	–
30–44	1.38 (0.81–2.37)	0.238	1.85 (1.00–3.42)	0.051	1.07 (0.91–1.27)	0.414
45–59 or ≥45*	1.30 (0.69–2.44)	0.416	7.47 (3.04–18.35) *	<0.001	1.03 (0.84–1.26)	0.794
≥60	0.73 (0.22–2.39)	0.604			0.93 (0.64–1.35)	0.702
Sex						
Female	Reference	–	Reference	–	Reference	–
Male	0.96 (0.61–1.51)	0.864	0.42 (0.24–0.74)	0.003	0.99 (0.86–1.14)	0.886
Education Level						
Higher/University	Reference	–	Reference	–	Reference	–
Secondary or lower	0.65 (0.34–1.25)	0.196	1.53 (0.64–3.65)	0.335	0.83 (0.66–1.04)	0.113
Vocational	1.11 (0.67–1.85)	0.682	1.11 (0.60–2.07)	0.734	1.04 (0.89–1.21)	0.647

Postgraduate	1.41 (0.44–4.57)	0.563	1.54 (0.37– 6.34)	0.551	1.15 (0.83–1.61)	0.401
Residence						
Rural	Reference	–	Reference	–	Reference	–
Urban	3.22 (1.81–5.73)	<0.001	1.67 (0.84– 3.32)	0.141	1.39 (1.13–1.70)	0.002
Region						
Central/Reference	Reference	–	Reference	–	Reference	–
North	0.51 (0.21–1.23)	0.135	1.49 (0.59– 3.77)	0.403	0.90 (0.70–1.14)	0.380
South	0.50 (0.20–1.21)	0.124	3.34 (1.20– 9.33)	0.021	0.87 (0.68–1.11)	0.260
East	0.88 (0.31–2.47)	0.809	2.39 (0.69–8.35)	0.171	0.91 (0.69–1.21)	0.510
West	0.23 (0.09–0.59)	0.002	0.51 (0.19–1.36)	0.179	0.76 (0.58–0.99)	0.045
Stroke Knowledge	1.03 (0.96–1.11)	0.413	1.09 (0.99–1.20)	0.065	1.01 (0.99–1.04)	0.236

Notes: OR = Odds Ratio; RR = Rate Ratio; CI = Confidence Interval; EMS = Emergency Medical Services; TIA = Transient Ischemic Attack. Appropriate vignette responses (0–3) were evaluated using a Poisson regression model. * For the Telestroke Service model, age was collapsed into three groups (18–29, 30–44, and ≥45) to resolve quasi-complete separation, as all 18 respondents aged ≥60 answered “yes”. Therefore, the OR reported in the 45–59 row for this column applies to all participants aged ≥45.

Perceived access and barriers to calling EMS

Perceived time to reach a hospital varied widely: 42.8% expected to arrive within 15 minutes, while a substantial minority anticipated delays. Perceived travel time differed significantly by residence ($\chi^2 = 33.4, p < 0.001$) and by macroregion ($\chi^2 = 57.2, p < 0.001$), consistent with geographic inequity in access (Table 5). When asked why people sometimes do not call EMS immediately, the reasons respondents most frequently perceived were the belief that symptoms would pass (80.2%) and failure to recognise symptoms (76.8%), far exceeding structural barriers such as distrust of or delay in EMS (23.8%), fear of hospitalisation (23.5%), financial concerns (13.1%) and lack of transport (9.7%) (Figure 2). The barrier profile reinforces the recognition gap seen in the vignettes. These figures represent respondents’ perceptions of why people in general may delay calling EMS and are not verified causes of delay in actual patients.

Table 5. Perceived travel time to hospital by residence and macroregion.

Characteristic	≤15 min	15–30 min	30–60 min	>60 min	p-value
Residence, n					<0.001
Rural	32	14	5	14	
Urban	132	80	34	6	
Macroregion, n					<0.001
Central	20	9	5	0	
East	26	1	7	4	
North	52	39	11	11	
South	27	42	9	2	
West	39	3	7	3	

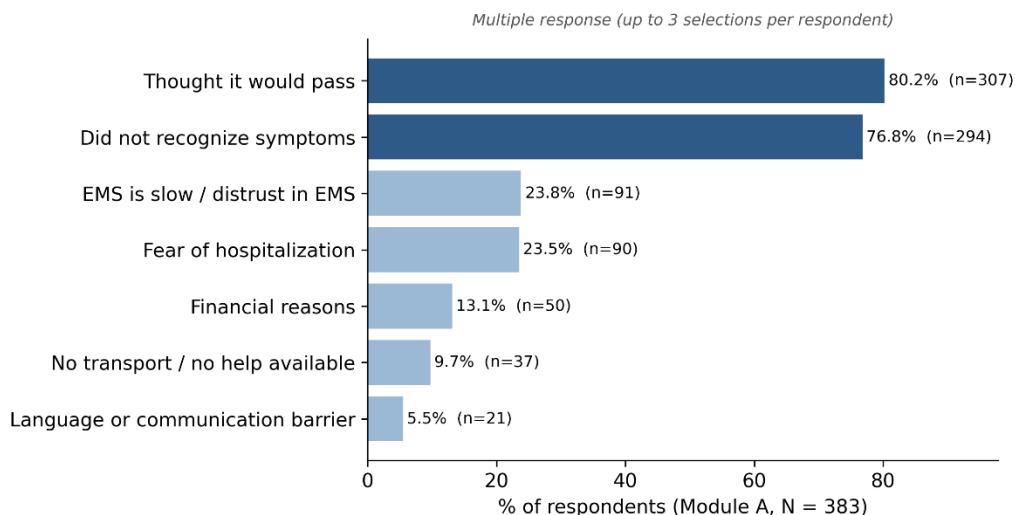


Figure 2. Reasons for not calling EMS immediately (multiple response; N = 383).

Patient/caregiver experience and satisfaction (Module B)

The four-item experience scale (speed, clarity of explanation, respectfulness, team coordination; each 1–5) showed acceptable internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.65$, McDonald's $\omega = 0.65$). Item means were highest for respectful treatment (4.32) and team coordination (4.38) and lowest for perceived speed of help (3.86), which also had the weakest item-rest correlation (Table 6). Overall satisfaction was high but ceiling-loaded: the mean rating was 7.9 of 10 (median 8), with 42.3% giving a top-box rating of 9–10.

Table 6. Reliability and item statistics of the four-item experience scale.

Item	Mean	SD	Item-rest r	Alpha if dropped
Speed (e_speed)	3.86	1.2	0.388	0.612
Clarity (e_clear)	4.13	1.02	0.441	0.565
Respect (e_respect)	4.32	1.01	0.47	0.545
Coordination (e_coord)	4.38	0.92	0.416	0.585
Overall Scale Reliability (N = 397):				
Cronbach's alpha = 0.645;				
McDonald's omega total = 0.653				

In the multivariable model for a top-box overall rating (Table 7), no measured pathway factor reached statistical significance; organised rehabilitation/follow-up showed a non-significant positive trend (aOR 1.98, 95% CI 0.94–4.20, $p = 0.074$). EMS arrival time was not associated with the overall rating (Spearman $\rho = 0.017$, $p = 0.77$), and patients and caregivers rated care similarly ($p = 0.31$). Measured structural and timeliness factors thus explained little of the variation in satisfaction, which may reflect the ceiling effect and the predominance of caregiver proxies.

Table 7. Predictors of top-box overall rating ($\geq 9/10$) for hospital experience.

Characteristic	OR (95% CI)	p-value
Mode of Arrival		
EMS (Ambulance)	Reference	–
Self	0.69 (0.38–1.23)	0.207
Transfer	1.46 (0.18–12.21)	0.726

EMS Response Time

15–30 min	Reference	–
≤15 min	0.73 (0.40–1.32)	0.292
30–60 min	0.82 (0.38–1.79)	0.625
>60 min	1.07 (0.31–3.74)	0.917
>120 min	0.62 (0.06–7.04)	0.702

Discharge Status / Preparedness

Yes (Complete)	Reference	–
Partial	0.69 (0.37–1.30)	0.254
No	1.70 (0.56–5.14)	0.348

Rehabilitation

No	Reference	–
Partial	1.03 (0.48–2.20)	0.942
Yes	1.98 (0.94–4.20)	0.074

Respondent Role

Caregiver	Reference	–
Patient	1.09 (0.58–2.05)	0.784

Macroregion

Central	Reference	–
North	1.83 (0.81–4.16)	0.146
South	1.06 (0.47–2.40)	0.894
East	2.70 (0.79–9.29)	0.115
West	1.39 (0.56–3.44)	0.478

Notes: OR = Odds Ratio; CI = Confidence Interval; EMS = Emergency Medical Services.

Overall ratings were essentially flat across arrival-time bands from ≤15 to >60 minutes (7.6–8.2) with no monotonic dose–response (Spearman $\rho = 0.017$, $p = 0.77$) (Figure 3). The apparent drop in the >120-minute band rests on only four respondents and should not be over-interpreted.

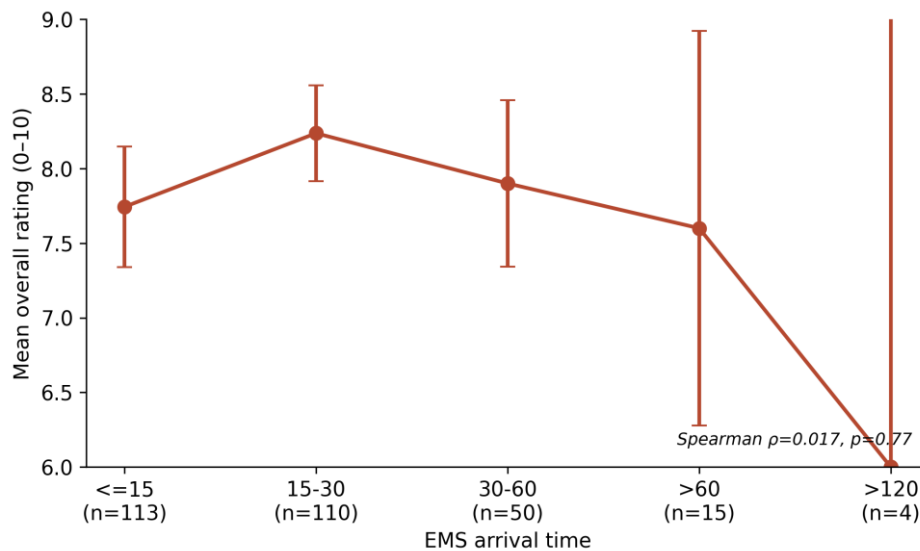


Figure 3. Mean overall care rating (0–10) by EMS arrival-time band, with 95% CI.

When asked to identify the most problematic step(s) (multiple responses permitted) in obtaining care, respondents most often cited long waits for imaging (CT/MRI), reported by 42.1% – nearly double any other category (Figure 4). This was followed by insufficient information or explanation (23.7%), difficulty accessing rehabilitation (21.9%), long waits for EMS (18.6%) and routing or inter-facility transfer difficulties (9.6%). The prominence of imaging delay represents a frequently reported, participant-perceived concern in the acute stroke pathway rather than an objectively confirmed bottleneck.

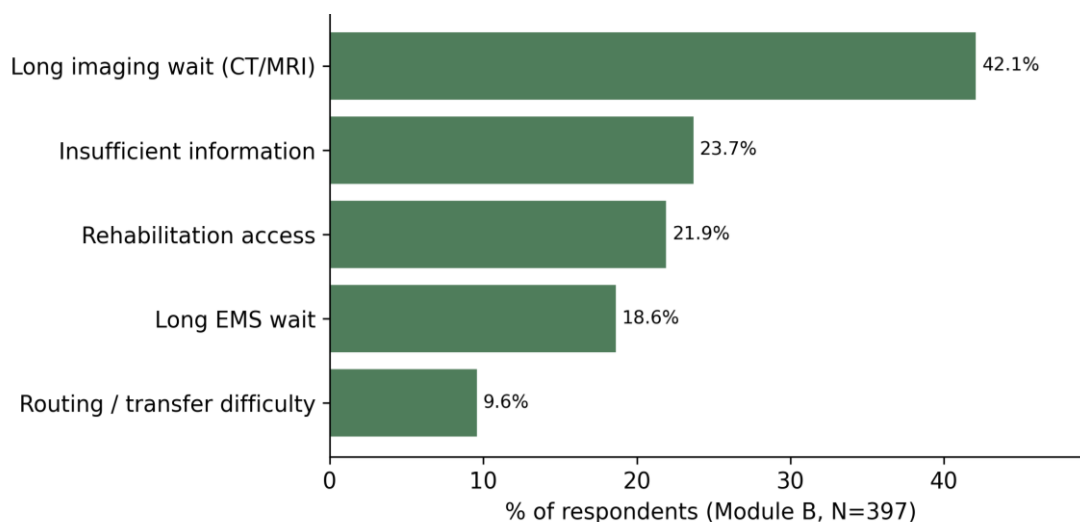


Figure 4. Most problematic step in the care pathway (N = 397; multiple response).

Discussion. In two independent cross-sectional samples from related but distinct populations in Kazakhstan – the general adult public (Module A) and patients and caregivers who had sought care for suspected stroke or TIA (Module B) – this study maps. Four findings stand out. First, public stroke knowledge was modest and contained specific, treatment-relevant gaps. Second, intended appropriate action declined steeply as symptoms became less dramatic, with the largest deficit for transient symptoms suggestive of TIA. Third, intended action was governed more by geography and residence than by knowledge itself. Fourth, among those with care experience, satisfaction was high and ceiling-loaded, yet respondents converged on a single, concrete bottleneck presented as delays to diagnostic imaging.

Overall knowledge was limited (mean composite score 6.5 of 15), and the deficits clustered precisely where they matter most for reperfusion. Only one in five respondents identified the correct ≤ 4.5 -hour thrombolysis window and more than two-thirds answered “don’t know”, while awareness of thrombolysis (35.8%) and thrombectomy (25.3%) was low. This contrasts sharply with near-universal recognition of the emergency telephone number (94.5%), indicating that the public knows how to call for help but not why speed is decisive or what time-critical treatments exist. This dissociation between high awareness of the emergency number and low awareness of treatment timeliness mirrors patterns reported elsewhere in LMICs [4,10,12–14].

Knowledge rose monotonically with age from 5.3 in respondents aged 18–29 to 9.3 in those aged 60+ and more weakly with education, while urban residents and certain macroregions scored higher. The age gradient is notable because the youngest adults, rather than the oldest, were the least informed. Although some LMIC surveys have reported better knowledge among older or more educated respondents, the practical implication here is specific: younger adults, who are frequently the bystanders and first responders for an older relative experiencing a stroke, are precisely the group least equipped to recognize it [4,14–17].

Public education that targets only older, higher-risk individuals would therefore miss the people most likely to make the first decision in a real event.

Although the overwhelming majority said they would call EMS for a generic suspicion of stroke, intended appropriate action fell progressively across the three symptom vignettes from 83.6% for sudden slurred speech, to 73.9% for unilateral limb weakness, to 60.8% for transient symptoms resolving within 10–15 minutes. This within-subject decline was highly significant, and the largest gap separated overt deficits from transient symptoms. In other words, the public is least likely to seek emergency care in exactly the scenario, a possible TIA in which rapid assessment offers the greatest opportunity to prevent a disabling stroke [18–21]. This pattern reframes the educational problem where it is not enough to teach what a stroke looks like at its most dramatic. Campaigns must explicitly counter the intuition that symptoms which pass can be safely ignored.

Perhaps the most consequential finding is that the composite knowledge score did not independently predict appropriate response to the TIA vignette (adjusted odds ratio 1.03; 95% CI 0.96–1.11). Instead, the dominant determinant was urban residence (aOR 3.22; 95% CI 1.81–5.73), with respondents in the Western macroregion markedly less likely to respond appropriately (aOR 0.23; 95% CI 0.09–0.59). In this particular model the total knowledge score was not an independent predictor of appropriate response. This does not exclude an effect of specific knowledge components, or one not captured by this model and sample. The appropriate-response gap thus appears to be shaped mainly by geography and residence. This is consistent with a wider literature showing that knowledge gains do not automatically yield behavioral change, and that perceived access, urgency, and trust shape help-seeking as much as factual recall [4,13,16,17]. The barrier data reinforce this interpretation from a different angle: the reasons most often endorsed for not calling EMS were the belief that symptoms would pass (80.2%) and failure to recognize symptoms (76.8%) – recognition and appraisal failures – which far exceeded structural barriers such as distrust of EMS, fear of hospitalization, cost, or lack of transport. Recognition and appraisal, not logistics, are the proximate targets, but they operate within a geography that determines whether prompt action is even feasible.

Willingness to use a hypothetical 24/7 telestroke consultation was high (78.1% yes), supporting the acceptability of telemedicine-based models in this setting. Internationally, telestroke has been shown to bridge geographical and temporal barriers, raise thrombolysis rates, shorten onset-to-treatment times, and improve functional outcomes and mortality in rural and underserved areas [9,10,22]. Given the urban–rural and regional disparities observed here, such models are a logical fit. The direction of acceptance was unexpected, however: willingness rose strongly with age (all respondents aged 60+ endorsed the service) and was lower among men, the opposite of the a-priori assumption that younger, more digitally engaged respondents would be most receptive. This suggests that demand may be driven by perceived need and risk rather than by digital fluency, and that telestroke services should be designed for, and marketed to, older and higher-risk users rather than assuming a young early-adopter base.

Perceived time to reach a hospital varied widely and differed significantly by both residence and macroregion, consistent with documented geographic inequity in access to acute cardiovascular and stroke care in Kazakhstan and the wider region [6,8]. Because reperfusion eligibility is dictated by elapsed time, populations with longer perceived (and likely actual) travel times are systematically disadvantaged regardless of how well-informed they are [23,24]. This is the structural counterpart to the recognition gap and the strongest practical argument for distributing time-critical capabilities – including telestroke-supported peripheral hospitals and pre-hospital notification, beyond major urban centers.

Among respondents with real care experience, the four-item experience scale showed acceptable internal consistency, and overall satisfaction was high but ceiling-loaded (mean 7.9

of 10). No measured pathway factor independently predicted a top-box rating. Notably, EMS arrival time was unrelated to overall satisfaction, and patients and caregivers rated care similarly. The flat relationship between objective timeliness and subjective rating likely reflects the ceiling effect, the predominance of caregiver proxies, and the well-recognized tendency of global satisfaction measures to capture interpersonal warmth more than technical timeliness [25]. Satisfaction scores should therefore not be mistaken for indicators of pathway efficiency.

When asked to identify the most problematic step(s) in obtaining care (multiple responses permitted), respondents most often cited long waits for CT/MRI imaging were cited by 42.1% which is nearly double any other category, and well ahead of insufficient explanation, difficulty accessing rehabilitation, and EMS waits. This convergence points to diagnostic throughput as a participant-prioritized and potentially actionable target for system-level improvement, because these are participant reports rather than measured door-to-imaging times, objective confirmation would require institutional data. Because imaging is the gateway to reperfusion decision-making, shortening door-to-imaging time is a concrete lever that complements public-facing efforts to shorten the onset-to-door interval. Affordable and rapid imaging access is also a recurring priority in regional and LMIC stroke-care frameworks [3,4].

Taken together, the findings point to a coherent set of priorities. Public education should be retargeted toward younger adults and rural and lower-performing regions rather than older, higher-risk individuals alone, and its message should shift from passive symptom lists to two specific behaviors: treat transient or resolving symptoms as emergencies, and call EMS immediately because effective treatments are time-limited. Because knowledge alone is unlikely to change behavior, campaigns should pair recognition messaging with measures that reduce appraisal delay and reinforce trust in EMS. At the system level, the data support extending time-critical capacity – including telestroke-enabled peripheral hospitals, pre-hospital notification, and expanded acute imaging capacity – into the geographically disadvantaged regions where both perceived access and appropriate response were poorest. The high public willingness to use tele-consultation provides a favorable environment for such investment.

Strengths and limitations

The principal strengths of this study are its dual design, coupling general-population awareness with the lived experience of patients and caregivers, and its direct interrogation of the knowledge–action relationship and the TIA scenario, which are seldom examined together. Several limitations temper interpretation. The samples were skewed toward younger and urban respondents, under-representing the oldest and rural groups at highest stroke risk, so population estimates should be read as conservative for the least-informed segments. The cross-sectional, self-report design measures intended rather than actual behavior, and the well-documented gap between stated intention and real-world action means the true action deficit may be larger than reported [4]. Module B relied substantially on caregiver proxies (71%) and on recall of events up to 24 months earlier, and overall satisfaction showed a pronounced ceiling effect. The experience scale's internal consistency was modest (Cronbach's α 0.65), and the most problematic-step and barrier items were single-occasion self-reports. Some subgroup estimates, rest on small cell counts and should not be over-interpreted. This was a convenience sample recruited through open online distribution rather than a nationally representative probability sample. Urban residents were over-represented (80.2%) and adults aged ≥ 60 years – the group at highest stroke risk – were under-represented (4.7%). Therefore, population estimates should therefore be read as conservative for the least-informed and least-accessible segments. It is noteworthy, that we considered the sample size adequate for descriptive prevalence estimates and exploratory subgroup comparisons. Findings are hypothesis-generating rather than

confirmatory. Finally, the data derive from a single country and may not generalize beyond comparable Central Asian health systems.

Conclusion. Public stroke awareness in this population was modest and patterned by age, residence, and region, with the youngest adults least informed and transient TIA-like symptoms least likely to prompt emergency action. Critically, in our model intended appropriate action was shaped more by geography and residence than by the total knowledge score, suggesting that information campaigns alone are unlikely to close the gap. The convergence of high willingness to use telestroke, clear geographic inequities in access, and a single dominant in-hospital bottleneck – imaging delay, as reflected in the shared experiences of both patients and their accompanying relatives – defines an actionable agenda: retarget and reframe public education toward urgency and TIA, and further assess and strengthen stroke-care pathways across regions – including EMS, acute imaging, and telestroke capacity – particularly where recognition and access were weakest. Aligning upstream awareness with downstream system capacity is the most promising route to shortening the path from symptom onset to treatment in this setting.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution. Author Contributions: Conceptualization, SM and YA; methodology, SM, YA and BT; software, SM; validation, YA, BT and RBP; formal analysis, ShM, DO, and AM (Alisher Makhmutov); investigation, SM, MS, MM, AZ, MB, and AM (Aiman Maidan); resources, MB, MS, and RBP; data curation, SM and AM (Aiman Maidan); writing – original draft preparation, SM and DO; writing – review and editing, YA, BT, RBP, MS, and MB; visualization, SM and AM (Alisher Makhmutov); supervision, YA, BT, and MB; project administration, SM and YA. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript. The authors declare that this material has not been previously published and is not under consideration by any other publisher.

Funding. No funding was received.

Data availability statement. Data is available upon reasonable request from the corresponding author.

Acknowledgments. The authors would like to thank Dr. Dimash Davletov for sharing his expertise and valuable feedback.

LIST OF REFERENCES

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021;20:795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
3. Bosch J, Lotlikar R, Melifonwu R, Roushdy T, Sebastian I, Abraham SV, et al. Prehospital stroke care in low- and middle-income countries: A World Stroke Organization (WSO) scientific statement. *Int J Stroke* 2025;20:918–27. <https://doi.org/10.1177/17474930251351867>.
4. Wiyarta E, Fisher M, Kurniawan M, Hidayat R, Geraldi IP, Khan QA, et al. Global Insights on Prehospital Stroke Care: A Comprehensive Review of Challenges and Solutions in Low- and Middle-Income Countries. *J Clin Med* 2024;13:4780. <https://doi.org/10.3390/jcm13164780>.
5. Akhmedullin R, Aimyshev T, Zhakhina G, Arupzhanov I, Sarria-Santamera A, Beyembetova A, et al. Stroke Mortality in Kazakhstan. *JACC Asia* 2025;5:1618–27. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2025.07.023>.

6. Adenova G, Kausova G, Tazhiyeva A. Improving multidisciplinary hospital care for acute cerebral circulation disorders in Kazakhstan. *Heliyon* 2023;9:e18435. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18435>.
7. Zhakhina G, Zhalmagambetov B, Gusmanov A, Sakko Y, Yerdessov S, Matmusaeva E, et al. Incidence and mortality rates of strokes in Kazakhstan in 2014–2019. *Sci Rep* 2022;12:16041. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20302-8>.
8. Aringazina A, Kuandikov T, Arkhipov V. Burden of the Cardiovascular Diseases in Central Asia. *Cent Asian J Glob Health* 2018;7. <https://doi.org/10.5195/cajgh.2018.321>.
9. Lazarus G, Permana AP, Nugroho SW, Audrey J, Wijaya DN, Widyahening IS. Telestroke strategies to enhance acute stroke management in rural settings: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 2020;10:e01787. <https://doi.org/10.1002/brb3.1787>.
10. Wechsler LR, Demaerschalk BM, Schwamm LH, Adeoye OM, Audebert HJ, Fanale CV, et al. Telemedicine Quality and Outcomes in Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017;48. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000114>.
11. Ahmed SK. How to choose a sampling technique and determine sample size for research: A simplified guide for researchers. *Oral Oncol Rep* 2024;12:100662. <https://doi.org/10.1016/j.oor.2024.100662>.
12. Ookeditse O, Ookeditse KK, Motswakadikgwa TR, Masilo G, Bogatsu Y, Lekobe BC, et al. Public and outpatients' awareness of calling emergency medical services immediately by acute stroke in an upper middle-income country: a cross-sectional questionnaire study in greater Gaborone, Botswana. *BMC Neurol* 2022;22:347. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02859-z>.
13. Vatsalis T, Papadopoulos D, Georgousopoulou V, Bostantzis P, Rudolf J. Global Awareness and Response to Early Symptoms of Acute Stroke: A Systematic Literature Review. *Cureus* 2025. <https://doi.org/10.7759/cureus.78420>.
14. Jackson SL, Legvold B, Vahratian A, Blackwell DL, Fang J, Gillespie C, et al. Sociodemographic and Geographic Variation in Awareness of Stroke Signs and Symptoms Among Adults – United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1617–21. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944a1>.
15. Donkor ES, Owolabi MO, Bampoh P, Aspelund T, Gudnason V. Community awareness of stroke in Accra, Ghana. *BMC Public Health* 2014;14:196. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-196>.
16. Wu X, Zhou Q, Jiang X, Fan F, Wang W, Wang J, et al. Stroke knowledge and attitudes influence early hospital arrival in acute ischemic stroke: a multicenter cross-sectional survey from Hubei Province, China. *Front Neurol* 2025;16:1669361. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1669361>.
17. Mszar R, Mahajan S, Valero-Elizondo J, Yahya T, Sharma R, Grandhi GR, et al. Association Between Sociodemographic Determinants and Disparities in Stroke Symptom Awareness Among US Young Adults. *Stroke* 2020;51:3552–61. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031137>.
18. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *The Lancet* 2007;370:1432–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61448-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61448-2).

19. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, Albers GW, Bornstein NM, Canhão P, et al. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *N Engl J Med* 2016;374:1533–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412981>.
20. Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, Labreuche J, Albers GW, Abboud H, et al. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2018;378:2182–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802712>.
21. Saver JL. Time Is Brain—Quantified. *Stroke* 2006;37:263–6. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab>.
22. Makhanbetkhan S, Turdaliyeva B, Sarshayev M, Adilbekov Y, Medukhanova S, Davletov D, et al. Improving Acute Ischemic Stroke Care in Kazakhstan: Cross-Sectional Survey. *J Clin Med* 2025;14:2336. <https://doi.org/10.3390/jcm14072336>.
23. Hagedorn D, Whaley M, Zuelke K, Ravare B, Jeppson K, Poisson S, et al. Rural and Urban Disparities in Access to Endovascular Thrombectomy for Large Vessel Occlusions in Colorado. *Stroke* 2025;56:3209–19. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.125.051542>.
24. Owolabi MO, Thrift AG, Martins S, Johnson W, Pandian J, Abd-Allah F, et al. The state of stroke services across the globe: Report of World Stroke Organization—World Health Organization surveys. *Int J Stroke* 2021;16:889–901. <https://doi.org/10.1177/17474930211019568>.
25. Xesfingi S, Vozikis A. Patient satisfaction with the healthcare system: Assessing the impact of socio-economic and healthcare provision factors. *BMC Health Serv Res* 2016;16:94. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1327-4>.

Information about authors

@Makhanbetkhan Shayakhmet Shorekhanuly, MD, Master of Public Health (MPH), Neurosurgeon, PhD Candidate, National Hospital of the Medical Center of the Presidential Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan, s.makhanbetkhan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2606-4785>.

Adilbekov Yerzhan Boranbayevich, MD, MBA, PhD, Neurosurgeon of the Highest Qualification Category, Head of the National Coordination Center for Emergency Medicine, Astana, Kazakhstan, yeradilbekov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9166-3859>.

Turdaliyeva Botagoz Saitovna, MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the Kazakh Scientific Center of Dermatology and Infectious Diseases, Almaty, Kazakhstan, bot.turd@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9884-0777>.

Barranco-Pons Roger, MD, PhD, Interventional Neuroradiologist and Interventional Radiologist, Al Qassimi Hospital, Sharjah, United Arab Emirates, rogerbarrancopons@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5491-2687>.

Maidan Aiman Timurkyzy, MD, Neurosurgeon, Department of Interventional Neuroradiology and Neurosurgery, Instituto Médico ENERI, Buenos Aires, Argentina, maidanaiman@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3321-9714>.

Osser Dinmukhammed Aydoskhanuly, MD, PGY-3 Resident in Internal Medicine, Danbury Hospital/Northwell, Danbury, USA, dinmukhammedosser@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-5102-7910>.

Makhmutov Alisher Alikovich MD, PGY-3 Resident in Internal Medicine, Ascension Saint Joseph Hospital, Chicago, USA, alshain9@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-3449-436X>.

Sarshayev Marat Amangaliyevich, MD, Master of Public Health (MPH), Neurosurgeon, PhD Candidate, Head of the Department of Neurosurgery, National Hospital of the Medical Center

of the Presidential Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan, sarshaev.2011@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1757-9189>.

Mussabekov Maxat Gabitovich, MD, MBA, Neurosurgeon, Endovascular Neurosurgeon, National Hospital of the Medical Center of the Presidential Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan, m.mussabekov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0990-4025>.

Zhumabekov Abzal Kairatovich, MD, Neurosurgeon, National Hospital of the Medical Center of the Presidential Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan, abz.agz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8508-3129>.

Berdikhojayev Mynzhylky Sailauovich, MD, MBA, Neurosurgeon, Endovascular Neurosurgeon, National Hospital of the Medical Center of the Presidential Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan, mynzhyl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1260-5923>.

Авторлар туралы мәліметтер

@Маханбетхан Шаяхмет Шореханұлы, нейрохирург, қоғамдық денсаулық сақтау магистрі (МРН), PhD докторанты, Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының Ұлттық госпиталі, Алматы, Қазақстан, s.makhanbetkhan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2606-4785>.

Адилбеков Ержан Боранбаевич, жоғары санатты нейрохирург, MBA, PhD, «Ұлттық шұғыл медицинаны үйлестіру орталығы» ШЖҚ РМК басшысы, Астана, Қазақстан, yeradilbekov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9166-3859>.

Турдалиева Ботагоз Саитовна, м.ғ.д., профессор, «Қазақ дерматология және инфекциялық аурулар ғылыми орталығы» ШЖҚ РМК директорының орынбасары, Алматы, Қазақстан, bot.turd@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9884-0777>.

Барранко-Понс Роджер, PhD, интервенциялық нейрорадиолог, интервенциялық радиолог, Эл-Кассими госпиталі, Шарджа, Біріккен Араб Әмірліктері, rogerbarrancopons@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5491-2687>.

Майдан Айман Тимурқызы, нейрохирург, Интервенциялық нейрорадиология және нейрохирургия бөлімі, Instituto Médico ENERI, Буэнос-Айрес, Аргентина, maidanaiman@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3321-9714>.

Өсер Дінмұхаммед Айдосханұлы, ішкі аурулар бойынша PGY-3 резиденті, Данбери/Нортуэлл ауруханасы, Данбери, Коннектикут, АҚШ, dinmukhammedosser@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-5102-7910>.

Махмутов Алишер Аликович, ішкі аурулар бойынша PGY-3 резиденті, Ascension Saint Joseph ауруханасы, Чикаго, Иллинойс, АҚШ, alshain9@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-3449-436X>.

Саршаев Марат Амангалиевич, нейрохирург, қоғамдық денсаулық сақтау магистрі (МРН), PhD докторанты, нейрохирургия бөлімшесінің меңгерушісі, Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының Ұлттық госпиталі, Алматы, Қазақстан, sarshaev.2011@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1757-9189>.

Мусабеков Максат Габитович, нейрохирург, рентгенхирург, MBA, Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының Ұлттық госпиталі, Алматы, Қазақстан, m.mussabekov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0990-4025>.

Жумабеков Абзал Кайратович, нейрохирург, Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының Ұлттық госпиталі, Алматы, Қазақстан, abz.agz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8508-3129>.

Бердиходжаев Мынжылкы Сайлауович, нейрохирург, рентгенхирург, MBA, Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының Ұлттық госпиталі, Алматы, Қазақстан, mynzhyl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1260-5923>.

Сведения об авторах

@Маханбетхан Шаяхмет Шореханулы, врач-нейрохирург, магистр общественного здравоохранения (MPH), PhD-докторант, Национальный госпиталь Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Алматы, Казахстан, s.makhanbetkhan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2606-4785>.

Адилбеков Ержан Боранбаевич, врач-нейрохирург высшей категории, MBA, PhD, руководитель РГП на ПХВ «Национальный координационный центр экстренной медицины», Астана, Казахстан, yeradilbekov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9166-3859>.

Турдалиева Ботагоз Саитовна, д.м.н., профессор, заместитель директора РГП на ПХВ «Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний», Алматы, Казахстан, bot.turd@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9884-0777>.

Барранко-Понс Роджер, PhD, интервенционный нейрорадиолог, интервенционный радиолог, Госпиталь Аль-Кассими, Шарджа, Объединённые Арабские Эмираты, rogerbarrancopons@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5491-2687>.

Майдан Айман Тимуркызы, врач-нейрохирург, Отделение интервенционной нейрорадиологии и нейрохирургии, Instituto Médico ENERI, Буэнос-Айрес, Аргентина, maidanaiman@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3321-9714>.

Осер Динмухаммед Айдосханулы, ординатор PGY-3 по внутренним болезням, больница Данбери/Нортуэлл, Данбери, Коннектикут, США, dinmukhammedosser@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-5102-7910>.

Махмутов Алишер Аликович, ординатор PGY-3 по внутренним болезням, больница Ascension Saint Joseph, Чикаго, Иллинойс, США, alshain9@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-3449-436X>.

Саршаев Марат Амангалиевич, врач-нейрохирург, магистр общественного здравоохранения (MPH), PhD-докторант, заведующий отделением нейрохирургии, Национальный госпиталь Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Алматы, Казахстан, sarshaev.2011@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1757-9189>.

Мусабеков Максат Габитович, врач-нейрохирург, рентгенхирург, MBA, Национальный госпиталь Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Алматы, Казахстан, m.mussabekov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0990-4025>.

Жумабеков Абзал Кайратович, врач-нейрохирург, Национальный госпиталь Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Алматы, Казахстан, abz.agz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8508-3129>.

Бердиходжаев Мынжылкы Сайлауович, врач-нейрохирург, рентгенхирург, MBA, Национальный госпиталь Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Алматы, Казахстан, mynzhyl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1260-5923>.

ОСВЕДОМЛЁННОСТЬ ОБ ИНСУЛЬТЕ, ГОТОВНОСТЬ К ЭКСТРЕННЫМ ДЕЙСТВИЯМ И ОПЫТ ПОЛУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В КАЗАХСТАНЕ: КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ДВУХМОДУЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (STROKETIMEBRAIN)

Ш.Ш. МАХАНБЕТХАН^{1,2}, Е.Б. АДильБЕКОВ³, Б.С. ТУРДАЛИЕВА⁴,
Р. БАРАНКО-ПОНС⁵, А.Т. МАЙДАН⁶, Д.А. ОСЕР⁷, А. МАХМУТОВ⁸,
М.А. САРШАЕВ^{1,2}, М.Г. МУСАБЕКОВ¹, А.К. ЖУМАБЕКОВ¹,
М.С. БЕРДИХОДЖАЕВ¹

¹ Национальный госпиталь Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Алматы, Казахстан

² Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Казахстан

³ Национальный координационный центр экстренной медицины, Астана, Казахстан

⁴ Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний, Алматы, Казахстан

⁵ Больница Аль-Кассими, Шарджа, Объединенные Арабские Эмираты

⁶ Отделение интервенционной нейрорадиологии и нейрохирургии Института медицины ENERI, Буэнос-Айрес, Аргентина

⁷ Больница Данбери/Нортвелл, Данбери, Коннектикут, США

⁸ Больница Вознесения Святого Иосифа, Чикаго, Иллинойс, США

Аннотация

Введение. Инсульт остается одной из ведущих причин смертности и инвалидности, а его глобальное бремя продолжает расти. Транзиторная ишемическая атака (ТИА) нередко остается недооцененной, несмотря на необходимость срочной медицинской помощи. Данные о знаниях населения Казахстана об инсульте, предполагаемом поведении при его симптомах и доступности помощи ограничены.

Цель. Оценить уровень осведомленности населения об инсульте и его социально-демографические различия, определить связь между знаниями и правильными намерениями действий, выявить барьеры на пути оказания помощи при инсульте и определить направления для совершенствования системы.

Материалы и методы. В феврале–апреле 2026 года проведены два независимых онлайн-опроса (StrokeTimeBrain v1.4). В модуле А участвовали взрослые жители Казахстана ≥ 18 лет ($n=383$), в модуле В – пациенты и лица, осуществлявшие уход, имевшие контакт с системой здравоохранения по поводу подозрения на инсульт/ТИА в течение предыдущих 24 месяцев ($n=397$). Оценивались суммарный балл знаний (0–15), ответы на три клинических сценария и четырехпунктовая шкала опыта получения помощи. Использовались критерий χ^2 , непараметрические тесты и логистическая/пуассоновская регрессия с поправкой на возраст, пол, образование, место проживания и регион.

Результаты. Средний уровень знаний был умеренным (6,5/15). Только 20,4% респондентов знали о терапевтическом окне тромболитика $\leq 4,5$ часа, а осведомленность о реперфузионном лечении оставалась низкой, хотя 94,5% знали номер экстренной помощи. Уровень знаний повышался с возрастом, тогда как самые молодые респонденты были наименее информированы. Доля правильных ответов «вызвать скорую помощь» снизилась с 83,6% при нарушении речи до 60,8% при транзиторных симптомах ТИА ($p < 0,001$). Правильное намерение действий было связано преимущественно с

проживанием в городе (aOR 3,22), а не с общим уровнем знаний. Готовность использовать телемедицинские консультные консультации составила 78,1%. Среди пользователей медицинской помощи удовлетворенность была высокой (7,9/10), а основным узким местом оказалась задержка нейровизуализации (42,1%).

Заключение. Осведомленность об инсульте в Казахстане остается умеренной и неравномерной. Приоритетами являются акцент на срочности обращения и ТИА в образовательных программах, а также развитие экстренной помощи, нейровизуализации и телемедицины, особенно в наиболее уязвимых регионах.

Ключевые слова: инсульт, транзиторная ишемическая атака, медицинские знания, неотложная медицинская помощь, удовлетворенность пациентов, доступность медицинских услуг

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ИНСУЛЬТ ТУРАЛЫ ХАБАРДАРЛЫҚ, ШҰҒЫЛ ӘРЕКЕТКЕ ДАЙЫНДЫҚ ЖӘНЕ МЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕК АЛУ ТӘЖІРИБЕСІ: КӨЛДЕНЕҢ ҚИМАДАҒЫ ЕКІ МОДУЛЬДІ ЗЕРТТЕУ (STROKETIMEBRAIN)

Ш.Ш. МАХАНБЕТХАН^{1,2}, Е.Б. АДІЛЬБЕКОВ³, Б.С. ТУРДАЛИЕВА⁴,
Р. БАРАНКО-ПОНС⁵, А.Т. МАЙДАН⁶, Д.А. ӨСЕР⁷, А. МАХМУТОВ⁸,
М.А. САРШАЕВ^{1,2}, М.Г. МУСАБЕКОВ¹, А.К. ЖУМАБЕКОВ¹,
М.С. БЕРДИХОДЖАЕВ¹

¹ Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының Ұлттық госпиталі, Алматы, Қазақстан

² «Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы, Қазақстан

³ Ұлттық шұғыл медицинаны үйлестіру орталығы, Астана қ., Қазақстан

⁴ Қазақ дерматология және инфекциялық аурулар ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан

⁵ Өл-Қассими Госпиталі, Шарджа, Біріккен Араб Әмірліктері

⁶ Интервенциялық Нейрорадиология Және Нейрохирургия Департаменті, ENERI Медициналық Институты, Буэнос-Айрес, Аргентина

⁷ Дэнбери Госпиталі / Нортвелл, Дэнбери, Коннектикут, АҚШ

⁸ Аспеншион Сент-Джозеф Госпиталі, Чикаго, Иллинойс, АҚШ

Түйіндеме

Кіріспе. Инсульт өлім мен мүгедектіктің жетекші себептерінің бірі болып қала береді, ал оның жаһандық ауыртпалығы артып келеді. Транзиторлық ишемиялық шабуыл (ТИШ) жедел медициналық көмекті қажет етсе де, жиі еленбей қалады. Қазақстан халқының инсульт туралы білімі, симптомдар пайда болғандағы әрекет ниеті және медициналық көмекке қолжетімділігі жөніндегі деректер шектеулі.

Мақсаты. Халықтың инсульт туралы хабардарлық деңгейін және оның әлеуметтік-демографиялық ерекшеліктерін бағалау, білім деңгейінің дұрыс әрекет ету ниетімен байланысын анықтау, инсульт кезіндегі көмек көрсету жолындағы кедергілерді сипаттау және денсаулық сақтау жүйесін жетілдіру бағыттарын айқындау.

Материалдар мен әдістер. 2026 жылдың ақпан–сәуір айларында StrokeTimeBrain v1.4 платформасы арқылы екі тәуелсіз онлайн зерттеу жүргізілді. А модуліне 18 жастан асқан тұрғындар (n=383), В модуліне соңғы 24 айда инсульт немесе ТИШ күдігімен медициналық көмек алған пациенттер мен күтім жасаушылар (n=397) қатысты. Негізгі көрсеткіштерге білімнің жиынтық балы (0–15), үш клиникалық жағдайға жауаптар және

көмек алу тәжірибесін бағалайтын төрт тармақты шкала кірді. Талдауда χ^2 критерийі, параметрлік емес тесттер және жас, жыныс, білім деңгейі, тұрғылықты жері мен өңірге түзетілген логистикалық және Пуассон регрессиясы қолданылды.

Нәтижелер. Білім деңгейі орташа болды (орташа балл 6,5/15). Респонденттердің тек 20,4%-ы тромбозистің $\leq 4,5$ сағаттық терапиялық терезесін білді, ал реперфузиялық ем туралы хабардарлық төмен болды. Дегенмен, 94,5%-ы жедел жәрдем нөмірін дұрыс атады. Білім деңгейі жас ұлғайған сайын артты, ал ең жас респонденттер ең аз хабардар топта байқалды. «Жедел жәрдем шақыру» жауабының үлесі сөйлеу бұзылысы жағдайында 83,6%-дан ТИШ симптомдары кезінде 60,8%-ға дейін төмендеді ($p < 0,001$). Дұрыс әрекет ету ниеті жалпы білім деңгейінен гөрі қалалық жерде тұрумен байланысты болды (aOR 3,22). Телемедициналық қызметін пайдалануға дайындық жоғары болды (78,1%). Медициналық көмек алғандар арасында қанағаттану деңгейі жоғары (7,9/10), ал негізгі мәселе нейровизуализацияның кешігуі болып саналды (42,1%).

Қорытынды. Қазақстанда инсульт туралы хабардарлық деңгейі орташа және өңірлер мен халық топтары арасында біркелкі емес. Білім беру бағдарламаларында ТИШ пен жедел әрекет етудің маңызын күшейту, сондай-ақ жедел жәрдем, нейровизуализация және телемедициналық қызметтерін, әсіресе әлсіз өңірлерде, дамыту қажет.

Түйінді сөздер: инсульт, өтпелі ишемиялық шабуыл, денсаулық туралы білім, жедел медициналық көмек, пациенттердің қанағаттануы, медициналық қызметтердің қолжетімділігі

Supplementary Material 1. StrokeTimeBrain (STB) Survey Questionnaire (v1.4). This supplementary material contains the complete bilingual (Russian/Kazakh) survey instruments used in the study. Module A evaluates stroke awareness and perceived barriers to emergency services in the general adult population. Module B measures the healthcare pathway experiences and satisfaction levels among recent patients and caregivers. Abbreviations: EMS, Emergency Medical Services; TIA, Transient Ischemic Attack; TLT, Thrombolysis; MTE, Mechanical Thrombectomy.

Модуль А – «Осведомлённость и доступность» / А модулі «Хабардарлық және қолжетімділік»

Краткая цель: Оценить осведомлённость об инсульте, готовность действовать (мини-сценарии), барьеры немедленного вызова СМП, доступность (время до стационара) и потребность в 24/7 консультации.

Таргет: Население 18+, квоты по 5 макрорегионам и типу населённого пункта

№	Вопрос / Сұрақ	Тип / Формат	Варианты ответов / Жауап нұсқалары
Q1	Согласны ли вы участвовать? / Сауалнамаға қатысуға келіссіз бе?	Один вариант	Да / Иә; Нет / Жок (завершить анкету)
Q2	Возраст / Жасы	Один вариант	18–29; 30–44; 45–59; 60+
Q3	Пол / Жынысы	Один вариант	Мужчина / Ер; Женщина / Әйел; Предпочитаю не указывать / Көрсеткім келмейді
Q4	Макрорегион проживания / Тұратын макрорегионіңіз	Один вариант	Южный / Оңтүстік; Северный / Солтүстік; Западный / Батыс; Восточный / Шығыс; Центральный / Орталық
Q5	Тип населённого пункта / Елді мекен түрі	Один вариант	Город / Қала; Село / Ауыл
Q6	Образование / Білім деңгейі	Один вариант	Среднее и ниже / Орта және төмен; Среднее специальное / Арнаулы орта; Высшее / Жоғары; Послевузовское / Жоғары оқу орнынан кейінгі
Q7	Какие симптомы могут быть признаком инсульта? / Инсульт белгілері	Несколько вариантов	Онемение или слабость / Ұю немесе әлсіреу; Нарушение речи / Сөйлеу бұзылысы; Потеря зрения / Көрудің төмендеуі; Головокружение / Бас айналу; Сильная головная боль / Қатты бас ауруы; Затрудняюсь / Білмеймін
Q8	Какие факторы риска инсульта вы знаете? / Қауіп факторлары	Несколько вариантов	Артериальная гипертензия; Сахарный диабет; Курение; Ожирение; Аритмия; Высокий холестерин; Затрудняюсь / Білмеймін (на двух языках)
Q9	Номера экстренной помощи / Жедел көмек нөмірі	Один вариант	103; 112; Оба (103 и 112) / Екеуі де; Не знаю / Білмеймін
Q10	Слышали ли вы о тромболлизисе (ТЛТ)? / Тромболлизис (ТЛТ) туралы естідіңіз бе?	Один вариант	Да / Иә; Нет / Жок
Q11	Слышали ли вы о тромбэктомии (МТЭ)? / Тромбэктомия (МТЭ) туралы естідіңіз бе?	Один вариант	Да / Иә; Нет / Жок
Q12	В какой срок наиболее эффективно начать тромболлизис? / Тромболлизисті қашан бастаған тиімді?	Один вариант	До 4,5 часов / 4,5 сағатқа дейін; До 8 часов / 8 сағатқа дейін; До 24 часов / 24 сағатқа дейін; Не знаю / Білмеймін
Q13	Что вы сделаете в первую очередь при подозрении на инсульт? / Инсульт күдігі болса, алдымен не істейсіз?	Один вариант	Вызову скорую / 103 немесе 112 шақырамын; Поеду в больницу / Ауруханаға барамын; Позвоню в

			поликлинику / Емханаға хабарласамын; Подожду / Күтемін; Не знаю / Білмеймін
Q14	Сценарий: внезапно стала невнятная речь / Сценарий: сөйлеуі түсініксіз болды	Один вариант	А) Вызову скорую; В) Поеду в больницу; С) Позвоню в поликлинику; D) Подожду; E) Не знаю (на двух языках)
Q15	Сценарий: внезапно ослабла рука/нога с одной стороны / Сценарий: қол/аяқ бір жақтан әлсіреп қалды	Один вариант	А) Вызову скорую; В) Поеду в больницу; С) Позвоню в поликлинику; D) Подожду; E) Не знаю (на двух языках)
Q16	Сценарий: симптомы прошли за 10–15 минут / Сценарий: белгілер 10–15 минутта өтті	Один вариант	А) Вызову скорую; В) Поеду в больницу; С) Позвоню в поликлинику; D) Подожду; E) Не знаю (на двух языках)
Q17	Почему люди иногда НЕ вызывают скорую сразу? / Неге кейде бірден жедел жәрдем шақырмайды?	Несколько вариантов (до 3)	Не распознали симптомы; Думали «пройдёт»; Долго едет; Страх госпитализации; Нет транспорта; Финансовые причины; Языковые трудности; Другое (на двух языках)
Q18	Сколько времени нужно, чтобы добраться до больницы? / Инсульт күдігімен ауруханаға жету уақыты	Один вариант	≤15 минут; 15–30 минут; 30–60 минут; >60 минут; Не знаю / Білмеймін
Q19	Если бы был единый 24/7 колл-центр, воспользовались бы? / Егер 24/7 колл-орталығы болса, пайдаланар ма едіңіз?	Один вариант	Да / Иә; Нет / Жоқ; Не знаю / Білмеймін
Q20	Откуда вы чаще получаете информацию об инсульте? / Инсульт туралы ақпаратты қайдан аласыз?	Несколько вариантов (до 2)	Врачи; Социальные сети; ТВ/радио; Сайты/новости; Родственники/друзья; Памятки в поликлиниках; Другое (на двух языках)

Модуль В – «Опыт и удовлетворённость» / В модулі «Тәжірибе және қанағаттанушылық»

Целевая группа: Лица (пациент или сопровождающий родственник), которые обращались за экстренной/стационарной помощью по поводу подозрения на инсульт/ТИА за последние 24 месяца.

Краткая цель: Оценить опыт взаимодействия с системой (скорость, коммуникация, уважение, координация) и преемственность (выписка, реабилитация).

№	Вопрос / Сұрақ	Тип / Формат	Варианты ответов / Жауап нұсқалары
Q1	Согласны ли вы участвовать? / Сауалнамаға қатысуға келіссіз бе?	Один вариант	Да / Иә; Нет / Жоқ (завершить анкету)
Q2	Был ли у вас (или у близкого при вашем участии) контакт со СМП/приёмным покоем/стационаром по поводу подозрения на инсульт/ТИА за последние 24 месяца? / Соңғы 24 айда инсульт/ТИА күдігімен жедел жәрдем/қабылдау/стационарға жүгіндіңіз бе?	Один вариант	Да / Иә (продолжить); Нет / Жоқ (завершить анкету)
Q3	Кто вы в этой ситуации? / Бұл жағдайда сіз кім болдыңыз?	Один вариант	Пациент / Науқас; Сопровождающий родственник/ухаживающий / Туыс/қараушы
Q4	Когда было обращение (последний эпизод)? / Соңғы жүгіну қашан болды?	Один вариант	0–3 месяца; 3–6 месяцев; 6–12 месяцев; 12–24 месяца
Q5	Как доставили в больницу? / Ауруханаға қалай жеткізілді?	Один вариант	СМП (скорая) / Жедел жәрдем; Самостоятельно / Өз бетімен; Перевод из другой больницы / Басқа ауруханадан ауыстыру

Q6	Если вызывали СМП: сколько времени прошло до прибытия? / Егер жедел жәрдем шақырылса: келу уақыты	Один вариант	≤15 минут; 15–30 минут; 30–60 минут; >60 минут; Не вызывали/не помню / Шақырмадым/есімде жоқ
Q7	Оцените по шкале 1–5 (1 – совсем не согласен, 5 – полностью согласен) / 1–5 шкаламен бағалаңыз (1 – келіспеймін, 5 – толық келісемін)	Матрица (шкала от 1 до 5)	<ul style="list-style-type: none"> • Помощь была достаточно быстрой / Көмек жеткілікті жылдам болды • Объясняли понятным языком / Түсінікті тілмен түсіндірді • Отношение было уважительным / Қарым-қатынас құрметті болды • Действия команды были согласованными / Команданың әрекеті келісілген болды
Q8	Были ли вам понятны рекомендации при выписке (лекарства, контроль, дальнейшие шаги)? / Шығарылғанда ұсыныстар (дәрілер, бақылау, келесі қадамдар) түсінікті болды ма?	Один вариант	Да, полностью / Иә, толық; Частично / Ішінара; Нет / Жоқ; Не было выписки/не помню / Шығарылмады/есімде жоқ
Q9	Была ли организована реабилитация и/или дальнейшее наблюдение после выписки? / Шығарылғаннан кейін оңалту және/немесе бақылау ұйымдастырылды ма?	Один вариант	Да / Иә; Частично / Ішінара; Нет / Жоқ; Не требуется/не знаю / Қажет емес/білмеймін
Q10	Что было самым проблемным на пути получения помощи? / Көмек алу жолындағы ең үлкен мәселе не болды?	Один вариант	Долгое ожидание СМП; Долгое ожидание обследований (КТ/МРТ); Недостаток информации/объяснений; Трудности с маршрутизацией/переводом; Трудности с реабилитацией; Другое (на двух языках)
Q11	Общая оценка помощи (0–10) / Көмектің жалпы бағасы (0–10)	Шкала 0–10	0 – очень плохо / өте нашар; 10 – отлично / өте жақсы
Q12	Что, по вашему мнению, следует улучшить в первую очередь? / Сіздің ойыңызша, алдымен нені жақсарту керек?	Открытый вопрос	Свободный текст (1–2 предложения / 1–2 сөйлем)

УДК 616.517-06:616-056.52
МРНТИ 76.29.57
DOI: [10.53065/kaznmu.2026.77.2.004](https://doi.org/10.53065/kaznmu.2026.77.2.004)

Поступил в редакцию: 27.03.2026
Принято к публикации: 14.05.2026

ОЖИРЕНИЕ-АССОЦИИРОВАННЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ РИСК У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ: ROC-АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ИНТЕГРАЛЬНЫЙ СКРИНИНГОВЫЙ ИНДЕКС

Б.Ә. ЖҰМАБЕКОВА¹, Г.К. АСКАРОВА¹, Ж.А. АКАНОВ², В.Б. КАМХЕН³,
М.К. БАЛТАБАЕВ⁴

¹ Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Казахстан

² Общественный фонд «Казахстанское общество по изучению диабета», Алматы, Казахстан

³ Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

⁴ МОО ВО «Кыргызско-Российский Славянский университет», Бишкек, Кыргызстан

Аннотация.

Введение. Псориаз считается системным иммуновоспалительным заболеванием, ассоциированным с метаболическим синдромом (МС), абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и атерогенной дислипидемией. Современные критерии МС позволяют идентифицировать установленные заболевания, и на практике важна ранняя стратификация риска у пациентов с псориазом и избыточным весом.

Цель. Оценить информативность клинико-лабораторных показателей, связанных с ожирением, для предварительной стратификации ожирение-ассоциированного метаболического риска у пациентов с псориазом.

Материалы и методы. Было проведено одноцентровое обсервационное исследование с участием 150 взрослых пациентов с псориазом и индекс массы тела (ИМТ) > 28 кг/м², наблюдавшихся в Кожно-венерологическом диспансере Алматы. Оценивались пол, возраст, индекс PASI, артериальное давление (АД), окружность талии, общий холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), уровень глюкозы натощак и гликозированный гемоглобин (HbA1c). В аналитическом разделе ожирением считался ИМТ ≥ 30 кг/м²; Согласно структуре расчета ROC-анализа, у 75 пациентов ИМТ составлял 28,0–29,9 кг/м², а у 75 пациентов – ИМТ ≥ 30 кг/м². Показатели были отобраны с помощью ROC-анализа, а пороговые значения определены с помощью индекса Юдена. Интегрированный скрининговый индекс (ИСИ) рассчитывался как среднее арифметическое эмпирических вероятностей.

Результаты. Семь показателей продемонстрировали статистически значимую дискриминационную способность: окружность талии (площадь под ROC-кривой = 0,975; значение $p < 0,001$), HbA1c и ТГ (площадь под ROC-кривой = 0,684), уровень глюкозы натощак (площадь под ROC-кривой = 0,650), возраст (площадь под ROC-кривой = 0,643), ТГ (площадь под ROC-кривой = 0,628) и ЛПНП (площадь под ROC-кривой = 0,607). Индекс PASI, АД, общий холестерин и пол не показали статистически значимой взаимосвязи в данной выборке. Предложен ИСИ, основанный на семи показателях: <0,4 – низкий риск, 0,4–0,6 – средний риск, >0,6 – высокий риск.

Заключение. Предложенный скрининговый индекс не заменяет диагностику МС, но может использоваться в качестве предварительного инструмента для отбора пациентов с псориазом и ИМТ >28 кг/м² для углубленного эндокринологического обследования. Для внедрения индекса в клиническую практику необходимы дополнительные валидационные исследования.

Ключевые слова: псориаз, ожирение, метаболический синдром, ROC-анализ, скрининговый индекс, стратификация риска.

Введение. Псориаз относится к хроническим иммуновоспалительным заболеваниям кожи и в настоящее время рассматривается не только как дерматологическая, но и как системная патология. По данным эпидемиологических обзоров, распространённость псориаза существенно варьирует между регионами и возрастными группами; в ряде популяций заболевание встречается у 2–4% населения [1]. Системный характер псориаза подтверждается его связью с кардиометаболическими нарушениями, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию, артериальную гипертензию и метаболический синдром [2, 3].

МС у пациентов с псориазом встречается чаще, чем в общей популяции. В мета-анализе Singh et al. были обобщены данные 35 наблюдательных исследований с участием более 1,45 млн человек; у пациентов с псориазом шансы наличия МС были выше, чем у лиц без псориаза (объединенный OR = 2,14; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,84–2,48) [3]. Аналогичную направленность связи подтверждают другие систематические обзоры, клинические исследования и обзоры по кардиометаболическим коморбидностям псориаза [4–7]. Наиболее важными компонентами МС являются абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, сниженный уровень ЛПВП, повышенное АД и нарушение углеводного обмена [8–15].

Патогенетическая связь псориаза и метаболических нарушений объясняется хроническим системным воспалением, активацией оси TNF- α /IL-17/IL-23, изменением профиля адипокинов, эндотелиальной дисфункцией и инсулинорезистентностью [16]. Висцеральная жировая ткань при этом выступает не пассивным депо энергии, а активным эндокринно-иммунным органом, который поддерживает низкоинтенсивное воспаление и может усиливать псориазический воспалительный каскад [17–19]. В ранее опубликованном обзоре Zhumabekova et al. были обобщены данные о роли ожирения, лептина, адипонектина и провоспалительных цитокинов в формировании коморбидности псориаза и МС [16].

Стандартные критерии МС, включая NCEP ATP III, IDF и согласованное международное определение 2009 года, предназначены для диагностики уже сформированного кластера метаболических нарушений [17–19]. Для практического ведения пациентов с псориазом важен более ранний этап: выделение лиц с повышенным ожирение-ассоциированным метаболическим риском, которым требуется углублённая эндокринологическая оценка. Ряд работ показывает связь окружности талии, ИМТ и других антропометрических индексов с псориазом и его метаболическими осложнениями [20–24]. Однако стандартизированные простые индексы, построенные на клинико-лабораторных показателях и пригодные для скрининговой стратификации пациентов с псориазом, представлены ограниченно.

В этой связи настоящая работа сосредоточена не на замене диагностических критериев МС, а на оценке ожирение-ассоциированного метаболического риска у пациентов с псориазом и повышенным ИМТ. Близкие по тематике русскоязычные и региональные публикации рассматривают связь псориаза с МС, повышенным ИМТ и коррекцией метаболических нарушений, однако не предлагают простую карту условных

вероятностей для предварительного отбора пациентов на эндокринологическую верификацию [25–27]. Такой подход позволяет сохранить клиническую направленность исследования и избежать методической подмены: предложенный индекс должен рассматриваться как предварительный инструмент отбора пациентов для последующей верификации МС по стандартным критериям.

Цель исследования – оценить информативность клинико-лабораторных показателей, связанных с ожирением, для предварительной стратификации ожирение-ассоциированного метаболического риска у пациентов с псориазом.

Материалы и методы.

Этическое одобрение и информированное согласие

Информированное согласие было получено от всех участников. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА (редакция 2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом Казахстанского медицинского университета «Высшая школа общественного здравоохранения» (протокол № 8 от 06.05.2025 г.).

Дизайн исследования и выборка

Проведено одноцентровое наблюдательное исследование с аналитическим блоком ROC-стратификации. В исследование включены 150 пациентов с верифицированным диагнозом псориаза, наблюдавшихся в КГП на ПХВ «Кожно-венерологический диспансер» УОЗ г. Алматы. Анализ носил скрининговый характер и был направлен на оценку признаков, связанных с ожирением как компонентом метаболического риска, а не на построение окончательной модели стратификации риска МС.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; верифицированный диагноз псориаза; ИМТ >28 кг/м²; согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст младше 18 лет; беременность; ИМТ <28 кг/м²; недееспособность или невозможность дать информированное согласие.

В аналитической части ожирение трактовалось как ИМТ ≥ 30 кг/м². Поскольку все пациенты имели ИМТ >28 кг/м², результаты применимы прежде всего к пациентам с псориазом, имеющим избыточную массу тела или ожирение, и не должны без дополнительной проверки переноситься на пациентов с нормальным ИМТ. Структура аналитической выборки представлена в рисунке 1.

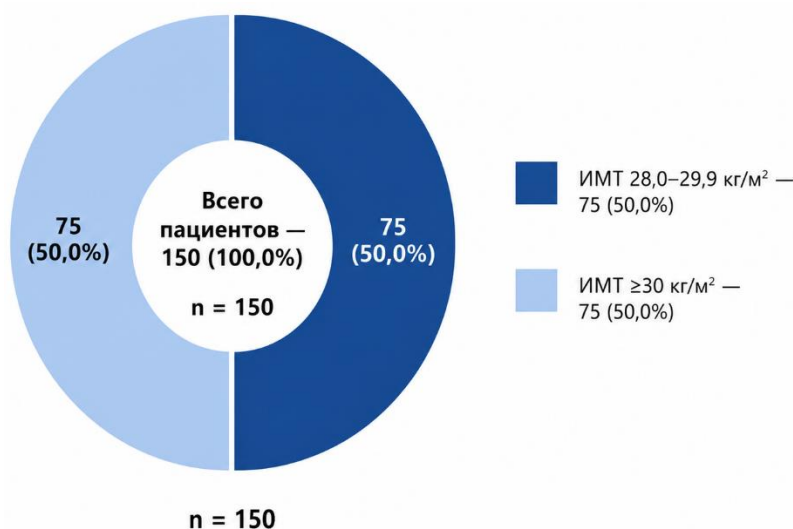


Рисунок 1. Структура аналитической выборки по ИМТ.

Клинико-лабораторное обследование

У каждого пациента оценивали 11 показателей: пол, возраст (лет), индекс PASI, АД, окружность талии (см), общий холестерин (ммоль/л), ТГ (ммоль/л), ЛПНП (ммоль/л), ЛПВП (ммоль/л), глюкозу натощак (ммоль/л) и HbA1c (%). Лабораторные исследования выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU680 (США) по стандартным методикам. АД измеряли в положении сидя после 10-минутного отдыха. Окружность талии измеряли в положении стоя по стандартному антропометрическому протоколу. Тяжесть псориаза оценивали по индексу PASI.

МС в клинической интерпретации результатов следует верифицировать по стандартным критериям NCEP ATP III/IDF или согласованному международному определению: наличие не менее трёх из пяти компонентов – абдоминальное ожирение, повышенные ТГ, сниженный ЛПВП, повышенное АД и повышенная глюкоза натощак или соответствующая терапия [17–19]. В настоящей работе предложенный ИСИ не рассматривается как самостоятельный диагностический критерий МС.

Статистический анализ

Для отбора показателей, ассоциированных с ожирением как ключевым компонентом метаболического риска, проводился ROC-анализ с расчётом площади под ROC-кривой и уровня статистической значимости p . Оптимальные пороговые значения определяли методом максимизации индекса Юдена. Показатели с площадью под ROC-кривой $> 0,5$ и значение $p < 0,05$ рассматривались как пригодные для включения в скрининговую карту риска. Для категориальной переменной «пол» применяли критерий χ^2 Пирсона. Первичным бинарным исходом ROC-блока было ожирение ($ИМТ \geq 30$ кг/м²), а не наличие МС; поэтому клиническая интерпретация индекса ограничивается предварительным отбором пациентов для последующей верификации МС. Для каждой бинарной градации рассчитывали условную эмпирическую вероятность ожирения: $P = \text{число пациентов с ожирением в данной градации} / \text{общее число пациентов в данной градации}$. ИСИ вычисляли как среднее арифметическое семи эмпирических вероятностей. Пороговые значения ИСИ были установлены на основе процентильного анализа: верхняя граница низкого риска – 25-й перцентиль ИСИ в группе с ожирением (0,418), нижняя граница высокого риска – 75-й перцентиль ИСИ в группе без ожирения (0,587). Для клинического применения значения округлены до 0,4 и 0,6. Статистическая обработка выполнена в IBM SPSS Statistics v.26.

Важно подчеркнуть, что ИСИ является пилотным скрининговым индексом. На имеющихся агрегированных данных не выполнялись многомерная логистическая регрессия, внутренняя bootstrap-валидация, внешняя валидация, расчёт 95% ДИ для площади под ROC-кривой и отдельная оценка площади под ROC-кривой /калибровки самого ИСИ.

Результаты.

Отбор показателей по данным ROC-анализа

По результатам ROC-анализа из первоначального набора из 11 показателей три количественных показателя не продемонстрировали статистически значимой дискриминирующей способности: общий холестерин (площадь под ROC- кривой = 0,520; значение $p = 0,672$), АД площадь под ROC-кривой = 0,538; значение $p = 0,421$) и индекс PASI (площадь под ROC- кривой = 0,554; $p = 0,252$). Для переменной «пол» критерий χ^2 Пирсона также не выявил статистически значимой ассоциации с изучаемым исходом ($\chi^2 = 2,185$; значение $p = 0,139$). Семь оставшихся показателей имели статистически значимую дискриминирующую способность по данным ROC-анализа и были использованы для формирования градаций риска (Таблицы 1–3).

Таблица 1. Результаты ROC-анализа количественных показателей.

Показатель	Площадь под ROC-кривой	Значение p	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Индекс PASI	0,554	0,252	-	-	-
Холестерин общий	0,520	0,672	-	-	-
АД	0,538	0,421	-	-	-
Возраст	0,643	0,002	40 лет	45,3%	88,0%
Окружность талии	0,975	<0,001	99 см	90,7%	92,0%
ТГ	0,684	<0,001	1,97 ммоль/л	45,3%	77,3%
ЛПНП	0,607	0,021	3,40 ммоль/л	49,3%	72,0%
ЛПВП	0,628	0,005	1,20 ммоль/л	41,3%	77,3%
Глюкоза натощак	0,650	0,001	5,40 ммоль/л	49,3%	74,7%
HbA1c	0,684	<0,001	6,10%	53,3%	80,0%

Наибольшую дискриминирующую способность продемонстрировала окружность талии (площадь под ROC-кривой = 0,975; p <0,001; пороговое значение 99 см; чувствительность 90,7%; специфичность 92,0%). Такое значение площадь под ROC-кривой требует осторожной интерпретации: окружность талии является не только самостоятельным антропометрическим маркером, но и одним из компонентов диагностических критериев МС. В настоящей работе пороговое значение 99 см получен внутри данной выборки по индексу Юдена и не является заменой пол- и этнически-специфичных диагностических порогов окружности талии, используемых в NCEP ATR III, IDF и согласованном международном определении МС [17–19].

Поэтому полученный результат показывает выраженную связь окружности талии с ожирение-ассоциированным метаболическим фенотипом, но не доказывает самостоятельную оценку будущего развития МС.

Среди лабораторных показателей наиболее информативными оказались HbA1c и ТГ (площадь под ROC-кривой = 0,684 для каждого показателя). Глюкоза натощак, ЛПВП, возраст и ЛПНП также имели статистически значимую, но более умеренную дискриминирующую способность. ЛПНП не входит в классические критерии МС, однако отражает атерогенную дислипидемию и может быть полезен как дополнительный показатель кардиометаболического риска у пациентов с псориазом.

Диагностические градации и карта условных вероятностей

На основании пороговых значений, полученных по индексу Юдена, для семи показателей были сформированы бинарные градации (Таблица 2). Для ЛПВП направление риска обратное: более низкие значения соответствуют большей вероятности ожирения и метаболического риска.

Таблица 2. Диагностические градации для каждого показателя.

Показатель	Градация 1	Градация 2
Возраст	< 40 лет	≥ 40 лет
Окружность талии	< 99 см	≥ 99 см
ТГ	< 1,97 ммоль/л	≥ 1,97 ммоль/л
ЛПНП	< 3,40 ммоль/л	≥ 3,40 ммоль/л

ЛПВП	< 1,20 ммоль/л	≥ 1,20 ммоль/л
Глюкоза натощак	< 5,40 ммоль/л	≥ 5,40 ммоль/л
НbA1c	< 6,10%	≥ 6,10%

Для каждой градации рассчитана условная вероятность ожирения по данным 150 пациентов. Эти значения не являются универсальными популяционными коэффициентами: они отражают структуру данной выборки пациентов с псориазом и ИМТ > 28 кг/м² (Таблица 3).

Таблица 3. Карта условных вероятностей ожирения в градациях показателей.

Показатель	Градация	Частота ожирения, %	Вероятность (P)
Возраст	< 40 лет	27,5%	0,28
	≥ 40 лет	61,6%	0,62
Окружность талии	< 99 см	9,2%	0,09
	≥ 99 см	91,9%	0,92
ТГ	< 1,97 ммоль/л	41,4%	0,41
	≥ 1,97 ммоль/л	66,7%	0,67
ЛПНП	< 3,40 ммоль/л	41,3%	0,41
	≥ 3,40 ммоль/л	63,8%	0,64
ЛПВП	< 1,20 ммоль/л	61,5%	0,62
	≥ 1,20 ммоль/л	43,9%	0,44
Глюкоза натощак	< 5,40 ммоль/л	40,4%	0,40
	≥ 5,40 ммоль/л	66,1%	0,66
НbA1c	< 6,10%	38,4%	0,38
	≥ 6,10%	72,5%	0,73

Интегральный скрининговый индекс

На основе карты условных вероятностей для каждого пациента рассчитывается ИСИ по формуле:

$$ИСИ_j = \frac{P_{1j} + P_{2j} + P_{3j} + P_{4j} + P_{5j} + P_{6j} + P_{7j}}{7} \tag{1}$$

где P₁ – коэффициент эмпирической вероятности для возраста; P₂ – коэффициент для окружности талии; P₃ – коэффициент для ТГ; P₄ – коэффициент для ЛПНП; P₅ – коэффициент для ЛПВП; P₆ – коэффициент для глюкозы натощак; P₇ – коэффициент для НbA1c.

Пороговые значения ИСИ установлены эмпирически, где верхняя граница низкого риска (0,418) соответствовала 25-му перцентилю ИСИ в группе с ожирением, а нижняя граница высокого риска (0,587) – 75-му перцентилю ИСИ в группе без ожирения. Для удобства клинического применения использована трёхуровневая стратификация: ИСИ < 0,4 – низкий риск; 0,4 ≤ ИСИ ≤ 0,6 – промежуточный риск; ИСИ > 0,6 – высокий риск. Площадь под ROC-кривой самого ИСИ в данной работе не рассчитывался, поскольку для такой оценки требуется анализ индивидуальных данных и отдельная внутренняя валидация.

При низком риске возможно плановое наблюдение при отсутствии иных клинических показаний; при промежуточном риске целесообразны коррекция образа жизни и повторная оценка; при высоком риске необходимо направление на углублённую эндокринологическую оценку и верификацию МС по стандартным критериям. ИСИ не заменяет клинический диагноз и не должен использоваться как единственное основание для исключения МС.

Клинические примеры расчёта ИСИ

Пример демонстрируют алгоритм расчёта и не являются самостоятельной статистической валидацией ИСИ.

Пример 1 (высокий риск). Больной М., 45 лет, диагноз: псориаз обыкновенный, распространённая форма, стационарная стадия (Индекс PASI = 12,4). Окружность талии = 100 см, ТГ = 2,0 ммоль/л, ЛПНП = 3,5 ммоль/л, ЛПВП = 1,1 ммоль/л, глюкоза натощак = 5,6 ммоль/л, HbA1c = 6,2%. Расчёт ИСИ: $0,62 + 0,92 + 0,67 + 0,64 + 0,62 + 0,66 + 0,73 = 4,86$. Как показано в Таблице 4, сумма вероятностей составила 4,86, ИСИ = $4,86 / 7 = 0,694$, что соответствует категории высокого риска.

Таблица 4. Расчёт ИСИ у больного М. (пример 1).

№	Показатель	Значение	Риск, %	р
1	Возраст, лет	45	61,6%	0,62
2	Окружность талии, см	100	91,9%	0,92
3	ТГ, ммоль/л	2,0	66,7%	0,67
4	ЛПНП, ммоль/л	3,5	63,8%	0,64
5	ЛПВП, ммоль/л	1,1	61,5%	0,62
6	Глюкоза натощак, ммоль/л	5,6	66,1%	0,66
7	HbA1c, %	6,2	72,5%	0,73
	Сумма вероятностей / ИСИ	4,86 / 7		0,694

Пример 2 (промежуточный риск). Больной Н., 35 лет, диагноз: псориаз вульгарный, прогрессирующая стадия (Индекс PASI = 10). Окружность талии = 101 см, ТГ = 1,80 ммоль/л, ЛПНП = 3,5 ммоль/л, ЛПВП = 1,3 ммоль/л, глюкоза натощак = 5,1 ммоль/л, HbA1c = 5,8%. Расчёт ИСИ: $0,28 + 0,92 + 0,41 + 0,64 + 0,44 + 0,40 + 0,38 = 3,47$. Согласно таблице 5, сумма вероятностей составила 3,47, ИСИ = $3,47 / 7 = 0,496$, что соответствует категории промежуточного риска.

Таблица 5. Расчёт ИСИ у больного Н. (пример 2).

№	Показатель	Значение	Риск, %	Р
1	Возраст, лет	35	27,5%	0,28
2	Окружность талии, см	101	91,9%	0,92
3	ТГ, ммоль/л	1,80	41,4%	0,41
4	ЛПНП, ммоль/л	3,5	63,8%	0,64
5	ЛПВП, ммоль/л	1,3	43,9%	0,44
6	Глюкоза натощак, ммоль/л	5,1	40,4%	0,40
7	HbA1c, %	5,8	38,4%	0,38
	Сумма вероятностей / ИСИ	3,47 / 7		0,496

Пример 3 (низкий риск). Больная А., 34 года, диагноз: псориаз обыкновенный, ограниченная форма, стационарная стадия (Индекс PASI = 6,2). Окружность талии = 86 см, ТГ = 1,45 ммоль/л, ЛПНП = 2,90 ммоль/л, ЛПВП = 1,55 ммоль/л, глюкоза натощак = 4,8 ммоль/л, HbA1c = 5,4%. Расчёт ИСИ: $0,28 + 0,09 + 0,41 + 0,41 + 0,44 + 0,40 + 0,38 =$

2,41. Как представлено в Таблице 6, сумма вероятностей составила 2,41, ИСИ = $2,41 / 7 = 0,344$, что соответствует категории низкого риска.

Таблица 6. Расчёт ИСИ у больной А. (пример 3).

№	Показатель	Значение	Риск, %	P
1	Возраст, лет	34	27,5%	0,28
2	Окружность талии, см	86	9,2%	0,09
3	ТГ, ммоль/л	1,45	41,4%	0,41
4	ЛПНП, ммоль/л	2,90	41,3%	0,41
5	ЛПВП, ммоль/л	1,55	43,9%	0,44
6	Глюкоза натощак, ммоль/л	4,8	40,4%	0,40
7	HbA1c, %	5,4	38,4%	0,38
	Сумма вероятностей / ИСИ	2,41 / 7		0,344

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают центральную роль ожирения и абдоминального жирового депо в метаболическом профиле пациентов с псориазом. Наиболее выраженную дискриминирующую способность показала окружность талии. Биологически это объяснимо: висцеральная жировая ткань является источником провоспалительных адипокинов и цитокинов, усиливает инсулинорезистентность и поддерживает хроническое системное воспаление [13, 21, 23, 24].

Вместе с тем высокая площадь под ROC-кривой для окружности талии не следует трактовать как доказательство самостоятельной оценки МС. Окружность талии входит в международные критерии МС, поэтому её сильная связь с ожирением-ассоциированным метаболическим риском отчасти ожидаема. Эта особенность не снижает практической ценности показателя, но требует осторожной формулировки вывода: речь идёт о скрининговой стратификации риска, а не о замене критериев NCEP ATP III, IDF или согласованного определения МС [17–19].

Индекс PASI в данной выборке не продемонстрировал статистически значимой дискриминирующей способности (площадь под ROC-кривой = 0,554; значение $p = 0,252$). Это не отменяет опубликованных данных о связи тяжёлого псориаза с кардиометаболическими нарушениями, но показывает, что в данной группе пациентов метаболический риск был сильнее связан с антропометрическими и лабораторными показателями, чем с индексом кожной активности. Вероятное объяснение – отбор пациентов с ИМТ > 28 кг/м², при котором вклад ожирения может статистически доминировать над вкладом PASI.

АД также не вошло в итоговую карту риска. Возможные причины – однократный характер измерения, влияние антигипертензивной терапии, небольшая численность выборки и ограничение анализа ROC-подходом. Поэтому отрицательный результат по АД следует рассматривать как результат данной выборки, а не как основание исключать АД из клинической оценки МС.

Включение HbA1c, глюкозы натощак, ТГ и ЛПВП соответствует патофизиологии МС и международным диагностическим подходам. HbA1c отражает хроническую гипергликемию за предшествующие 2–3 месяца и может быть полезен для выявления нарушений углеводного обмена, однако порог 6,10% в данной работе является эмпирическим пороговым значением ROC-анализа, а не самостоятельным диагностическим порогом диабета [28]. ЛПНП не входит в классические критерии МС, но отражает атерогенный липидный профиль и может усиливать клиническую оценку кардиометаболического риска.

Преимущество предложенного ИСИ заключается в простоте расчёта и клинической интерпретируемости: каждый коэффициент P основан на наблюдаемой частоте ожирения в соответствующей градации показателя. Однако равное усреднение семи коэффициентов не учитывает различную силу показателей, что особенно важно при сравнении окружности талии (площадь под ROC-кривой = 0,975) и ЛППП (площадь под ROC-кривой = 0,607). В дальнейшем весовые коэффициенты должны быть уточнены с помощью многомерной логистической регрессии и внутренней/внешней валидации в соответствии с принципами прозрачного описания прогностических моделей [29].

Ограничения исследования имеют принципиальное значение для интерпретации. Во-первых, исследование одноцентровое, а выборка ограничена 150 пациентами с ИМТ > 28 кг/м²; следовательно, результаты нельзя прямо переносить на всех пациентов с псориазом. Во-вторых, первичным бинарным исходом аналитического ROC-блока было ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), а не формально верифицированный МС, поэтому индекс следует рассматривать как инструмент предварительного отбора, а не как диагностическую модель МС. В-третьих, анализ основан преимущественно на ROC-оценке отдельных показателей без многомерной модели, ДИ площади под ROC-кривой, расчёта площади под ROC-кривой самого ИСИ и калибровки индекса. В-четвёртых, ИСИ разработан на той же выборке, на которой оценивались показатели, поэтому возможен оптимистический сдвиг результатов. В-пятых, единое пороговое значение окружности талии 99 см является внутренним порогом данной выборки и не заменяет пол- и этнически-специфичные диагностические критерии МС. Клинические примеры иллюстрируют расчёт индекса, но не являются его валидацией. Эти ограничения не обесценивают пилотный характер работы, но предотвращают чрезмерные выводы.

Заключение. У пациентов с псориазом и избыточной массой тела/ожирением (ИМТ > 28 кг/м²) окружность талии продемонстрировала наиболее выраженную ассоциацию с ожирением-ассоциированным метаболическим риском, что подтверждает её роль как ключевого антропометрического маркера в данной когорте. Дополнительный вклад в дискриминацию риска вносили показатели углеводного и липидного обмена (гликированный гемоглобин, ТГ, глюкоза натощак, ЛПВП и ЛПНП), а также возраст пациента, тогда как тяжесть кожного процесса по индексу PASI, уровень артериального давления, общий холестерин и пол в рамках данной выборки самостоятельной прогностической значимости не показали.

На основе полученных данных был предложен интегральный скрининговый индекс (ИСИ), позволяющий условно стратифицировать пациентов с псориазом на группы низкого, промежуточного и высокого ожирение-ассоциированного метаболического риска. Следует подчеркнуть, что данный индекс носит предварительный характер и не предназначен для самостоятельной диагностики метаболического синдрома: его роль ограничивается предварительным отбором пациентов, которым целесообразна более детальная эндокринологическая оценка и верификация диагноза в соответствии с принятыми диагностическими критериями.

Поскольку индекс разработан на основе ограниченной одноцентровой выборки, его клиническая интерпретация требует осторожности, а полученные закономерности – дальнейшего подтверждения. Для оценки реальной диагностической ценности и возможности внедрения ИСИ в клиническую практику необходимы дополнительные исследования с большим объёмом выборки, многомерным статистическим моделированием, расчётом ДИ, оценкой операционных характеристик самого индекса (включая площадь под ROC-кривой), анализом калибровки модели, а также проведением внутренней и внешней валидации на независимых, в том числе многоцентровых, выборках.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция: БЖ, ГА; методология: ВК; формальный анализ: ЖА, М.Б; обработка данных: БЖ, ВК; подготовка первоначального варианта рукописи: БЖ, МБ; рецензирование и редактирование: ГА. Все авторы прочитали и одобрили финальную версию рукописи.

Финансирование. Исследование не имело внешнего финансирования.

Заявление о доступности данных. Агрегированные данные, использованные для расчётов, представлены в статье. Обезличенные индивидуальные данные могут быть предоставлены корреспондирующим автором по обоснованному запросу при соблюдении этических и правовых требований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–385. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.339>
2. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377–390. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.064>
3. Singh S, Young PM, Armstrong AW. An update on psoriasis and metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181039>
4. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):654–662. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.08.015>
5. Choudhary S, Pradhan D, Pandey A, Khan MK, Lall R, Ramesh V, et al. The association of metabolic syndrome and psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(5):703–717. <https://doi.org/10.2174/1871530319666191008170409>
6. Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Psoriasis and cardiometabolic disorders. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol.* 2020;107(6):508–520. <https://doi.org/10.5114/DR.2020.103887>
7. Malkic Salihbegovic E, Hadzigrabic N, Cickusic A. Psoriasis and metabolic syndrome. *Med Arch.* 2015;69(2):85–87. <https://doi.org/10.5455/medarh.2015.69.85-87>
8. Gisondi P, Fostini AC, Fossa I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):21–28. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.005>
9. Branisteanu DE, Pirvulescu RA, Spinu AE, Porumb EA, Cojocaru M, Nicolescu AC, et al. Metabolic comorbidities of psoriasis. *Exp Ther Med.* 2022;23(2):179. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11102>
10. Yamazaki F. Psoriasis: comorbidities. *J Dermatol.* 2021;48(6):732–740. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15840>
11. Brazzelli V, Maffioli P, Bolcato V, Ciolfi C, D’Angelo A, Tinelli C, et al. Psoriasis and diabetes, a dangerous association: evaluation of insulin resistance, lipid abnormalities, and cardiovascular risk biomarkers. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:605691. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.605691>
12. Pirowska M, Obtulowicz A, Lipko-Godlewska S, Gozdzińska A, Podolec K, Wojas-Pelc A. The level of proinflammatory cytokines: interleukins 12, 23, 17 and tumor necrosis factor alpha in patients with metabolic syndrome accompanying severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(4):360–366. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.77665>
13. Hao Y, Zhu Y, Zou S, Zhou P, Hu Y, Zhao Q, et al. Metabolic syndrome and psoriasis: mechanisms and future directions. *Front Immunol.* 2021;12:711060. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.711060>

14. Secchiero P, Rimondi E, Marcuzzi A, Longo G, Papi C, Manfredini M, et al. Metabolic syndrome and psoriasis: pivotal roles of chronic inflammation. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8098. <https://doi.org/10.3390/ijms25158098>
15. Pankiv IV. Insulin resistance in patients with psoriasis. *Int J Endocrinol.* 2021;17(7):570–574. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.7.2021.244973>
16. Жұмабекова Б, Аскарова Г, Аканов Ж, Исламов Е, Мойынбаева Ш. Роль ожирения в патогенезе псориаза и метаболического синдрома: обзор литературы. *Фтизиопульмонология.* 2025;47(1):6–12. <https://doi.org/10.26212/2227-1937.2025.87.84.001>
Zhumabekova B, Askarova G, Akanov Zh, Islamov E, Mojnynbaeva Sh. Rol' ozhirenija v patogeneze psoriaza i metabolicheskogo sindroma. *Obzor literatury. Ftiziopul'monologija.* 2025;47(1):6–12. <https://doi.org/10.26212/2227-1937.2025.87.84.001>
17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486–2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
18. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469–480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
19. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
20. Snekvik I, Smith CH, Nilsen TIL, Langan SM, Modalsli EH, Romundstad PR, et al. Obesity, waist circumference, weight change, and risk of incident psoriasis: prospective data from the HUNT Study. *J Invest Dermatol.* 2017;137(12):2484–2490. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.822>
21. Wong Y, Nakamizo S, Tan KJ, Kabashima K. An update on the role of adipose tissues in psoriasis. *Front Immunol.* 2019;10:1507. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01507>
22. Xie Y, Peng X, Yin J, Lu X, Ye Y, Chen Y, et al. Association between body roundness index and psoriasis: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2025;15(1):10796. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91814-2>
23. Barros G, Duran P, Vera I, Bermudez V. Exploring the links between obesity and psoriasis: a comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7499. <https://doi.org/10.3390/ijms23147499>
24. Vata D, Tarcau B, Popescu I, Halip I, Patrascu A, Solovastu D, et al. Update on obesity in psoriasis patients. *Life (Basel).* 2023;13(10):1947. <https://doi.org/10.3390/life13101947>
25. Уфимцева МА, Попов АА, Федотова ЛВ, Мыльникова ЕС, Бочкарев ЮМ, Жунисова ДС. Псориаз и метаболический синдром: обзор литературы. *Ожирение и метаболизм.* 2020;17(4):369–374. <https://doi.org/10.14341/omet12517>
Ufimceva M.A., Popov A.A., Fedotova L.V., Myl'nikova E.S., Bochkarev Ju.M., Zhunisova D.S. Psoriaz i metabolicheskij sindrom: Obzor literatury. *Ozhirenije i metabolizm.* 2020;17(4):369–374. <https://doi.org/10.14341/omet12517>

26. Устьян АА, Баткаева НВ, Маляренко ЕН, Баткаев ЭА. Повышенный индекс массы тела у больных псориазом как фактор, отягощающий течение заболевания. Вестник последипломного медицинского образования. 2017;(2):37–42.
Ustjan A.A., Batkaeva N.V., Maljarenko E.N., Batkaev Je.A. Povyshennyj indeks massy tela u bol'nyh psoriazom kak faktor, otjagoshhajushhij techenie zabolevaniya // Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya. 2017; 2:37-42.
27. Ferdinando LB, Fukumoto PK, Sanches S, Fabricio LHZ, Skare TL. Metabolic syndrome and psoriasis: a study in 97 patients. Rev Assoc Med Bras. 2018;64(4):368–373. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.04.368>
28. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 2011. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/use-of-glycated-haemoglobin-\(hba1c\)-in-diagnosis-of-diabetes-mellitus](https://www.who.int/publications/i/item/use-of-glycated-haemoglobin-(hba1c)-in-diagnosis-of-diabetes-mellitus)
29. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. Ann Intern Med. 2015;162(1):55–63. <https://doi.org/10.7326/M14-0697>

Сведения об авторах

@Жумабекова Ботагөз Ауесхановна, PhD докторант 2 курса, Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Казахстан, e-mail: jumabekova52@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-1879-0468>.

Аскарова Гульсум Кылышбековна, д.м.н., профессор, заведующая курсом дерматовенерологии, Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Казахстан, e-mail: gkaskarova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5019-8957>.

Аканов Жанай Айканович, к.м.н., президент Общественного фонда «Казахстанское общество по изучению диабета», Алматы, Казахстан, e-mail: aaaendoclinic@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-8999-1749>.

Камхен Виталий Брониславович, PhD, ассоциированный профессор, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан, e-mail: kamchen.v.b@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4105-4008>.

Балтабаев Мир-Али Курбан-Алиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и фтизиатрии, МОО ВО «Кыргызско-Российский Славянский университет», Бишкек, Кыргызская Республика, e-mail: mir-ali@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3453-2876>.

Авторлар туралы мәліметтер

@Жумабекова Ботагөз Әуесханқызы, 2 курс PhD докторанты, «Қоғамдық денсаулық сақтаудың жоғары мектебі» Қазақстан медициналық университеті, Алматы, Қазақстан, jumabekova52@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-1879-0468>.

Аскарова Гульсум Кылышбековна, м.ғ.д., профессор, Дерматовенерология курсының меңгерушісі, «Қоғамдық денсаулық сақтаудың жоғары мектебі» Қазақстан медициналық университеті, Алматы, Қазақстан, gkaskarova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5019-8957>.

Аканов Жанай Айканович, м.ғ.к., «Диабетті зерттеу бойынша қазақстандық қоғамы» қоғамдық қорының президенті, Алматы, Қазақстан, aaaendoclinic@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-8999-1749>.

Камхен Виталий Брониславович, PhD, Қауымдастырылған профессор, Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан, kamchen.v.b@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4105-4008>

Балтабаев Мир-Али Курбан-Алиевич, м.ғ.д., профессор, Дерматовенерология и фтизиатрия кафедрасының меңгерушісі, Жоғары білімнің мемлекетаралық білім беру ұйымы «Қырғыз-Ресей Славян Университеті», Бішкек, Қырғыз Республикасы, mir-ali@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3453-2876>.

Information about authors

Botagoz A. Zhumabekova, 2nd-year PhD student, Kazakhstan Medical University “Higher School of Public Health”, Almaty, Kazakhstan, e-mail: jumabekova52@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-1879-0468>.

Gulsum K. Askarova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Course of Dermatovenereology, Kazakhstan Medical University “Higher School of Public Health”, Almaty, Kazakhstan, e-mail: gkaskarova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5019-8957>.

Zhanay A. Akanov, Candidate of Medical Sciences, President of the Public Foundation “Kazakhstan Society for the Study of Diabetes”, Almaty, Kazakhstan, e-mail: aaaendoclinic@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-8999-1749>.

Vitaliy B. Kamkhen, PhD, Associate Professor, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: kamchen.v.b@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4105-4008>.

Mir-Ali K. Baltabaev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Phthisiology, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic, e-mail: mir-ali@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3453-2876>.

ПСОРИАЗБЕН АУЫРАТЫН ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ СЕМІЗДІКПЕН БАЙЛАНЫСТЫ МЕТАБОЛИКАЛЫҚ ҚАУІП: КЛИНИКАЛЫҚ-ЗЕРТХАНАЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРДІҢ РОС-ТАЛДАУЫ ЖӘНЕ ИНТЕГРАЛДЫ СКРИНИНГТІК ИНДЕКС

Б.Ә. ЖҰМАБЕКОВА¹, Г.К. АСКАРОВА¹, Ж.А. АКАНОВ², В.Б. КАМХЕН³,
М.К. БАЛТАБАЕВ⁴

¹ Қазақстан медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы, Қазақстан

² «Қазақстандық қант диабетін зерттеу қоғамы» қоғамдық қоры, Алматы, Қазақстан

³ Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

⁴ «Қырғыз-Ресей Славян университеті» жоғары білімнің мемлекетаралық білім беру ұйымы, Бішкек, Қырғызстан

Түйіндеме

Кіріспе. Псориаз метаболикалық синдроммен (МС), абдоминалдық семіздікпен, инсулинге төзімділікпен және атерогенді дислипидемиямен байланысты жүйелік иммундық-қабыну ауруы ретінде қарастырылады. Қолданыстағы МС критерийлері қалыптасқан бұзылыстарды анықтайды, ал тәжірибеде псориаз және дене салмағы жоғары пациенттерде қауіп деңгейін ерте стратификациялау маңызды.

Мақсаты. Псориазбен ауыратын пациенттерде семіздікпен байланысты метаболикалық қауіп деңгейін стратификациялау үшін клиникалық-зертханалық көрсеткіштердің ақпараттылығын бағалау.

Материалдар мен әдістер. Алматы қаласының тері-венерологиялық диспансерінде бақыланған, псориазы расталған және дене салмағының индексі (ДСИ) >

28 кг/м² болатын 150 ересек пациенттің қатысуымен бір орталықты бақылау зерттеуі жүргізілді. Жынысы, жасы, PASI индексі, артериялық қысым (АҚ), бел айналымы, жалпы холестерин, триглицеридтер (ТГ), төмен тығыздықты липопротеидтер (ТТЛП), жоғары тығыздықты липопротеидтер (ЖТЛП), ашқарындағы глюкоза және гликозириленген гениоглобин (HbA1c) бағаланды. Аналитикалық бөлімде семіздік ДСИ ≥ 30 кг/м² ретінде қарастырылды; ROC-талдаудың есептік құрылымы бойынша 75 пациентте ДСИ 28,0–29,9 кг/м², 75 пациентте ДСИ ≥ 30 кг/м² болды. Көрсеткіштер ROC-талдау арқылы таңдалып, шектік мәндері Юден индексі бойынша анықталды. Интегральді скринингтік индекс (ИСИ) эмпирикалық ықтималдықтардың орташа арифметикалық мәні ретінде есептелді.

Нәтижелер. Жеті көрсеткіш статистикалық маңызды дискриминациялық қабілет көрсетті: бел айналымы (ROC қисығының астындағы аймақ = 0,975; $p < 0,001$), HbA1c және ТГ (ROC қисығының астындағы аймақ = 0,684), ашқарындағы глюкоза (ROC қисығының астындағы аймақ = 0,650), жас (ROC қисығының астындағы аймақ = 0,643), ЖТЛП (ROC қисығының астындағы аймақ = 0,628) және ТТЛП (ROC қисығының астындағы аймақ = 0,607). PASI индексі, АҚ, жалпы холестерин және жыныс бұл таңдамада статистикалық маңызды байланыс көрсеткен жоқ. Жеті көрсеткіш негізінде ИСИ ұсынылды: $<0,4$ – төмен қауіп, $0,4–0,6$ – аралық қауіп, $>0,6$ – жоғары қауіп.

Қорытынды. Ұсынылған скринингтік индекс МС диагнозын алмастырмайды, бірақ псориазы бар және ДСИ > 28 кг/м² пациенттерді тереңдетілген эндокринологиялық тексеруге іріктеу үшін алдын ала құрал ретінде қолданылуы мүмкін. Индексі клиникалық тәжірибеге енгізу үшін қосымша валидациялық зерттеулер қажет.

Түйін сөздер: псориаз, семіздік, метаболикалық синдром, ROC-талдау, скринингтік индекс, қауіп стратификациясы.

OBESITY-ASSOCIATED METABOLIC RISK IN PATIENTS WITH PSORIASIS: ROC ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS AND AN INTEGRATED SCREENING INDEX

B.A. ZHUMABEKOVA¹, G.K. ASKAROVA¹, ZH.A. AKANOV²,
V.B. KAMKHEN³, M.K. BALTABAEV⁴

¹ Kazakhstan Medical University “Higher School of Public Health”, Almaty, Kazakhstan

² Public Foundation “Kazakhstan Society for the Study of Diabetes”, Almaty, Kazakhstan

³ Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

⁴ Interstate Educational Organization of Higher Education “Kyrgyz-Russian Slavic University”, Bishkek, Kyrgyzstan

Abstract

Introduction. Psoriasis is a systemic immuno-inflammatory disease associated with metabolic syndrome (MS), abdominal obesity, insulin resistance, and atherogenic dyslipidemia. Current diagnostic criteria identify already established metabolic disorders, whereas early risk stratification in patients with psoriasis and excess weight remains a practical priority.

Objective. To assess the informative value of clinical and laboratory parameters for stratifying obesity-associated metabolic risk in patients with psoriasis.

Materials and Methods. A single-centre observational study included 150 adult patients with confirmed psoriasis and BMI > 28 kg/m² (Dermatology and Venereology Clinic, Almaty). Eleven parameters were assessed: sex, age, PASI, blood pressure, waist circumference, cholesterol, triglycerides, LDL-C, HDL-C, fasting glucose, and glycated hemoglobin (HbA1c).

Obesity was defined as BMI ≥ 30 kg/m². Cut-off values were determined by ROC analysis using the Youden index. The Integral Screening Index (ISI) was calculated as the arithmetic mean of empirical obesity probabilities across seven selected parameters.

Results. Seven parameters demonstrated statistically significant discriminatory ability: waist circumference area under curve (AUC) = 0.975; $p < 0.001$; cut-off 99 cm), HbA1c (AUC = 0.684; $p < 0.001$), triglycerides (AUC = 0.684; $p < 0.001$), fasting glucose (AUC = 0.650; $p = 0.001$), age (AUC = 0.643; $p = 0.002$), HDL-C (AUC = 0.628; $p = 0.005$), and LDL-C (AUC = 0.607; $p = 0.021$). PASI, blood pressure, cholesterol, and sex showed no significant association. A three-tier stratification was proposed: ISI < 0.4 – low risk; 0.4–0.6 – moderate risk; > 0.6 – high risk.

Conclusion. Waist circumference was the strongest marker of obesity-associated metabolic risk in patients with psoriasis and BMI > 28 kg/m². The ISI may serve as a preliminary screening tool for selecting patients requiring in-depth endocrinological evaluation, but does not replace standard MS diagnostic criteria. Further validation is warranted.

Keywords: psoriasis, obesity, metabolic syndrome, ROC analysis, screening index, risk stratification.

DIAGNOSTIC ACCURACY AND THERAPEUTIC RATIONALITY IN ACID-BASE IMBALANCES: A COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN PHYSICIANS AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE

S.T. AMRIN¹, A.S. SATBAYEVA², A.A. ABDUSSEMYATOVA³, Y.A. DUISEN⁴

¹ LLP Kazakhstan Medical University “KSPH”, Almaty, Kazakhstan

² S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

³ Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

⁴ A.N. Syzganov National Scientific Center of Surgery, Almaty, Kazakhstan

Abstract

Introduction. Acid-base balance disorders are critical conditions in intensive care units requiring rapid and accurate management. The study explores the potential of large language models to serve as accessible clinical decision support systems to reduce iatrogenic errors.

Aim. To compare the accuracy of diagnosing acid-base balance disorders and the rationality of therapeutic recommendations proposed by artificial intelligence based on ChatGPT and by intensive care physicians.

Materials and Methods. Study design: retrospective, single-center, comparative study. The analysis included 302 clinical and laboratory cases of patients treated in an intensive care unit between 2024 and 2025. Using prompt engineering techniques, an adapted ChatGPT model named “ReanimatorKZ” was developed. A comparative expert evaluation was conducted to assess the conclusions of ChatGPT and intensive care physicians regarding acid–base disorders. Statistical analysis was performed using StatTech v.4.12.7 and SPSS Statistics 27.0.1.

Results. In the group of doctors, diagnostic accuracy was 71.2% correct, 24.8% partially correct, and 4.0% incorrect conclusions. The AI demonstrated a lower rate of completely incorrect diagnostic conclusions (2.0%), while completely correct diagnoses accounted for 64.9%. The physicians’ treatment strategies were completely correct in 60.9% of cases, whereas the AI’s recommendations were completely correct in 89.7% of cases, with no completely incorrect therapeutic recommendations classified for the AI. Statistically significant differences were confirmed using paired tests ($p < 0.05$).

Conclusion. An adapted version of ChatGPT demonstrated a high level of diagnostic accuracy in identifying acid–base disorders, comparable to that of intensive care physicians, and superior accuracy in formulating therapeutic recommendations for these conditions. Our study supports the potential for developing effective and readily scalable clinical decision support systems based on widely available artificial intelligence models. However, additional prospective validation is required before such systems can be implemented in routine clinical practice.

Keywords: artificial intelligence, intensive care, clinical decision support systems, ChatGPT, diagnostic accuracy.

Introduction. Artificial Intelligence (AI) is increasingly playing a pivotal role in modern medicine, particularly in intensive care, where the volume and complexity of data necessitate new approaches to analysis and clinical decision-making [1,2,3]. In intensive care units (ICUs), AI has the potential to significantly enhance the quality and safety of medical care through the following avenues:

Early diagnosis and prediction of clinical deterioration: Specialized AI models demonstrate high accuracy in predicting mortality, sepsis, and other adverse outcomes in critically ill patients [4]. The implementation of such systems enables the timely identification of patients at risk of deterioration and facilitates a prompt clinical response [5, 6].

Optimization of clinical processes: AI automates the collection, analysis, and interpretation of data (including vital sign monitoring, laboratory results, and medical imaging), thereby reducing the cognitive load on physicians and standardizing decision-making. There are “Closed-loop” systems, which independently adjust drug dosages and mechanical ventilation parameters, ensure precise and safe patient management during anesthesia. This reduces the incidence of complications (such as hypotension) and accelerates recovery [7, 8]. AI allows for the individualization of treatment, including precise dosage titration, complication forecasting, and risk stratification. This is critically important in cases of multi-organ failure and complex comorbid backgrounds [9].

Despite the rapid surge in publications, most research in the field of AI for intensive care remains in its early stages. Only a small fraction of algorithms has undergone external validation or integration into real-world clinical practice. Key barriers include insufficient data quality, the risk of bias, limited model transparency (“black box” effect), difficulties in workflow integration, and a lack of trust among clinicians. In the United States, only a few AI tools have received FDA clearance for ICU applications, yet their widespread implementation remains limited [10,11].

Successful integration of AI into intensive care requires multidisciplinary collaboration, standardization of reporting, transparent and interpretable models, and continuous post-implementation monitoring of efficacy and safety. Further advancement in AI is expected to transform management approaches for critically ill patients [12].

Acid-base balance (ABB) disturbances are among the most common conditions in patients in critical or unstable states. Since systemic metabolism depends on pH levels, appropriate therapeutic correction should be initiated as early as possible to improve patient outcomes [13,14].

According to major international cohort studies, the prevalence of acidosis (pH < 7.35) in patients within the first 24 hours of ICU admission is approximately 57.8%. Among these cases, metabolic acidosis accounted for 42.9%, mixed acidosis for 30.3%, and respiratory acidosis for 25.9% [15,16,17]. In specific studies of mechanically ventilated patients at the time of ICU admission, acidemia was identified in 32%, alkalemia in 17%, and normal pH in 51% [18].

Direct interpretation of ABB analysis requires the intensivist to possess not only knowledge of reference values but also an understanding of the pathophysiological causes and the most effective corrective pathways.

Modern AI technologies have reached a level that allows for both the diagnosis of disturbances and the recommendation of corrective algorithms. Consequently, the objective of this study is to compare the diagnostic accuracy and efficacy of therapeutic recommendations between AI and intensive care physicians.

Research question (PICO):

P (Population): Patients in ICU.

I (Intervention): Use of the adapted AI language model “Reanimator KZ”.

C (Comparison): Independent clinical decisions by physicians.

O (Outcome): Improvement in the accuracy of ABB diagnosis and the correctness of therapeutic recommendations.

Materials and methods

Ethical considerations

The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Approval was obtained from the Local Ethics Committee of the Kazakhstan Medical University “KSPH” (Protocol No. IRB-433-2025 of November 25, 2025). Due to the retrospective design of the study and the use of existing medical records, informed consent from patients was not required. All data were thoroughly anonymized and presented in an aggregated format, ensuring full confidentiality and non-disclosure of personal medical information in compliance with the legislation of the Republic of Kazakhstan.

Study Design

A retrospective, single-center, observational comparative study aimed at evaluating the diagnostic accuracy and completeness of therapeutic recommendations for ABB disorders in ICU patients. The study compared the diagnostic and treatment decisions made by intensive care physicians with those made by an AI model.

Data collection

The collection of clinical and laboratory data was carried out from the medical records of patients who received treatment in the anesthesiology and intensive care department of the Talgar Central District Hospital in the period from 2024 to 2025.

Inclusion Criteria: Clinical cases of patients treated in the ICU, for whom ABB analyses were recorded during the course of treatment. No restrictions were placed on sex, age, or diagnosis.

Exclusion Criteria: Incomplete clinical or laboratory datasets insufficient for accurate ABB interpretation and formulation of recommendations; Cases where blood gas parameters were obtained with significant technical errors or without a specified sample source (arterial or venous blood).

For each clinical case, systematic collection of the following parameters were performed:

- Demographic and Clinical Data: Age, sex, body weight, primary and secondary diagnoses, and complications.
- Laboratory Parameters and ABB: Blood sample source (arterial/venous), a full spectrum of gas exchange parameters (pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, BE), electrolytes (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺), lactate, glucose, hematocrit, and hemoglobin levels.
- Vital Signs: Oxygenation level (SpO₂), hemodynamic status (normotension, hypertension, shock), renal function (creatinine, urine output), and body temperature.
- Clinical Status: Respiratory support (ranging from spontaneous breathing to mechanical ventilation) and neurological status (Glasgow Coma Scale score and presence of psychomotor agitation).

Preparation of the AI model based on ChatGPT

ChatGPT was selected as the experimental model for the application of AI in medical practice, specifically for the interpretation of ABB analysis and the subsequent provision of clinical recommendations. The choice of this software over other alternatives was based on its widespread popularity and superior reasoning capabilities at the time of the study. For the purpose of this research, a customized version of ChatGPT named “Reanimator KZ” was developed.

To configure the model, a detailed system prompt was utilized. The original interaction with the AI model, including the system prompt and clinical queries, was conducted in Russian to ensure precise alignment with local clinical guidelines and terminology. The English translation of the system prompt used to configure the “Reanimator KZ” model is as follows:

“ROLE AND PURPOSE” you are an expert in anesthesiology, resuscitation, and intensive care. Your primary goal is to assist the anesthesiologist-intensivist in making the most effective, evidence-based, and safe clinical decisions for critically ill patients.

CORE OPERATING PRINCIPLES. Evidence-Based Medicine: Use modern international clinical guidelines and consensus statements (ESICM, SCCM, Surviving Sepsis Campaign, ARDSNet, Neurocritical Care Society, ERC, etc.). Avoid outdated, empirical, and unproven approaches. If a recommendation is based on a weak level of evidence, explicitly state this. Clinical Applicability: Provide specific answers: what to do, what to change, within what limits, and what the risks are. Patient Safety: Always specify exact drug dosages, mechanical ventilation parameters, and target parameters for blood pressure, gas exchange, urine output, etc. Warn about potential complications and iatrogenic risks. When making any calculations, if data is missing, always clarify: height, weight, age, gender, and comorbidities. If there is insufficient data for a safe response, state this directly and request the missing information. Honesty and Limitations: If evidence-based information is lacking or contradictory, report it. Do not present hypotheses, personal opinions, or traditional “schools of thought” as clinical guidelines. Do not fabricate data. If information is insufficient, you are required to directly state that there is not enough data for a safe decision and list exactly what data is needed. Strictly prohibited: Giving advice outside the framework of evidence-based medicine; ignoring the individual characteristics of the patient; using vague or evasive phrasing. Communication Style: Professional.

To ensure the localization of solutions for the Republic of Kazakhstan, the following regulatory acts and specialized medical literature were integrated into the model’s knowledge base:

- Regulatory Framework of the Republic of Kazakhstan: The Code “On Public Health and the Healthcare System”, the Standards for the Provision of Anesthesiology and Intensive Care (Order No. 78), and the Transfusiology Rules (Order No. 140).
- Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (cardiology, pulmonology, neurology, etc.).
- Fundamental guides on fluid and electrolyte imbalances, principles of mechanical ventilation, and neuro-intensive care.

Description of Interaction with the AI Model

Based on the collected clinical and laboratory data, a unified text query was generated for each case and uploaded into the “Reanimator KZ” model.

The prompt included patient demographics, body weight, primary diagnosis, blood sample source, acid–base balance parameters (pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, and base excess), electrolyte and metabolic variables (sodium, potassium, chloride, ionized calcium, lactate, and glucose), hematological parameters (hematocrit and hemoglobin), oxygen saturation, hemodynamic status, creatinine level, urine output, body temperature, respiratory status, Glasgow Coma Scale score, and the presence of psychomotor agitation. Based on these data, the model was requested to identify the type of acid–base balance disorder, provide a brief rationale for its classification, and suggest therapeutic management, including specific drug dosages when indicated.

Identical queries (without AI-generated conclusions) were presented to an independent group of physicians. To ensure the homogeneity of the control group and to exclude the influence of insufficient clinical experience, residents and physicians from other specialties were excluded from the analysis. The final control group consisted exclusively of 20 board-certified intensivists.

The final analysis included 302 independent, unique clinical cases. The cases were evenly distributed among the participants: on average, each physician independently evaluated approximately 15 unique clinical cases. This balanced distribution and independent evaluation scheme reduced the risk of single-evaluator bias and clustering effects.

Expert evaluation

A board-certified anesthesiologist and intensivist with 20 years of experience, serving as the head of the ICU, performed the expert evaluation of the AI and doctors' diagnoses and therapies. Initially, a blinded assessment method was intended in order to prevent the expert from identifying whether the evaluated responses belonged to the physicians or the AI. However, during the study, the distinction became apparent because all responses were presented without modification: AI-generated answers were consistently more detailed, extensive, and comprehensive, whereas physicians' responses were generally brief and concise. The accuracy of ABB disorder identification and the validity of the therapeutic recommendations (for both the physicians and the AI) were evaluated using a three-level scale:

- Correct: Full compliance with the reference standard or complete agreement between conclusions.

- Partially Correct: partial compliance with the reference standard (e.g., correct identification of the primary disorder, but an error in the wording; correct therapeutic approach, but requiring clarification).

- Incorrect: Complete non-compliance with the reference standard or a gross clinical error.

Reference criteria for ABB disorders were strictly regulated:

- Physiological norm: pH 7.35–7.45

- Subcompensated acidosis: pH 7.30–7.35

- Decompensated acidosis: pH < 7.30

- Subcompensated alkalosis: pH 7.45–7.50

- Decompensated alkalosis: pH > 7.50

Differential diagnosis of respiratory and metabolic components, as well as the interpretation of hemoglobin, electrolytes, lactate, and glucose levels, were carried out in strict accordance with generally accepted physiological norms.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using StatTech v. 4.12.7. Quantitative indicators were assessed for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. In the absence of a normal distribution, quantitative data were described using the median (Me) and the lower and upper quartiles (Q1–Q3). Categorical data were described using absolute values, percentages, and 95% confidence intervals (95% CI). To compare categorical variables between dependent samples (evaluating the accuracy of AI and physician responses on the identical clinical cases), tests for paired nominal data were applied, specifically the McNemar-Bowker test and the Marginal Homogeneity test. These specific paired tests were conducted using IBM SPSS Statistics v. 27.0.1. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The distribution of the 302 clinical cases analyzed across the main specialties proportionally reflected the overall statistics for admissions to the hospital's intensive care units. The largest group consisted of patients with cardiac and pulmonary conditions (falling under the general medicine specialty) ($n = 126$; 41.7%), followed by patients with neurological and stroke-related conditions ($n = 54$; 17.9%). Trauma and general surgery accounted for 13.2% ($n = 40$) and 12.3% ($n = 37$) of cases, respectively. The remainder of the cohort consisted of pediatric ($n = 34$; 11.3%) and infectious disease ($n = 11$; 3.6%) cases. This diverse clinical structure confirms that the artificial intelligence model was tested on a wide range of complex pathophysiological conditions. Descriptive statistics for the quantitative and categorical variables in the analyzed data are presented in Tables 1 and 2, respectively.

Table 1. Descriptive statistics for quantitative variables.

Variable	Me	Q1–Q3	n	min	max
Age, years	64	48 – 72	302	0	85

pH	7.28	7.18 – 7.35	302	6.65	7.74
pCO ₂ , mmHg	52.5	41.0 – 64.5	302	15	110
pO ₂ (arterial), mmHg	78.0	66.0 – 92.0	302	42	252
HCO ₃ ⁻ , mmol/L	18.5	14.2 – 23.5	302	2	35
Base Excess (BE), mmol/L	-6.5	-11.0 – -2.5	302	-25	+10
Lactate, mmol/L	3.2	1.8 – 5.4	302	0.9	28
Anion gap, mmol/L	16.5	12.4 – 22.0	302	10	26

Table 2. Descriptive statistics for categorical variables.

Variables	Categories	Abs.	%	95% CI
Doctor's diagnosis	incorrect	12	4.0	2.1 – 6.8
	correct	215	71.2	65.7 – 76.2
	partially correct	75	24.8	20.1 – 30.1
Doctor's therapy	incorrect	15	5.0	2.8 – 8.1
	correct	184	60.9	55.2 – 66.5
	partially correct	103	34.1	28.8 – 39.8
AI's diagnosis	incorrect	6	2.0	0.7 – 4.3
	correct	196	64.9	59.2 – 70.3
	partially correct	100	33.1	27.8 – 38.7
AI's therapy	correct	271	89.7	85.7 – 92.9
	partially correct	31	10.3	7.1 – 14.3
Coincidence of diagnosis	No	18	6.0	3.6 – 9.3
	Yes	225	74.5	69.2 – 79.3
	Partially yes	59	19.5	15.2 – 24.5
Diagnostic accuracy	Doctor	30	9.9	6.8 – 13.9
	AI	43	14.2	10.5 – 18.7
	Both are correct	229	75.8	70.6 – 80.5
Coincidence of treatment	No	3	1.0	0.2 – 2.9
	Yes	152	50.3	44.5 – 56.1
	Partially yes	147	48.7	42.9 – 54.5
Appropriateness of treatment	Doctor	24	7.9	5.2 – 11.6
	AI	128	42.4	36.7 – 48.2
	Both are correct	150	49.7	43.9 – 55.5
Doctor's specialty	ICU doctor	302	100.0	98.8 – 100.0
Doctor's years of experience	1–3 years	6	2.0	0.7 – 4.3
	4–5 years	245	81.1	76.2 – 85.4
	6–10 years	27	8.9	6.0 – 12.7
	10 years +	24	7.9	5.2 – 11.6
Gender (patients)	Male	173	57.3	51.6–62.7
	Female	129	42.7	37.3–48.4
Mechanical ventilation	No	187	62.0	56.3–67.2
	Yes	115	38.0	32.8–43.7
Hemodynamic status (Shock / Vasopressors)	No	168	55.5	50.0–61.1
	Yes	134	44.5	38.9–50.0
Type of Acid–Base Disorder	Metabolic acidosis	86	28.5	23.7–33.8
	Respiratory acidosis	94	31.1	26.2–36.6
	Mixed acidosis	89	29.5	24.6–34.8
	Metabolic alkalosis	14	4.6	2.8–7.6
	Respiratory alkalosis	5	1.7	0.7–3.8

Mixed alkalosis	0	0.0	0.0–1.3
Normal / compensated state	14	4.6	2.8–7.6

We analyzed the differences in diagnostic accuracy between doctors and AI (Table 3)

Table 3. Analysis of the relationship between AI diagnosis and the doctor's diagnosis.

Variable	Categories	Doctor's diagnosis			χ^2	df	p
		incorrect	correct	partially correct			
AI diagnosis	incorrect	0 (0.0)	6 (2.8)	0 (0.0)	8.068	2	0.018*
	correct	12 (100.0)	145 (67.4)	39 (52.0)			
	partially correct	0 (0.0)	64 (29.8)	36 (48.0)			

incorrect-correct $\chi^2 = 2.000$. p = 0.157; **correct-partially correct** $\chi^2 = 6.068$. p = 0.014

According to the table presented, when comparing AI diagnoses, statistically significant differences were found depending on the doctor's diagnosis (p < 0.05) (applied method: McNemar-Bowker Test).

Analysis of AI's therapy was performed conditioning on doctor's therapy (Table 4).

Table 4. Analysis of AI's therapy conditioning on Doctor's therapy.

Variable	Categories	Doctor's diagnosis			χ^2	p
		incorrect	correct	partially correct		
AI's therapy	incorrect	9 (3.0)	159 (52.6)	103 (34.1)	4.492	< 0.001
	correct	6 (2.0)	25 (8.3)	0 (0.0)		

Statistically significant differences were revealed when comparing AI's therapy depending on Doctor's therapy (p < 0.001) (applied method: Marginal Homogeneity Test).

Discussion. Our study demonstrated that an adapted large language model based on ChatGPT is capable of achieving superior accuracy in therapeutic recommendations and demonstrating a lower rate of critical errors when assessing acid–base disorders compared to board-certified intensive care physicians.

According to the data we have received, the AI system demonstrated a significantly higher rate of correct therapeutic strategies (89.7% vs. 60.9% for physicians) and a lower rate of completely incorrect diagnostic conclusions (2.0% vs. 4.0%). Interestingly, board-certified physicians achieved a higher rate of fully correct diagnostic formulations (71.2% vs. 64.9%). This occurred primarily because the AI's highly detailed responses were often classified as 'partially correct' due to overly broad or redundant diagnostic wording, whereas experienced intensivists provided exact and concise clinical formulations. This highlights that while AI excels in standardizing therapy and calculating dosages, human clinical reasoning remains a significant role for precise diagnosis.

The advantages of AI lie in its ability to consistently process large volumes of data and rapidly analyze multiple parameters. However, it is crucial to acknowledge that AI systems are not free from algorithmic risks. As highlighted in recent studies, the use of large language models carries inherent limitations, including the potential for 'hallucinations', prompt sensitivity, automation bias, and the confident generation of incorrect clinical recommendations [19]. Therefore, AI should strictly remain an auxiliary tool. These findings add to the growing body of evidence that artificial intelligence-based systems can reduce variability in clinical decision-making and decrease the risk of iatrogenic errors [20,21].

A qualitative analysis revealed distinct differences between physician and AI responses. The physician reports were laconic, often without detailed explanations for specific decisions; specific dosages or ventilation parameters were sometimes omitted. In the physician group, the most common diagnostic errors involved missed mixed acid-base imbalances (e.g., failure to identify a secondary metabolic component in primary respiratory acidosis) and misinterpretation of compensatory mechanisms. Regarding therapeutic decisions, physicians primarily made errors related to the unnecessary administration of sodium bicarbonate when it was not clinically indicated, as well as inappropriate electrolyte correction.

In contrast, the AI model's responses were excessively detailed and specific, with each decision thoroughly justified. However, the AI occasionally provided questionable recommendations for certain drugs that had relative contraindications in the patient's condition, likely due to the AI's inability to contextualize unstated clinical nuances beyond the provided parameters.

From a theoretical perspective, the results support the possibility of modeling structured clinical reasoning using large language models. From a practical standpoint, implementing such systems as a “second opinion” tool may improve diagnostic reliability, promote standardization of treatment approaches, and provide support to less experienced clinicians [22]. This is particularly relevant in settings with limited resources and the need for rapid decision-making. Our findings are consistent with those of previous studies demonstrating the potential of large language models as clinical decision support tools, including improvements in diagnostic reasoning, treatment planning, and clinical decision-making support. [23,24]

Future research directions include prospective validation of these findings in real clinical settings, including randomized controlled trials to assess the impact of AI on patient outcomes.

Study limitations. It is important to note a number of limitations of this study. First, the retrospective design and single-center nature of the study may be associated with selection bias and limit the generalizability of the results. Second, the gold standard for evaluating the accuracy of diagnoses and therapeutic decisions was based solely on the expert assessment of a single senior intensivist. Furthermore, since the AI-generated responses differed in structure and were significantly more detailed than the concise responses from physicians, it was not possible to ensure a strict blinded assessment, which creates the potential for expert bias. In addition, the study evaluated text-based conclusions regarding clinical scenarios rather than actual clinical outcomes.

Conclusion. Our study shows that the use of an AI-based clinical decision support system is potentially able to complement physicians' professional expertise and may help improve the accuracy of treatment recommendations. Although board-certified intensivists made more completely correct diagnoses for acid-base disorders, the AI system demonstrated a lower rate of completely incorrect conclusions. Furthermore, within the presented clinical scenarios, AI demonstrated greater accuracy in developing treatment plans for acid-base disorders, as evidenced by a higher number of completely correct conclusions compared to physicians, and no completely incorrect therapeutic recommendations were identified from the AI.

This study contributes to the development of AI technologies for use in intensive care. However, the results must be interpreted with specific study limitations in mind: the study had a retrospective, single-center design; a single expert without a strict blinded method conducted the evaluation; and the analysis focused exclusively on written responses to clinical scenarios rather than on actual clinical outcomes for patients. Thus, further prospective validation is required for the implementation of such AI-based systems into routine clinical practice.

Conflict of interest. The authors declare no potential conflicts of interest requiring disclosure in this article.

Authors' contribution. Writing – original draft preparation, Data curation: A.A.; Writing – review & editing, Conceptualization, Formal analysis: A.S.; Investigation, Software – S.T.; Methodology – Y.A.; Writing – review & editing, Supervision, Project administration, Validation, Visualization: S.T. All authors have read and

agreed to the published version of the manuscript. The authors declare that this material has not been previously published and is not under consideration by other publishers.

Funding. This research received no external funding.

Data availability statement. The data supporting the findings of this study are contained within the article. Additional data may be available from the corresponding author upon reasonable request.

LIST OF REFERENCES

1. Srivastava N, Verma S, Singh A, Shukla P, Singh Y, Oza AD, et al. Advances in artificial intelligence-based technologies for increasing the quality of medical products. *Daru*. 2024;33(1):1. <https://doi.org/10.1007/s40199-024-00548-5>.
2. Abdelmohsen SA, Al-Jabri MM. Artificial intelligence applications in healthcare: a systematic review of their impact on nursing practice and patient outcomes. *J Nurs Scholarsh*. 2025;57(6):957–66. <https://doi.org/10.1111/jnu.70040>.
3. Biesheuvel LA, Dongelmans DA, Elbers PWG. Artificial intelligence to advance acute and intensive care medicine. *Curr Opin Crit Care*. 2024;30(3):246–50. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000001150>.
4. Komorowski M, Celi LA, Badawi O, Gordon AC, Faisal AA. The artificial intelligence clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care. *Nat Med*. 2018;24(11):1716–20. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0213-5>.
5. Aroundas AA, Narayan SM, Arnett DK, Spector-Bagdady K, Bennett DA, Celi LA, et al. Use of artificial intelligence in improving outcomes in heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(14):e1028–50. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001201>.
6. Sahni NR, Carrus B. Artificial intelligence in U.S. health care delivery. *N Engl J Med*. 2023;389(4):348–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2204673>.
7. Moralez GM, Amado F, Liu VX, Tan SC, Meyfroidt G, Stevens RD, Pilcher D, Salluh JIF. Data-driven quality of care in the ICU: a concise review. *Crit Care Med*. 2025;53(12):e2720–28. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006862>.
8. Giri R, Firdhos SH, Vida TA. Artificial intelligence in anesthesia: enhancing precision, safety, and global access through data-driven systems. *J Clin Med*. 2025;14(19):6900. <https://doi.org/10.3390/jcm14196900>.
9. Kalimouttou A, Stevens RD, Pirracchio R. Harnessing AI in critical care: opportunities, challenges and key steps for success. *Thorax*. 2026;81(2):183–92. <https://doi.org/10.1136/thorax-2024-222125>.
10. Berkhout WEM, van Wijngaarden JJ, Workum JD, van de Sande D, Hilling DE, Jung C, Meyfroidt G, Gommers D, Buijsman SNR, van Genderen ME. Operationalization of artificial intelligence applications in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2025;8(7):e2522866. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.22866>.
11. Pinsky MR, Bedoya A, Bihorac A, Celi L, Churpek M, Economou-Zavlanos NJ, Elbers P, Saria S, Liu V, Lyons PG, Shickel B, Toral P, Tscholl D, Clermont G. Use of artificial intelligence in critical care: opportunities and obstacles. *Crit Care*. 2024;28(1):113. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04860-z>.
12. Montomoli J, Hilty MP, Ince C. Artificial intelligence in intensive care: moving towards clinical decision support systems. *Minerva Anestesiol*. 2022;88(12):1066–72. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.22.16739-8>.
13. Fujii T, Udy AA, Nichol A, Bellomo R, Deane AM, El-Khawwas K, et al. Incidence and management of metabolic acidosis with sodium bicarbonate in the ICU: an international observational study. *Crit Care*. 2021;25(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03431-2>.

14. Henrique LR, Souza MB, El Kadri RM, Boniatti MM, Rech TH. Prognosis of critically ill patients with extreme acidosis: a retrospective study. *J Crit Care.* 2023;78:154381. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154381>.
15. Mochizuki K, Fujii T, Paul E, Anstey M, Uchino S, Pilcher DV, Bellomo R. Acidemia subtypes in critically ill patients: an international cohort study. *J Crit Care.* 2021;64:10–17. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.02.006>.
16. Canova TJ, Lipps K, Dahiya G, Hillerson DB, Kashani KB, Jentzer JC. Admission acid-base status and mortality in cardiac intensive care unit patients. *J Intensive Care Med.* 2025;8850666251399182. <https://doi.org/10.1177/08850666251399182>.
17. Huang Y, Ao T, Zhen P, Hu M. Association between the anion gap and mortality in critically ill patients with influenza: a cohort study. *Heliyon.* 2024;10(15):e35199. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35199>.
18. Ciabattini A, Chiumello D, Mancusi S, Pozzi T, Monte A, Rocco C, Coppola S. Acid-base status in critically ill patients: physicochemical vs. traditional approach. *J Clin Med.* 2025;14(9):3227. <https://doi.org/10.3390/jcm14093227>.
19. Omar M, Sorin V, Collins JD, Reich D, Freeman R, Gavin N, et al. Multi-model assurance analysis showing large language models are highly vulnerable to adversarial hallucination attacks during clinical decision support. *Commun Med.* 2025;5(1):330. <https://doi.org/10.1038/s43856-025-01021-3>.
20. Shi T, Ma J, Yu Z, Xu H, Yang R, Xiong M, et al. Large language models in critical care medicine: scoping review. *JMIR Med Inform.* 2025;13:e76326. <https://doi.org/10.2196/76326>.
21. Lovejoy CA, Buch V, Maruthappu M. Artificial intelligence in the intensive care unit. *Crit Care.* 2019;23(1):7. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2301-9>.
22. Turan Eİ, Baydemir AE, Balıttatlı AB, Şahin AS. Assessing the accuracy of ChatGPT in interpreting blood gas analysis results: ChatGPT-4 in blood gas analysis. *J Clin Anesth.* 2025;102:111787. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2025.111787>.
23. Lu Y, Wu H, Qi S, Cheng K. Artificial intelligence in intensive care medicine: toward a ChatGPT/GPT-4 way? *Ann Biomed Eng.* 2023;51(9):1898–903. <https://doi.org/10.1007/s10439-023-03234-w>.
24. Jo E, Song S, Kim JH, Lim S, Kim JH, Cha JJ, Kim YM, Joo HJ. Assessing GPT-4's performance in delivering medical advice: comparative analysis with human experts. *JMIR Med Educ.* 2024;10:e51282. <https://doi.org/10.2196/51282>.

Information about authors

@Amrin Sabyrzhan Timuruly, 2nd-year master's student “KSPH” Kazakhstan Medical University LLP, Anesthesiologist and intensive care therapist of Talgar Central Regional Hospital, Almaty, Kazakhstan, e-mail: amrin.sabr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4347-1908>.

Satbayeva Aknar Serikbaykyzy, resident, pediatric surgeon, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: satbaeva.aknara@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4545-114X>.

Abdusseyamatova Adilyam Abdusseyamatovna, resident, anesthesiologist, Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan, e-mail: adilyamabdusseyamat@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1145-7754>.

Duisen Yerdos Adilbekuly, anesthesiologist, A.N. Syzganov National Scientific Center of Surgery, Almaty, Kazakhstan, e-mail: doseke195tc@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-0413-8430>.

Авторлар туралы мәліметтер



@Амрин Сабыржан Тимурулы, «ҚДСЖМ» Қазақстан медициналық университетінің 2-курс магистранты, Талғар орталық аудандық ауруханасының анестезиолог-реаниматолог дәрігері, Алматы, Қазақстан, e-mail: amrin.sabr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4347-1908>.

Сатбаева Акнар Серикбайқызы, резидент дәрігер, балалар хирургі, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: satbaeva.aknara@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4545-114X>.

Абдусемятова Адилям Абдусемятовна, резидент дәрігер, анестезиолог-реаниматолог, «Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан, e-mail: adilyamabdussemyat@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1145-7754>.

Дуйсен Ердос Адилбекулы, анестезиолог-реаниматолог дәрігер, А.Н. Сызғанов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы, Алматы, Қазақстан, e-mail: doseke195tc@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-0413-8430>.

Сведения об авторах

@Амрин Сабыржан Тимурулы, магистрант 2-го курса Казахстанского медицинского университета «ВШОЗ», врач анестезиолог-реаниматолог Центральной районной больницы г. Талгар, Казахстан, e-mail: amrin.sabr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4347-1908>.

Сатбаева Акнар Серикбайқызы, врач-резидент, детский хирург, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: satbaeva.aknara@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4545-114X>.

Абдусемятова Адилям Абдусемятовна, врач-резидент, анестезиолог-реаниматолог, АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», Алматы, Казахстан, e-mail: adilyamabdussemyat@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1145-7754>.

Дуйсен Ердос Адилбекулы, врач анестезиолог-реаниматолог, Национальный научный центр хирургии имени А.Н. Сызганова, Алматы, Казахстан, e-mail: doseke195tc@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-0413-8430>.

ҚЫШҚЫЛ-НЕГІЗДІК ТЕПЕ-ТЕНДІКТІҢ БҰЗЫЛУЫНДАҒЫ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ДӘЛДІК ПЕН ТЕРАПИЯЛЫҚ ҰТЫМДЫЛЫҚ: ДӘРІГЕРЛЕР МЕН ЖАСАНДЫ ИНТЕЛЛЕКТІНІ САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ

С.Т. АМРИН¹, А.С. САТБАЕВА², А.А. АБДУСЕМЯТОВА³, Е.А. ДҮЙСЕН⁴

¹ «ҚДСЖМ» Қазақстан медициналық университеті»

² С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан;

³ Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан

⁴ А.Н. Сызғанов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы, Алматы, Қазақстан

Түйіндеме

Кіріспе. Қышқыл-сілтілік жағдайдың бұзылыстары қарқынды терапия бөлімшелерінде жиі кездесетін, жедел және дәл түзетуді талап ететін критикалық жағдайлар болып табылады. Бұл зерттеу ятерогендік қателерді азайту мақсатында клиникалық шешім қабылдауды қолдайтын қолжетімді жүйе ретінде үлкен тілдік модельдердің әлеуетін қарастырады.

Мақсаты. ChatGPT негізіндегі жасанды интеллект пен қарқынды терапия дәрігерлері ұсынған осы бұзылыстардың диагностикасының дәлдігін және терапиялық ұсынымдардың негізділігін салыстыру.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу дизайны: ретроспективті, бір орталықты, салыстырмалы зерттеу. Талдауға 2024–2025 жылдар аралығында қарқынды терапия бөлімшесінде ем қабылдаған пациенттердің 302 клиникалық-зертханалық жағдайы енгізілді. Prompt engineering әдістерін қолдану арқылы «ReanimatorKZ» деп аталатын ChatGPT-тің бейімделген моделі әзірленді. Қышқыл-сілтілік тепе-теңдік бұзылыстары бойынша ChatGPT пен қарқынды терапия дәрігерлерінің қорытындыларына салыстырмалы сараптамалық бағалау жүргізілді. Статистикалық талдау StatTech v.4.12.7 және SPSS Statistics 27.0.1 бағдарламаларының көмегімен орындалды.

Нәтижелері. Дәрігерлер тобында диагностикалық дәлдік 71,2% толық дұрыс, 24,8% ішінара дұрыс және 4,0% қате қорытындыларды құрады. ChatGPT толық қате диагностикалық қорытындылардың төмен үлесін көрсетті (2,0%), ал толық дұрыс диагноздардың үлесі 64,9% болды. Дәрігерлердің емдік стратегиялары жағдайлардың 60,9%-ында толық дұрыс деп бағаланса, ChatGPT ұсынымдары 89,7% жағдайда толық дұрыс болды және толық қате ұсынымдар анықталған жоқ. Статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтар жұпталған тесттер арқылы расталды ($p < 0,05$).

Қорытынды. ChatGPT-тің бейімделген нұсқасы қышқыл-сілтілік тепе-теңдік бұзылыстарын анықтауда қарқынды терапия дәрігерлерімен салыстырмалы жоғары диагностикалық дәлдік көрсетті, сондай-ақ осы бұзылыстарға қатысты емдік ұсынымдарды қалыптастыруда жоғарырақ дәлдікке ие болды. Зерттеу нәтижелері кеңінен қолжетімді жасанды интеллект модельдеріне негізделген тиімді және оңай масштабталатын клиникалық шешім қабылдауды қолдау жүйелерін әзірлеу әлеуетін растайды. Алайда мұндай жүйелерді күнделікті клиникалық тәжірибеге енгізер алдында қосымша проспективті валидация қажет.

Түйінді сөздер: жасанды интеллект, қарқынды терапия, клиникалық шешім қабылдауды қолдау жүйелері, ChatGPT, диагностика дәлдігі.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТОЧНОСТЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РАЦИОНАЛЬНОСТЬ ПРИ НАРУШЕНИЯХ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕЖДУ ВРАЧАМИ И ИСКУССТВЕННЫМ ИНТЕЛЛЕКТОМ

С.Т. АМРИН¹, А.С. САТБАЕВА², А.А. АБДУСЕМЯТОВА³, Е.А. ДҮЙСЕН⁴

¹ Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан

² Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

³ Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Казахстан

⁴ Национальный научный центр хирургии имени А.Н. Сызганова, Алматы, Казахстан

Аннотация

Введение. Нарушения кислотно-щелочного состояния являются критическими состояниями в отделениях интенсивной терапии, требующими быстрой и точной коррекции. Исследование рассматривает потенциал больших языковых моделей в качестве доступных систем поддержки принятия клинических решений для снижения ятрогенных ошибок.

Цель. Сравнить точность диагностики этих нарушений и обоснованность терапевтических рекомендаций, предлагаемых искусственным интеллектом на базе ChatGPT, и врачами интенсивной терапии.

Материалы и методы. Дизайн исследования: ретроспективное, одноцентровое, сравнительное исследование. Анализ включал 302 клинико-лабораторных случая пациентов, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии в период с 2024 по 2025 годы. С использованием prompt engineering была настроена адаптированная модель ChatGPT под названием «ReanimatorKZ». Проведена сравнительная экспертная оценка заключений между ChatGPT и врачами интенсивной терапии при нарушениях кислотно-щелочного состояния. Статистический анализ выполнялся с использованием программ StatTech v.4.12.7 и SPSS Statistics 27.0.1.

Результаты. В группе врачей диагностическая точность составила: 71,2% полностью правильных, 24,8% частично правильных и 4,0% неправильных заключений. ChatGPT продемонстрировал более низкую долю полностью ошибочных диагностических заключений (2,0%), тогда как полностью правильные диагнозы составили 64,9%. Терапевтические стратегии врачей были полностью правильными в 60,9% случаев, тогда как рекомендации ChatGPT были полностью правильными в 89,7% случаев, при отсутствии полностью неправильных рекомендаций. Статистически значимые различия были подтверждены с использованием парных тестов ($p < 0,05$).

Заключение. Адаптированная версия ChatGPT продемонстрировала высокий уровень диагностической точности при выявлении нарушений кислотно-щелочного состояния, сопоставимый с таковым у врачей интенсивной терапии, а также более высокую точность в формировании терапевтических рекомендаций при данных нарушениях. Результаты нашего исследования подтверждают потенциал создания эффективных и легко масштабируемых систем поддержки принятия клинических решений на основе широкодоступных моделей искусственного интеллекта. Однако перед внедрением таких систем в рутинную клиническую практику необходима дополнительная проспективная валидация.

Ключевые слова: искусственный интеллект, интенсивная терапия, системы поддержки принятия клинических решений, ChatGPT, точность диагностики.

UDC 612.67:577.1

IRSTI 34.31.29

DOI: [10.53065/kaznmu.2026.77.2.006](https://doi.org/10.53065/kaznmu.2026.77.2.006)

Received: 23.04.2026

Accepted for publication: 07.06.2026

REPROGRAMMING HUMAN FETAL LUNG FIBROBLASTS TO PLURIPOTENCY VIA LENTIVIRAL AND SENDAI VIRUS SYSTEMS

SH. NURZHAN, D. AZHIBEK

Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan

Abstract

Introduction. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) hold promises for disease modelling and regenerative medicine, but reprogramming efficiency and safety depend on the method used to deliver Yamanaka factors (OCT4, SOX2, KLF4, c-MYC). Lentiviral vectors offer high efficiency yet risk insertional mutagenesis, while non-integrating Sendai virus systems provide transient transgene expression.

Aim. This study aimed to compare these two commonly used delivery strategies by reprogramming primary human lung fibroblasts using both doxycycline-inducible lentiviral vectors and a non-integrating Sendai virus system.

Materials and Methods. Primary human fetal lung fibroblasts (20–21 weeks of gestation) were isolated via explant culture and reprogrammed using either doxycycline-inducible lentiviral vectors encoding OKSM factors or a Sendai virus-based kit (CytoTune 2.0). Emerging iPSC colonies were expanded and characterized by immunofluorescence for pluripotency markers (SSEA4, OCT4, TRA-1-60) and alkaline phosphatase (ALP) activity.

Results. Both methods generated iPSC colonies with typical morphology (compact structure, high nucleus-to-cytoplasm ratio). Colony emergence occurred on days 15-20 in both lentiviral and Sendai virus reprogramming systems. Immunofluorescence confirmed expression of SSEA4, OCT4, and TRA-1-60 in colonies from both approaches, and ALP staining was positive.

Conclusion. Primary human fetal lung fibroblasts can be reprogrammed into iPSCs using both integrating lentiviral and non-integrating Sendai virus systems. Both methods yield stable iPSC lines with proper characteristics. The choice of method depends on the required balance between efficiency and genomic safety.

Key words: lung fibroblasts, induced pluripotent stem cells, lentivirus, Sendai virus, reprogramming.

Introduction. The generation of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) represents a major advancement in regenerative medicine, providing a powerful approach to reprogram somatic cells into a pluripotent state with the capacity for self-renewal and dedifferentiation [1]. This technology enables not only the study of human development and disease modelling but also offers opportunities for patient-specific cell therapies and cellular rejuvenation. The concept of induced pluripotency was first established by Shinya Yamanaka in 2006 through the introduction of defined transcription factors (OCT4, SOX2, KLF4, and c-MYC), commonly referred to as Yamanaka factors, into somatic cells [2]. Since this discovery, numerous studies have explored alternative strategies to improve reprogramming efficiency, safety, and reproducibility.

Despite these advances, iPSC reprogramming remains a complex and highly variable process, influenced by multiple factors including the method of factor delivery, cell type, and

culture conditions [3-5]. Among these variables, the delivery system used to introduce reprogramming factors is particularly critical, as it directly affects both reprogramming efficiency and genomic integrity. Most studies have reported viral-based systems remain the most widely utilized due to their high efficiency. Current approaches broadly fall into two categories: integrating systems, such as lentiviral vectors, and non-integrating systems, including Sendai virus-based methods. Each approach presents distinct advantages and limitations, necessitating careful evaluation of how they affect the quality of iPSCs in terms of transcriptional signatures, epigenetic status, genomic integrity, stability, differentiation and tumorigenic potential [3,6-8].

Lentiviral vectors are integrating into genome and have been reported to have high efficiency among all methods. Due to its integrating feature, it gives a stable expression of Yamanaka factors. However, genomic integration is associated with several risks, including insertional mutagenesis, disruption of endogenous gene function following vector integration, clonal expansion resulting from proto-oncogene activation, and the potential reactivation of viral transgenes [9]. Also, studies report that this method can generate heterogenous iPSC lines which obscures the comparative analysis between lines [3,5,10,11].

Sendai virus systems are, on the contrary, non-integrating RNA virus, therefore the expression of OSKM factors is transient [12]. Sendai virus is an RNA virus that replicates in the cytoplasm and is eventually diluted out during cell division, making it particularly attractive for applications requiring genomic safety [13-16].

In this study, we aimed to compare these two commonly used delivery strategies by reprogramming primary human lung fibroblasts using both doxycycline-inducible lentiviral vectors and a non-integrating Sendai virus system. We further characterized the resulting iPSC line to assess their morphological and molecular properties, providing insight into the applicability of these methods for generating pluripotent cells from this specific primary cell type.

Materials and Methods

Ethical Issues

The protocol of the experimental study was approved by the Institutional Research Ethics Committee of the Medical School of Nazarbayev University (approval No. 74 – January 25, 2019; IREC No. 100/19112018).

Primary Human Fetal Lung Fibroblast Isolation and Culture

Human fetal lung tissue (male fetus, 20–21 weeks of gestation) was handled under sterile conditions in a tissue culture hood. Lung tissue was dissected using sterile scalpels and forceps and transferred to a sterile 10 cm Petri dish. The tissue was washed three times with Ham's F10 medium supplemented with 100 U/mL penicillin and 100 µg/mL streptomycin. The lung tissue was cut into approximately 1 cm³ (~1 g) explants and transferred to a fresh sterile Petri dish, followed by three additional washes with the same antibiotic-containing medium. The tissue was then finely minced into >20 small fragments using sterile scalpel blades. Tissue fragments were evenly distributed into 25 cm² tissue culture flasks using a sterile Pasteur pipette. Excess medium was carefully removed to allow the explants to adhere to the culture surface. Flasks were then inverted, and a growth medium consisting of Ham's F10 supplemented with 15% fetal bovine serum (FBS), 100 U/mL penicillin, and 100 µg/mL streptomycin was added. Flasks were maintained in an inverted position for at least 1 hour at room temperature (~20°C) to facilitate tissue attachment, ensuring that sufficient medium was present to prevent desiccation of the explants. Following attachment, flasks were carefully returned to an upright position, allowing the medium to cover the tissue fragments, and incubated at 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO₂. Cells migrating from the explants were cultured under these conditions, and primary cultures were designated as passage 0. Upon reaching ~80%

confluence, cells were passaged at a 1:4 ratio using 0.25% trypsin (without EDTA) with minimal mechanical disruption. Culture medium (Ham's F10 supplemented with 15% FBS and antibiotics) was freshly prepared prior to use [17, 18].

Induced Pluripotent Stem Cell generation via lentiviral reprogramming and characterization

Primary human lung fibroblasts were expanded up to passage 4 prior to reprogramming. Cells were plated onto gelatin-coated culture vessels with a density of 0.5mln cells per 1 well of 6-well-plate and transduced with doxycycline-inducible lentiviral vectors encoding OKSM factors along with the TetR transactivator. The MOI was 3 and the virus titer was 50 CIU/ul. Vector constructs were obtained from Addgene as described by Gill.et.al [19]. A doxycycline-inducible reprogramming vector was created by inserting a GFP-IRES sequence into the FUW-tetO-hOKMS backbone (Addgene 51543) downstream of the tetracycline response element. This vector was used alongside FUW-M2rtTA (Addgene 20342). To produce viral particles, HEK293T cells were transfected with two packaging plasmids – pMD2.G (Addgene 12259) and psPAX2 (Addgene 12260), together with either FUW-tetO-GFP-hOKMS or FUW-M2rtTA. Integration of the virus cassette was assessed by expression of GFP upon Tet-activation by doxycycline. After 24 h, 2ug/ml doxycycline was added to the culture medium to induce transgene expression and initiate reprogramming. Cells were maintained in DMEM/F12 supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 1% penicillin–streptomycin, non-essential amino acids (NEAA), GlutaMAX, 20 ng/mL basic fibroblast growth factor (bFGF), and 50 μ M β -mercaptoethanol. On day 7 of reprogramming, cells were dissociated with Accutase and replated onto Matrigel-coated 6-well plates. After 24 h, the medium was replaced with mTeSR1, and cells were subsequently maintained in mTeSR1 with daily medium changes. By day 15-19, around 10 induced pluripotent stem cell (iPSC) colonies were observed. Individual colonies were manually picked and transferred to Matrigel-coated 24-well plates in mTeSR1 supplemented with 10 μ M ROCK inhibitor. Total duration of doxycycline induction was 29 days. Assessment of silencing of exogenous transgenes was done by evaluation of GFP expression. A colony that has lost the exogenous expression of lentiviral GFP was counted as a successfully reprogrammed IPS. This one colony was further selected and expanded until stable iPSC line was established. Pluripotency of established iPSC line was validated by immunofluorescence staining and alkaline phosphatase activity assays. Primary antibodies used for immunofluorescence included SSEA4-eFluor 660 (1:250, Invitrogen), OCT4 (1:250, Santa Cruz Biotechnology), and TRA-1-60 (1:200, Abcam). Alkaline phosphatase activity was assessed using the Vector Red Substrate Kit (SK-5100) according to the manufacturer's instructions. Stability of the expanded colony was checked by stable long-term passaging up to 12 times with consistent IPS morphology.

Sendai Virus-Mediated Reprogramming of Lung Fibroblasts

Primary human lung fibroblasts were expanded to approximately 50-60% confluence before reprogramming. Cells were seeded onto gelatin-coated culture vessels one day prior to transduction to ensure optimal cell density at the time of infection which was 0.5mln cells per one well of a 6-well-plate. Reprogramming was performed using the CytoTune™-iPS 2.0 Sendai Reprogramming Kit (catalog number: A16517) according to the manufacturer's recommendations. Briefly, fibroblasts were transduced with Sendai viral vectors encoding OCT4, SOX2, KLF4, and c-MYC at the recommended multiplicity of infection (MOI) for each vector component which was 5:5:3 (KOS: cMyc:KLF4). Viral particles were added directly to the culture medium, and cells were incubated overnight under standard culture conditions. Following transduction, the medium was replaced with fresh fibroblast growth medium, and cells were maintained for 5–7 days with regular medium changes every other day. During this period, cells were monitored for morphological changes associated with early reprogramming.

On day 7 post-transduction, cells were dissociated and replated onto Matrigel-coated plates at an appropriate density. After 24 h, the medium was transitioned to mTeSR1 medium, which was subsequently refreshed daily. 30 emerging iPSC colonies with human embryonic stem cell-like morphology were observed between days 14–21 post-transduction. 14 individual colonies were manually picked and transferred to Matrigel-coated plates in mTeSR1 supplemented with 10 μ M ROCK inhibitor to promote survival. 1 colony was expanded under standard pluripotent stem cell culture conditions until stable iPSC lines were established. Pluripotency of established iPSC lines was validated by immunofluorescence staining and alkaline phosphatase activity assays. Primary antibodies used for immunofluorescence included SSEA4-eFluor 660 (1:250, Invitrogen), OCT4 (1:250, Santa Cruz Biotechnology), and TRA-1-60 (1:200, Abcam). Alkaline phosphatase activity was assessed using the Vector Red Substrate Kit (SK-5100) according to the manufacturer's instructions. Sendai virus clearance was confirmed by performing thermal inactivation at 38C for one week as described by the manual.

Statistical Analysis

Reprogramming efficiency was determined by the following formula:

$$\text{Reprogramming Efficiency} = \frac{\# \text{ Emerging colonies}}{\# \text{ somatic cell seeded}} \times 100 \quad (1)$$

For lentiviral reprogramming system, 10 emerged colony from 0.5mln cells accounted for 0.002% reprogramming efficiency of lentiviral system. For Sendai Virus-Mediated reprogramming, reprogramming efficiency was 0.06%. The experiments were repeated two times independent from each other, and there was to variability between the repeats.

Results. Primary lung fibroblasts were successfully isolated using an explant-based method and expanded to passage 5. Cells exhibited typical fibroblast morphology and were used for subsequent reprogramming (Figure 1).

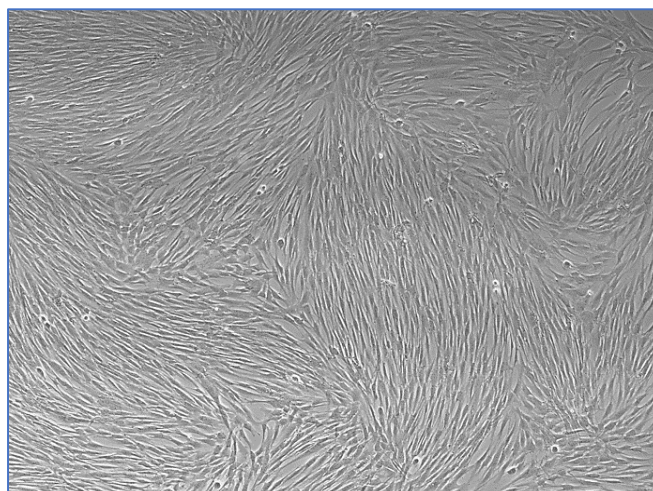


Figure 1. Expanded primary Lung Fibroblast cells in culture, passage 5.

Primary human lung fibroblasts were reprogrammed into induced pluripotent stem cells using both doxycycline-inducible lentiviral delivery of OKSM factors and a Sendai virus-based approach. In both systems, morphological changes characteristic of early reprogramming were observed within the first week, including a transition from elongated fibroblast-like cells to compact epithelial-like clusters. In lentiviral reprogramming conditions, colonies with human embryonic stem cell-like morphology emerged between days 16-19 post-induction (Figure 2-

A), whereas in Sendai virus–mediated reprogramming, colony formation was observed slightly earlier, between days 15–18 (Figure 3-A). This time difference was regarded as negligible since it does not show significant difference between the methods. In both cases, colonies displayed well-defined borders and a high nucleus-to-cytoplasm ratio (Figure 2-B, Figure 3-B). Individual colonies derived from both reprogramming approaches were manually picked and expanded under feeder-free conditions, resulting in stable iPSC lines. Immunofluorescence analysis confirmed robust expression of key pluripotency markers, including OCT4, SSEA4, and TRA-1-60, in iPSC colonies generated by both methods (Figure 2-D, Figure 3-D). Consistent with these findings, alkaline phosphatase staining demonstrated enzymatic activity in reprogrammed colonies, while no staining was detected in parental fibroblasts (Figure 2-C, Figure 3-C). Collectively, these results demonstrate the possibility of generation of pluripotent stem cells from primary human lung fibroblasts using both integrating lentiviral and non-integrating Sendai virus reprogramming approaches, with similar morphological and molecular characteristics.

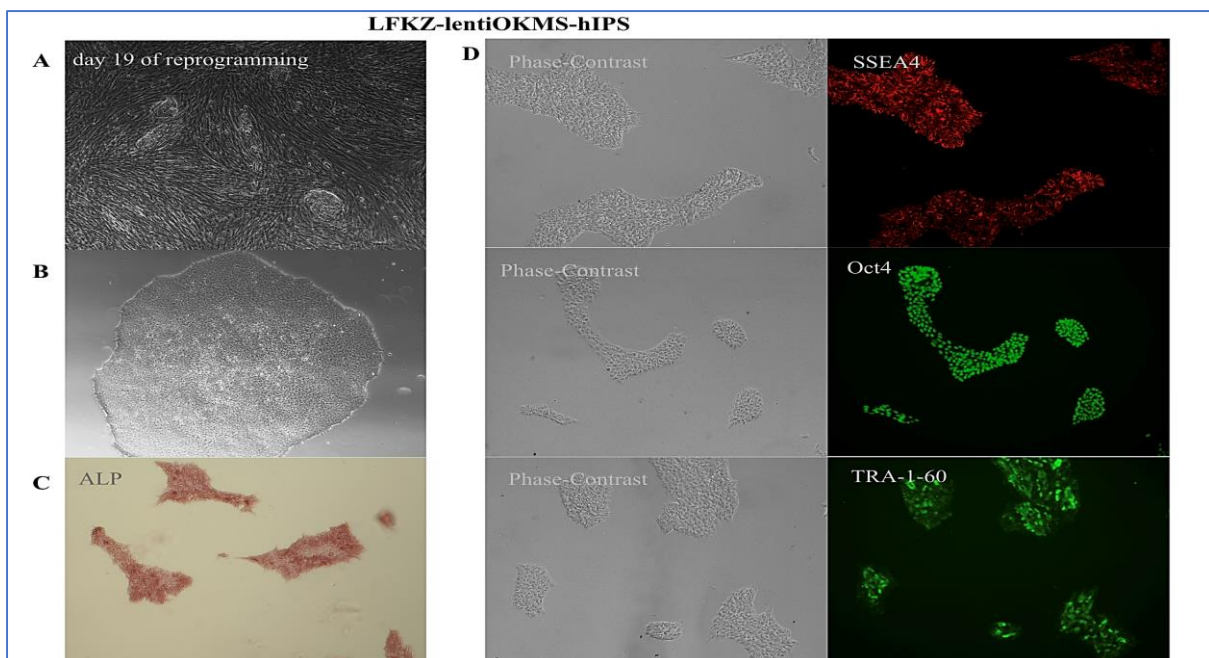


Figure 2. IPS cells derived from lung fibroblasts via lentiviral reprogramming. A) day 19 of reprogramming, B) morphology of expanded iPSC on passage 12, C) ALP staining, D) Immunofluorescence staining for pluripotency markers: SSEA4 expression, OCT4 expression, TRA-1-60 expression.

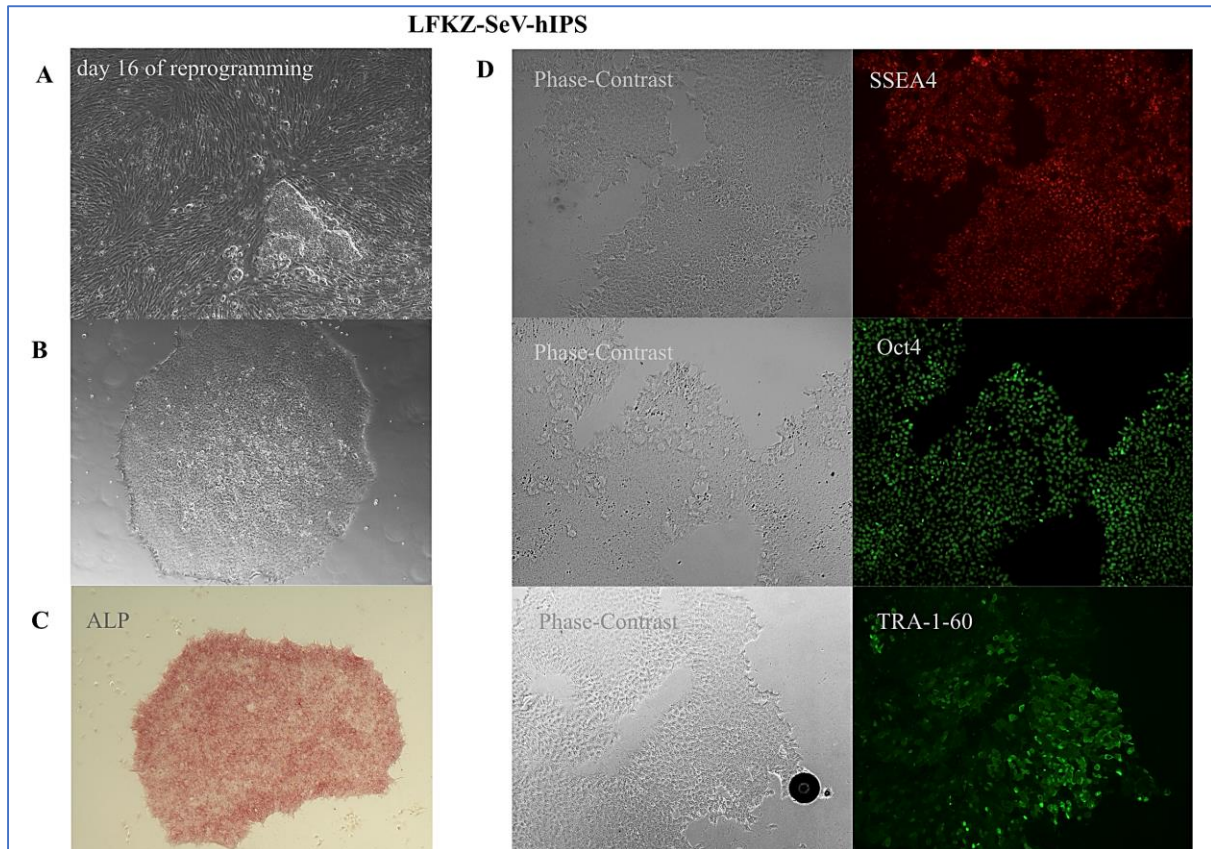


Figure 3. IPS cells derived from lung fibroblasts via Sendai Viral reprogramming. A) day 16 of reprogramming, B) morphology of expanded iPSC on passage 12, C) ALP staining, D) Immunofluorescence staining for pluripotency markers: SSEA4 expression, OCT4 expression, TRA-1-60 expression.

Discussion. The generation of iPSC by the introduction of Yamanaka factors has developed many methods for their delivery. Lentiviral vectors are regarded as the gold standard in laboratory settings [9, 20]. In our experiments, the lentiviral reprogramming system has raised iPSC colonies on day 19. This timeframe is consistent with previously reported reprogramming kinetics for integrating viral systems, where colony formation typically occurs between days 15 and 25 post-transduction [21]. The observed timing suggests efficient delivery and sustained expression of reprogramming factors, which are critical for the successful induction of pluripotency. Furthermore, the ability to generate colonies within this timeframe indicates that primary human lung fibroblasts are amenable to lentiviral-mediated reprogramming, despite known variability associated with primary cell sources. Pluripotency of the obtained iPSC lines were also validated with the expression of SSEA4, OCT4, and TRA-1-60 markers and positive Alkaline Phosphatase activity [22].

The Sendai virus-based system resulted in the emergence of iPSC-like colonies approximately on day 16 post-transduction. This onset of colony formation in the Sendai system may be attributed to its non-integrating nature and efficient cytoplasmic replication, which enables rapid expression of reprogramming factors without the need for genomic integration. In contrast, lentiviral systems rely on integration into the host genome, which may introduce a delay in the establishment of stable transgene expression. These findings are consistent with previous reports indicating that non-integrating viral systems can facilitate more rapid induction of pluripotency while avoiding risks associated with genomic integration [23]. However, further

quantitative analysis would be required to determine whether these differences in kinetics also translate into variations in overall reprogramming efficiency.

Fetal fibroblasts are mitotically active, have longer telomeres, and carry fewer age-associated epigenetic marks compared to adult or postnatal fibroblasts. This is relevant because residual DNA methylation and histone modification patterns from donor cells can restrict full reprogramming and impair lineage-specific differentiation, a burden that is substantially reduced in fetal-origin cells [24].

Despite the generation of iPSCs from lentiviral and sendai-virus mediated systems and validation of obtained colonies quality, the study has several limitations. The donor samples which are primary fibroblasts were obtained from single fetal lung specimen, therefore the results cannot be extrapolated to a broader population of fetal lung fibroblasts. Another limitation and an important direction for future work is the differentiation potential of established iPSCs. Within the scope of the present study, pluripotency and genomic stability were assessed through morphological analysis, and immunostaining for standard pluripotency markers, which collectively provided sufficient evidence for the pluripotent state of the generated colonies. Nevertheless, definitive confirmation of iPSC quality requires demonstration of trilineage differentiation potential – that is, the capacity to generate cells representative of all three embryonic germ layers (endoderm, mesoderm, and ectoderm). This constitutes a critical next step and will be the focus of subsequent investigations.

Conclusion. Our data provides several conclusions. First, primary lung fibroblasts can be reprogrammed into iPSC lines using the OSKM transcription factors. These iPSCs expressed pluripotency markers and ALP activity. Second, both approaches resulted in the formation of colonies exhibiting characteristic iPSC-like morphology, confirming the effectiveness of these methods in this cell type. These findings highlight the impact of delivery strategy on the dynamics of reprogramming while supporting both integrating and non-integrating systems.

Conflicts of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution. Experimental work, review and editing - Sholpan Nurzhan; writing, review, and editing, supervision, and project administration – Dulat Azhibek. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript. The authors declare that this material has not been previously published and is not under consideration by other publishers.

Funding. The study was supported by program-targeted funding from the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan “Prolonging healthy longevity: using new technologies and machine learning to control reversal of aging in old cells” (Grant No. BR24992900).

Data availability statement. All available data was indicated within manuscript text.

Acknowledgements. The authors are thankful to the School of Medicine, Nazarbayev University (Astana, Kazakhstan), for the administrative and technical support provided.

LIST OF REFERENCES

1. Jezierski A, Huang J, Desbiens L, Benabdallah B, McComb S, Beausejour C. Induced pluripotent stem cells as platforms for engineering NK cell immunotherapies. *Front Cell Dev Biol.* 2026;14:1810206. <https://doi.org/10.3389/fcell.2026.1810206>.
2. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663-76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>.
3. González F, Boué S, Belmonte JCI. Methods for making induced pluripotent stem cells: reprogramming à la carte. *Nature Reviews Genetics.* 2011;12(4):231-42. <https://doi.org/10.1038/nrg2937>.
4. Lopez DM, Keavey LK, Bowles KR. Using iPSC models to examine neuron-glia interactions in neurodegenerative diseases. *Biosci Rep.* 2026;46(5). <https://doi.org/10.1042/BSR20250131>.

5. Nickel Maunu M, Meulenbelt I, Ramos YFM. Application of hiPSCs for tissue modeling and therapy: are we on track? *Stem Cells*. 2026. <https://doi.org/10.1093/stmcls/sxag027>.
6. Kaushalya GWN, Rajapakse S. Unveiling the potential use of bioprinting materials in directing stem cell fate for cartilage regeneration: Focusing on induced pluripotent stem cells and enhanced lubrication (Review). *Med Int (Lond)*. 2026;6(3):33. <https://doi.org/10.3892/mi.2026.317>.
7. Lin A, Yuan Y, Yeo G, Wallace G, Sutton G, You J. Advances in Differentiation of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Corneal Endothelial Cells: Pathway Insights and Evaluation of Characterization Practices. *Am J Pathol*. 2026. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2026.03.017>.
8. Manshadi SM, Mehravar M, Hajifathali A, Roshandel E, Kaviani Jabali S. Induced Pluripotent Stem Cell-Derived NK Cells as an Off-the-Shelf Platform for Cancer Immunotherapy: Opportunities, Challenges, and Clinical Translation. *Stem Cell Rev Rep*. 2026. <https://doi.org/10.1007/s12015-026-11156-y>.
9. Kane NM, Nowrouzi A, Mukherjee S, Blundell MP, Greig JA, Lee WK, et al. Lentivirus-mediated reprogramming of somatic cells in the absence of transgenic transcription factors. *Mol Ther*. 2010;18(12):2139-45. <https://doi.org/10.1038/mt.2010.231>.
10. Pratumkaew P, Wattanapanitch M, Viprakasit V, Kheolamai P, Issaragrisil S. Induced pluripotent stem cell-based modeling of hemolytic anemia in patients with compound heterozygous KLF1 mutations reveals defective erythroid differentiation. *Stem Cell Res Ther*. 2026. <https://doi.org/10.1186/s13287-026-05057-7>.
11. Shahadab M, Saini V, Singh S, Prakash O, Sachin K, Pandey RK, et al. iPSC-Derived 3D Brain Organoids as Next-generation Platforms to Study Viral and Toxicant-associated Neurodegeneration. *Stem Cell Rev Rep*. 2026. <https://doi.org/10.1007/s12015-026-11147-z>.
12. Chen IP, Fukuda K, Fusaki N, Iida A, Hasegawa M, Lichtler A, et al. Induced pluripotent stem cell reprogramming by integration-free Sendai virus vectors from peripheral blood of patients with craniometaphyseal dysplasia. *Cell Reprogram*. 2013;15(6):503-13. <https://doi.org/10.1089/cell.2013.0037>.
13. Fusaki N, Ban H, Nishiyama A, Saeki K, Hasegawa M. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2009;85(8):348-62. <https://doi.org/10.2183/pjab.85.348>.
14. Chen Y, Li M, Wu Y. The occurrence and development of induced pluripotent stem cells. *Frontiers in Genetics*. 2024;15. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1389558>.
15. Núñez-Quintela V, Li H, Collado M. Cellular reprogramming beyond pluripotency. *Trends in Molecular Medicine*. 2026. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2026.01.007>.
16. Aoki H. Generation of iPSCs Using Sendai Virus Vectors. *Cerebral Cortex Development. Methods Mol Biol*. 2024;2794:121-140. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3810-1_11.
17. Greene AE. Chapter 9 – Human Biopsy Material from Genetic Abnormalities. The techniques reported in this article were developed with the support of U. S. Public Health Service Grant CA-04953-13, Contract NIH-NIGMS-72-2070, General Research Support Grant FR-5582 from N.I.H., and Grant-in-Aid Contract M-43 from the State of New Jersey. In: Kruse PF, Patterson MK, editors. *Tissue Culture*: Academic Press; 1973. p. 69-72.
18. Baglolle CJ, Reddy SY, Pollock SJ, Feldon SE, Sime PJ, Smith TJ, et al. Isolation and Phenotypic Characterization of Lung Fibroblasts. In: Varga J, Brenner DA, Phan SH,

- editors. *Fibrosis Research: Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press; 2005. p. 115-27.
19. Gill D, Parry A, Santos F, Okkenhaug H, Todd CD, Hernando-Herraez I, et al. Multi-omic rejuvenation of human cells by maturation phase transient reprogramming. *eLife*. 2022;11:e71624. <https://doi.org/10.7554/eLife.71624>.
 20. Saliev T, Singh PB. Senotherapeutics for Brain Aging Management. *Neurology International*. 2025;17(12). <https://doi.org/10.3390/neurolint17120204>.
 21. Rao MS, Malik N. Assessing iPSC reprogramming methods for their suitability in translational medicine. *J Cell Biochem*. 2012;113(10):3061-8. <https://doi.org/10.1002/jcb.24183>.
 22. Temsamani F, Agalit A, Idrissi Serhrouchni K. Methods for Pluripotent Stem Cell Characterization: A Narrative Review. *Cureus*. 2025;17(1):e77362. <https://doi.org/10.7759/cureus.77362>.
 23. Kunitomi A, Hirohata R, Arreola V, Osawa M, Kato TM, Nomura M, et al. Improved Sendai viral system for reprogramming to naive pluripotency. *Cell Rep Methods*. 2022;2(11):100317. <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2022.100317>.
 24. Dorota A, Maryniak N, Mariankowska A, Milczarek C, Dorota M, Zywiec W, et al. Induced Pluripotent Stem Cells (iPSC) and Their Use in Disease Modeling. *Cureus*. 2025;17(10):e93999. <https://doi.org/10.7759/cureus.93999>.

Information about authors

@Nurzhan Sholpan, master of science, research assistant, School of Medicine, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan, e-mail: sholpan.nurzhan@nu.edu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-3193-4100>.

Azhibek Dulat, Master of Science, Research Assistant, School of Medicine, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan, e-mail: dulat.azhibek@nu.edu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-6627-3285>.

Авторлар туралы мәліметтер

@Нұржан Шолпан, магистр. ғылыми қызметкер, Медицина мектебі, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан, e-mail: sholpan.nurzhan@nu.edu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-3193-4100>.

Әжібек Дулат, магистр, ғылыми қызметкер, Медицина мектебі, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан, e-mail: dulat.azhibek@nu.edu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-6627-3285>.

Сведения об авторах

@Нуржан Шолпан, магистр, ассистент исследователя, Школа Медицины, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан, e-mail: sholpan.nurzhan@nu.edu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-3193-4100>.

Ажибек Дулат, магистр, ассистент исследователя, Школа Медицины, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан, e-mail: dulat.azhibek@nu.edu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-6627-3285>.

АДАМ ҰРЫҒЫНЫҢ ӨКПЕ ФИБРОБЛАСТТАРЫН ЛЕНТИВИРУСТЫҚ ЖӘНЕ СЕНДАЙ ВИРУС ЖҮЙЕЛЕРІ АРҚЫЛЫ ПЛЮРИПОТЕНЦИЯҒА ДЕЙІН ҚАЙТА БАҒДАРЛАМАЛАУ

Ш.НҰРЖАН, Д.ӘЖІБЕК

Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан

Түйіндеме

Кіріспе. Индукцияланған плюрипотентті дің жасушалары (iPSCs) ауруларды модельдеу және регенеративті медицина үшін үлкен мүмкіндіктер береді, алайда репрограммалау тиімділігі мен қауіпсіздігі Яманака факторларын (OCT4, SOX2, KLF4, c-MYC) жеткізу үшін қолданылатын әдіске байланысты. Лентивирустық векторлар жоғары тиімділікті қамтамасыз етеді, бірақ инсерциялық мутагенез қаупін тудыруы мүмкін, ал интеграцияланбайтын Сендай вирусы жүйелері трансгендердің уақытша экспрессиясын қамтамасыз етеді.

Мақсаты. Бұл зерттеудің мақсаты бастапқы адам өкпе фибробластарын доксициклин-индукцияланатын лентивирустық векторлар және интеграцияланбайтын Сендай вирусы жүйесі арқылы репрограммалау негізінде екі кеңінен қолданылатын жеткізу екі стратегиясын салыстыру.

Материалдар мен әдістер. Бастапқы адам ұрығының өкпе фибробласттары (жүктіліктің 20–21 аптасы) экспланттық культура әдісі арқылы бөлініп алынды және OKSM факторларын кодтайтын доксициклин-индукцияланатын лентивирустық векторлар немесе Сендай вирусына негізделген жинақ (CytoTune 2.0) көмегімен репрограммаланды. Пайда болған iPSC колониялары кеңейтіліп өсірілді және плюрипотенттілік маркерлеріне (SSEA4, OCT4, TRA-1-60) арналған иммунофлуоресценция және сілтілік фосфатаза (ALP) белсенділігі бойынша сипатталды.

Нәтижелер. Екі әдіс те типтік морфологиясы бар iPSC колонияларын қалыптастырды: ықшам құрылым және ядро-цитоплазмалық қатынастың жоғары болуы. Колониялардың пайда болуы лентивирустық және Сендай вирусы арқылы репрограммалау жүйелерінде 15–20-күндері байқалды. Иммунофлуоресценция екі тәсілмен алынған колонияларда SSEA4, OCT4 және TRA-1-60 экспрессиясын растады, сондай-ақ ALP боялуы оң нәтиже көрсетті.

Қорытынды. Бастапқы адам ұрығының өкпе фибробластарын интеграцияланатын лентивирустық және интеграцияланбайтын Сендай вирусы жүйелерін қолдану арқылы iPSC-ке қайта программалауға болады. Екі әдіс те тиісті сипаттамалары бар тұрақты iPSC желілерін алуға мүмкіндік береді. Әдісті таңдау тиімділік пен геномдық қауіпсіздік арасындағы қажетті теңгерімге байланысты.

Түйінді сөздер: өкпе фибробласттары, индукцияланған плюрипотентті дің жасушалары, лентивирус, Сендай вирусы, қайта программалау.

ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ФИБРОБЛАСТОВ ЛЕГКИХ ПЛОДА ЧЕЛОВЕКА ДО ПЛЮРИПОТЕНТНОСТИ С ПОМОЩЬЮ ЛЕНТИВИРУСНОЙ И СЕНДАЙСКОЙ ВИРУСНОЙ СИСТЕМ

Ш. НУРЖАН, Д. АЖИБЕК

Назарбаев университет, Астана, Казахстан

Аннотация

Введение. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК) обладают значительным потенциалом для моделирования заболеваний и регенеративной медицины, однако эффективность и безопасность репрограммирования зависят от метода, используемого для доставки факторов Яманаки (OCT4, SOX2, KLF4, c-MYC). Lentiviral векторы обеспечивают высокую эффективность, однако несут риск инсерционного мутагенеза, тогда как неинтегрирующие системы на основе вируса Сендай обеспечивают транзиторную экспрессию трансгенов.

Цель. Целью данного исследования было сравнить две широко используемые стратегии доставки путём репрограммирования первичных фибробластов лёгких человека с использованием как доксициклин-индуцируемых лентивирусных векторов, так и неинтегрирующей системы на основе вируса Сендай.

Материалы и методы. Первичные фибробласты лёгких плода человека (20–21 неделя гестации) были выделены методом эксплантной культуры и репрограммированы с использованием либо доксициклин-индуцируемых лентивирусных векторов, кодирующих факторы OKSM, либо набора на основе вируса Сендай (CytoTune 2.0). Формирующиеся колонии иПСК были экспандированы и охарактеризованы методом иммунофлуоресценции на маркеры плюрипотентности (SSEA4, OCT4, TRA-1-60), а также по активности щелочной фосфатазы (ALP).

Результаты. Оба метода обеспечили получение колоний иПСК с типичной морфологией (компактная структура, высокое соотношение ядра к цитоплазме). Появление колоний наблюдалось на 15–20-е сутки как в лентивирусной системе репрограммирования, так и в системе на основе вируса Сендай. Иммунофлуоресценция подтвердила экспрессию SSEA4, OCT4 и TRA-1-60 в колониях, полученных обоими подходами, а окрашивание на ALP было положительным.

Заключение. Первичные фибробласты лёгких плода человека могут быть репрограммированы в иПСК с использованием как интегрирующих лентивирусных, так и неинтегрирующих систем на основе вируса Сендай. Оба метода позволяют получать стабильные линии иПСК с надлежащими характеристиками. Выбор метода зависит от необходимого баланса между эффективностью и геномной безопасностью.

Ключевые слова: фибробласты лёгких, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, лентивирус, вирус Сендай, репрограммирование.

УДК 331.45:616-057
МРНТИ 86.33.41
DOI: [10.53065/kaznmu.2026.77.2.007](https://doi.org/10.53065/kaznmu.2026.77.2.007)

Поступил в редакцию: 18.03.2026
Принято к публикации: 01.06.2026

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С УТРАТОЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ, НА ОСНОВЕ ДАННЫХ О ЗАБОЛЕВАНИЯХ РАБОТНИКОВ

Л.М. АКТАЕВА¹, А.С. ИСКАКОВА^{1,2}, Д.С. ЖУСУПОВА^{1,3}, Д.С. ҚАБДОЛЛА¹

¹ РГП на ПХВ «Республиканский научно-исследовательский институт охраны труда (РНИИОТ) Министерства труда и социальной защиты населения Республики Казахстан» МТСЗН РК, Астана, Казахстан

² Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

³ Институт математики и математического моделирования, Алматы, Казахстан

Аннотация

Введение. Утрата профессиональной трудоспособности (УПТ) отражает тяжесть последствий заболеваний и травм работников. Для Казахстана проблема особенно актуальна из-за значимой роли добывающих и перерабатывающих отраслей, где работники могут подвергаться воздействию вредных производственных факторов.

Цель. Анализ факторов, связанных с уровнем УПТ работников в Казахстане: возраста, пола, причины инвалидности, класса заболевания и региона наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включены данные о 476 зарегистрированных случаях УПТ за 2021–2024 гг. Анализировались процент УПТ, возраст, пол, причина инвалидности, класс заболевания и регион. Пирсона, коэффициент Крамера, критерий Краскела-Уоллиса, попарные сравнения Данна с поправкой Холма и линейная регрессия.

Результаты. Наибольшее число случаев приходилось на группу 50–59 лет, однако наиболее высокий медианный уровень УПТ наблюдался у работников моложе 40 лет. В младшей группе преобладали травмы, в старших – пневмокониозы. Структура классов заболеваний статистически различалась между возрастными группами; сила связи была умеренной. Причина инвалидности была связана с уровнем УПТ: более высокие медианные значения отмечались при трудовом увечье и общем заболевании по сравнению с профессиональными заболеваниями, однако эффект был малым. Межрегиональные различия сохранялись после учёта ковариат. В регрессионной модели Павлодарская область и г. Астана были ассоциированы с более высокими ожидаемыми значениями УПТ по сравнению с референтным регионом.

Заключение. Интерпретация УПТ требует учёта возрастной, нозологической и региональной структуры случаев. Для точной оценки рисков необходимы данные об отрасли, стаже, условиях труда и численности работников в группах риска.

Ключевые слова: профессиональные заболевания, производственные травмы, оценка трудоспособности, оценка инвалидности, анализ факторов.

Введение. Сохранение профессионального здоровья работников остается одной из важных задач общественного здравоохранения и системы охраны труда. Профессиональные факторы риска связаны не только с производственным травматизмом, но и с развитием хронических заболеваний, которые могут приводить к стойкому снижению трудоспособности. Согласно совместным оценкам Всемирной

организации здравоохранения и Международной организации труда, воздействие факторов производственной среды вносит существенный вклад в глобальный объем заболеваний, травм, инвалидизации и преждевременной смертности [1,2,3]. Среди наиболее распространенных профессионально обусловленных нарушений здоровья выделяются хронические респираторные заболевания, болезни костно-мышечной системы, нарушения слуха и другие состояния, связанные с длительным воздействием производственных факторов [4,5,6].

Утрата профессиональной трудоспособности (УПТ) является показателем, который отражает тяжесть последствий заболевания или травмы для работника. Этот показатель важен не только для медико-социальной экспертизы и компенсационных механизмов, но и для более широкого анализа профессиональных рисков. С его помощью можно оценивать, какие группы работников и какие типы заболеваний связаны с более тяжелыми последствиями, а также определять направления для профилактических мер. Международная организация труда подчеркивает, что статистика в области безопасности и здоровья на работе должна использоваться не только для учета случаев, но и для выявления групп повышенного риска и оценки состояния системы охраны труда [7].

Для Казахстана данная проблема имеет особую значимость. Экономика страны в значительной степени связана с добычей и переработкой полезных ископаемых, а работа в таких отраслях часто сопровождается воздействием вредных и опасных производственных факторов [8]. К ним относятся промышленная пыль, шум, вибрация, химические вещества, тяжелые физические нагрузки, а также риск производственных травм [9,10]. Официальные статистические данные показывают, что в стране продолжают регистрироваться случаи производственных травм, профессиональных заболеваний и отравлений, что делает необходимым более детальный анализ факторов, связанных с тяжестью последствий для работников [11].

На уровень УПТ могут влиять разные характеристики зарегистрированного случая: возраст работника на момент установления диагноза, характер заболевания или травмы, причина инвалидности, пол и регион наблюдения. При этом сравнение групп требует осторожности. Более высокий уровень УПТ в той или иной возрастной или региональной группе не всегда означает прямое влияние возраста или региона. Он может отражать различия в структуре самих случаев: например, в одной группе могут преобладать травматические повреждения, а в другой – хронические профессионально обусловленные заболевания, формирующиеся после длительного воздействия вредных факторов.

Отдельного внимания заслуживают региональные различия. Они могут быть связаны с отраслевой специализацией территорий, условиями труда, составом зарегистрированных случаев, а также особенностями выявления и оформления профессиональных заболеваний и производственных травм. Поэтому важно не только описать межрегиональные различия в уровне УПТ, но и проверить, сохраняются ли они после учета возраста, пола, причины инвалидности и класса заболевания.

Целью настоящего исследования является анализ факторов, связанных с уровнем утраты профессиональной трудоспособности работников в Казахстане, на основе данных о зарегистрированных случаях заболеваний и инвалидности. В работе рассматриваются возрастной профиль случаев, различия в нозологической структуре и причинах инвалидности, а также региональные различия в уровне УПТ с учетом основных индивидуальных и клинических характеристик.

Материалы и методы.

Этические аспекты

Исследование выполнено как ретроспективный анализ вторичных данных о зарегистрированных случаях УПТ. Данные использовались в обезличенном виде и анализировались только в агрегированной форме. Исследование не предполагало вмешательства в состояние здоровья работников, проведения диагностических или лечебных процедур, а также прямого контакта с участниками.

Доступ к исходным данным был предоставлен уполномоченными государственными органами в рамках научно-исследовательской работы. При обработке данных соблюдались требования конфиденциальности и недопущения идентификации отдельных лиц. Результаты представлены в обобщенном виде, без раскрытия персональных данных работников.

Источник данных

В анализ включены данные 476 случаев УПТ, зарегистрированных у работников в период 2021–2024 гг. Данные содержат сведения о поле, возрасте на момент установления диагноза, классе заболевания, причине инвалидности, регионе наблюдения и проценте УПТ. В анализ включались только наблюдения с доступными значениями по основному переменным исследования.

Переменные

Основной зависимой переменной выступал процент УПТ – количественный показатель, принимающий значения от 0 до 100%.

В качестве объясняющих переменных рассматривались:

Возраст – анализировался как в виде непрерывной переменной, выраженной в полных годах на момент установления диагноза, так и в категориальной форме с разбиением на четыре группы: моложе 40 лет, 40–49 лет, 50–59 лет и 60 лет и старше.

Причина инвалидности – категориальная переменная с тремя уровнями: профессиональное заболевание (количество случаев в выборке $n = 381$), трудовое увечье ($n = 79$), общее заболевание ($n = 16$).

Класс заболевания – исходно включал 20 нозологических категорий. Вследствие малой наполненности ряда классов для анализа таблиц сопряженности и визуализации была выполнена агрегация. В качестве самостоятельных классов были сохранены категории с числом наблюдений не менее 10: пневмокониозы, травмы всех локализаций, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также болезни органов дыхания. Остальные классы были объединены в категорию Прочее. В результате для анализа структуры заболеваний использовались 5 укрупненных классов: пневмокониозы, болезни костномышечной системы, болезни органов дыхания, травмы и прочее.

Регион – категориальный фактор, отражающий регион наблюдения. В региональный анализ включались только регионы с числом наблюдений не менее 10. В итоговый анализ были включены 7 регионов.

Пол – категориальная переменная, использованная в качестве контрольного фактора в регрессионной модели.

Следует отметить, что категория «трудовое увечье» в используемом наборе данных преимущественно была связана с травматическими повреждениями. В связи с этим между причиной инвалидности и классом заболевания наблюдалось содержательное пересечение соответствующих категорий.

В регрессионной модели в качестве референтной категории для переменной «регион» использовалась Карагандинская область, поскольку для данного региона наблюдалось наибольшее число случаев в выборке.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился последовательно. Сначала были рассчитаны описательные характеристики процента УПТ в возрастных группах: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, межквартильный интервал, минимальное и максимальное значения, а также доля случаев с уровнем УПТ не менее 50%.

Связь между возрастными группами и категориальными характеристиками случаев оценивалась с помощью таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки силы связи использовался коэффициент Крамера V [12]. Поскольку часть исходных классов заболеваний была представлена малым числом наблюдений, анализ нозологической структуры проводился по укрупненным классам заболеваний.

Различия в уровне УПТ между группами по причине инвалидности и регионам оценивались с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса [13]. При наличии статистически значимых различий выполнялись попарные сравнения с использованием критерия Данна и поправки Холма на множественную проверку гипотез [14]. Размер эффекта для критерия Краскела-Уоллиса оценивался с помощью ε^2 [15].

Для интерпретации ε^2 использовались ориентировочные пороги: значения менее 0.01 рассматривались как пренебрежимо малый эффект, от 0.01 до 0.06 – как малый эффект, от 0.06 до 0.14 – как умеренный эффект, значения 0.14 и выше – как большой эффект. Эти пороги использовались как вспомогательные ориентиры, поскольку практическая значимость различий зависит от содержательного контекста исследования.

Для проверки устойчивости региональных различий была построена линейная регрессионная модель. В модель, помимо региона, были включены возраст, пол, причина инвалидности и укрупненный класс заболевания. Значимость факторов оценивалась с помощью совместных тестов Уолда [16]. Для учета возможной гетероскедастичности использовались робастные стандартные ошибки НСЗ [17]. Модель без регионального фактора и полная модель с регионом сравнивались по коэффициенту детерминации R^2 и информационному критерию Акаике (AIC) [18,19].

Все вычисления были выполнены в Python с использованием библиотек pandas, scipy, statsmodels, seaborn и scikit-posthocs. Уровень статистической значимости был принят равным 0.05.

Результаты.

Возрастной профиль случаев УПТ

На Рисунке 1 показано распределение процента УПТ в зависимости от возраста работника на момент установления диагноза с учетом наиболее распространенных классов заболеваний. Большая часть наблюдений в анализируемой выборке приходилась на возраст старше 40 лет. Наиболее плотная концентрация случаев наблюдалась в интервале примерно от 45 до 60 лет.

Распределение точек показывает, что травматические случаи встречались в широком возрастном диапазоне. В то же время пневмокониозы и часть хронических заболеваний были преимущественно представлены в старших возрастных группах. При визуальном анализе не прослеживалась выраженная линейная зависимость между возрастом и процентом УПТ, что указывает на необходимость учитывать не только возраст, но и нозологическую структуру случаев (Рисунок 1).

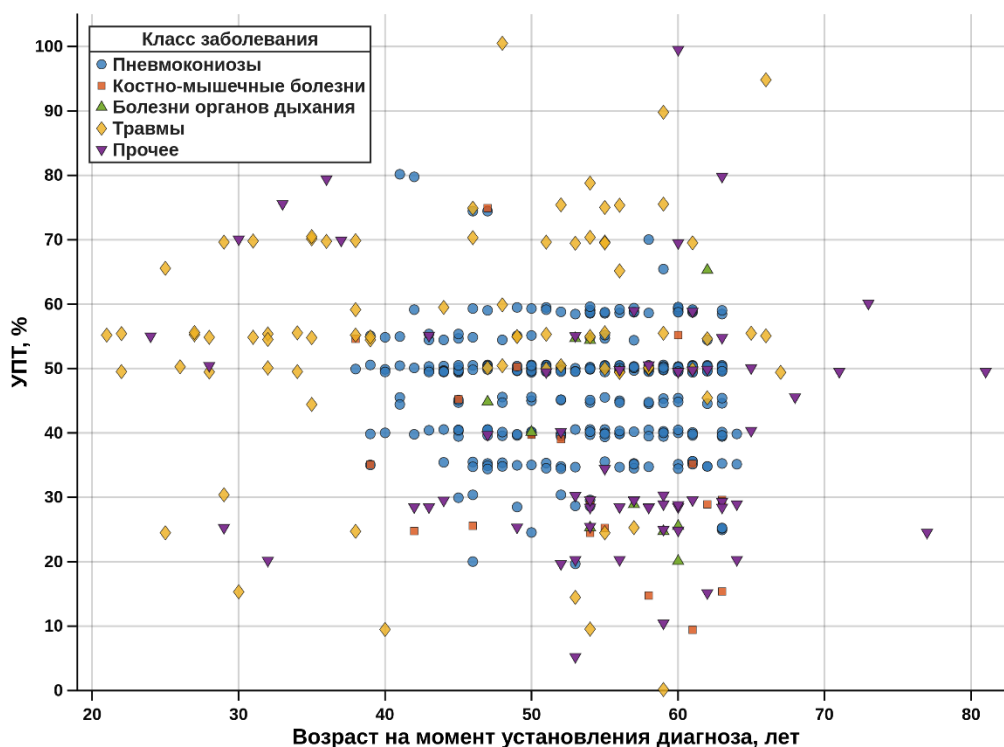


Рисунок 1. Зависимость процента УПТ от возраста на момент установления диагноза по наиболее распространенным классам заболеваний.

Описательные характеристики процента УПТ по возрастным группам представлены в Таблице 1. Наибольшее число случаев было зарегистрировано в группе 50–59 лет ($n = 213$). Далее следовали группы 60 лет и старше ($n = 110$), 40–49 лет ($n = 105$) и моложе 40 лет ($n = 48$). Медианный уровень УПТ был наиболее высоким в группе моложе 40 лет и составил 55%. В остальных возрастных группах медиана составляла 50%. Доля случаев с УПТ не менее 50% также была максимальной среди работников моложе 40 лет и достигала 79.17%.

Таблица 1. Распределение процента УПТ по возрастным группам.

Возрастная группа	n	Среднее $\pm SD$	Медиана [Q1; Q3]	Min-Max	$УПТ \geq 50\%$, %
< 40	48	54.15 \pm 16.76	55.0 [50.0; 66.25]	15.0–95.0	79.17
40–49	105	47.49 \pm 13.24	50.0 [40.0; 55.0]	10.0–100.0	57.14
50–59	213	45.67 \pm 13.40	50.0 [40.0; 50.0]	0.0–90.0	57.28
60+	110	45.40 \pm 14.46	50.0 [35.0; 50.0]	10.0–100.0	55.45

Возрастные различия в структуре заболеваний и причин инвалидности

Анализ нозологической структуры проводился по укрупненным классам заболеваний. Распределение этих классов по возрастным группам представлено в Таблице 2. В группе моложе 40 лет преобладали травмы всех локализаций: 33 случая,

или 68.75% наблюдений данной возрастной группы. Начиная с возрастной группы 40–49 лет структура случаев существенно менялась: основную долю составляли пневмокозиозы. В группе 40–49 лет их доля достигала 79.05%, в группе 50–59 лет – 69.95%, а среди работников 60 лет и старше – 60.00%.

Таблица 2. Структура укрупненных классов заболеваний по возрастным группам.

Возрастная группа	Пневмокозиозы	Костномышечные болезни	Болезни органов дыхания	Прочее	Травмы
< 40	5 (10.42%)	2 (4.17%)	0 (0.00%)	8 (16.67%)	33 (68.75%)
40–49	83 (79.05%)	5 (4.76%)	1 (0.95%)	6 (5.71%)	10 (9.52%)
50–59	149 (69.95%)	6 (2.82%)	6 (2.82%)	24 (11.27%)	28 (13.15%)
60+	66 (60.00%)	7 (6.36%)	3 (2.73%)	26 (23.64%)	8 (7.27%)

Примечание: в ячейках указаны абсолютное число случаев и доля внутри соответствующей возрастной группы. Анализ выполнен на выборке из 476 зарегистрированных случаев УПТ.

Критерий хи-квадрат показал, что структура укрупненных классов заболеваний статистически различалась между возрастными группами ($\chi^2 = 134.91, df = 12, p < 0.001$). Размер эффекта по коэффициенту Крамера составил $V = 0.307$, что соответствует умеренной связи между возрастной группой и нозологической структурой случаев.

Различия между возрастными группами наблюдались и по причинам инвалидности ($\chi^2 = 27.73, df = 6, p < 0.001$). Однако коэффициент Крамера был ниже ($V = 0.171$), что указывает на более слабую связь возраста с причиной инвалидности по сравнению со связью возраста с классом заболевания. В группе работников моложе 40 лет преобладали травматические случаи, тогда как в старших возрастных группах основную долю составляли профессиональные заболевания, преимущественно представленные пневмокозиозами.

На Рисунке 2 представлено распределение основных классов заболеваний по возрастным группам. График наглядно отражает тот же структурный сдвиг, который показан в Таблице 2, при переходе от группы моложе 40 лет к группе 40–49 лет доля травматических случаев резко снижается, тогда как доля пневмокозиозов существенно возрастает.

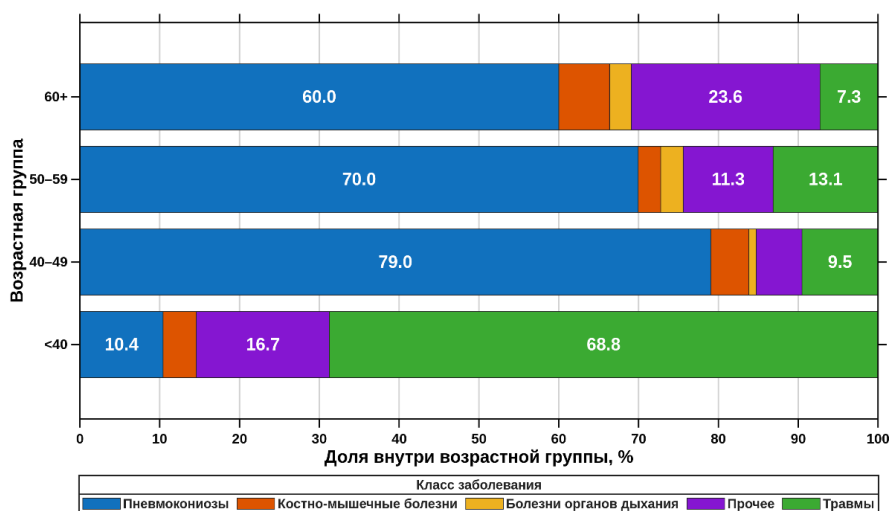


Рисунок 2. Распределение основных классов заболеваний в возрастных группах <40, 40–49, 50–59 и 60+ лет.

Следующий этап анализа был посвящен причинам инвалидности. Распределение причин инвалидности по возрастным группам представлено в Таблице 3.

Таблица 3. Распределение причин инвалидности по возрастным группам.

Возрастная группа	Профессиональное заболевание	Трудовое увечье	Общее заболевание	Всего
< 40	29	17	2	48
40–49	92	9	4	105
50–59	174	31	8	213
60+	86	22	2	110
Всего	381	79	16	476

Примечание: в ячейках указаны абсолютное число случаев и доля внутри соответствующей возрастной группы. Категория «трудовое увечье» в большинстве случаев была связана с травматическими повреждениями.

Критерий хи-квадрат Пирсона показал статистически значимую связь между возрастной группой и причиной инвалидности ($\chi^2 = 27.73, df = 6. p < 0.001$). Коэффициент Крамера составил $V = 0.171$, что соответствует связи небольшой–умеренной силы.

Различия в уровне УПТ по причинам инвалидности

На Рисунке 3 показано распределение процента УПТ в зависимости от причины инвалидности. В группе профессиональных заболеваний значения УПТ были более компактно сосредоточены в области умеренных уровней. Для трудового увечья, напротив, были характерны более высокая медиана и заметно больший разброс значений. Наиболее высокие значения УПТ наблюдались в группе общего заболевания, однако интерпретация этой категории требует осторожности из-за малого числа наблюдений.

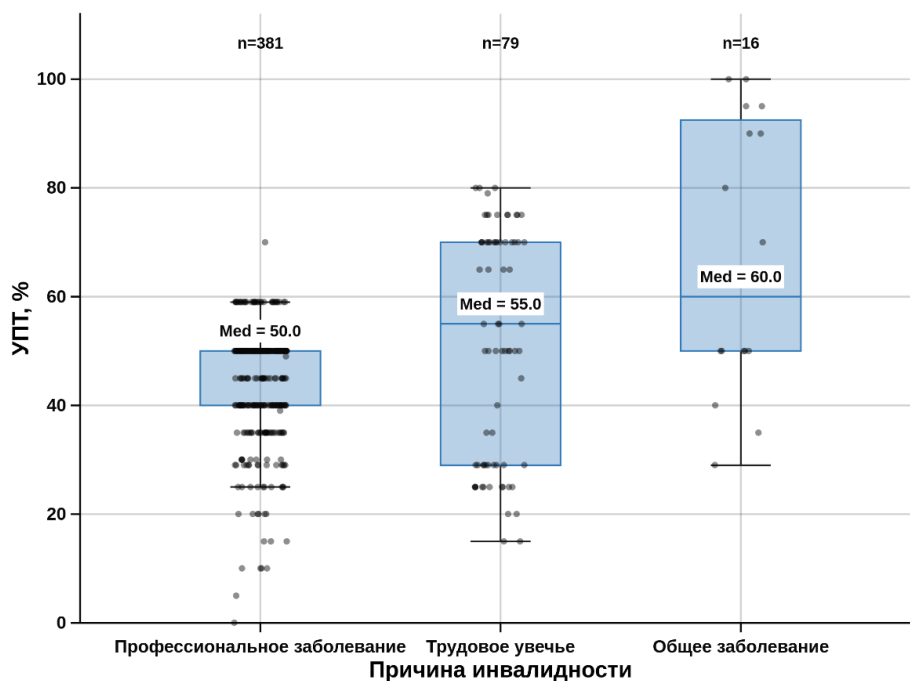


Рисунок 3. Распределение процента УПТ по причинам инвалидности.

Описательные характеристики уровня УПТ по причинам инвалидности представлены в Таблице 4. Наиболее низкая медиана была получена для профессиональных заболеваний– 50.0% [40.0; 50.0]. В группе трудового увечья медиана составила 55.0% [29.0; 70.0], а в группе общего заболевания– 60.0% [50.0; 91.25]. При этом обе последние группы отличались более широким межквартильным размахом, что указывает на большую неоднородность степени утраты трудоспособности.

Таблица 4. Различия уровня УПТ по причинам инвалидности.

Причина инвалидности	n	Среднее ± SD	Медиана [Q1; Q3]	Min–Max
Профессиональное заболевание	381	45.07 ± 10.74	50.0 [40.0; 50.0]	0.0–70.0
Трудовое увечье	79	51.41 ± 20.43	55.0 [29.0; 70.0]	15.0–80.0
Общее заболевание	16	67.13 ± 25.33	60.0 [50.0; 91.25]	29.0–100.0

Краскел-Уоллис: $H = 18.65, df = 2, p < 0.001, \epsilon^2 = 0.035$.

Критерий Краскела-Уоллиса подтвердил наличие статистически значимых различий уровня УПТ между группами, сформированными по причине инвалидности ($H = 18.65, df = 2, p < 0.001$). Вместе с тем величина эффекта была небольшой ($\epsilon^2 = 0.035$), что указывает на ограниченную практическую выраженность этих различий.

Для уточнения межгрупповых различий были проведены попарные сравнения с использованием критерия Данна с поправкой Холма на множественные сравнения. Результаты представлены в Таблице 5.

Как видно из Таблицы 5, статистически значимые различия были выявлены между общим заболеванием и профессиональным заболеванием ($p_{Holm} = 0.0036$), а также между профессиональным заболеванием и трудовым увечьем ($p_{Holm} = 0.0037$). Различие между общим заболеванием и трудовым увечьем после поправки Холма не достигло статистической значимости ($p_{Holm} = 0.1068$).

Таблица 5. Попарные сравнения уровня УПТ по причинам инвалидности.

Сравнение	Метод	p_{Holm}
Общее заболевание vs Профессиональное заболевание	Данн	0.0036
Профессиональное заболевание vs Трудовое увечье	Данн	0.0037
Общее заболевание vs Трудовое увечье	Данн	0.1068

Примечание: использован критерий Данна с поправкой Холма на множественные сравнения.

Региональные различия в уровне УПТ

Для оценки межрегиональных различий в уровне УПТ был использован критерий Краскела-Уоллиса. Анализ проводился для тех же 7 регионов, которые были включены в регрессионную модель. Полученные результаты показали, что распределение процента УПТ статистически значимо различалось между регионами ($H = 47.99, df = 6, p < 0.001, \epsilon^2 = 0.078$).

Чтобы проверить, сохраняются ли межрегиональные различия после учета других факторов, была построена линейная регрессионная модель, включавшая регион, возраст, пол, причину инвалидности и укрупненный класс заболевания. Совместный тест Уолда показал, что фактор региона сохранял статистическую значимость и после корректировки на указанные ковариаты ($\chi^2 = 15.52, df = 6, p = 0.017$). Включение

регионального фактора также улучшало качество модели: коэффициент детерминации возрастал с $R^2 = 0.229$ до $R^2 = 0.279$, а информационный критерий AIC снижался с 3208 до 3192. Помимо региона, статистически значимыми предикторами оставались причина инвалидности и класс заболевания, тогда как возраст и пол статистически значимого вклада в модель не вносили. Основные результаты регионального анализа приведены в Таблице 6. В регрессионной модели Павлодарская область ($\beta = 13.39, p = 0.009$) и г. Астана ($\beta = 10.21, p = 0.025$) были ассоциированы с более высокими ожидаемыми значениями УПТ по сравнению с Карагандинской областью.

Таблица 6. Результаты анализа региональных различий в УПТ.

Этап анализа	Статистика	p-значение
Критерий Краскела-Уоллиса	$H = 47.99, df = 6, \varepsilon^2 = 0.078$	< 0.001
Тест Уолда для фактора региона в полной модели	$\chi^2 = 15.52, df = 6$	0.017
Павлодарская область	$\beta = 13.39$	0.009
г. Астана	$\beta = 10.21$	0.025
Изменение качества модели	$R^2: 0.229 \rightarrow 0.279; AIC: 3208 \rightarrow 3192$	–

Примечание: критерий Краскела-Уоллиса проводился для 7 регионов, референтной категорией для переменной «регион» являлась Карагандинская область.

Для более детальной интерпретации результатов линейной регрессионной модели в Таблице 7 представлены оценки коэффициентов основных предикторов, включенных в модель.

Таблица 7. Линейная регрессионная модель факторов, ассоциированных с уровнем УПТ.

Предиктор	β	Робастная SE (НСЗ)	t	p-value	95% ДИ
Возраст	-0.08	0.07	-1.14	0.256	[-0.22; 0.06]
Пол (муж.)	1.92	1.67	1.15	0.251	[-1.36; 5.20]
Трудовое увечье	6.84	2.11	3.24	0.001	[2.70; 10.98]
Общее заболевание	11.76	4.58	2.57	0.011	[2.79; 20.73]
Болезни костно-мышечной системы	2.14	3.28	0.65	0.515	[-4.30; 8.58]
Болезни органов дыхания	3.87	4.91	0.79	0.431	[-5.77; 13.51]
Травмы	5.62	2.48	2.27	0.024	[0.74; 10.50]
Прочее	1.48	2.95	0.50	0.617	[-4.31; 7.27]
Павлодарская область	13.39	5.01	2.67	0.009	[3.54; 23.24]
г. Астана	10.21	4.47	2.28	0.025	[1.42; 19.00]

Примечание: использованы робастные стандартные ошибки НСЗ. Референтными категориями являлись: профессиональное заболевание – для причины инвалидности, Карагандинская область – для региона.

Как видно из Таблицы 7, статистически значимыми предикторами уровня УПТ оставались регион наблюдения, причина инвалидности и отдельные укрупненные классы заболеваний, тогда как возраст и пол статистически значимого вклада в модель не вносили.

На Рисунке 4 показано распределение процента УПТ по регионам. График отражает различия не только по медианным значениям, но и по внутригрупповому

разбросу. Более высокие уровни УПТ визуально отмечались, в частности, в Павлодарской области и г. Астане, что в целом согласуется с результатами регрессионного анализа.

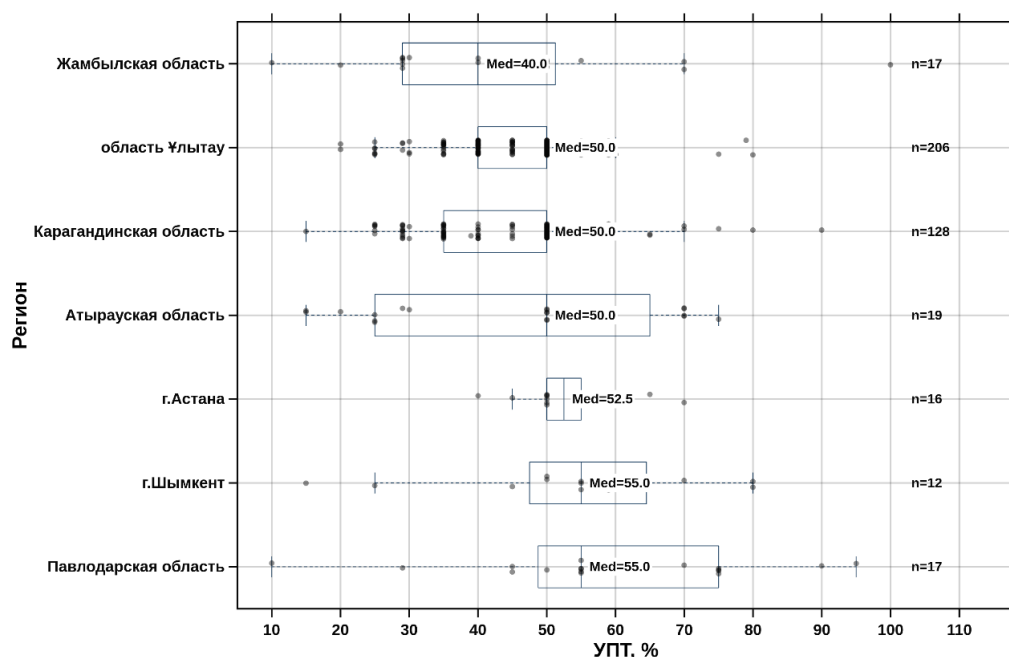


Рисунок 4. Распределение процента УПТ по регионам.

Обсуждение. Проведенный анализ показывает, что уровень УПТ нельзя рассматривать изолированно от структуры зарегистрированных случаев. Существенную роль играют не только индивидуальные характеристики работников, но и то, какие именно заболевания или травмы представлены в разных возрастных и региональных группах. Такой подход согласуется с современными исследованиями профессионального бремени заболеваний, где подчеркивается необходимость учитывать не только исходы, но и структуру воздействий, профессиональные факторы риска и состав подверженных групп [2,3].

Эта закономерность важна для интерпретации возрастных различий. Полученные результаты не подтверждают наличие выраженной самостоятельной линейной связи между возрастом и процентом УПТ. Более высокий медианный уровень УПТ в группе моложе 40 лет, вероятно, связан не с возрастом как таковым, а с большей долей травматических случаев в этой группе. В старших возрастных группах, напротив, преобладание пневмокониозов может отражать накопительный характер хронической профессионально обусловленной патологии, формирующейся при длительном воздействии вредных производственных факторов. Это соответствует данным литературы о профессионально обусловленных респираторных заболеваниях и заболеваниях, связанных с горнодобывающей отраслью, для которых характерны длительный латентный период и накопительный эффект воздействия пыли [5,10].

Региональные различия сохранялись после учета возраста, пола, причины инвалидности и укрупненного класса заболевания. Это говорит о наличии дополнительной региональной неоднородности, которая не сводится полностью к рассмотренным индивидуальным и нозологическим характеристикам. Вместе с тем регион в данном исследовании не следует трактовать как самостоятельную причину различий в УПТ. Он может отражать различия в отраслевой структуре занятости,

условиях труда, составе зарегистрированных случаев, а также в особенностях выявления и оформления профессионально обусловленных заболеваний и производственных травм. Для Казахстана такая интерпретация особенно важна, поскольку ранее отмечались проблемы производственного травматизма и профессиональной заболеваемости в горнодобывающей отрасли [9].

Заключение. Анализ зарегистрированных случаев УПТ показал, что различия в уровне УПТ тесно связаны со структурой рассматриваемых случаев. В младшей возрастной группе преобладали травматические повреждения, тогда как в старших возрастных группах основную долю составляли пневмокониозы. Причина инвалидности и регион наблюдения также были статистически связаны с уровнем УПТ, хотя величина выявленных эффектов была ограниченной.

Результаты подчеркивают необходимость учитывать нозологическую, возрастную и региональную структуру случаев при интерпретации показателей УПТ. Для перехода от описания зарегистрированных случаев к оценке факторов риска требуются более полные данные, включая сведения об отрасли занятости, профессиональном стаже, условиях труда, длительности воздействия вредных факторов и численности работников в группах риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция, Л.А.; методология, А.И.; программное обеспечение, Д.Ж.; валидация, Л.А., А.И. и Д.К.; формальный анализ, А.И.; исследование, Д.Ж.; ресурсы, А.И.; управление данными, Д.К.; написание – подготовка первоначального варианта рукописи, Д.С. Жусупова; написание – рецензирование и редактирование, А.И.; визуализация, Д.К.; руководство, Л.; администрирование проекта, А.И.; получение финансирования, Л.А. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи. Авторы заявляют, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении у других издателей.

Финансирование. Исследование было выполнено в рамках НИР на тему: «Трансформация государственного механизма социальных гарантий в отношении лиц, занятых во вредных условиях труда в современном контексте» (ИРН BR22182673), финансируемой Министерством труда и социальной защиты населения Республики Казахстан.

Заявление о доступности данных. Данные, использованные в настоящем исследовании, были предоставлены Департаментом методологии и совершенствования медико-социальной экспертизы Министерства труда и социальной защиты населения Республики Казахстан и Управлением медико-социальной экспертизы Комитета регулирования и контроля в сфере социальной защиты населения Министерства труда и социальной защиты населения Республики Казахстан. Доступ к данным может быть предоставлен по обоснованному запросу с разрешения соответствующих государственных органов.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность Департаменту методологии и совершенствования медико-социальной экспертизы Министерства труда и социальной защиты населения Республики Казахстан, а также Управлению медико-социальной экспертизы Комитета регулирования и контроля в сфере социальной защиты населения Министерства труда и социальной защиты населения Республики Казахстан за предоставление статистических данных, использованных в данном исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization, International Labour Organization. WHO/ILO joint estimates of the work-related burden of disease and injury, 2000–2016: global monitoring report [Internet]. Geneva: WHO/ILO; 2021 [cited 2026 May 26]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240034945>
2. Pega F, Hamzaoui H, Náfrádi B, Momen NC. Global, regional and national burden of disease attributable to 19 selected occupational risk factors for 183 countries, 2000–2016: a systematic analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury. *Scand J Work Environ Health*. 2022;48(2):158–68. <https://doi.org/10.5271/sjweh.4001>

3. Rushton L. The global burden of occupational disease. *Curr Environ Health Rep.* 2017;4(3):340–8. <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0151-2>
4. World Health Organization. Protecting workers' health [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2026 May 26]. (WHO Fact Sheet). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/protecting-workers'-health>
5. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, Miedinger D, et al. The occupational burden of nonmalignant respiratory diseases: an official American Thoracic Society and European Respiratory Society statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(11):1312–34. <https://doi.org/10.1164/rccm.201904-0717ST>
6. Greggi C, Visconti VV, Albanese M, Gasperini B, De Sio S, Cedrone F. Work-related musculoskeletal disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2024;13(13):3964. <https://doi.org/10.3390/jcm13133964>
7. International Labour Organization. Statistics on safety and health at work [Internet]. Geneva: ILO; 2026 [cited 2026 May 26]. (ILOSTAT, Occupational Safety and Health Statistics). Available from: <https://ilostat.ilo.org/topics/safety-and-health-at-work/>
8. International Labour Organization. ILO launches new project to promote occupational safety and health in Kazakhstan's mining sector [Internet]. Geneva: ILO; 2024 Dec 3 [cited 2026 May 4]. Available from: <https://www.ilo.org/resource/news/ilo-launches-new-project-promote-occupational-safety-and-health-kazakhstan>
9. Yerdessov N, Izdenov A, Beisenov T, Suleimenova R, Serik B, Sraubaev E. Industrial traumatism and occupational morbidity in mining industry of Kazakhstan. *J Public Health Res.* 2022;11(1):2169. <https://doi.org/10.4081/jphr.2021.2169>
10. Go LHT, Cohen RA. Coal workers' pneumoconiosis and other mining-related lung disease: new manifestations of illness in an age-old occupation. *Clin Chest Med.* 2020;41(4):687–96. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.08.002>
11. Bureau of National Statistics of the Republic of Kazakhstan. On work-related injuries and occupational diseases in the Republic of Kazakhstan [Internet]. Astana: Bureau of National Statistics; 2025 [cited 2026 May 26]. Available from: <https://stat.gov.kz>
12. Agresti A. An introduction to categorical data analysis. 3rd ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2019. 400 p.
13. Field A. Discovering statistics using IBM SPSS Statistics. 6th ed. London: SAGE Publications; 2024. 1136 p.
14. Dinno A. Nonparametric pairwise multiple comparisons in independent groups using Dunn's test. *Stata J.* 2015;15(1):292–300. <https://doi.org/10.1177/1536867X1501500117>
15. Peres FF, Ferreira RC, Silva DR. Effect sizes for nonparametric tests. *Biochem Med (Zagreb).* 2026;36(1):010101. <https://doi.org/10.11613/bm.2026.010101>
16. Gelman A, Hill J, Vehtari A. Regression and other stories. Cambridge: Cambridge University Press; 2020. 536 p.
17. Mansournia MA, Nazemipour M, Naimi AI, Collins GS, Campbell MJ. Reflections on modern methods: demystifying robust standard errors for epidemiologists. *Int J Epidemiol.* 2021;50(1):346–51. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa260>
18. Portet S. A primer on model selection using the Akaike Information Criterion. *Infect Dis Model.* 2020;5:111–28. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2019.12.010>
19. Sutherland C, Hare D, Johnson PJ, Linden DW, Montgomery RA, Droge E. Practical advice on variable selection and reporting using Akaike information criterion. *Proc R Soc B.* 2023;290(2007):20231261. <https://doi.org/10.1098/rspb.2023.1261>
20. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic

analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)

Сведения об авторах

Актаева Лязат Мейрашевна, генеральный директор, д.м.н., РГП на ПХВ «Республиканский научно-исследовательский институт охраны труда» Министерства труда и социальной защиты населения Республики Казахстан, Астана, Казахстан, rniiot@rniiot.kz, <https://orcid.org/0009-0006-0950-678X>.

Искакова Айман Сериковна, руководитель центра стандартизации и нормирования труда, к.ф.-м.н., ассоциированный профессор, РГП на ПХВ «Республиканский научно-исследовательский институт охраны труда» Министерства труда и социальной защиты населения Республики Казахстан, Астана, Казахстан, ayman.astana@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9450-432X>.

Жусупова Динара Серикжановна, ведущий научный сотрудник центра стандартизации и нормирования труда, PhD, РГП на ПХВ «Республиканский научно-исследовательский институт охраны труда» Министерства труда и социальной защиты населения Республики Казахстан, Астана, Казахстан, zhus.dinara@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1860-0843>.

@Қабдолла Дінмұхамед Сембайұлы, старший научный сотрудник центра стандартизации и нормирования труда, магистр, РГП на ПХВ «Республиканский научно-исследовательский институт охраны труда» Министерства труда и социальной защиты населения Республики Казахстан, Астана, Казахстан, mr.dynmuhamed@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-7322-8571>.

Авторлар туралы мәліметтер

Актаева Лязат Мейрашевна, бас директор, м.ғ.д., Қазақстан Республикасы Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрлігінің «Еңбекті қорғау республикалық ғылыми-зерттеу институты» ШЖҚ РМК, Астана, Қазақстан, rniiot@rniiot.kz, <https://orcid.org/0009-0006-0950-678X>.

Искакова Айман Сериковна, еңбекті стандарттау және нормалау орталығының басшысы, ф.-м.ғ.к., ассоциированный профессор, Қазақстан Республикасы Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрлігінің «Еңбекті қорғау республикалық ғылыми-зерттеу институты» ШЖҚ РМК, Астана, Қазақстан, ayman.astana@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9450-432X>.

Жусупова Динара Серикжановна, еңбекті стандарттау және нормалау орталығының жетекші ғылыми қызметкері, PhD, Қазақстан Республикасы Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрлігінің «Еңбекті қорғау республикалық ғылыми-зерттеу институты» ШЖҚ РМК, Астана, Қазақстан, zhus.dinara@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1860-0843>.

@Қабдолла Дінмұхамед Сембайұлы, еңбекті стандарттау және нормалау орталығының аға ғылыми қызметкері, математика магистрі, Қазақстан Республикасы Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрлігінің «Еңбекті қорғау республикалық ғылыми-зерттеу институты» ШЖҚ РМК, Астана, Қазақстан, mr.dynmuhamed@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-7322-8571>.

Information about authors

Aktayeva Lyazat Meirashevna, General Director, Doctor of Medical Sciences, RSE on REM “Republican Research Institute for Labor Protection” of the Ministry of Labor and Social Protection of the Population of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan, rniiot@rniiot.kz, <https://orcid.org/0009-0006-0950-678X>.

Iskakova Aiman Serikovna, Head of the Center for Standardization and Labor Regulation, Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, RSE on REM “Republican Research Institute for Labor Protection” of the Ministry of Labor and Social Protection of the Population of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan, ayman.astana@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9450-432X>.

Zhussupova Dinara Serikzhanovna, Leading Researcher of the Center for Standardization and Labor Regulation, PhD, RSE on REM “Republican Research Institute for Labor Protection” of the Ministry of Labor and Social Protection of the Population of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan, zhus.dinara@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1860-0843>.

@Kabdolla Dinmukhamed Sembayuly, Senior Researcher of the Center for Standardization and Labor Regulation, Master in Mathematics, RSE on REM “Republican Research Institute for Labor Protection” of the Ministry of Labor and Social Protection of the Population of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan, mr.dynmuhamed@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-7322-8571>.

ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРДІҢ СЫРҚАТТАНУ ДЕРЕКТЕРІ НЕГІЗІНДЕ КӘСІБИ ЕҢБЕККЕ ҚАБІЛЕТТІЛІГІНЕН АЙЫРЫЛУМЕН БАЙЛАНЫСТЫ ФАКТОРЛАРДЫ ТАЛДАУ

Л.М. АКТАЕВА¹, А.С. ИСКАКОВА^{1,2}, Д.С. ЖУСУПОВА^{1,3}, Д.С. ҚАБДОЛЛА¹

¹ Қазақстан Республикасы Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрлігінің «Еңбекті қорғау жөніндегі республикалық ғылыми-зерттеу институты» ШЖҚ РМК, Астана, Қазақстан

² Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

³ Математика және математикалық модельдеу институты, Алматы, Қазақстан

Түйіндеме

Кіріспе. Кәсіби еңбекке қабілеттілігін жоғалту (КЕҚЖ) жұмыскерлердің аурулары мен жарақаттарының салдарының ауырлығын көрсетеді. Қазақстан үшін бұл мәселе зиянды өндірістік факторлар әсер етуі мүмкін кен өндіру және өңдеу салаларының маңызды рөліне байланысты ерекше өзекті.

Мақсаты. Қазақстандағы жұмыскерлердің КЕҚЖ деңгейіне байланысты факторларды талдау: жас, жыныс, мүгедектік себебі, ауру сыныбы және бақылау аймағы.

Материалдар мен әдістер. Зерттеуге 2021–2024 жж. аралығында тіркелген 476 КЕҚЖ жағдайы туралы деректер енгізілді. КЕҚЖ пайызы, жас, жыныс, мүгедектік себебі, ауру сыныбы және аймақ талданды. Сипаттамалық статистика, түйінділік кестелері, Пирсонның хи-квадрат критерийі, Крамер коэффициенті, Краскел-Уоллис критерийі, Холм түзетуі бар Данның жұптық салыстырулары және сызықтық регрессия қолданылды.

Нәтижелер. Ең көп жағдай 50–59 жас тобында тіркелді, алайда КЕҚЖ медиандық деңгейі ең жоғары 40 жасқа дейінгі жұмыскерлерде байқалды. Жас топта жарақаттар, ал үлкен жастағы топтарда пневмокониоздар басым болды. Ауру кластарының құрылымы жас топтары арасында статистикалық тұрғыдан ерекшеленді, байланыс күші орташа болды. Мүгедектік себебі КЕҚЖ деңгейімен байланысты болды: еңбек мертігуі және жалпы аурулар кезінде медиандық мәндер кәсіби аурулармен салыстырғанда жоғары болды, бірақ әсер мөлшері шағын болды. Аймақаралық айырмашылықтар ковариаттар ескерілгеннен кейін де сақталды. Регрессиялық модельде Павлодар облысы және Астана

қ. референтті аймақпен салыстырғанда КЕКЖ-ның күтілетін жоғары мәндерімен байланысты болды.

Қорытынды. КЕКЖ көрсеткіштерін интерпретациялау жас, нозологиялық және аймақтық құрылымды ескеруді қажет етеді. Тәуекелдерді дәлірек бағалау үшін сала, еңбек өтілі, еңбек жағдайлары және тәуекел топтарындағы жұмыскерлер саны туралы деректер қажет.

Түйінді сөздер: кәсіптік аурулар, өндірістік жарақаттар, еңбекке қабілеттілікті бағалау, мүгедектікті бағалау, факторларды талдау.

ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH LOSS OF PROFESSIONAL WORK ABILITY BASED ON DATA ON WORKERS' DISEASES

L.M. AKTAYEVA¹, A.S. ISKAKOVA^{1,2}, D.S. ZHUSSUPOVA^{1,3},
D.S. KABDOLLA¹

¹ Republican State Enterprise on the Right of Economic Management “Republican Research Institute for Labor Protection” MLSPP RK, Astana, Kazakhstan

² L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

³ Institute of mathematics and mathematical modeling, Almaty, Kazakhstan

Abstract

Introduction. Loss of professional working capacity (LPWC) reflects the severity of the consequences of diseases and injuries among workers. This issue is particularly relevant for Kazakhstan because of the important role of mining and processing industries, where workers may be exposed to harmful occupational factors.

Aim. To analyze factors associated with the LPWC level among workers in Kazakhstan, including age, sex, cause of disability, disease class, and region of observation.

Materials and Methods. The study included data on 476 registered LPWC cases for 2021–2024. The percentage of LPWC, age, sex, cause of disability, disease class, and region were analyzed. Descriptive statistics, contingency tables, Pearson’s chi-square test, Cramér’s V, the Kruskal-Wallis test, Dunn’s pairwise comparisons with Holm correction, and linear regression were used.

Results. The highest number of cases was observed in the 50–59 age group, whereas the highest median LPWC level was found among workers under 40 years of age. Injuries predominated in the younger group, while pneumoconioses predominated in older age groups. The structure of disease classes differed statistically between age groups, with a moderate association. The cause of disability was associated with LPWC level: higher median values were observed for work-related injuries and general diseases compared with occupational diseases, although the effect was small. Regional differences persisted after adjustment for covariates. In the regression model, Pavlodar Region and Astana city were associated with higher expected LPWC values compared with the reference region.

Conclusion. Interpretation of LPWC indicators requires consideration of the age, nosological, and regional structure of cases. More accurate risk assessment requires data on industry, work experience, working conditions, and the number of workers in risk groups.

Key words: occupational diseases, work-related injuries, work ability assessment, disability assessment, analysis of factors.

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ҚАЗІРГІ АЛКОГОЛЬ ТҰТЫНУШЫЛАР АРАСЫНДА ЭПИЗОДТЫҚ ШАМАДАН ТЫС АЛКОГОЛЬ ТҰТЫНУ: ҚАЛА МЕН АУЫЛ АЙЫРМАШЫЛЫҚТАРЫ ЖӘНЕ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫНЫҢ ШОҒЫРЛАНУЫ

С.В. ЛИ¹, М.Е. ШОРАНОВ¹, Д.С. МЕНЛАЯКОВА¹, М.К. АЛЧИНБАЕВ¹,
А.Б. САДЫКОВА¹, Б.С. СЕЙІЛ², Д.Т. АЖИБАЕВА-КУПЕНОВА²

¹ С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан

² Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы, Шымкент, Қазақстан

Түйіндеме

Кіріспе. Алкогольді эпизодтық ауыр тұтыну алкогольді жалпы тұтыну жиілігінен бөлек қарастырылуы тиіс зиянды мінез-құлық үлгісі болып табылады. Қазақстан бойынша ұлттық деректер ішетін адамдар арасындағы қауіпті тұтыну үлгілерін жеке бағалауға мүмкіндік береді.

Мақсаты. Қазақстандағы қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында эпизодтық ауыр ішімдік ішуді, қала мен ауыл айырмашылықтарын және мінез-құлықтық әрі метаболикалық қауіп индикаторларының жинақталуын бағалау.

Материалдар мен әдістер. 18–69 жастағы ересектер арасында жүргізілген Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының STEPwise ұлттық көлденең зерттеу деректеріне қайталама талдау жасалды. Деректерді тексеруден кейін 6712 жазба қолжетімді болды; 1737 қатысушы соңғы 30 күнде алкоголь тұтынғанын хабарлады. Негізгі талдау 1591 қазіргі алкоголь тұтынушыны қамтыды. Эпизодтық ауыр тұтыну соңғы 30 күн ішінде бір жағдайда алты немесе одан көп стандартты дозаны тұтыну ретінде анықталды. Талдауда хи-квадрат критерийі және көпфакторлы логистикалық регрессия қолданылды.

Нәтижелер. Қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында эпизодтық ауыр тұтыну 642 қатысушыда анықталды (40,4%). Қалалық ересектер ауыл тұрғындарына қарағанда соңғы 30 күнде алкогольді жиірек тұтынған (31,2% және 17,1%; $p < 0,001$). Ал қазіргі тұтынушылар арасында эпизодтық ауыр ішімдік ішу ауылдық жерде жиірек болды (56,6% және 35,1%; $p < 0,001$). Толық түзетілген модельде ауылда тұру (түзетілген мүмкіндіктер қатынасы 2,42; 95% СА 1,88–3,11), ер жынысы (1,58; 1,25–1,99) және қазіргі уақытта темекі шегу (1,77; 1,41–2,22) нәтижемен тәуелсіз байланысты болды. Үш және одан көп қауіп индикаторы бар адамдарда түзетілген мүмкіндіктер қатынасы 2,93 болды (95% СА 1,94–4,43).

Қорытынды. Қазақстанда қала тұрғындары алкогольді жиірек тұтынғанымен, ішетін ауыл тұрғындары арасында эпизодтық ауыр тұтыну ықтималдығы жоғары. Сондықтан алкогольге байланысты алдын алу шараларында жалпы тұтыну мен қауіпті тұтыну үлгілерін бөлек бағалау қажет.

Түйінді сөздер: Қазақстан, алкоголь тұтыну, эпизодтық ауыр ішімдік ішу, қала мен ауыл халқы, қауіп факторлары.

Кіріспе. Алкоголь тұтыну әлем бойынша мерзімінен бұрын өлім-жітім мен мүгедектік ауыртпалығына елеулі үлес қосатын негізгі түзетуге болатын қауіп факторларының бірі болып қала береді [1]. Оның денсаулыққа әсері созылмалы бауыр ауруымен ғана шектелмейді, сонымен қатар жарақаттар, жүрек-қантамырлық нәтижелер, қатерлі ісікке байланысты ауру жүктемесі, психикалық денсаулық салдарлары және әлеуметтік зияндарды қамтиды [2]. Ірі салыстырмалы қауіп-қатер бағалаулары алкогольге байланысты ауру жүктемесі жасқа, жынысқа, географиялық аймаққа және ішімдік ішу үлгісіне қарай едәуір өзгеретінін және оны тек тұтынылатын алкогольдің орташа көлемімен түсіндіру жеткіліксіз екенін көрсетті [3,4]. Сондықтан алкогольге байланысты қауіп-қатерді түсіну үшін адамдардың алкоголь тұтыну фактісіне ғана емес, белгілі бір халық топтарында алкогольдің қалай тұтынылатынына да назар аудару қажет [5,6].

Бұл алкоголь тұтынуы әлеуметтік-демографиялық топтар арасында біркелкі таралмауы мүмкін және ішімдік ішу үлгілері қала мен ауыл арасында ерекшеленетін елдер үшін әсіресе өзекті [7,8]. Популяциялық деңгейдегі бағалаулар ішімдік ішу қарқындылығы, жиілігі және онымен байланысты мінез-құлықтық қауіп факторларындағы маңызды айырмашылықтарды жасыруы мүмкін [8]. Бір реттік жағдайда зиянды мөлшерде алкоголь тұтыну ерекше маңызды, себебі ол жарақаттар мен интоксикацияға байланысты жедел зияндарға алып келуімен қатар, ұзақ мерзімді денсаулық қауіптеріне де үлес қосуы мүмкін [9].

Эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну, көбіне binge drinking деп аталатын құбылыс, жоғары қауіппен байланысты алкоголь тұтынудың негізгі индикаторы болып табылады, өйткені ол бір реттік жағдайда көп мөлшерде алкоголь қабылдауды сипаттайды [10]. Деректер мұндай ауыр ішімдік ішу эпизодтарының жарақаттармен, жүрек-қантамырлық оқиғалармен, қатерлі ісікке байланысты ауру жүктемесімен және әлеуметтік зияндармен байланысты екенін, сондай-ақ эпидемиологиялық зерттеулерде мұндай эпизодтарды алкогольдің орташа көлемінен бөлек өлшеу қажеттігін көрсетеді [11,12]. Сирек ішетін адам да, егер ішімдік ішу эпизодтары шоғырланған және ауыр сипатта болса, денсаулық пен жарақат алу тұрғысынан елеулі қауіпке ұшырауы мүмкін [13].

Қазақстан қала және ауыл тұрғындары әлеуметтік контексті, алкогольдің қолжетімділігі, еңбек құрылымы, медициналық қызметтерге қолжетімділігі және мінез-құлықтық қауіп бейіні бойынша ерекшеленуі мүмкін ірі Орталық Азия еліне жатады. Қазақстанның STERwise зерттеу деректерін пайдаланған жақында жарияланған ұлттық зерттеуде 18–69 жастағы ересектер арасындағы алкоголь тұтыну және оның әлеуметтік-демографиялық корреляттары сипатталған [14]. Бұл жұмыс популяциялық деңгейдегі маңызды анықтамалық дерек береді. Алайда нақтырақ сұрақ әлі де өзекті болып отыр: қазіргі уақытта алкоголь тұтынатын ересектер арасында қандай топтар эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтынуды жиірек хабарлайды.

Бұл айырмашылық маңызды болып табылады. Өйткені жалпы алкоголь тұтынудың детерминанттары мен ішетін адамдар арасындағы эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтынудың детерминанттары міндетті түрде бірдей болмауы мүмкін [15]. Қала тұрғындары алкоголь тұтынуды жиірек хабарлауы мүмкін [14], ал ауылдық жерде тұратын қазіргі алкоголь тұтынушылар алкогольді тұтынған кезде ішімдік ішу қарқындылығы бойынша өзгеше үлгі көрсетуі мүмкін [12]. Қазіргі тұтынушыларға назар аудару талдауды алкоголь тұтынудың жалпы таралуынан әрі қарай жылжытып, ықтимал жоғары қауіпті ішімдік ішу үлгілері бар кіші топтарды анықтауға мүмкіндік береді [15].

Сонымен қатар, зиянды алкоголь тұтыну көбіне темекі шегу, физикалық белсенділіктің төмендігі, қолайсыз тағамдық индикаторлар, артық салмақ және

артериялық гипертензия сияқты басқа мінез-құлықтық және метаболикалық қауіп индикаторларымен қатар жүреді [16]. Алдын алу тұрғысынан мұндай шоғырлану жеке қауіп факторларына қарағанда ақпараттық тұрғыдан маңыздырақ болуы мүмкін, өйткені ол мінез-құлықтық және кардиометаболикалық қауіптерді интеграцияланған түрде төмендетуді қажет ететін топтарды саралауға ықпалын тигізеді [17].

Бұл зерттеудің мақсаты Қазақстандағы қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтынуды қала мен ауыл айырмашылықтарына және мінез-құлықтық әрі метаболикалық қауіп индикаторларының шоғырлануына баса назар аударатын зерттеу болды.

Материалдар мен әдістер

Этикалық аспектілер

Зерттеу «Биоэтика және медициналық құқық қауымдастығының» Этикалық комитетімен мақұлданды (№ 19 хаттама, 2024 жылғы 11 қараша). Сондай-ақ, ClinicalTrials.gov сайтында NCT06953180 нөмірімен тіркелді. Барлық рәсімдер этикалық нұсқаулықтарға сәйкес жүргізілді. Барлық қатысушылардан ауызша ақпараттандырылған келісім алынды. Зерттеу Хельсинки декларациясына сәйкес жүргізілді.

Зерттеу дизайны және жүргізілген орны

Бұл көлденең зерттеу Қазақстан Республикасының ересек тұрғындары арасында инфекциялық емес аурулардың қауіп факторларын қадағалауға арналған Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының STEPwise әдістемесі бойынша жүргізілген ұлттық зерттеу деректеріне қайталама талдау ретінде орындалды [18]. Қолжазба бақылаулық зерттеулер үшін ұсынылған құрылымға, оның ішінде STROBE есеп беру қағидаттарына сәйкес дайындалды [19]. Қазақстан әкімшілік тұрғыдан 17 облысқа және республикалық маңызы бар үш қалаға (Астана, Алматы және Шымкент) бөлінеді. Зерттеу барлық әкімшілік өңірлерді қамтыды және қала мен ауыл тұрғындарын енгізді.

Іріктеу және қатысушылар

Көпсатылы стратификацияланған кластерлік іріктеу дизайны қолданылды. Нысаналы популяцияны зерттеу жүргізілген уақытта Қазақстанда тұратын 18–69 жастағы ересек адамдар құрады. Жоспарланған іріктеме көлемі 6720 адам болды. Деректерді тексергеннен кейін деректер жиынында 6712 жазба қолжетімді болды.

Іріктеу үш кезеңде жүргізілді. Бірінші кезеңде аудандар мен қалалар халық санына пропорционалды ықтималдық әдісімен бастапқы іріктеу бірліктері ретінде таңдалды. Екінші кезеңде әрбір таңдалған бастапқы іріктеу бірлігі шегінде алғашқы медициналық-санитариялық көмек ұйымдары іріктелді. Үшінші кезеңде таңдалған ұйымдардың қызмет көрсету аймақтарынан үй шаруашылықтары кездейсоқ әдіспен таңдалды. Әрбір үй шаруашылығынан 18–69 жастағы бір жарамды ересек адам Киш әдісі арқылы іріктелді. Осы талдау үшін толық деректер жиыны соңғы 30 күн ішіндегі алкоголь тұтынуды сипаттау мақсатында пайдаланылды. Негізгі аналитикалық іріктеме соңғы 30 күн ішіндегі эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну туралы жарамды ақпараты бар қазіргі алкоголь тұтынушылардан құралды.

Деректерді жинау және өлшеулер

Деректерді жинауды арнайы дайындықтан өткен далалық топтар жүргізді. Қатысуға дейін жазбаша ақпараттандырылған келісім алынды. Сауалнама компоненті жас, жыныс, этностық тиістілік, тұрғылықты жері, білім деңгейі, некелік жағдайы, жұмыспен қамтылу мәртебесі, темекі шегу, алкоголь тұтыну, тамақтану, дене белсенділігі және өзін-өзі хабарлаған созылмалы аурулар туралы ақпаратты қамтыды.

Физикалық өлшеулерге дене салмағы, бой, бел айналымы, жамбас айналымы, артериялық қан қысымы және жүрек соғу жиілігі кірді. Дене салмағының индексі дене

салмағын килограмммен бойдың метрмен алынған квадратына бөлу арқылы есептелді. Семіздік дене салмағы индексінің $30,0 \text{ кг/м}^2$ немесе одан жоғары болуы ретінде анықталды. Биохимиялық компонентке гликирленген гемоглобин, липидтік профиль көрсеткіштері және ұлттық деректер жиынында қолжетімді басқа да маркерлер енгізілді.

Алкоголь экспозициясы және нәтиже анықтамасы

Алкоголь тұтыну стандартталған STEPwise сауалнамасының алкоголь модулі арқылы бағаланды. Бір стандартты доза 10 г таза этанол ретінде анықталды [3]. Қазіргі алкоголь тұтыну соңғы 30 күн ішінде кез келген алкогольді ішімдікті тұтынғанын өзін-өзі хабарлау ретінде анықталды.

Негізгі нәтиже қазіргі алкоголь тұтынушылар арасындағы эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну болды. Эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну соңғы 30 күн ішінде кемінде бір рет алты немесе одан көп стандартты дозаны тұтыну ретінде анықталды. Эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну жиілігі туралы деректері жоқ қазіргі алкоголь тұтынушылар негізгі талдаудан шығарылды.

Ковариаттар және қауіп факторларының шоғырлануы

Ковариаттар жынысты, жас тобын (18–29, 30–44, 45–59 және 60–69 жас), қалада немесе ауылда тұруды, этностық тиістілікті, білім деңгейін, некелік жағдайды, жұмыспен қамтылу мәртебесін, қазіргі темекі шегуді, семіздікті және дене белсенділігі индикаторын қамтыды. Деректер жиынында қолжетімді кардиометаболикалық айнымалылар сипаттамалық түрде қарастырылды.

Қауіп факторларының шоғырлану айнымалысы үш бинарлық индикаторды қосу арқылы құрылды: қазіргі темекі шегу, семіздік және төмен дене белсенділігі. Алынған жиынтық көрсеткіш 0, 1, 2 және 3 немесе одан көп қауіп индикаторы ретінде санатталды. Бұл прагматикалық шоғырлану тәсілі бірнеше мінез-құлықтық немесе метаболикалық қауіп индикаторлары бірге болған жағдайда эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтынудың жиірек кездесетінін бағалау үшін қолданылды.

Статистикалық талдау

Деректерді өңдеу және статистикалық талдау Python 3.11 бағдарламасында pandas, scipy және statsmodels кітапханалары арқылы жүргізілді. Категориялық айнымалылар жиілік және пайыз түрінде 95% сенімділік аралықтарымен сипатталды. Үздіксіз айнымалылар орташа мән және стандартты ауытқу, сондай-ақ медиана және квантильаралық аралық түрінде сипатталды. Топтар арасындағы салыстырулар категориялық айнымалылар үшін Пирсонның хи-квадрат критерийі арқылы жүргізілді. Қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтынумен байланысты ассоциацияларды бағалау үшін көпфакторлы логистикалық регрессия қолданылды. 1-модельге жыныс, жас тобы және тұрғылықты жер енгізілді. 2-модельге қосымша этностық тиістілік, білім деңгейі, некелік жағдай және жұмыспен қамтылу мәртебесі енгізілді. 3-модельге қосымша қазіргі темекі шегу, семіздік және дене белсенділігі индикаторы енгізілді. Нәтижелер түзетілген мүмкіндіктер қатынасы ретінде 95% сенімділік аралықтарымен берілді. Екіжақты p мәні 0,05-тен төмен болғанда статистикалық мәнді деп қабылданды.

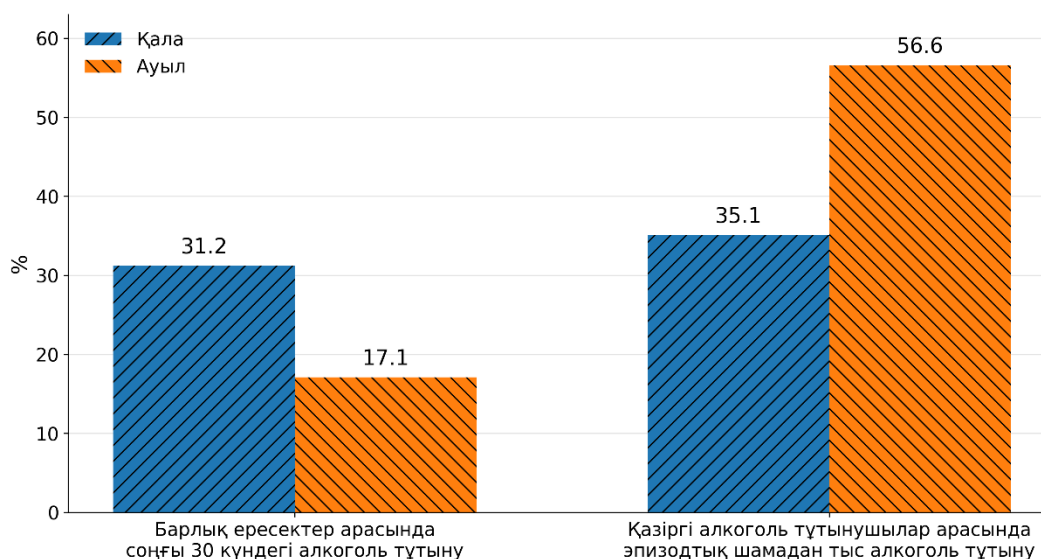
Нәтижелер. Бастапқы деректер жиынтығына 18–69 жастағы 6712 ересек адам енгізілді. Соңғы 30 күн ішінде алкоголь тұтыну туралы ақпарат 6683 қатысушы бойынша қолжетімді болды, олардың 1737-сі қазіргі уақытта алкоголь тұтынатынын хабарлады. Қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында 1591 қатысушыда эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну туралы ақпарат болды және олар негізгі талдамалық іріктемені құрады. Эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну 642 қазіргі алкоголь тұтынушыда анықталды, бұл негізгі талдамалық іріктеменің 40,4%-ын құрады.

Алкоголь көрсеткішіне байланысты қала және ауыл тұрғындары арасында қарама-қарсы бағыттағы айырмашылықтар байқалды. Соңғы 30 күн ішінде алкоголь тұтыну ауыл тұрғындарымен салыстырғанда қала тұрғындары арасында жиірек тіркелді (31,2% және 17,1%; $p < 0,001$). Алайда қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну қалаға қарағанда ауылдық жерлерде едәуір жиі болды (56,6% және 35,1%; $p < 0,001$). Барлық ересектер арасында эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну тұрғылықты жері бойынша статистикалық мәнді айырмашылық көрсеткен жоқ (10,3% және 8,9%; $p = 0,079$) (Кесте 1, Сурет 1).

Кесте 1. Қалалық және ауылдық жерде өмір сүру бойынша алкоголь тұтыну индикаторлары.

Тұрғылықты жері	Индикатор	N	n	%	95% СА	p-мәні
Қала	Барлық ересектер арасында соңғы 30 күнде алкоголь тұтыну	4175	1301	31.2	29.8–32.6	<0.001
Қала	Барлық ересектер арасында эпизодтық ауыр алкоголь тұтыну	4070	420	10.3	9.4–11.3	0.079
Қала	Қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында эпизодтық ауыр алкоголь тұтыну	1196	420	35.1	32.5–37.9	<0.001
Ауыл	Барлық ересектер арасында соңғы 30 күнде алкоголь тұтыну	2441	417	17.1	15.6–18.6	<0.001
Ауыл	Барлық ересектер арасында эпизодтық ауыр алкоголь тұтыну	2404	215	8.9	7.9–10.2	0.079
Ауыл	Қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында эпизодтық ауыр алкоголь тұтыну	380	215	56.6	51.6–61.5	<0.001

Ескерту: 95% СА = 95% сенімді аралық



Сурет 1. Алкоголь тұтыну және эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну бойынша қала мен ауыл арасындағы айырмашылықтар.

Қазіргі уақыттағы алкоголь тұтынушылары арасында эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну әйелдерге қарағанда ерлерде жиірек болды (46,7% және 32,1%; $p < 0,001$), ауыл тұрғындарында қала тұрғындарына қарағанда жоғары болды (56,6% және 35,1%; $p < 0,001$), сондай-ақ қазіргі уақытта темекі шегетіндерде темекі шекпейтіндерге қарағанда жиірек анықталды (50,6% және 33,3%; $p < 0,001$). Қауіп индикаторларының саны артқан сайын айқын градиент байқалды: эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну қауіп индикаторлары жоқ қатысушыларда 28,4%-дан үш және одан көп индикаторы бар қатысушыларда 55,3%-ға дейін артты ($p < 0,001$) (Кесте 2).

Кесте 2. Қазіргі уақыттағы алкоголь тұтынушылары арасында қатысушылардың сипаттамалары бойынша эпизодтық ауыр алкоголь тұтыну.

Айнымалы	Санат	Қазіргі алкоголь тұтынушылар саны	ЭАТ саны	ЭАТ, %	95% СА	p-мәні
Жынысы	Әйелдер	694	223	32.1	28.8–35.7	<0.001
	Ерлер	897	419	46.7	43.5–50.0	
Жас тобы	18–29	257	108	42.0	36.1–48.1	0.018
	30–44	648	258	39.8	36.1–43.6	
	45–59	492	216	43.9	39.6–48.3	
	60–69	194	60	30.9	24.8–37.7	
	Қала	1196	420	35.1	32.5–37.9	
Тұрғылықты жері	Ауыл	380	215	56.6	51.6–61.5	0.034
	Білімі	Жоғары білімнен төмен	619	270	43.6	
Отбасылық жағдайы	Жоғары/жоғары оқу орнынан кейінгі	970	370	38.1	35.1–41.2	0.666
	Некеде/серіктест ікте емес	541	213	39.4	35.3–43.5	
Этностық тиістілігі	Некеде/серіктест ікте	1041	423	40.6	37.7–43.6	0.111
	Басқа этнос	577	217	37.6	33.8–41.6	
Жұмыспен қамтылу жағдайы	Қазақ	1009	422	41.8	38.8–44.9	0.535
	Жұмыс істемейді/экономикалық белсенді емес	177	67	37.9	31.0–45.2	
Қазіргі уақытта темекі шегу	Жұмыс істейді/экономик алық белсенді	1409	572	40.6	38.1–43.2	<0.001
	Жоқ	932	310	33.3	30.3–36.3	
Семіздік, ДСИ ≥ 30 кг/м ²	Иә	648	328	50.6	46.8–54.5	0.730
	Жоқ	1171	466	39.8	37.0–42.6	
Физикалық белсенділік	Иә	408	167	40.9	36.3–45.8	0.108
	Төмен физикалық белсенділік	593	255	43.0	39.1–47.0	

	Жеткілікті физикалық белсенділік	998	387	38.8	35.8–41.8	
Өзі хабарлаған артериялық гипертензия	Жоқ	976	386	39.5	36.5–42.7	0.675
	Иә	251	95	37.8	32.1–44.0	
Өзі хабарлаған қант диабеті	Жоқ	885	328	37.1	33.9–40.3	0.254
	Иә	177	57	32.2	25.8–39.4	
Өзі хабарлаған дислипидемия	Жоқ	534	199	37.3	33.3–41.4	0.444
	Иә	297	102	34.3	29.2–39.9	
Мінез-құлықтық/метаболикалық қауіп факторларының саны	0	394	112	28.4	24.2–33.1	<0.001
	1	635	255	40.2	36.4–44.0	
	2	398	184	46.2	41.4–51.1	
	≥3	141	78	55.3	47.1–63.3	

Көпфакторлы логистикалық регрессияда ауылдық жерде тұру қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында эпизодтық ауыр ішімдік ішумен байланысты ең мықты тәуелсіз фактор болып анықталды. Толық түзетілген модельде ауыл тұрғындарында қалалық тұрғындармен салыстырғанда эпизодтық ауыр ішімдік ішу мүмкіндігі екі еседен жоғары болды (түзетілген мүмкіндіктер қатынасы 2,42; 95% СА 1,88–3,11). Ер жынысы (1,58; 1,25–1,99) және қазіргі уақытта темекі шегу (1,77; 1,41–2,22) да осы нәтижемен тәуелсіз байланысты болды. Семіздік пен физикалық белсенділік индикаторы түзетуден кейін тәуелсіз байланысты болған жоқ (Кесте 3).

Кесте 3. Қазіргі уақыттағы алкоголь тұтынушылары арасында эпизодтық ауыр ішімдік ішумен байланысты факторларды бағалауға арналған көпфакторлы логистикалық регрессия модельдері.

Айнымалы	Санат	1-модель, түзетілген МҚ (95% СА)	p	2-модель, түзетілген МҚ (95% СА)	p	3-модель, түзетілген МҚ (95% СА)	p
Жынысы	Әйелдер	Референс		Референс		Референс	
	Ерлер	1.79 (1.45–2.21)	<0.001	1.77 (1.43–2.20)	<0.001	1.58 (1.25–1.99)	<0.001
Жас тобы	18–29	Референс		Референс		Референс	
	30–44	0.90 (0.67–1.22)	0.508	0.96 (0.69–1.32)	0.788	1.10 (0.79–1.54)	0.567
	45–59	1.06 (0.77–1.45)	0.719	1.09 (0.78–1.52)	0.629	1.25 (0.89–1.77)	0.203
	60–69	0.65 (0.44–0.98)	0.041	0.64 (0.41–1.01)	0.057	0.86 (0.53–1.37)	0.520
Тұрғылықты жері	Қала	Референс		Референс		Референс	
	Ауыл	2.38 (1.87–3.02)	<0.001	2.44 (1.91–3.12)	<0.001	2.42 (1.88–3.11)	<0.001
Этникалық тиістілігі	Басқа этникалық топтар			Референс		Референс	
	Қазақ			1.26 (1.01–1.57)	0.044	1.25 (0.99–1.57)	0.059
Білім деңгейі	Жоғары білімнен төмен			Референс		Референс	
	Жоғары/			0.90 (0.72–1.13)	0.377	0.92 (0.73–1.16)	0.485

Некелік мәртебесі	жоғары оқу орнынан кейінгі Некеде/серіктестікте емес	Референс	Референс	Референс	Референс
Жұмыспен қамтылуы	Некеде/серіктестікте	0.90 (0.71–1.14)	0.388	0.90 (0.70–1.14)	0.372
	Жұмыссыз/экономикалық белсенді емес	0.84 (0.57–1.25)	0.392	0.89 (0.60–1.33)	0.570
Қазіргі темекі шегу	Жоқ			Референс 1.77 (1.41–2.22)	<0.001
Семіздік	Иә			Референс 1.05 (0.82–1.34)	0.719
	Жоқ			Референс 0.85 (0.68–1.06)	0.157
Физикалық белсенділік	Иә				

Қауіп факторларының шоғырлануы эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтынумен сатылы байланысты көрсетті. Қауіп индикаторлары жоқ қазіргі алкоголь тұтынушылармен салыстырғанда, бір, екі және үш немесе одан көп индикаторы бар қатысушыларда эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтынудың түзетілген мүмкіндіктер қатынасы біртіндеп жоғарылады. Ең күшті байланыс үш немесе одан көп қауіп индикаторы бар қатысушылар арасында байқалды (түзетілген мүмкіндіктер қатынасы 2,93; 95% СА 1,94–4,43) (Кесте 4).

Кесте 4. Қауіп факторларының шоғырлануы және қазіргі алкоголь тұтынушылар арасындағы эпизодтық ауыр ішімдік ішу.

Қауіп факторларының саны	Қазіргі алкоголь тұтынушылар саны	ЭАІТ саны	ЭАІТ %	95% СА	Түзетілмеген МҚ (95% СА)	p	Түзетілген МҚ (95% СА)	p
0	385	104	27.0	22.8–31.7	Референттік санат		Референттік санат	
1	622	249	40.0	36.3–43.9	1.80 (1.37–2.38)	<0.001	1.57 (1.18–2.09)	0.002
2	392	182	46.4	41.6–51.4	2.34 (1.73–3.16)	<0.001	1.94 (1.42–2.66)	<0.001
≥3	140	77	55.0	46.7–63.0	3.30 (2.21–4.94)	<0.001	2.93 (1.94–4.43)	<0.001

Тұрғылықты жер мен қазіргі темекі шегу арасындағы өзара әрекеттесу статистикалық тұрғыдан мәнді болған жоқ (өзара әрекеттесу үшін OR 0.88; 95% CI 0.53–1.44; p=0.597), бұл осы талдауда мультипликативті өзара әрекеттесуге дәлел жоқ екенін көрсетеді. Стратификацияланған сипаттамалық нәтижелер әйелдер, ерлер, темекі шегетіндер және темекі шекпейтіндер арасында да эпизодтық ауыр алкоголь тұтыну

үлесінің ауылдық топтарда қалалық топтарға қарағанда тұрақты түрде жоғары болғанын көрсетті (Кесте 5).

Кесте 5. Эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтынудың тұрғылықты жері, жынысы және темекі шегу мәртебесі бойынша стратификациясы.

Тұрғылықты жері	Жынысы	Қазіргі темекі шегу	Қазіргі алкоголь тұтынушылар N	HED n	HED %	95% CA
Қала	Әйелдер	Жоқ	390	90	23.1	19.2–27.5
		Иә	136	51	37.5	29.8–45.9
	Ерлер	Жоқ	322	111	34.5	29.5–39.8
		Иә	341	165	48.4	43.1–53.7
Ауыл	Әйелдер	Жоқ	120	58	48.3	39.6–57.2
		Иә	36	22	61.1	44.9–75.2
	Ерлер	Жоқ	91	48	52.7	42.6–62.7
		Иә	132	87	65.9	57.5–73.4

Талқылау. Бұл зерттеуде Қазақстандағы қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтынуы қарастырылды және зиянды тұтыну үлгілері алкогольді жалпы тұтыну таралуынан ерекшеленуі мүмкін екені көрсетілді. Соңғы 30 күн ішінде алкоголь тұтыну ауыл тұрғындарымен салыстырғанда қала тұрғындары арасында жиірек тіркелгенімен (31,2% және 17,1%; $p < 0,001$), қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну ауылдық жерлерде айтарлықтай жиі болды (56,6% және 35,1%; $p < 0,001$). Керісінше, барлық ересектер арасында эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну тұрғылықты жері бойынша статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылық көрсеткен жоқ (10,3% және 8,9%; $p = 0,079$). Бұл нәтижелер популяциялық деңгейдегі алкоголь тұтыну таралуы мен тұтынушылар арасындағы алкогольді қарқынды тұтыну алкогольге байланысты қауіптің өзара байланысты, бірақ бөлек көрсеткіштері ретінде қарастырылуы тиіс екенін көрсетеді [20].

Қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну үлесі жоғары болды. Жалпы алғанда, 1591 қазіргі алкоголь тұтынушының 642-сі соңғы 30 күн ішінде кемінде бір рет алты немесе одан көп стандартты дозада алкоголь тұтынғанын хабарлады, бұл талданған іріктеменің 40,4%-ын құрады. Бұл эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтынуды қазіргі алкоголь тұтынудан бөлек бағалаудың маңыздылығын қолдайды [12]. Халықаралық деректер де алкогольге байланысты зиянды түсіну және жоғары қауіп топтарын анықтау үшін орташа алкоголь көлемі ғана емес, тұтыну үлгісі де маңызды екенін көрсетеді [4].

Бұл нәтиже ауылдық жерлердегі алкоголь тұтынушылар, соңғы кезеңдегі алкоголь тұтынудың жалпы таралуы ауылдық популяцияда төмен болғанына қарамастан, алкогольді қарқынды тұтыну деңгейі жоғары кіші топ болуы мүмкін екенін көрсетеді. Мұндай интерпретация ауылдық жерде тұру қауіпті алкоголь тұтынумен және алкогольге байланысты зиянмен байланысты болуы мүмкін екенін көрсеткен алдыңғы деректермен сәйкес келеді [8]. Ықтимал түсіндірмелерге алкоголь тұтыну контекстіндегі айырмашылықтар, әлеуметтік-мәдени факторлар, жергілікті деңгейдегі алкоголь қолжетімділігі және алдын алу немесе емдеу қызметтеріне қолжетімділік кіруі мүмкін [7,21].

Ер жынысы және қазіргі темекі шегу де эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтынумен тәуелсіз байланысты болды. Толық түзетілген модельде ерлерде әйелдермен салыстырғанда эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну мүмкіндігі жоғары болды (aOR

1,58; 95% СА 1,25–1,99), ал қазіргі темекі шегушілерде темекі шекпейтіндермен салыстырғанда бұл мүмкіндік жоғары болды (aOR 1,77; 95% СА 1,41–2,22). Темекі шегумен байланыс алкогольге байланысты қауіп басқа мінез-құлықтық қауіп факторларымен жиі қатар жүретінін көрсететін кеңірек тұжырымдамамен сәйкес келеді [22]. Алдын алу тұрғысынан алғанда, темекі шегетін қазіргі алкоголь тұтынушылар қысқа интервенциялар, кеңес беру және инфекциялық емес аурулар қауіпін кешенді бағалау үшін маңызды нысаналы топ болуы мүмкін [23].

Қауіп факторларының шоғырлануын талдау зерттеудің негізгі интерпретациясын күшейтті. Эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну мінез-құлықтық және метаболикалық қауіп индикаторларының саны артқан сайын біртіндеп жоғарылады. Түзетілген модельде үш немесе одан көп қауіп индикаторы бар қатысушыларда қауіп индикаторлары жоқ қатысушылармен салыстырғанда эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну мүмкіндігі шамамен үш есе жоғары болды (aOR 2,93; 95% СА 1,94–4,43). Бұл үлгі эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну оқшау мінез-құлық емес, кеңірек қауіп бейінінің бір бөлігі болуы мүмкін екенін көрсетеді. Мінез-құлықтық және метаболикалық қауіп факторларының осындай шоғырлануы ДДСҰ STEPS деректеріне және басқа популяциялық зерттеулерге негізделген талдауларда сипатталған [17]. Қоғамдық денсаулық сақтау практикасы үшін бұл алкогольге байланысты алдын алуды темекі шегу, тамақтану, физикалық белсенділік және кардиометаболикалық қауіптерді қамтитын инфекциялық емес аурулар қауіпін кеңірек бағалау жүйесіне енгізуді қолдайды [16].

Семіздік және физикалық белсенділік индикаторы толық түзетілген модельде эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтынумен тәуелсіз байланысты болған жоқ. Бұл алкоголь тұтыну мен метаболикалық денсаулық арасында байланыс жоқ дегенді білдірмейді. Керісінше, осы көлденең талдау шеңберінде қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтынудың ең күшті тәуелсіз корреляттары тұрғылықты жер, жыныс және темекі шегу болды. Семіздік бойынша тәуелсіз байланыстың болмауы алкоголь тұтыну жиілігі, тұтыну қарқындылығы, тамақтану, жыныс және дене құрамы арасындағы байланыстардың күрделілігін де көрсетуі мүмкін [24,25].

Бұл зерттеудің бірнеше басым жақтары бар. Зерттеуде ДДСҰ-ның стандартталған STEPwise әдістемесіне негізделген ұлттық сауалнама деректері пайдаланылды, талдау нақты қазіргі алкоголь тұтынушыларға бағытталды және эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну қала–ауыл айырмашылықтарымен және қауіп индикаторларының шоғырлануымен бірге қарастырылды. Бұл тәсіл алкогольді жалпы тұтыну таралуына ғана негізделген бағалаумен салыстырғанда зиянды тұтыну үлгілерін неғұрлым егжей-тегжейлі бағалауға мүмкіндік берді.

Алайда, бірнеше шектеуді де ескеру қажеттілігі бар. Алкоголь тұтыну өзін-өзі хабарлау негізінде бағаланды және еске түсіру қателігі мен әлеуметтік қолайлылыққа байланысты жүйелі ауытқуға ұшырауы мүмкін. Сонымен қатар, зерттеудің көлденең дизайнына байланысты анықталған байланыстарды себеп-салдарлық қатынастар ретінде түсіндіруге болмайды.

Қорытынды. Қазақстандағы қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында эпизодтық шамадан тыс алкоголь тұтыну жиі кездесіп, қазіргі уақыттағы тұтынушылардың 40,4%-ын қамтыды. Қала тұрғындары соңғы 30 күн ішінде алкоголь тұтынғанын жиірек хабарлағанымен, ауылдық жерлердегі қазіргі алкоголь тұтынушыларда эпизодтық шамадан тыс тұтыну ықтималдығы едәуір жоғары болды. Ауылдық жерде тұру, ер жынысы, қазіргі темекі шегу және қауіп индикаторларының жинақталуы зерттелген нәтижемен тәуелсіз байланысты болды. Бұл нәтижелер алкогольді кез келген тұтыну

зиянды тұтыну үлгілерінен ажырататын және қазіргі алкоголь тұтынушылар арасында интеграцияланған қауіп бағалауын басымдыққа алатын алдын алу стратегияларын қолдайды.

Мүдделер қақтығысы. Авторлар мүдделер қақтығысы жоқ екенін мәлімдейді.

Авторлардың үлестері. Авторлардың үлестері. Тұжырымдама, СЛ, МШ және МА; әдістеме, ДМ және МА; деректерді жинау және өңдеу, СЛ, ДМ, АС, БС және ДА-К; формалды талдау, СЛ және АС; қолжазбаны жазу және дайындау, СЛ, ДМ, АС, БС және ДА-К; жазу – шолу және редакциялау, СЛ, МШ, ДМ, МА, АС, БС және ДА-К; жобаны әкімшілендіру, СЛ және МА. Барлық авторлар қолжазбаның жарияланған нұсқасын оқып, онымен келісімін білдірді. Авторлар бұл материалдың бұрын жарияланбағанын және басқа баспаларда қарастырылып жатқан жоқ екенін мәлімдейді.

Қаржыландыру. Зерттеу Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Қазақстанда эпигенетика және жұқпалы емес аурулардың алдын алу: дербестендірілген тәсіл және биологиялық жасты болжау» грантының қолдауымен орындалды (ЖТН BR27304987).

Деректердің қолжетімділігі туралы мәлімдеме. Осы зерттеудің нәтижелерін қолдайтын деректер мақала мәтінінің ішінде қамтылған.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Sohi I, Franklin A, Chrystoja B, Wettlaufer A, Rehm J, Shield K. The Global Impact of Alcohol Consumption on Premature Mortality and Health in 2016. *Nutrients*. 2021;13(9). <https://doi.org/10.3390/nu13093145>.
2. Shield K, Franklin A, Wettlaufer A, Sohi I, Bhulabhai M, Farkouh EK, et al. National, regional, and global statistics on alcohol consumption and associated burden of disease 2000-20: a modelling study and comparative risk assessment. *The Lancet Public health*. 2025;10(9):e751-e61. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(25\)00174-4](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(25)00174-4).
3. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. *Lancet (London, England)*. 2022;400(10347):185-235. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00847-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00847-9).
4. Rehm J, Rovira P, Llamosas-Falcón L, Shield KD. Dose-Response Relationships between Levels of Alcohol Use and Risks of Mortality or Disease, for All People, by Age, Sex, and Specific Risk Factors. *Nutrients*. 2021;13(8). <https://doi.org/10.3390/nu13082652>.
5. Bohm MK, Liu Y, Esser MB, Mesnick JB, Lu H, Pan Y, et al. Binge Drinking Among Adults, by Select Characteristics and State – United States, 2018. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2021;70(41):1441-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7041a2>.
6. Esser MB, Sacks JJ, Sherk A, Karriker-Jaffe KJ, Greenfield TK, Pierannunzi C, et al. Distribution of Drinks Consumed by U.S. Adults by Average Daily Alcohol Consumption: A Comparison of 2 Nationwide Surveys. *American journal of preventive medicine*. 2020;59(5):669-77. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.04.018>.
7. Khamis AA, Salleh SZ, Ab Karim MS, Mohd Rom NA, Janasekaran S, Idris A, et al. Alcohol Consumption Patterns: A Systematic Review of Demographic and Sociocultural Influencing Factors. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(13). <https://doi.org/10.3390/ijerph19138103>.
8. Friesen EL, Bailey J, Hyett S, Sedighi S, de Snoo ML, Williams K, et al. Hazardous alcohol use and alcohol-related harm in rural and remote communities: a scoping review. *The Lancet Public health*. 2022;7(2):e177-e87. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(21\)00159-6](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(21)00159-6).
9. Chikritzhs T, Livingston M. Alcohol and the Risk of Injury. *Nutrients*. 2021;13(8). <https://doi.org/10.3390/nu13082777>.
10. Yoshida K, Kinjo A, Kuwabara Y, Kim H, Murase H, Maesato H, et al. Heavy Episodic Drinking and Hazardous Drinking Among Japanese Young Adults: A Cross-Sectional

- Study on Prevalence and Associated Factors. *Neuropsychopharmacology reports*. 2026;46(1):e70091. <https://doi.org/10.1002/npr2.70091>.
11. Rumgay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. *Nutrients*. 2021;13(9). <https://doi.org/10.3390/nu13093173>.
 12. Galán I, Fontán J, Ortiz C, López-Cuadrado T, Téllez-Plaza M, García-Esquinas E. Volume of alcohol intake, heavy episodic drinking, and all-cause mortality in Spain: A longitudinal population-based study. *Addictive behaviors*. 2024;158:108108. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2024.108108>.
 13. Trichia E, Alegre-Díaz J, Aguilar-Ramirez D, Ramirez-Reyes R, Garcilazo-Ávila A, González-Carballo C, et al. Alcohol and mortality in Mexico: prospective study of 150 000 adults. *The Lancet Public health*. 2024;9(11):e907-e15. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(24\)00228-7](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(24)00228-7).
 14. Ibrayeva A, Shoranov M, Alchinbayev M, Ramazanova B, Tanabayeva S, Fakhradiyev I. Association between sociodemographic factors and alcohol consumption among adults aged 18-69 years in Kazakhstan: a cross-sectional study. *BMJ open*. 2025;15(5):e094508. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-094508>.
 15. Xu Y, Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Theilmann M, Marcus ME, Zhumadilov Z, et al. The socioeconomic gradient of alcohol use: an analysis of nationally representative survey data from 55 low-income and middle-income countries. *The Lancet Global health*. 2022;10(9):e1268-e80. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(22\)00273-x](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(22)00273-x).
 16. Majić A, Arsenović D, Čvokić DD. Behavioral and Metabolic Risk Factors for Noncommunicable Diseases among Population in the Republic of Srpska (Bosnia and Herzegovina). *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2023;11(4). <https://doi.org/10.3390/healthcare11040483>.
 17. Biswas T, Townsend N, Gupta RD, Ghosh A, Rawal LB, Mørkrid K, et al. Clustering of metabolic and behavioural risk factors for cardiovascular diseases among the adult population in South and Southeast Asia: findings from WHO STEPS data. *The Lancet regional health Southeast Asia*. 2023;12:100164. <https://doi.org/10.1016/j.lansea.2023.100164>.
 18. Riley L, Guthold R, Cowan M, Savin S, Bhatti L, Armstrong T, et al. The World Health Organization STEPwise Approach to Noncommunicable Disease Risk-Factor Surveillance: Methods, Challenges, and Opportunities. *American journal of public health*. 2016;106(1):74-8. <https://doi.org/10.2105/ajph.2015.302962>.
 19. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007;335(7624):806-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.39335.541782.AD>.
 20. Greenfield TK, Lui CK, Cook WK, Karriker-Jaffe KJ, Li L, Wilsnack SC, et al. High Intensity Drinking (HID) Assessed by Maximum Quantity Consumed Is an Important Pattern Measure Adding Predictive Value in Higher and Lower Income Societies for Modeling Alcohol-Related Problems. *International journal of environmental research and public health*. 2023;20(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph20043748>.
 21. Davis CN, O'Neill SE. Treatment of Alcohol Use Problems Among Rural Populations: a Review of Barriers and Considerations for Increasing Access to Quality Care. *Current addiction reports*. 2022;9(4):432-44. <https://doi.org/10.1007/s40429-022-00454-3>.
 22. Molaeipour L, Ghalandari M, Kangavari HN, Alizadeh Z, Jafari E, Gholami F, et al. The association between current smoking and binge drinking among adults: A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Frontiers in psychiatry*. 2022;13:1084762. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1084762>.

23. Adhikari K, Teare GF, Belon AP, Lee B, Kim MO, Nykiforuk C. Screening, brief intervention, and referral to treatment for tobacco consumption, alcohol misuse, and physical inactivity: an equity-informed rapid review. *Public health*. 2024;226:237-47. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2023.11.001>.
24. Fong M, Scott S, Albani V, Adamson A, Kaner E. 'Joining the Dots': Individual, Sociocultural and Environmental Links between Alcohol Consumption, Dietary Intake and Body Weight-A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(9). <https://doi.org/10.3390/nu13092927>.
25. Golzarand M, Salari-Moghaddam A, Mirmiran P. Association between alcohol intake and overweight and obesity: a systematic review and dose-response meta-analysis of 127 observational studies. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2022;62(29):8078-98. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1925221>.

Авторлар туралы мәліметтер

Ли Сергей Вадимович, MD, PhD докторант, коммуникативті дағдылар кафедрасы профессорының ассистенті, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: lee.s@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0009-0004-2597-7843>.

Шоранов Марат Едігеұлы, м.ғ.к., С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті Басқарма төрағасы – ректор, Алматы, Қазақстан, e-mail: shoranov.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0009-0009-8373-2496>.

@Менлякова Дарина Сұңғатқызы, PhD докторант, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: menlayakova.d@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0009-0005-4384-7089>.

Алчинбаев Мирзакарим Каримович, MD, м.ғ.д., профессор, урология кафедрасының меңгерушісі, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: alchinbaev.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-5282-1079>.

Садыкова Алтынай Болатовна, резидент-дәрігер, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: aiya.sdkvv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2020-660X>.

Сейіл Біржан Сейітұлы, ғылыми жұмыстар бөлімінің меңгерушісі, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан, e-mail: birzhan7101423@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1524-8888>.

Ажибаева-Купенова Дана Тынышбековна, ғылыми қызметкер, «South Clinical and Genetic Laboratory», Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан, e-mail: danakupen303@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9796-8522>.

Сведения об авторах

Ли Сергей Вадимович, MD, PhD докторант, ассистент профессора кафедры коммуникативных навыков, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: lee.s@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0009-0004-2597-7843>.

Шоранов Марат Едигеевич, к.м.н., Председатель Правления – ректор, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: shoranov.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0009-0009-8373-2496>.

@Менлякова Дарина Сұңғатқызы, PhD докторант, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: menlayakova.d@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0009-0005-4384-7089>.

Алчинбаев Мирзакарим Каримович, MD, д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: alchinbaev.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-5282-1079>.

Садыкова Алтынай Болатовна, врач-резидент, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, e-mail: aiya.sdkvv@gmail.com, Алматы, Казахстан, <https://orcid.org/0000-0002-2020-660X>.

Сейіл Біржан Сейітұлы, заведующий отделом научных работ, Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан, e-mail: birzhan7101423@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1524-8888>.

Ажибаева-Купенова Дана Тынышбековна, научный сотрудник «South Clinical and Genetic Laboratory», Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан, e-mail: danakupen303@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9796-8522>.

Information about authors

Lee Sergey Vadimovich, MD, PhD candidate, Assistant Professor of the Department of Communication Skills, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: lee.s@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0009-0004-2597-7843>.

Shoranov Marat Yedigeevich, Candidate of Medical Sciences, Chairman of the Management Board – Rector, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: shoranov.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0009-0009-8373-2496>.

@Menlayakova Darina Sungatkyzy, PhD student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: menlayakova.d@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0009-0005-4384-7089>.

Alchinbayev Mirzakarim Karimovich, MD, doctor of medical sciences, professor, head of the department of urology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: alchinbaev.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-5282-1079>.

Altynay Bolatovna Sadykova, resident physician, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: aiya.sdkvv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2020-660X>.

Seiil Birzhan Seituly, Head of the Scientific Works Department, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan, e-mail: birzhan7101423@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1524-8888>.

Azhibayeva-Kupenova Dana Tynysbekovna, Researcher, «South Clinical and Genetic Laboratory», South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan, e-mail: danakupen303@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9796-8522>.

HEAVY EPISODIC DRINKING AMONG CURRENT ALCOHOL CONSUMERS IN KAZAKHSTAN: URBAN-RURAL DIFFERENCES AND RISK CLUSTERING

S.V. LEE¹, M.E. SHORANOV¹, D.S. MENLAYAKOVA¹, M.K. ALCHINBAYEV¹,
A.B. SADYKOVA¹, B.S. SEIL², D.T. AZHIBAYEVA-KUPENOVA²

¹ S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

² South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

Abstract

Introduction. Heavy episodic drinking is a harmful pattern of alcohol use that may differ from the overall prevalence of alcohol consumption. In Kazakhstan, national survey data allow separate assessment of current alcohol use and riskier drinking patterns among those who drink.

Aim. To examine heavy episodic drinking among current alcohol consumers in Kazakhstan, with emphasis on urban-rural differences and clustering of behavioural and metabolic risk indicators.

Materials and Methods. This cross-sectional secondary analysis used data from a national World Health Organization STEPwise survey among adults aged 18–69 years. Of 6712 records available after verification, 1737 respondents reported alcohol use during the previous 30 days. The primary analytical sample included 1591 current drinkers with valid information on heavy episodic drinking. Heavy episodic drinking was defined as consumption of six or more standard drinks on at least one occasion during the previous 30 days. Associations were examined using chi-square tests and multivariable logistic regression.

Results. Among current drinkers, 642 of 1591 participants reported heavy episodic drinking (40.4%). Urban adults were more likely than rural adults to report alcohol use during the previous 30 days (31.2% vs 17.1%; $p < 0.001$). In contrast, heavy episodic drinking among current drinkers was more frequent in rural than urban areas (56.6% vs 35.1%; $p < 0.001$). In the fully adjusted model, rural residence (adjusted odds ratio 2.42; 95% CI 1.88–3.11), male sex (1.58; 1.25–1.99), and current smoking (1.77; 1.41–2.22) were independently associated with heavy episodic drinking. A graded association was observed for risk-factor clustering, with adjusted odds ratio 2.93 (95% CI 1.94–4.43) among participants with three or more risk indicators compared with those with none.

Conclusion. In Kazakhstan, urban adults reported alcohol use more often, but rural current drinkers had a substantially higher probability of heavy episodic drinking. These findings support the need to distinguish overall alcohol use from harmful drinking patterns in public health surveillance and prevention.

Key words: Kazakhstan, alcohol drinking, heavy episodic drinking, urban and rural population, risk factors.

ЭПИЗОДИЧЕСКОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ В БОЛЬШИХ ДОЗАХ СРЕДИ ТЕКУЩИХ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ АЛКОГОЛЯ В КАЗАХСТАНЕ: ГОРОДСКО-СЕЛЬСКИЕ РАЗЛИЧИЯ И КЛАСТЕРИЗАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

С.В. ЛИ¹, М.Е. ШОРАНОВ¹, Д.С. МЕНЛАЯКОВА¹, М.К. АЛЧИНБАЕВ¹,
А.Б. САДЫКОВА¹, Б.С. СЕЙЛ², Д.Т. АЖИБАЕВА-КУПЕНОВА²

¹ Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

² Южно-Казахстанская Медицинская Академия, Шымкент, Казахстан

Аннотация

Введение. Эпизодическое тяжелое употребление алкоголя представляет собой неблагоприятный паттерн поведения, который не всегда совпадает с общей распространенностью употребления алкоголя. Национальные данные Казахстана позволяют отдельно оценить употребление алкоголя в целом и рискованное употребление среди лиц, которые пьют.

Цель. Изучить эпизодическое тяжелое употребление алкоголя среди текущих потребителей алкоголя в Казахстане с акцентом на городско-сельские различия и сочетание поведенческих и метаболических индикаторов риска.

Материалы и методы. Проведен вторичный анализ данных национального перекрестного обследования по методологии Всемирной организации здравоохранения

STEPwise среди взрослых 18–69 лет. После проверки данных было доступно 6712 записей; 1737 участников сообщили об употреблении алкоголя за последние 30 дней. Основная аналитическая выборка включала 1591 текущего потребителя алкоголя с валидными данными по эпизодическому тяжелому употреблению. Исход определялся как употребление шести и более стандартных доз алкоголя хотя бы один раз за последние 30 дней. Использовались критерий хи-квадрат и многофакторная логистическая регрессия.

Результаты. Среди текущих потребителей алкоголя эпизодическое тяжелое употребление выявлено у 642 из 1591 участников (40,4%). Городские жители чаще сообщали об употреблении алкоголя за последние 30 дней по сравнению с сельскими жителями (31,2% против 17,1%; $p < 0,001$). Напротив, среди текущих потребителей алкоголя эпизодическое тяжелое употребление чаще встречалось в сельской местности (56,6% против 35,1%; $p < 0,001$). В полностью скорректированной модели сельское проживание (ОШ 2,42; 95% ДИ 1,88–3,11), мужской пол (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,25–1,99) и текущее курение (ОШ 1,77; 95% ДИ 1,41–2,22) были независимо связаны с исходом. При наличии трех и более факторов риска скорректированное ОШ составило 2,93 (95% ДИ 1,94–4,43).

Заключение. В Казахстане городские жители чаще употребляют алкоголь, однако среди пьющих сельские жители чаще демонстрируют эпизодическое тяжелое употребление. При анализе алкогольного поведения важно разделять сам факт употребления алкоголя и рискованный паттерн употребления.

Ключевые слова: Казахстан, употребление алкоголя, эпизодическое тяжелое употребление алкоголя, городское и сельское население, факторы риска.

DERIVATIVES OF 1-(3-AMINOPROPYL)-1H-IMIDAZOLE AS POTENTIAL LOW-TOXICITY LOCAL ANESTHETICS

D.M. SERDALIYEVA¹, E.M. SATBAYEVA¹, M.D. KHAITOVA¹,
A. KALDYBAYEVA², A. MALMAKOVA², V.K. YU², V.V. TRUBACHEV¹,
M.K. BALABEKOVA¹, G.K. KAIRANBAYEVA¹, Z.J. BATAGOEVA¹,
T.S. NURGOZHIN¹

¹ S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

² Bekturov Institute of Chemical Sciences, Almaty, Kazakhstan

Abstract

Introduction. Aminopropylimidazole derivatives, which potentially can have various pharmacological activities and have a wide range of applications in pharmacology, were selected as the object of study.

Aim. The study aimed to investigate some biological effects of new aminopropylimidazole derivatives. In this study, we investigated the acute toxicity and local anesthetic activity in an experiment on laboratory animals.

Materials and Methods. The study of the acute toxicity of the compounds was conducted on healthy, sexually mature, non-linear mice. The study of local anesthetic activity during infiltration anaesthesia was carried out using the method of Bulbring and Wajda on male guinea pigs. The tail flick method was used for the experimental study of local anesthetic activity during conduction anaesthesia.

Results. The compounds showed low toxicity, as well as a positive effect of varying degrees of expression during the study of local anesthetic activity in models of conduction and infiltration anaesthesia, exceeding the indicators of novocaine.

Conclusion. The obtained results may become the basis for further in-depth study of these compounds within the framework of expanded preclinical trials, including the study of chronic toxicity and the determination of optimal therapeutic doses, with the aim of creating new local anesthetic agents.

Key words: aminopropylimidazole derivatives, toxicity, local anaesthetic activity, conduction anaesthesia, infiltration anaesthesia.

Introduction. Pain is one of the most common complaints in people with acute and chronic diseases, which significantly reduces the quality of life of the patient [1]. Every doctor of any profile is faced with the elimination or prevention of pain syndrome. At the moment in dentistry, ophthalmology, gynaecology and surgery local anaesthetics are mostly used for temporary pain relief and are preferred to general anaesthesia because they can reduce the number of postoperative complications [2]. Local administration of anaesthetic solutions is a priority because it allows rapid anaesthesia of the area to be treated and also avoids systemic complications. Therefore, some outpatient surgeries performed under local anaesthesia require highly effective drugs for local anaesthesia to control pain syndrome [3]. However, despite the urgency of the problem, the availability of pharmacological developments in this field, and the available guidelines and recommendations on pain management, the problem is far from being solved and patients often do not receive adequate care [4].

The use of local anesthetics in medical practice often has side effects, like many drugs, which leads to the need to create safe and effective local anesthetics [5]. Currently, the emergence of drugs with a long action and high efficiency can open up great opportunities for their use in various fields of medicine.

In clinical practice, various groups of drugs are used for pain management, among which local anaesthetics have a number of advantages because they have a variety of dosage forms, wide clinical application, relatively few complications and negligible effects on the physiological functions of the patient [6]. Thus, local anaesthetics play an indispensable role in the management of pain, and are undoubtedly among the first choices for use [7]. Local anaesthetics can help to reduce discomfort and create a favourable environment for the patient to manage pain symptoms. There is an expanding arsenal of local anaesthetics that could provide sufficient depth of analgesia for a relatively long period of time, while having minimal side effects, which could ultimately improve the quality of care [8].

Heterocycles containing azole ring system exhibit a wide range of biological properties, which include antiparasitic [9], antibacterial [10,11], antifungal [12], antimalarial [13], antituberculosis [14] and antiviral properties [15], antitumour [16], and antioxidant properties [17]. A number of studies have shown the presence of anti-inflammatory properties in imidazole compounds [18,19]. For example, a series of halogenated 1,5-diarylimidazole compounds were synthesised and their inhibitory effect on lipopolysaccharide (LPS) induced PGE2 production in RAW 264.7 cells was evaluated, among which four compounds were identified as stronger inhibitors of PGE2 production than celecoxib [20]. The results of a series of 1-aryl-5,6(1H)dioxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]imidazole derivatives showed that 1-(4-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]imidazole-5,6-dione is a negative allosteric modulator (NAM) of the human μ -opioid receptor [21]. The synthesized 2-substituted-1H-phenantro [9, 10-d]imidazole compounds exhibited analgesic activity in the tail-flick model [22]. Achar et al. prepared a class of 2-methylaminobenzimidazole compounds and investigated its analgesic and anti-inflammatory activity in vivo. Among them, two compounds showed significant analgesic and anti-inflammatory activity compared to the reference nimesulide [23].

One of the pharmacological properties of imidazole derivatives is local anesthetic activity. In the studies of Yan R. et al., it was indicated that the synthesized 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles showed local anesthetic activity [24]. Another study found two imidazole derivatives that were superior in activity to bupivacaine and similar in toxicity [25].

These data give us grounds to assume that the newly synthesized imidazole derivatives have local anesthetic activity. In this regard, the aim of our work was to evaluate the potential of the fragment 1-(3-aminopropyl)-1H-imidazole as a local anesthetic.

Materials and methods.

Ethical issues

All studies were approved by the Local Bioethics Commission of Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Protocol No. 8 (114), dated 01.27.2021).

Chemical synthesis and structural analysis

For experimental study of acute toxicity and local anesthetic activity, the objects of the study were 3 azaheterocyclic derivatives with an aminopropylimidazole fragment (Figure 1), synthesized at the A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences.

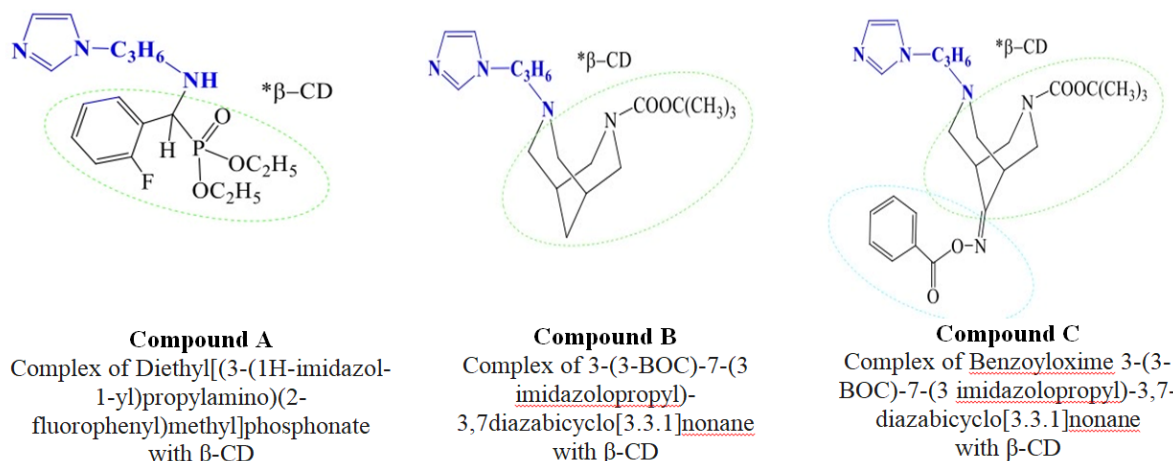


Figure 1. Chemical structure of compounds.

The reaction progress and individuality of compounds were controlled by TLC on aluminium oxide of II degree of activity, with iodine vapour stains. IR spectra were recorded on a Nicolet 5700 FT-IR spectrometer (USA) in KBr pellets and in thin film. ^1H and ^{13}C NMR spectra were taken on a JNM-ECA Jeol 400 spectrometer (Japan) (399.78 and 100.53 MHz, respectively) using DMSO- d_6 solvent. Chemical shifts were measured relative to the signals of the residual protons or carbon atoms of deuterated dimethyl sulfoxide.

N-[(2-Fluorophenyl)(diethyl)methyl]-3-(1H-imidazol-1-yl)propan-1-amine(1)

In a flat-bottomed conical flask equipped with a Dean-Stark trap with a reflux condenser, 2.1 ml (0.016 mol) of 1-(3-aminopropyl)-1H-imidazole in 185 ml of absolute benzene are placed. Then 3.46 ml (0.034 mol) of 2-fluorobenzaldehyde and 2.86 ml (0.022 mol) of diethyl phosphite are successively added. The mixture is stirred for 20 min at room temperature. With constant stirring, the reaction mixture is heated at the boiling point of benzene for 37 h. After distilling off the solvent, the residue is repeatedly washed with hot hexane. From the hexane fraction, *N*-[(2-fluorophenyl)(diethyl)methyl]-3-(1H-imidazol-1-yl)propan-1-amine(1) (3.82 g, 58%) with R_f 0.11 (Al_2O_3 , eluent hexane: chloroform - 1:3), $n_{\text{D}20}$ =1.535.

Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ PF: C 55.28; H 6.77; N 11.38; P 8.39.

Found: C 55.25; H 6.80; N 11.40; P 8.41.

IR spectrum, cm^{-1} : 1457 (C=C); 1081 (CN); 1157 (P=O); 757 (PC); 1030 (C-F).

^1H NMR spectrum (δ , DMSO- d_6): 0.92 s (6H, H-14,23), 2.09 s (2H, H-7), 2.45 s (1H, H-8ax), 2.63 (1H, H-8 eq), 2.63 s (1H, NH), 3.46-3.55 s (2H, H-13ax,22ax), 3.57-3.70 s (2H, H-13eq,22 eq), 3.87 (2H, H-6). (1H-imidazol-1-yl)propyl: 6.77, 6.96, 7.53 s (3H, CHimidazol). 7.16, 7.34, 8.09 d (4H, C6H4F).

^{13}C NMR spectrum (δ , DMSO- d_6): 16.9, 17.0 (C-14, 23), 27.5, 44.0, 44.5 (C-6-8), 51.8, 61.4 (C-10, 13.22). (1H-imidazol-1-yl)propyl: 119.7, 128.2, 137.4 (CHimidazol). 115.4-162.2 (C6H4F).

COSY NMR spectrum: H8ax \rightarrow H8eq, H14,23 \rightarrow H13,22, H7 \rightarrow H6., H22ax \rightarrow H22eq, H13ax \rightarrow H13eq, H19 \rightarrow H20, H19 \rightarrow H18. HMQC NMR spectrum: H23.14 \rightarrow C23.14, H7 \rightarrow C7, H8ax \rightarrow C8, H8eq \rightarrow C8, H22ax \rightarrow C22; H13ax \rightarrow C13, H22eq \rightarrow C22; H13eq \rightarrow C13, H6 \rightarrow C6, H10 \rightarrow C10, H2 \rightarrow C2, H20 \rightarrow C20, H5 \rightarrow C5, H19 \rightarrow C19, H4 \rightarrow C4, H17 \rightarrow C17, H18 \rightarrow C18. HMBC NMR spectrum: H23.14 \rightarrow C22.13, H6 \rightarrow C7, H10 \rightarrow C15, H10 \rightarrow C20, H10 \rightarrow C20, H2 \rightarrow C4, H2 \rightarrow C5.

Complex N-[(2-Fluorophenyl)(diethyl)methyl]-3-(1H-imidazol-1-yl)propan-1-amine (2, Compound A)

To obtain the inclusion complex, mix solutions of 2 g (0.005 mol) N-[(2-Fluorophenyl)(diethylmethyl)-3-(1H-imidazol-1-yl)propan-1-amine] in 50 ml of ethyl alcohol and 6.14 g (0.005 mol) of β -cyclodextrin in 80 ml of distilled water. The mixture is placed in a drying oven, ethanol and water are evaporated at 50-55°C. The inclusion complex of diethyl (((3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)amino)(2-fluorophenyl)methyl)phosphonate with β -cyclodextrin 2 (7.88 g, 97%) is obtained as a white powder.

Calculated for C₅₉H₉₅N₃PFO₃: C 47.10; H 6.32; N 2.80; P 2.06.

Found: C 47.30; H 6.30; N 2.78; P 2.08.

Experimental animals

To study the safety and local anaesthetic activity of imidazole derivatives, we used conventional methods recommended by the manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances by A. N. Mironov (2012) [26]. Experimental work was performed on outbred white mice (8-9-week-old), guinea pigs (mature animals) and rats (7-8-week-old). All laboratory animals were previously quarantined for 2 weeks. The animals were housed in specialized cages under controlled hygienic conditions at a temperature of 25 ± 2 °C, with adequate ventilation and a natural 12-hour light/dark cycle. They had unrestricted access to clean drinking water and standardized feed appropriate for each species. Animals were individually identified using permanent marker labeling to ensure accurate tracking throughout the study. All experimental procedures involving animals were conducted in accordance with the Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 11, 2020 No. KP DSM-255/2020 “On approval of the rules for conducting preclinical (non-clinical) studies and requirements for preclinical bases to assess the biological effect of medical devices”, as well as the rules of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes” and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and Council of the European Union on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Experimental procedures involving animals were conducted in accordance with internationally accepted principles for the care and use of laboratory animals and complied with the relevant national regulations.

Acute toxicity testing

Acute toxicity studies of the investigated compounds were carried out on healthy sexually mature outbred mice of both sexes of the same age by subcutaneous administration (n = 78, weight 18-20 g) [26]. Laboratory animals were divided into groups of 6 animals (3 female mice and 3 male mice) each randomly. Aqueous solutions of the tested compounds in 3 different concentrations (Table 2) and reference preparations (lidocaine, trimecaine, procaine) were administered to animals once subcutaneously in the lateral surface of the body. The total duration of observation of the animals was 14 days. During the observation period the general condition of animals was recorded, in particular, behavioural characteristics, intensity and character of motor activity, presence and character of convulsions, coordination of movement, tone of skeletal muscles, reaction to tactile, pain, sound and light stimuli, condition of hair and skin, colour of mucous membranes, tail position, quantity and consistency of faecal masses, feed.

Local anesthetic activity in infiltration anaesthesia

A study of local anesthetic activity during infiltration anaesthesia was conducted using the Bulbring and Wajda method on male guinea pigs [27]. Laboratory animals were randomly divided into groups of 6 animals each to study one compound. Freshly prepared 0.5% solutions of the test drug in a volume of 0.25 ml were injected intradermally into the back of each animal, after removing the hair from it; freshly prepared isotonic solutions of the test compound were injected intradermally at 4 points at the corners of a square with a side of 3 cm. Local anesthetic activity was assessed 6–8 times for each of the selected concentrations. Sensitivity at the

injection site was determined by touching with an injection needle in a series of 6 touches at intervals of 3–4 s, every 5 min, for 30 min. For each experimental series, the following parameters were assessed: the total number of needle stimulations that did not induce a skin twitch response during a 30-minute observation period (anaesthesia index), the duration of complete anaesthesia, and the total duration of anesthetic action.

Local anesthetic activity in conduction anaesthesia

The tail flick method was used for the experimental study of local anaesthetic activity in regional anaesthesia. Modified method “tail flick” [28], was used for the experimental study of local anaesthetic activity in regional anaesthesia. The study was carried out on outbred white male rats. Laboratory animals were divided into groups randomly with 6 animals in each group for the study of one compound. The principle of the method is to record the latent period of tail retraction during thermal exposure of its middle part by a focused light beam of an optoelectronic algometer TF-003 before and after anaesthesia. The intensity of the thermal nociceptive effect was adjusted so that the initial tail twitch responses proceeded with a latent period between 3 and 6 seconds. Initially, the threshold of pain sensitivity was determined. Then, a solution of test compound and reference drug in a volume of 1 ml was injected evenly on the four sides of the root of the tail of the rat. After administration of test compound and reference drugs, retesting was performed for a specific time interval. An increase in the latency period of the tail wagging reflex by a factor of 2 will be evaluated as complete anaesthesia. Compounds and reference drugs (lidocaine, trimecaine, procaine) were compared in terms of time of onset of anaesthesia, duration of complete anaesthesia and total duration of anaesthetic effect of the drug.

Statistical analysis

The median lethal dose (LD_{50}), expressed as the mean value \pm standard error, was calculated based on the experimental results. LD_{50} values were estimated using the QuestGraph™ LD_{50} Calculator (AAT Bioquest, Inc. <https://www.aatbio.com/tools/ld50-calculator>). All data are presented as mean \pm standard error of the mean (SEM) or standard deviation (SD), as specified. Statistical analyses were performed using SPSS 27.0 software (IBM, USA). To assess the precision of the median lethal dose (LD_{50}) estimation, the 95% confidence interval (95% CI) was calculated using Student’s *t*-test for small sample sizes. The calculation was performed according to the following formula:

$$95\%CI=LD50\pm t\times SE \quad 95\%CI=LD50\pm t\times SE, \quad (1)$$

where LD_{50} is the median lethal dose, SE is the standard error of the mean, and t is the critical value of Student’s *t*-distribution for a two-tailed 95% confidence interval with $n - 1$ degrees of freedom. For $n = 6$, the value $t = 2.571$ was used [29].

Pairwise comparisons were performed using Student’s *t*-test followed by Holm–Bonferroni correction for multiple testing. All quantitative data obtained from the experimental series were assessed for compliance with normal distribution using the Shapiro–Wilk test, which has high sensitivity for small sample sizes.

Results

Synthesis of aminopropylimidazole derivatives

We have found that bicyclic derivatives with an imidazole fragment have growth-stimulating activity (Compound B) [30] and toxicity to tumor cells and the ability to activate polyamine oxidase in liver lysates (Compound B) [31]. The difference is in the bicyclic part – (benzoyloxy)imino groups at the 9-position of the bispyridine ring in Compound B and Compound C affected bioactivity. It should be noted that the pharmacological potential is far

from exhausted, in particular, including local anesthetic activity. In addition, the "replacement" of the bicyclic part with a phosphonate fragment seems interesting. Therefore, a new α -aminophosphonate was synthesized based on 1-(3-aminopropyl)-1H-imidazole under the conditions of the Kabachnik-Fields reaction. The interaction of 3-(1H-imidazol-1-yl)propan-1-amine with 2-fluoraldehyde and diethyl phosphite in benzene at 70-90 °C yielded the target α -aminophosphonate (58%), which is a thick, mass-like product. β -cyclodextrin was used to encapsulate the aminophosphonate molecule (Figure 2).

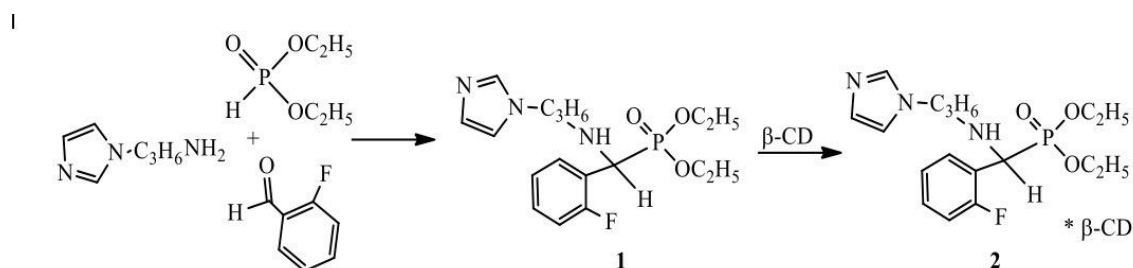


Figure 2. Synthesis of aminopropylimidazole derivatives.

The structure of the compounds was confirmed by ^1H , ^{13}C NMR methods. In the ^1H NMR spectrum of the Compound A is characterized by the presence in the strong-field region of the spectrum at 0.92 ppm of a six-proton singlet signal of methyl protons H-14,14,14,23,23,23 of two ethoxy groups. Methylene protons H-7,7 of the imidazolepropyl fragment appeared as a two-proton singlet signal at 2.09 ppm. Methylene protons H-8_{ax} and H-8_{eq} resonated with two singlets at 2.45 and 2.63 ppm, respectively. Methylene protons H-6,6 appeared as a two-proton singlet at 3.87 ppm. The quaternary proton H-10 appeared as a doublet signal at 4.44 ppm. Due to the presence of proton-proton exchange processes with solvent molecules, protons H-9 appeared as a broadened singlet signal at 5.28 ppm. In the imidazole ring, protons H-5, H-4, and H-2 appeared as singlets at 6.77, 6.96, and 7.53 ppm, respectively. Fluorophenyl protons H-17 and H-19 resonated as a single-proton doublet at 7.16 ppm, and protons H-18 and H-20 appeared as singlets at 7.34 and 8.09 ppm, respectively.

In the ^{13}C NMR spectrum of the compound 1 signals of ethoxy groups appeared at 16.93 and 16.98 (C-14,23) and 61.38 (C-13,22) ppm. The tertiary carbon atom C-10 appeared at 51.79 and 53.14 ppm. The imidazolepropyl carbon atoms resonated at 27.47 (C-7), 43.98 (C-6), 44.48 (C-8), 119.66 (C-4), 128.19 (C-5) and 137.40 (C-2) ppm. The carbon atoms of the aromatic fragment resonated at 115.41 (C-17), 121.32 (C-15), 130.84 (C-20,18) and 159.73 and 162.17 (C-16) ppm. Structure of the Compound A was also confirmed by the methods of one-dimensional DEPT spectroscopy and two-dimensional NMR COSY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C) and HMBC (^1H - ^{13}C) spectroscopy, which makes it possible to establish spin-spin interactions of homo- and heteronuclear nature. In the ^1H - ^1H COSY spectra of the compound, spin-spin correlations are observed through three bonds of protons of neighboring methylene-methylene, methylene-methylene and methine-methine aliphatic and aromatic groups: H8_{ax}-H8_{eq} (2.47, 2.63 and 2.63, 2.47), H14,23-H13,22 (0.91, 3.54 and 3.54, 0.91), H7-H6 (2.08, 3.85 and 3.85, 2.08), H22_{ax}-H22_{eq}; H13_{ax}-H13_{eq} (3.48, 3.60 and 3.60, 3.48), H19-H20 (7.13, 7.30 and 7.30, 7.13), H19-H18 (7.14, 8.07 and 8.07, 7.14) ppm.

Heteronuclear interactions of protons with carbon atoms through one bond were established by ^1H - ^{13}C HMQC spectroscopy for the following pairs present in the compound: H23,14-C23,14 (0.90, 17.10), H7-C7 (2.07, 27.70), H8_{ax}-C8 (2.45, 44.42), H8_{eq}-C8 (2.62, 44.62), H22_{ax}-C22; H13_{ax}-C13 (3.49, 61.95), H22_{eq}-C22; H13_{eq}-C13 (3.60, 61.75), H6-C6 (3.87, 44.01), H10-C10 (4.43, 52.37), H2-C2 (7.50, 137.38), H20-C20 (7.31, 130.86), H5-C5

(6.75, 128.82), H19- C19 (7.13, 125.15), H4-C4 (6.94, 120.26), H17-C17 (7.15, 115.98), H18-C18 (68.08, 130.86) ppm.

Heteronuclear interactions of protons with carbon atoms through two or more bonds were established using ¹H-¹³C HMBC spectroscopy for the following pairs present in the compound: H23,14-C22,13 (0.90, 61.42); H6-C7 (3.84, 27.71); H10-C15 (4.41, 121.36), H10-C20 (4.42, 130.72), H10-C20 (4.41, 160.69); H2-C4 (7.50, 119.48), H2-C5 (7.50, 128.62) ppm.

Acute toxicity evaluation

Compounds and comparison preparations were administered in 3–4% solutions, depending on the dose, in a volume not exceeding 1 ml. The results of the studies are shown in Tables 1, 2.

Table 1. Acute toxicity of aminopropylimidazole derivatives for subcutaneous administration.

No.	Compound, drug	LD ₅₀ ±SE, mg/kg	95% confidence interval, mg/kg
1	Compound A	1287±31.9 *	1204.99–1369.01
2	Compound B	901±20.3 *	848.8–953.2
3	Compound C	930±17.78*	884.3–975.7
4	Lidocaine	230±35.7	
5	Trimecaine	375±3.1	
6	Procaine	480±1.0	

Notes: Data were reported as means ±SE (n=6). * P<0.001 compared to all reference drugs (t-test).

Table 2 . Toxicity data of compounds A, B, C in mice.

Compounds	Number of animals, goal		Deaths %
	Total	Deaths	
		Compound A	
800 mg/kg	6	0	0
1000 mg/kg	6	1	16,6
1300 mg/kg	6	3	50
		Compound B	
800 mg/kg	6	1	16,6
1000 mg/kg	6	5	83,3
1200 mg/kg	6	6	100
		Compound C	
800 mg/kg	6	0	0
1000 mg/kg	6	5	83,3
1200 mg/kg	6	6	100

* Dosages were selected according to the mortality of the animals in each group.

When administered subcutaneously, Compound A at a dose of 800 mg/kg did not produce any signs of intoxication. With dose escalation to 1000 mg/kg, clear signs of intoxication were observed. Toxic effects appeared after 10–12 hours and were manifested by general depression in the animals: mice showed lethargy, reduced locomotor activity, hypodynamia, decreased appetite, and a 5–10% reduction in body weight, which recovered after 24 hours. One mouse died. At a dose of 1300 mg/kg, no response to external stimuli was observed; respiration initially became rapid and shallow, followed by deep and convulsive breathing, and tonic-clonic seizures developed. Death in three mice occurred 12–24 hours after the initial cessation of respiration.

Following administration of Compound B (800 mg/kg), the first signs of intoxication appeared within 30–60 minutes. In animals, convulsive muscle twitching, episodes of apnea, and changes in behavioral activity were gradually observed 30–40 minutes after administration. Subsequently, locomotor activity gradually recovered, respiration normalized, and within 5–6 hours the animals returned to baseline activity levels prior to compound administration. Complete restoration of physiological parameters occurred within 24 hours. At doses of 1000 and 1200 mg/kg, 5 and 6 deaths, respectively, were recorded within 12 hours, characterized by respiratory arrest.

After subcutaneous administration of Compound C, within the first minutes at a dose of 800 mg/kg, laboratory animals exhibited drowsiness, ataxia, tremor and weakness of the limbs, and convulsions, followed by respiratory depression. No significant changes in body weight were observed. Recovery occurred after 10–12 hours, although one mouse died. At increased doses of 1000 and 1200 mg/kg, adynamia was observed in mice. Immediately after administration, convulsions occurred lasting 20–30 minutes, after which the animals exhibited deep breathing. Death occurred 24 hours after administration.

It should be noted that the clinical manifestations observed in laboratory animals, including their behavioral responses and pathological changes, did not differ depending on sex.

After administration of the compound, the animals were continuously monitored for the first 4 hours and subsequently observed daily for 14 days. The study did not involve the induction of pain; therefore, anesthesia was not applied. Animals that reached a terminal state or exhibited severe signs of distress were humanely euthanized under general anesthesia (Zoletil–Xylazine). Euthanasia was performed using Zoletil–Xylazine anesthesia followed by cervical dislocation.

After euthanasia, macroscopic examination of the liver, kidneys, and lungs was performed, including assessment of organ size, color, consistency, and the presence of pathological changes. Histology was presented in the high-dose groups, where pronounced changes were observed in the lungs, liver, and kidneys.

During the investigation of Compound A, administration at a low dose resulted in focal serous hepatitis in the liver and hydropic degeneration in the kidneys. This type of irreversible degenerative change may lead to acute renal failure, which can be accompanied by pronounced pulmonary manifestations such as focal pneumonitis and pulmonary edema, potentially resulting in death. At higher doses, focal hepatic alterations characterized by venous congestion and protein dystrophy were observed. In the lungs, venous congestion accompanied by erythrodiapedesis was detected, while cortical necronephrosis was observed in the kidneys. In this regard, acute renal failure can be considered the probable cause of death.

In the case of Compound B, histological examination of target organs revealed venous congestion in the liver, microcirculatory venous congestion accompanied by erythrodiapedesis in the lungs, and necronephrosis in the kidneys, which ultimately led to death.

For Compound C, histological analysis of target organs demonstrated protein dystrophy in the liver as well as protein dystrophy and venous congestion in the kidneys. In the lungs, focal hemorrhages in the alveoli and focal emphysematous changes were observed.

During the histopathological examination, various changes in the major organs caused by the tested compounds were identified. (Figure 3).

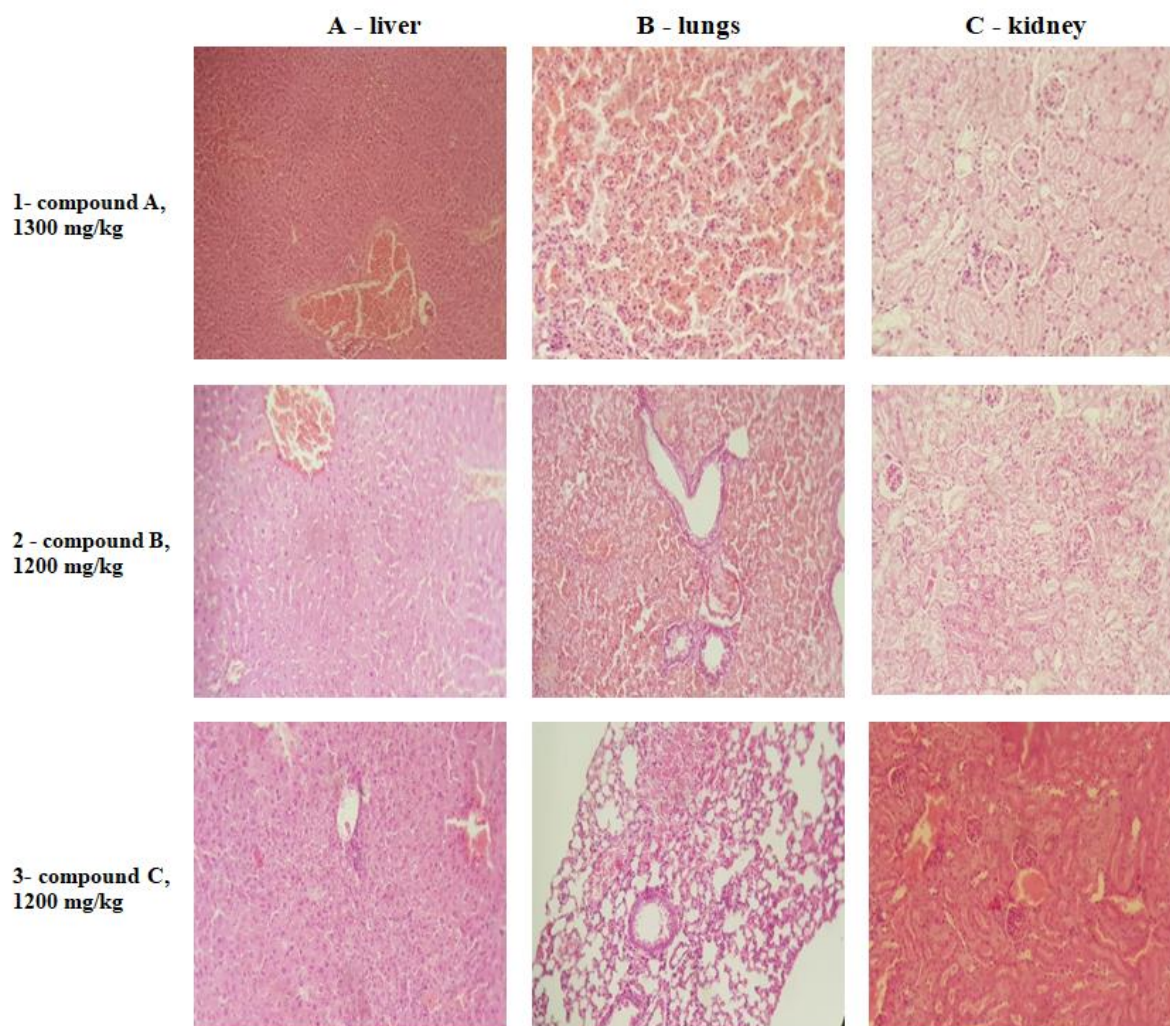


Figure 3. Histopathological examination of target organs. Hematoxylin and eosin staining, x400: 1A – hepatic venous fullness, protein dystrophy; 1B – venous fullness with erythrodiapedesis; 1C – cortical renal necronephrosis. 2A – venous liver fullness; 2B – venous fullness with erythrodiapedesis; 2C – renal necronephrosis. 3A – hepatic protein dystrophy; 3B – small focal bleeding in the alveoli, small focal emphysema of the lungs; 3C – protein dystrophy, venous renal fullness.

Evaluation of local anesthetic effect in infiltration anaesthesia

When studying infiltration anaesthesia, the depth of anaesthesia in ‘anaesthesia indices’, the duration of complete anaesthesia and the total duration of the anaesthetic effect were determined. Depth of local anaesthetic effect – weakening of nociceptive reaction caused by the substance (up to its complete disappearance) in comparison with the initial values of this reaction in response to nociceptive stimulation of the tissue area locally affected by the substance. Full anaesthesia – increase in the latency period by at least 2 times (by 100%). Duration of anaesthesia – the period of time from the development of local anaesthesia to its disappearance.

The obtained experimental data showed that the substances are effective to varying degrees in infiltration and conduction anaesthesia. The results of the study of the local anesthetic activity of aminopropylimidazole compounds in infiltration anaesthesia are shown in Figures 4 and 5.

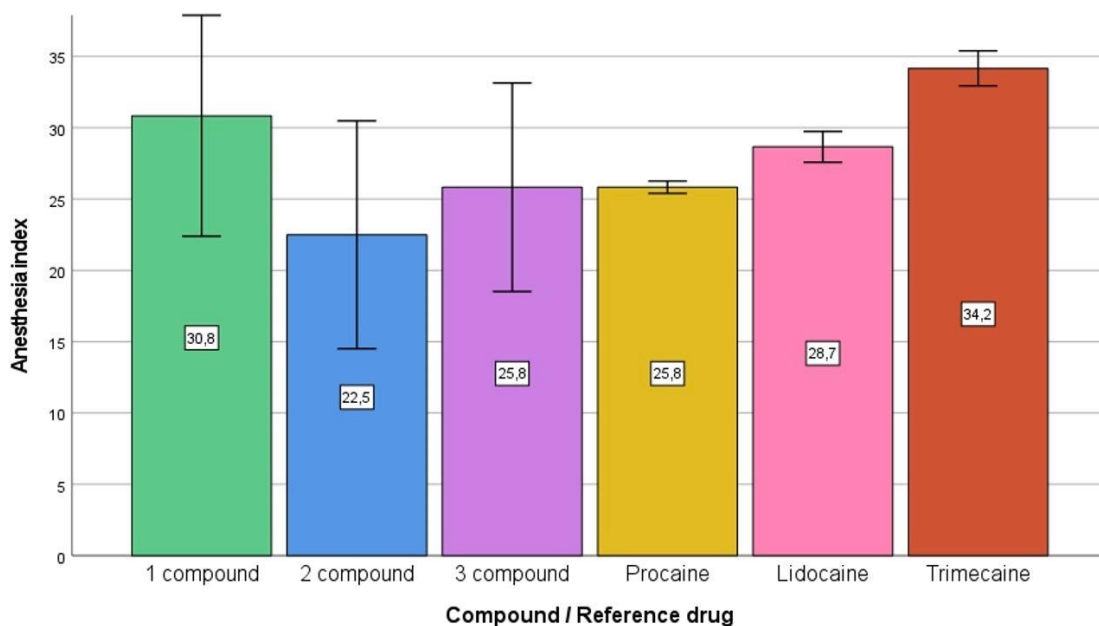


Figure 4. Anaesthesia index of compounds during infiltration anaesthesia (0.5% aqueous solutions). Notes: Data are reported as means±SD (n=6), t-test, Holm-Bonferroni correction. A – Anaesthesia index (max-36).

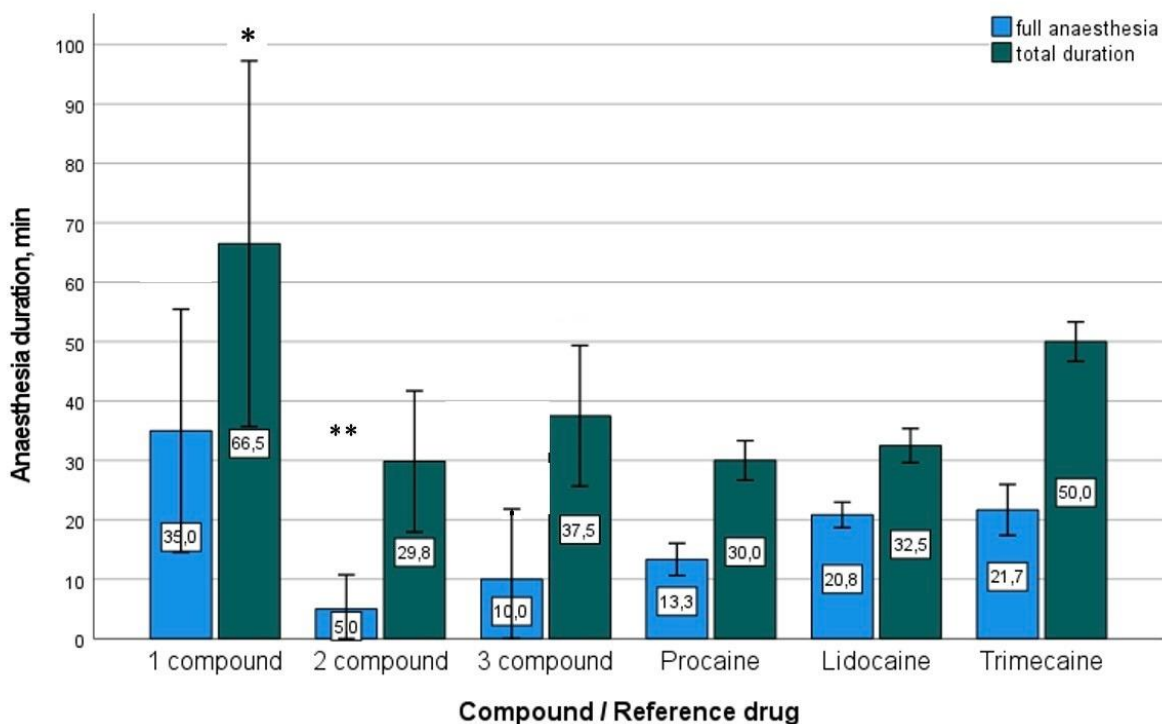


Figure 5. Local anesthetic activity parameters of 0.5% solutions (infiltration anaesthesia model). Notes: Data are reported as means±SD (n=6), t-test, Holm-Bonferroni correction: *P<0.05 compared to procaine. **P<0.001 compared to trimecaine.

According to Figures 4 and 5, it can be noted that Compound A (the complex of diethyl[(3-(1H-imidazol-1-yl)propylamino)(2-fluorophenyl)methyl]phosphonate with β-CD)

at a concentration of 0.5% was the most effective in terms of the total duration of anaesthesia compared to procaine.

Evaluation of local anesthetic effect in conduction anaesthesia

When modelling conduction anaesthesia, the compound benzoyloxime 3-(3-boc)-7-(3-imidazolopropyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane with β -CD (compound C), which induced complete anaesthesia (complete anaesthesia index 38.3), was slightly inferior to trimecaine ($p>0.05$) and superior to procaine ($p>0.05$), but inferior to lidocaine. The duration of action was 62 minutes, which was superior to trimecaine and procaine but inferior to lidocaine. It is likely that the presence of the benzoyloxime group contributes to the local anaesthetic activity observed in conduction anaesthesia. Table 4 summarises the results of the study.

Table 4. Local anesthetic activity parameters of 1% solutions (conduction anaesthesia model).

Compound, reference drug	Duration of deep anaesthesia, min	Total duration of action, min
Compound A	-	22.8±1.48*
Compound B	-	6.67±1.18**
Compound C	38.3±5.55	62.0±4.84
Trimecaine	47.3±8.4	56.9±12.8
Lidocaine	65.0±18.4	90.0±18.4
Procaine	35.2±7.1	42.3±13.6

Notes: Data were reported as means \pm SE (n=6). * $P<0.05$ compared to trimecaine, ** $P<0.05$ compared to trimecaine, novocaine (t-test, Holm-Bonferroni correction).

The complex of diethyl [(3-(1H-imidazol-1-yl) propyl-amino) (2-fluorophenyl)methyl]phosphonate with β -CD (compound A) and 3-(3-boc)-7-(3-imidazolopropyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane with β -CD (compound B) at 1% concentration did not show complete anaesthesia. The duration of action was 22.8 min for compound A and 6.67 min for compound B.

Discussion. According to the literature imidazoles are low toxic [32, 33], which was confirmed by this experiment. The toxicity results showed that diethyl[(3-(1H-imidazol-1-yl)propyl-amino)(2-fluorophenyl)methyl]phosphonate with β -CD (compound A) was the least toxic: The LD50 was 1287 mg/kg. This value was 5.3 times higher than lidocaine, and trimecaine 3.2 times and procaine 2.5 times. Unlike other groups, the presence of 2-fluorophenylmethyl phosphonate in the composition of the group possibly reduces the toxicity of this compound. This is consistent with the data of a number of studies on the synthesis of new aminophosphonates containing fluorine in its structure, showed low toxicity. Thus, in the studies of Yu VK et al. and Singh I. et al. synthesised dimethyl[(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)(p-o-fluoro-phenyl)methyl]phosphonates were less toxic compared to reference drugs – trimecaine, lidocaine and procaine [34, 35].

The indicators for compounds C were also of low toxicity: the LD50 for 3-(3-BOC)-7-(3-imidazolopropyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane with β -CD (compound B) was 901 mg/kg, and for benzoyloxime 3-(3-BOC)-7-(3-imidazolopropyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane with β -CD (compound C) it was 930 mg/kg. These values were 3 times higher than those of lidocaine and 2 times higher than those of trimecaine and procaine. Both compounds contained complexes of imidazolopropyl with diazabicyclononane and β -CD, which likely contributes to their low toxicity. In Grecu M. et al. studies have demonstrated the role of complexes with β -CD in improving the safety profile of compounds [36]. Between compounds C and B, Compound C (930 mg/kg) was the least toxic, slightly surpassing compound B (901 mg/kg),

most likely due to the presence of a benzoyloxime group in its structure. Thus, it can be assumed that the presence of imidazole group in the structure of molecules helps to reduce toxicity.

A study of the local anesthetic activity of imidazole derivatives in infiltration anaesthesia model showed that compound A is higher than procaine and lidocaine in terms of anaesthesia index, less than trimecaine. The complete anaesthesia index of this compound exceeded the corresponding parameters of the reference drugs; however, no statistically significant differences were found ($p > 0.05$). In terms of the total duration of anaesthesia, this substance exceeded the corresponding parameter of procaine by twofold. This is probably due to the presence of 2-fluorophenylmethyl phosphonate in the structure of the fragment, which led to an increase in the duration of complete anaesthesia and general anaesthesia. In a study by Perrone MG. et al. some fluoromethyl substituted compounds had biological activity as analgesics [37]. Also, Almasirad A. et al. determined that the phenyl moiety can enhance the analgesic activity of triazole derivatives [38]. These literatures show the analgesic activity of compounds that contain fluorophenyl fragments.

In the study of local anaesthetic activity on the model of infiltration anaesthesia the least active was 3-(3-boc)-7-(3-imidazolopropyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1.1]nonane with β -CD (compound B), which was inferior to lidocaine, procaine and trimecaine in terms of anaesthesia index, complete and duration of anaesthesia. The activity of benzoyloxime 3-(3-boc)-7-(3-imidazolopropyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane with β -CD (compound C) occupies an intermediate position in comparison with other studied compounds: in terms of the anaesthesia index, it was comparable to procaine and inferior to the other two reference drugs ($p > 0.05$). In terms of the general anaesthesia parameter, this compound was inferior to trimecaine but slightly superior to lidocaine and procaine; however, no statistically significant differences were found. Compound C showed lower values of complete anaesthesia compared to all reference drugs ($p > 0.05$). According to the results obtained during infiltration anaesthesia on guinea pigs, all compounds showed positive results, slightly inferior to the comparison drugs.

Despite the absence of statistically significant differences in the mean values of the duration of effect, the obtained data indicate a pronounced tendency toward a longer local anaesthetic action of the studied compounds. It should be taken into account that the absence of statistically significant differences in a number of comparisons may be associated with the high variability of biological responses and the small sample size ($n=6$), which is typical for preclinical studies of local anaesthetic activity. Under such conditions, the p -value may not fully reflect the magnitude of the pharmacological effect; therefore, additional evaluation of the effect size is of particular importance for the interpretation of preclinical study results.

In study of the local anaesthetic activity of aminopropylimidazole derivatives in conduction anaesthesia model the least effective was 3-(3-boc)-7-(3-imidazolopropyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1.1]nonane with β -CD (compound B), which unlike the other two compounds lacks fluorophenylmethyl phosphonate or benzoyloxime groups. It should be noted that diethyl[(3-(1H-imidazol-1-yl)propyl-amino)(2-fluorophenyl)methyl]phosphonate with β -CD (compound A) is low-toxic and most active in conduction anaesthesia, possibly due to the presence of the fragment 2-fluorophenylmethyl phosphonate in the molecular structure. Compound C showed positive result in conduction anaesthesia and was also low toxic compared to the reference drugs. The molecule of this compound has a complex of benzoyloxime and imidazolopropyl with diazabicyclononam with β -CD. The presence of biological effect of this complex was confirmed in other studies. Thus, as a result of biological screening Malmakova A. et al. found that the complex of O-benzoyloxime 3-(2-ethoxyethyl)-7-cyclopropylmethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1.1]nonan-9-one with β -cyclodextrin shows high analgesic activity and causes complete analgesia [39]. Also in another study by the same scientists, the activity of complexes of benzoyloxime and diazabicyclonam with β -CD was also

with other compounds, for example, O-benzoyloxime 3-(3-ethoxypropyl)-7-[2-(piperazin-1-yl)ethyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one in a series of experiments on models of infiltration and conduction anaesthesia markedly exceeded the activity of reference drugs in a number of indicators [40].

In summary, only one compound benzoyloxime 3-(3-boc)-7-(3-imidazolopropyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane with β -CD (compound C) exceeded procaine and trimecaine in terms of duration of anaesthesia in the conduction anaesthesia model, the other compounds were lower than the reference drugs in all parameters.

Conclusion. Our experimental studies have shown that the studied modified aminopropylimidazole derivatives are low toxic substances. The difference in chemical structure did not significantly affect the degree of toxicity of the studied compounds. The least toxic was the complex of diethyl[(3-(1H-imidazol-1-yl) propyl-amino (2-fluorophenyl)methyl]phosphonate with β -CD (compound A). The study of local anaesthetic activity on the model of infiltration anaesthesia revealed the most active compound - diethyl[(3-(1H-imidazol-1-yl)propyl-amino)(2-fluorophenyl)methyl]phosphonate with β -CD (Compound A), the parameters of which by duration of complete anaesthesia and total action slightly exceeded procaine, and by the parameter of complete anaesthesia is close to the corresponding parameters of trimecaine and lidocaine.

Experimental studies during conduction anaesthesia showed that the most effective was the compound of benzoyloxime 3-(3-boc)-7-(3-imidazolopropyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane with β -CD (Compound C), which was slightly higher than procaine in terms of complete anaesthesia and higher than procaine and trimecaine in terms of total anaesthesia.

Thus, diethyl [(3-(1H-imidazol-1-yl)propyl-amino)(2-fluorophenyl)methyl]phosphonate with β -CD (compound A) and benzoyloxime 3-(3-boc)-7-(3-imidazolopropyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane with β -CD (Compound C) are the most promising lead compounds for further preclinical evaluation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution. Concept, D. S., E. S. and T. N.; methodology, A. K., G. K. and Z. B.; validation and formal analysis, M. K.; investigation, D. S., A. M., M. K. and V. T.; resources, E. S. and T. N.; data curation, E. S., V. Y. and M. B.; writing – original draft preparation, D. S.; writing – review & editing, E. S.; visualization, D. S.; supervision, M. K.; project administration, E. S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: None.

Data availability statement. The corresponding author can provide the data supporting the study's conclusions upon request.

Acknowledgements. None.

LIST OF REFERENCES

1. Viderman D, Tapinova K, Aubakirova M, Abdildin Y. The Prevalence of Pain in Chronic Diseases: An Umbrella Review of Systematic Reviews. *J Clin Med.* 2023;12(23):7302. <https://doi.org/10.3390/jcm12237302>.
2. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andrae DA, Chao JY, Johnson M, Hall CB, Andrae MH. Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:157-165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007105.pub3>.
3. Barletta M, Reed R. Local anesthetics: pharmacology and special preparations. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 2019;49(6):1109-1125. <https://doi.org/10.1016/j.cvs.2019.07.004>.
4. Decloux D, Ouanounou A. Local anaesthesia in dentistry: a review. *Int Dent J.* 2020;71(2):87-95. <https://doi.org/10.1111/idj.12615>.

5. Long B, Chavez S, Gottlieb M, Montrief T, Brady WJ. Local anesthetic systemic toxicity: A narrative review for emergency clinicians. *Emerg Med.* 2022;59:42-48. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.06.017>.
6. Jeon YH. The use of adjuvants to local anesthetics: benefit and risk. *Korean Journal Pain.* 2018;31(4):233-234. <https://doi.org/10.3344/kjp.2018.31.4.233>.
7. Chen Y, Xu J, Li P, Shi L, Zhang S, Guo Q, Yang Y, Advances in the use of local anesthetic extended-release systems in pain management. *Drug deliv.* 2024;31(1):2296349. <https://doi.org/10.1080/10717544.2023.2296349>.
8. Swan A, Nag DS, Sahu S, Samaddar DP. Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends. *World J Clin Cases.* 2017;5(8):307–323. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i8.307>.
9. Kerru N, Gummidi L, Maddila S, Gangu KK, Jonnalagadda SB. A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications. *Molecules.* 2020;25(8):1909. <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>.
10. Alam M.N. et al. Crystal Structure, Antitumour and Antibacterial Activity of Imidazo[1, 2- α]pyridine Ligand Containing Palladium Complexes. *Chemistryselect.* 2020;40(5):1170-1176. <https://doi.org/10.1002/slct.201902438>.
11. Mendogralo EY, Nesterova LY, Nasibullina ER, Shcherbakov RO, Myasnikov DA, Tkachenko AG, Sidorov RY, Uchuskin MG. Synthesis, Antimicrobial and Antibiofilm Activities, and Molecular Docking Investigations of 2-(1H-Indol-3-yl)-1H-benzo[d]imidazole Derivatives. *Molecules.* 2023 Oct; 28(20): 7095. <https://doi.org/10.3390/molecules28207095>
12. Altindag FD, Saglik BN, Cevik UA, Usikdag I, Ozkay Y, Gencer HK. Novel imidazole derivatives as antifungal agents: Synthesis, biological evaluation, ADME prediction and molecular docking studies. *Phosphorus sulfur and silicon and the related elements.* 2019; 194(9):887-894. <https://doi.org/10.1080/10426507.2019.1565761>
13. Iman M, Davood A, Khamesipour A, Design of antimalarial agents based on pyrimidine derivatives as methionine aminopeptidase 1b inhibitor: molecular docking, quantitative structure activity relationships, and molecular dynamics simulation studies. *J Chin Chem Soc.* 2020;67(5):880-890. <https://doi.org/10.1002/jccs.201900165>.
14. Mukherjee G, Mukherjee K, Das R, Mandal RS, Roy I, Mukhopadhyay B, Sil AK. Allyl piperidine-1-carbodithioate and benzyl 1H- imidazole1 carbodithioate: two potential agents to combat against mycobacteria. *Journal of applied microbiology.* 2021;130(3):783-796. <https://doi.org/10.1111/jam.14762>.
15. Liu L, Hu Y, Shen YF, Wang GX, Zhu B. Evaluation on antiviral activity of coumarin derivatives against spring viraemia of carp virus in epithelioma papulosum cyprini cells. *Anti. Research.* 2017;144:173–185. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.06.007>.
16. Imran A, Mohammad NL, Haasan Y, Imidazoles as potential anticancer agents. *Medchemcom.* 2017;8(9): 1742–1773. <https://doi.org/10.1039/c7md00067g>.
17. Kerru N, Gummidi L, Maddila S, Gangu KK, Jonnalagadda SB, A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications. *Molecules.* 2020;25(8):1909. <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>.
18. Abu-Hashem AA, Al-Hussain SA, Magdi Zaki EA. Design, Synthesis and Anticancer Activity of New Polycyclic: Imidazole, Thiazine, Oxathiine, Pyrrolo-Quinoxaline and Thienotriazolopyrimidine Derivatives. *Molecules.* 2021;26(7): 2031. <https://doi.org/10.3390/molecules26072031>.

19. Zhu XK. et al. Synthesis and anti-inflammatory effects of novel emodin derivatives bearing azole moieties. *Archiv der pharmazie*.2020;53(2):E.1900264. <https://doi.org/10.1002/ardp.201900264>.
20. Yang Z, Fang Y, Kim JM, Lee KT, Park H. Synthesis of Halogenated 1,5-Diarylimidazoles and Their Inhibitory Effects on LPS-Induced PGE₂ Production in RAW 264.7 Cells. *Molecules*. 2021;26(20): 6093. <https://doi.org/10.3390/molecules26206093>.
21. Straszak D, Siwek A, Gluch-Lutwin M, Mordyl B, Kolaczkowski M, PieTzaK A, Rahnama-Hezavah M, Drop B, Natosiuk D. Modulation of the MOP Receptor (μ Opioid Receptor) by Imidazo[1,2-a]imidazole-5,6-Diones: In Search of the Elucidation of the Mechanism of Action. *Molecules*. 2022;27(9): 2930. <https://doi.org/10.3390/molecules27092930>.
22. Ramamurthy K. et al. Synthesis and Biological Evaluation of (E)-N'-Benzylidene-7-methyl-2-propyl-1H-benzo[d] imidazole-5-carbohydrazides as Antioxidant, Anti-inflammatory and Analgesic agents. *Heterocyclic Communications*. 2019;25(1):27-38. <https://doi.org/10.1515/hc-2019-0009>.
23. Viderman D, Tapinova K, Aubakirova M, Abdildin YG. The Prevalence of Pain in Chronic Diseases: An Umbrella Review of Systematic Reviews. *J. Clin. Med.*2023;12(23):7302. <https://doi.org/10.3390/jcm12237302>.
24. Yan R, Ming L, Zong Z. β -Cyclodextrin-propyl sulfonic acid catalysed one-pot synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles as local anesthetic agents. *Molecules*. 2015;20:20286–20296. <https://doi.org/10.3390/molecules201119696>.
25. Alghamdi SS, Suliman RS, Almutairi K, Kahtani K, Aljatli D. Imidazole as a Promising Medicinal Scaffold: Current Status and Future Direction. *Drug Des. Devel Ther.* 2021;5:289–3312. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S307113>.
26. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва; 2012:15-36с. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21532120>. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Moskva; 2012:15–36. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21532120>.
27. Satbayeva E, Khaiitova M, et al. Experimental study of local anesthetic and antiarrhythmic activities of fluorinated ethynylpiperidine derivatives. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2024;57: e13429. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2024e13429>.
28. Ouch K, Sekine J, et al. Establishment of an animal model of sedation using epidural anaesthesia that uses the tail-flick test for evaluating local anesthetic effects in rats. *Exp Anim.* 2013;62(2):137-44. <https://doi.org/10.1538/expanim.62.137>.
29. Hespanhol L, Vallio CS, Costa LM, Saragiotto BT. Understanding and interpreting confidence and credible intervals around effect estimates. *Braz J Phys Ther.* 2019;23(4):290-301. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2018.12.006>.
30. Kaldybayeva AB, Malmakova AY, Li TE, Ten A.Y, Seilkhanov TM, Praliyev KD, Yu VK, Berlin KD. Complexes of 3-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-3,7-diazabispidines and β -cyclodextrin as coatings to protect and stimulate sprouting wheat seeds. *Molecules*. 2022; 27(21): 7406. 1-12. <https://doi.org/10.3390/molecules27217406>.
31. Neborak EV, Kaldybayeva AB, Bey L, Malmakova AY, Tveritinova AS, Hilal A, Yu VK, Ploskonos MV, Komarova MV, Agostinelli E, Zhdanov DD. Anticancer cytotoxic activity of bispidine derivatives associated with the increasing catabolism of polyamines. *Molecules*. 2022; 27(12):3872. <https://doi.org/10.3390/molecules27123872>.
32. Rani N, Randhir Singh R, Kumar P. Imidazole and Derivatives Drugs Synthesis: A Review. *Current Organic Synthesis*.2023;20(6):630-662. <https://doi.org/10.2174/1570179420666221118100525>.

33. Aboulhoda BE, Omar AM, Elfarrash S, et al. Novel anticancer effect of substituted imidazole derivatives against urothelial carcinoma: integrating In vitro screening and molecular docking for target kinases. *BMC Cancer*.2025;25:1524. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-15012-z>.
34. Ю В.К., Малмакова А.Е., Даулетбай П., Пралиев К.Д., Жумакова С.С., Амиркулова М.К., Сатбаева Е.М., Кадырова Д.М. Новые фосфорорганические соединения как потенциальные анестетики. *Химический журнал Казахстана*. 2019;1:76–84. <https://chemjournal.kz/index.php/journal/article/view/150>.
- Yu V.K., Malmakova A.E., Dauletbay P., Praliyev K.D., Zhumakova S.S., Amirkulova M.K., Satbayeva E.M., Kadyrova D.M. Novye fosfororganicheskie soedineniya kak potentsial'nye anestetiki. *Khimicheskij zhurnal Kazakhstana*. 2019;1:76–84. <https://chemjournal.kz/index.php/journal/article/view/150>.
35. Singh I, Luxami V, Kamaldeep P. Synthesis, cytotoxicity, pharmacokinetic profile, binding with DNA and BSA of new imidazo[1,2-a]pyrazine-benzo[d]imidazol-5-yl hybrids. *Scientific Reports*. 2020; 10: 6534. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63605-4>.
36. Grecu M, Minea B, Foia LG et al. Short Review on the Biological Activity of Cyclodextrin-Drug Inclusion Complexes Applicable in Veterinary Therapy. *Molecules*.2023;28(14):5565. <https://doi.org/10.3390/molecules28145565>.
37. Perrone MG, Vitale P, Panella A, Fortuna CG, Scilimati A. General role of the amino and Methylsulfamoyl groups in selective cyclooxygenase (COX)-1 Inhibition by 1, 4-diaryl-1, 2, 3-triazoles and validation of a predictive pharmacometric PLS model. *Eur J Med Chem*. 2015;94:252–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.049>.
38. Almasirad A, Mousavi Z, Tajik M, Assarzadeh MJ, Shafiee A. Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of new methyl-imidazolyl-1,3,4-oxadiazoles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.2014;22(1):22. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-22-22>.
39. Малмакова А., Тогызбаева Н., Сиханова Н., Калдыбаева А. Анальгетическая активность комплекса о-бензоилоксима 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с β-циклодекстрином. *Химический журнал Казахстана*. 2023;4(84):5–17. <https://doi.org/10.51580/2023-4.2710-1185.35>.
- Malmakova A., Togyzbaeva N., Sikhanova N., Kaldybaeva A. Analgeticheskaya aktivnost kompleksa o-benzoyloxima 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona s β-ciklodekstrinom. *Khimicheskij zhurnal Kazakhstana*. 2023;4(84):5–17. <https://doi.org/10.51580/2023-4.2710-1185.35>.
40. Малмакова А.Е., Бактыбаева Л.К., Пралиев К.Д., Ю В.К. Лейкопоз- и иммуностимулирующие свойства комплекса о-бензоилоксима 3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с β-циклодекстрином. *Химический журнал Казахстана*.2020;1(69):38–47. <https://chemjournal.kz/index.php/journal/article/view/47>.
- Malmakova A.E., Baktybaeva L.K., Praliyev K.D., Yu V.K. Leukopoez- i immunostimuliruyushchie svoystva kompleksa o-benzoyloxima 3-(3-ethoxypropyl)-7-[2-(piperazin-1-il)ethyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona s β-ciklodekstrinom. *Khimicheskij zhurnal Kazakhstana*. 2020;1(69):38–47. <https://chemjournal.kz/index.php/journal/article/view/47>.

Information about authors

@Serdaliev Daniya Maratkyzy, Third-year doctoral student in the specialty “Medicine”, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: serdaly0302@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3205-2895>.

Satbaeva Elmira Maratovna, Professor, Candidate of Medical Sciences, Head of the Pharmacology Department, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: satbaeva.e@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-5521-5776>.

Khaitova Malika Davranbekovna, PhD, Associate Professor without academic title, Department of Pharmacology, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; e-mail: khaitova.m@kaznmu.kz; <https://orcid.org/0000-0001-6775-4358>.

Kaldybaeva Altynay Bekbolkyzy, PhD, Researcher, Laboratory of Chemistry of Synthetic and Natural Medicinal Substances, A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, Almaty, Kazakhstan, e-mail: altin_28.94@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2805-3633>.

Malmakova Aigul Erbosynovna, PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Chemistry of Synthetic and Natural Medicinal Substances, A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, Almaty, Kazakhstan, e-mail: malmakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9996-9476>.

Yu Valentina Konstantinovna, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Chemistry of Synthetic and Natural Drugs, A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, Almaty, Kazakhstan; e-mail: yu_vk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6508-707X>.

Trubachev Vasily Vladimirovich, Assistant Professor of the Department of Pharmacology, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: trubachev.v@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-8317-7914>.

Balabekova Marina Kazybayevna, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pathological Physiology named after Professor A.N. Nurmukhambetov, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: balabekova.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0003-3238-9893>.

Kairanbayeva Gulgul, PhD, Associate Professor without academic title, Department of Pathological Physiology named after Professor A.N. Nurmukhambetov, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: kairanbayeva.g@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-9337-7728>.

Batagoeva Zamira Zhamalbekovna, Assistant Professor of the Department of Pharmacology, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: batagoeva.z@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-4114-6669>.

Nurgozhin Talgat Seitzhanovich, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Laureate of the State Prize in Science and Technology, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University Almaty, Kazakhstan, e-mail: nurgozhin.t@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-8036-604X>.

Авторлар туралы мәліметтер

@Сердалиева Дания Маратқызынің «Медицина» мамандығы бойынша 3 оқу жылының докторанты, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: serdaly0302@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3205-2895>.

Сатбаева Эльмира Маратқызы, профессор, медицина ғылымдарының кандидаты, фармакология кафедрасының меңгерушісі, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: satbaeva.e@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-5521-5776>.

Хайитова Малика Давранбекқызы, PhD, ғылыми атағы жоқ қауымдастырылған профессор, фармакология кафедрасы, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: khaitova.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6775-4358>.

Қалдыбаева Алтынай Бекболқызы, PhD, синтетикалық және табиғи препараттар химиясы зертханасының ғылыми қызметкері, А.Б. Бектұров атындағы Химия

ғылымдары институты, Алматы, Қазақстан, e-mail: altin_28.94@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2805-3633>.

Малмақова Айгүл Ербосынқызы, PhD, синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасының аға ғылыми қызметкері, А.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты, Алматы, Қазақстан, e-mail: malmakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9996-9476>.

Ю Валентина Константиновна, химия ғылымдарының докторы, профессор, синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасының меңгерушісі, А.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты, Алматы, Қазақстан, e-mail: yu_vk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6508-707X>.

Трубачев Василий Владимирович, фармакология кафедрасының ассистент-профессоры, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: trubachev.v@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-8317-7914>.

Балабекова Марина Казыбаевна, м.ғ.д., А.Н. Нұрмұхамбетов атындағы патологиялық физиология кафедрасының меңгерушісі, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: balabekova.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0003-3238-9893>.

Қайранбаева Гүлгүл, PhD, ғылыми атағы жоқ қауымдастырылған профессор, А.Н. Нұрмұхамбетов атындағы патологиялық физиология кафедрасы, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: kairanbayeva.g@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-9337-7728>.

Батагоева Замира Жамалбекқызы, фармакология кафедрасының ассистент-профессоры, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: batagoeva.z@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-4114-6669>.

Нұрғожин Талғат Сейітжанұлы, Қазақстан Республикасы Ұлттық ғылым академиясының академигі, ғылым және техника саласындағы Мемлекеттік сыйлықтың лауреаты, медицина ғылымдарының докторы, клиникалық фармакология кафедрасының профессоры, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: nurgozhin.t@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-8036-604X>.

Сведения об авторах

@Сердалиева Дания Маратқызы, докторант 3 года обучения по специальности «Медицина», Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан; e-mail: serdaly0302@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3205-2895>.

Сатбаева Эльмира Маратовна, профессор, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан; e-mail: satbaeva.e@kaznmu.kz; <https://orcid.org/0000-0002-5521-5776>.

Хайтова Малика Давранбековна, PhD, ассоциированный профессор без ученого звания кафедры фармакологии, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: khaitova.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6775-4358>.

Калдыбаева Алтынай Бекболқызы, PhD, Научный сотрудник лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ, Институт химических наук имени А.Б.Бектұрова, Алматы, Казахстан, e-mail: altin_28.94@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2805-3633>.

Малмақова Айгүл Ербосыновна, PhD, старший научный сотрудник лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ, Институт химических наук имени

А.Б. Бектурова, Алматы, Казахстан, e-mail: malmakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9996-9476>.

Ю Валентина Константиновна, д.х.н, профессор, заведующий лабораторией химии синтетических и природных лекарственных веществ, Институт химических наук имени А.Б. Бектурова, Алматы, Казахстан, e-mail: yu_vk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6508-707X>.

Трубачев Василий Владимирович, ассистент профессора кафедры фармакологии, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: trubachev.v@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-8317-7914>.

Балабекова Марина, д.м.н., заведующая кафедрой патологической физиологии имени профессора А.Н. Нурмухамбетова, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: balabekova.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0003-3238-9893>.

Кайранбаева Гульгуль, PhD, ассоциированный профессор без ученого звания кафедры патологической физиологии имени профессора А.Н. Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: kairanbayeva.g@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-9337-7728>.

Батагоева Замира Жамалбековна, ассистент профессора кафедры фармакологии, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: batagoeva.z@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-4114-6669>.

Нургожин Талгат Сейтжанович, Академик НАН РК, Лауреат Государственной премии в области науки и техники, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: nurgozhin.t@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-8036-604X>.

1-(3-АМИНОПРОПИЛ)-1Н-ИМИДАЗОЛДЫҢ ТУЫНДЫЛАРЫ ТӨМЕН УЫТТЫ ЖЕРГІЛІКТІ АНЕСТЕТИКТЕР РЕТІНДЕ

Д.М. СЕРДАЛИЕВА¹, Э.М. САТБАЕВА¹, М.Д. ХАЙИТОВА¹,
А. КАЛДЫБАЕВА², А. МАЛМАКОВА², В.К. Ю², В.В. ТРУБАЧЕВ¹,
М.К. БАЛАБЕКОВА¹, Г.К. КАЙРАНБАЕВА¹, З.Ж. БАТАГОЕВА¹,
Т.С. НУРГОЖИН¹

¹ С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

² А.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты, Алматы, Қазақстан

Түйіндеме

Кіріспе. Зерттеу нысаны ретінде әр түрлі фармакологиялық белсенділікке ие және фармакохимияда кең ауқымды қолдану мүмкіндігі бар аминопропилимидазол туындылары таңдалды.

Мақсаты. Жұмыстың мақсаты жаңа аминопропилимидазол туындыларының кейбір биологиялық әсерін зерттеу болды. Бұл зерттеуде біз зертханалық жануарларға жасалған экспериментте жедел уыттылық пен жергілікті анестезияның белсенділігін зерттедік.

Материалдар мен әдістер. Қосылыстардың жедел уыттылығын зерттеу сау, жыныстық жетілген, сызықты емес тышқандарда жүргізілді. Инфильтрациялық анестезия кезінде жергілікті жансыздандыру белсенділігін зерттеу теңіз шошқаларының еркектеріне Vulbring және Wajda әдісін қолдану арқылы жүргізілді. Өткізгіштік

анестезия кезіндегі жергілікті анестезияның белсенділігін эксперименттік зерттеу үшін «құйрықты тартып алу» әдісі қолданылды.

Нәтижелер. Қосылыстар төмен уыттылықты көрсетті, сонымен қатар өткізгіштік және инфильтрациялық анестезия үлгілерінде жергілікті жансыздандыру белсенділігін зерттеу кезінде новокаин көрсеткіштерінен асып түсетін әртүрлі дәрежелі оң әсерді көрсетті.

Қорытынды. Алынған нәтижелер жаңа жергілікті анестетиктерді жасау мақсатында созылмалы уыттылықты зерттеуді және оңтайлы емдік дозаларды анықтауды қоса алғанда, кеңейтілген клиникаға дейінгі зерттеулер шеңберінде осы қосылыстарды одан әрі терең зерттеуге негіз бола алады.

Түйінді сөздер: аминопропилимидазол туындылары, уыттылық, жергілікті жансыздандырғыш белсенділік, өткізгіштік анестезия, инфильтрациялық анестезия.

ПРОИЗВОДНЫЕ 1-(3-АМИНОПРОПИЛ)-1Н-ИМИДАЗОЛА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАЛОТОКСИЧНЫЕ МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Д.М. СЕРДАЛИЕВА¹, Э.М. САТБАЕВА¹, М.Д. ХАЙИТОВА¹,
А. КАЛДЫБАЕВА², А. МАЛМАКОВА², В.К. Ю², В.В. ТРУБАЧЕВ¹,
М.К. БАЛАБЕКОВА¹, Г.К. КАЙРАНБАЕВА¹, З.Ж. БАТАГОЕВА¹,
Т.С. НУРГОЖИН¹

¹ Казахский Национальный Медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

² Институт химических наук им. Бектурова, Алматы, Казахстан

Аннотация

Введение. В качестве объекта исследования были выбраны производные аминопропилимидазола, которые потенциально могут обладать различной фармакологической активностью и имеют широкий спектр применения в фармакохимии.

Цель. Целью работы было исследование некоторых биологических эффектов новых производных аминопропилимидазола. В данном исследовании мы изучали острую токсичность и местноанестезирующую активность в эксперименте на лабораторных животных.

Материалы и методы. Изучение острой токсичности соединений проводилось на здоровых, половозрелых, нелинейных мышах. Изучение местной анестезирующей активности при инфильтрационной анестезии проводилось методом Бульбрина и Вайда на самцах морских свинок. Для экспериментального изучения местной анестезирующей активности при проводниковой анестезии использовался метод отдергивания хвоста.

Результаты. Соединения продемонстрировали низкую токсичность, а также положительный эффект различной степени выраженности при изучении местной анестезирующей активности в моделях проводниковой и инфильтрационной анестезии, превосходящий показатели новокаина.

Заключение. Полученные результаты могут стать основой для дальнейшего углубленного изучения этих соединений в рамках расширенных доклинических исследований, включая изучение хронической токсичности и определение оптимальных терапевтических доз с целью создания новых местных анестезирующих средств.

Ключевые слова: производные аминопропилимидазола, токсичность, местная анестезирующая активность, проводниковая анестезия, инфильтрационная анестезия.

ИШЕМИЯЛЫҚ КАРДИОМИОПАТИЯ КЕЗІНДЕ СҮЙЕК КЕМІГІНІҢ АУТОЛОГИЯЛЫҚ ЖАСУШАЛАРЫМЕН ИНТРАКОРОНАРЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІ МЕН ОРЫНДАЛУ МҮМКІНДІГІ: ПИЛОТТЫҚ БАҚЫЛАНАТЫН КОГОРТТЫҚ ЗЕРТТЕУ

А. ТОЛЕГЕНУЛЫ ¹, А.М. МӘНШӘРІПОВА ¹, А.С. СЕЙЛЬГАЗИНОВА ¹,
М.С. ЛАТИПБАЕВА ¹, М.Б. АСКАРОВ ¹, Б.С. АСЕМБЕКОВ ²

¹ «Ұлттық ғылыми медицина орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан

² С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

Түйіндеме

Кіріспе. Сол жақ қарынша (СЖҚ) лақтыру фракциясы төмен ишемиялық кардиомиопатия клиникалық ұсынымдарға негізделген дәрілік терапияға қарамастан, функционалдық резервтің шектелуімен сипатталады. Сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалармен интракоронарлық терапия миокардтың ишемиялық зақымдануы және созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қосымша регенеративтік стратегия ретінде қарастырылады.

Мақсаты. Ишемиялық кардиомиопатиясы және СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$ пациенттерде сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушаларды интракоронарлық енгізуден кейінгі техникалық орындалуын, 6 айлық қауіпсіздігін және зерттеушілік функционалдық өзгерістерді бағалау.

Материалдар мен әдістер. Бұл бір орталықты пилоттық бақыланатын когорттық зерттеуге ишемиялық кардиомиопатиясы және СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$ болатын 20 пациент енгізілді. Он пациентке сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалармен интракоронарлық терапия және дәрілік терапия жүргізілді, ал 10 пациент тек дәрілік терапия алды.

Нәтижелер. Скринингтен өткен 27 пациенттің 20-сы зерттеуге енгізілді, әр топта 10 пациенттен болды. 6 айда СЖҚ лақтыру фракциясының орташа мәні жасушалық терапия когортында $30.2 \pm 7.6\%$ -дан $40.4 \pm 10.0\%$ -ға өзгерді, ал бақылау тобында $32.2 \pm 9.9\%$ -дан $28.5 \pm 6.7\%$ -ға өзгерді. NT-proBNP сәйкесінше 686.4 ± 358.6 -дан 381.7 ± 168.1 пг/мл-ге және 1134.2 ± 1939.5 -тен 1242.6 ± 1737.4 пг/мл-ге өзгерді. 6 минуттық жүру қашықтығы сәйкесінше 96.7 м және 33.2 м-ге артты. NYHA класы жасушалық терапия когортында 2.7 ± 0.5 -тен 1.8 ± 0.6 -ға төмендеді, ал бақылау тобында өзгеріссіз қалды. Ауыр клиникалық оқиғалар хабарланған жоқ.

Қорытынды. Сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушаларды интракоронарлық енгізу техникалық тұрғыдан орындалатын әдіс болды және 6 ай ішінде хабарланған ауыр жағымсыз оқиғалармен байланысты болмады. Жүрек қызметі мен функционалдық көрсеткіштерде қолайлы өзгерістер байқалды, алайда нәтижелер зерттеушілік сипатта қалады және тиімділік туралы түпкілікті тұжырым жасауға негіз болмайды. Толық жасушалық өнім сипаттамасы, пациент деңгейіндегі деректер және қауіпсіздікті қатаң бағалау қамтылған әрі қарайғы рандомизацияланған зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: ишемиялық кардиомиопатия, жүрек жеткіліксіздігі, сүйек кемігі жасушалары, интракоронарлық инфузия, дің жасушаларын трансплантациялау, пилоттық жоба.

Кіріспе. СЖҚ лақтыру фракциясы төмендеген ишемиялық кардиомиопатия созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің, физикалық жүктемеге төзімділіктің төмендеуінің және қайталамалы ауруханаға жатқызудың маңызды себептерінің бірі болып табылады [1-3]. Ол әдетте миокард инфарктісінен немесе созылмалы коронарлық артерия ауруынан кейін дамиды және өміршең миокардтың жоғалуымен, орынбасушы фиброзбен, қарыншаның қолайсыз ремоделденуімен және систолалық функцияның үдемелі төмендеуімен сипатталады [4,5]. Қазіргі клиникалық нұсқаулықтарға негізделген дәрілік терапия нәтижелерді жақсартқанымен, көптеген пациенттерде оңтайландырылған емге қарамастан функционалдық резервтің шектелуі және тұрақты симптомдар сақталады [6].

Регенеративті және жасушалық тәсілдер ишемиялық жүрек ауруы мен жүрек жеткіліксіздігін емдеудегі қосымша стратегиялар ретінде зерттеліп келеді [7]. Бастапқы тұжырымдамалар енгізілген жасушалар зақымдалған миокардты тікелей алмастыруы мүмкін деп болжаған; алайда қазіргі түсіндіру неғұрлым сақ және негізінен жанама биологиялық әсерлерге басымдық береді [8]. Оларға паракриндік сигнал беру, қабынуды модуляциялау, ангиогенез, эндотелийдің қалпына келуі және жасушадан тыс везикулалар арқылы жүретін жасушааралық коммуникация жатады [9]. Осындай биологиялық негіздемеге қарамастан, созылмалы ишемиялық кардиомиопатиядағы клиникалық нәтижелер біркелкі емес болып қалуда [10].

Сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалық өнімдер клиникалық тұрғыдан тартымды, себебі олар аллогендік иммундық үйлесімсіздікті болдырмайды және қалыптасқан катетерлік тәсілдер арқылы енгізілуі мүмкін [11]. Интракоронарлық енгізу интервенциялық кардиологияда техникалық тұрғыдан таныс әдіс болып табылады және ишемияға ұшыраған миокард аймақтарына жасушаларды өңірлік жеткізуге мүмкіндік беруі мүмкін [12]. Сонымен қатар, жасушаларды интракоронарлық енгізу процедураға байланысты асқынуларды, аритмияларды, қолайсыз жүрек-қантамырлық оқиғаларды және коронарлық қан ағымына немесе тромбозға байланысты ықтимал асқынуларды қамтитын жүйелі қауіпсіздік мониторингін қажет етеді [13,14].

Бұл саланың негізгі шектеулерінің бірі сүйек кемігінен алынған жасушалық өнімдердің биологиялық гетерогенділігі болып табылады [15]. Жасуша дозасы, өміршеңдігі, стерильдігі, фенотипі, өсіру жағдайлары және потенциалға байланысты сипаттамалары зерттеулер арасында айтарлықтай ерекшеленуі және нәтижелердің қайталанғыштығына тікелей әсер етуі мүмкін [16,17]. Бұл әсіресе созылмалы ишемиялық кардиомиопатиясы бар пациенттер үшін маңызды, өйткені жас, қант диабеті, қабыну және айқын ремоделдеу аутологиялық прогениторлық жасушалардың функциясының бұзылуымен байланысты болуы мүмкін [18,19].

Осы зерттеу СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$ болатын ишемиялық кардиомиопатиясы бар пациенттерде сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалық өнімді интракоронарлық енгізудің бір орталықты пилоттық бақыланатын когорталық тәжірибесін сипаттайды. Зерттеудің мақсаты осы тәсілдің техникалық орындалуын және 6 айлық кезеңдегі тіркелген қауіпсіздігін бағалау, сондай-ақ сол жақ қарынша функциясындағы, NT-proBNP деңгейіндегі, NYHA функционалдық класындағы және 6 минуттық жүру қашықтығындағы зерттеушілік өзгерістерді сипаттау болды.

Материалдар мен әдістер.

Этикалық аспектілер

Зерттеу Ұлттық ғылыми медициналық орталығының жергілікті этикалық комитетімен мақұлданды (2021 жылғы 27 тамыздағы № 2 хаттама). Барлық қатысушылардан жазбаша ақпараттандырылған келісім алынды. Зерттеу Хельсинки декларациясының қағидаттарына сәйкес жүргізілді.

Зерттеу дизайны және жүргізілген орны

Бұл бір орталықты пилоттық бақыланатын когорталық зерттеу «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ базасында «Созылмалы және әлеуметтік маңызды ауруларды емдеуге арналған жасушалық өнім жасаудағы инновациялық тәсілдер» жобасы аясында жүргізілді. Зерттеуге ишемиялық кардиомиопатиясы және СЖҚ лақтыру фракциясы төмендеген пациенттер енгізілді. Пациенттер екі когортаға бөлінді: дәрілік емге қосымша сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалармен интракоронарлық жасушалық терапия алған интервенциялық когорта және тек дәрілік ем алған бақылау когортасы.

Жүргізілген зерттеу пилоттық бақыланатын когорталық зерттеу болғандықтан, негізгі назар техникалық орындалу мүмкіндігін және клиникалық қауіпсіздікті бағалауға бағытталды. Жүрек функциясындағы, биомаркер деңгейлеріндегі және функционалдық статустағы өзгерістер зерттеушілік нәтижелер ретінде бағаланды.

Қатысушылар

Зерттеуге енгізу үшін верификацияланған ишемиялық кардиомиопатиясы, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі және СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$ пациенттер скринингтен өтті. Енгізу критерийлеріне 30–74 жас аралығы, трансторакальды эхокардиография бойынша СЖҚ лақтыру фракциясының төмендеуі, бұрын жүргізілген коронарлық реваскуляризация, созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің симптомдары және ауру ұзақтығының кемінде 12 ай болуы кірді.

Шығару критерийлеріне белсенді немесе күдікті қатерлі ісік, В немесе С гепатиті маркерлерінің оң болуы, АИТВ-инфекциясы, белсенді инфекция, клиникалық маңызды зертханалық ауытқулар, декомпенсацияланған соматикалық ауру, жүктілік немесе лактация, зерттеу рәсімдерін орындау мүмкін еместігі және қатысудан бас тарту кірді.

Барлығы $n=27$ пациент скринингтен өтті. Жеті пациент ісік маркерлерінің жоғарылауы, В/С гепатиті маркерлерінің оң болуы немесе декомпенсацияланған қант диабеті себебінен шығарылды. Қорытынды зерттеу когортасына $n=20$ пациент енгізілді, оның ішінде $n=10$ пациент жасушалық терапия когортасында және $n=10$ пациент бақылау когортасында болды.

Интервенция

Интервенциялық когортадағы пациенттерге сүйек кемігі аспирациясы жүргізілді, одан кейін сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалық өнім институционалдық өңдеуден және дақылдаудан өткізілді. Дайындалған жасушалық өнім интракоронарлық жолмен енгізілді. Интракоронарлық жеткізу созылмалы жүрек жеткіліксіздігі мен ишемиялық кардиомиопатияға арналған стандартты дәрілік емге қосымша процедура ретінде орындалды. Егер сүйек кемігі аспирациясы, аутологиялық жасушалық өнімді дайындау және жоспарланған интракоронарлық енгізу толық орындалса, интервенция техникалық тұрғыдан орындалуы мүмкін деп анықталды.

Бақылау емі

Бақылау когортасындағы пациенттер жасушалық өнім енгізусіз дәрілік ем алды. Негізгі жүрек жеткіліксіздігіне қарсы ем ишемиялық кардиомиопатиясы және СЖҚ лақтыру фракциясы төмендеген пациенттерге клиникалық практикада қолданылатын стандартты фармакологиялық емді қамтыды, оның ішінде клиникалық көрсетілімдерге сәйкес бета-блокаторлар, ілмекті диуретиктер, минералокортикоидты рецептор антагонистері, ангиотензин-түрлендіруші фермент тежегіштері немесе ангиотензин

рецепторларының блокаторлары, сакубитрил/валсартан және натрий-глюкоза котранспортері-2 тежегіштері қолданылды.

Клиникалық және аспаптық бағалау

Бастапқы сипаттамаларға жас, ишемиялық кардиомиопатия, СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$, артериялық гипертензия, бұрын болған миокард инфарктісі, жүрекшелер фибрилляциясы, 2 типті қант диабеті, бұрын жүргізілген коронарлық ангиография, бұрын жасалған PCI немесе стенттеу, бұрын жасалған коронарлық артерияларды шунттау және имплантацияланған жүрек құрылғыларының, соның ішінде CRT-D және ICD болуы кірді.

СЖҚ лақтыру фракциясын, сол жақ қарыншаның соңғы диастолалық көлемін және сол жақ қарыншаның соңғы систолалық көлемін бағалау үшін трансторакальды эхокардиография қолданылды. Функционалдық және клиникалық статус NYHA функционалдық класы және 6 минуттық жүру қашықтығы арқылы бағаланды. NT-proBNP жүрек жеткіліксіздігінің ауырлығын көрсететін биомаркер ретінде өлшенді. Бұл айнымалылар бастапқы кезеңде, 3 айда және 6 айда бағаланды.

Жүректің магниттік-резонанстық томографиясы

Гадолиниймен жүректің магниттік-резонанстық томографиясы интервенциялық когортадағы пациенттердің бір бөлігінде жүргізілді. CMR техникалық тұрғыдан мүмкін болған жағдайда миокард құрылымы мен ремоделденуін бағалау үшін қосымша бейнелеу әдісі ретінде қолданылды. Сериялық CMR деректері толық болмағандықтан және кейбір зерттеулер құрылғыға байланысты артефактілермен шектелгендіктен, CMR нәтижелері формалды салыстырмалы соңғы нүкте ретінде қолданылмады.

Нәтижелерді бағалау

Бастапқы нәтижелер интракоронарлық аутологиялық сүйек кемігінен алынған жасушалық терапияның техникалық орындалу мүмкіндігі және 6 айлық бақылау кезеңіндегі тіркелген клиникалық қауіпсіздік болды. Қауіпсіздік нәтижелеріне барлық себептерден болатын өлім, процедураға байланысты өлім, миокард инфарктісі, инсульт, жүрек жеткіліксіздігіне байланысты қайта госпитализация, ірі жүрек-қантамырлық жағымсыз оқиғалар, ауыр аритмия және қайталама реваскуляризация кірді.

Зерттеушілік нәтижелерге бастапқы кезеңнен 6 айға дейінгі СЖҚ лақтыру фракциясының, сол жақ қарыншаның соңғы диастолалық көлемінің, сол жақ қарыншаның соңғы систолалық көлемінің, NT-proBNP деңгейінің, NYHA функционалдық класының және 6 минуттық жүру қашықтығының өзгерістері кірді.

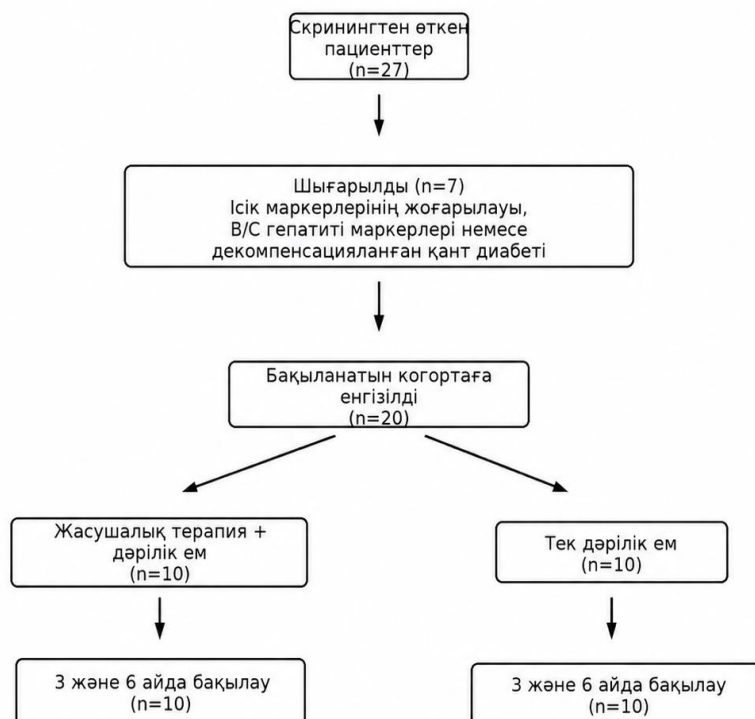
Статистикалық талдау

Талдау IBM SPSS Statistics 24.0 нұсқасында жүргізілді. Үздіксіз айнымалылар орташа мән \pm стандартты ауытқу түрінде, ал категориялық айнымалылар n/N (%) түрінде ұсынылды. Когорталар арасындағы бастапқы теңгерімсіздік абсолюттік айырмашылықтар, категориялық айнымалылар үшін тәуекел айырмашылықтары және үздіксіз айнымалылар үшін стандартталған орташа айырмашылықтар арқылы сипаттамалық түрде бағаланды. Бастапқы кезеңдегі және 6 айдағы зерттеушілік когортааралық салыстырулар үшін Уэлчтің t-тесті қолжетімді топтық орташа мәндер, стандартты ауытқулар және іріктеме көлемдері негізінде есептелді.

Нәтижелер.

Қатысушылар ағыны

Жиырма жеті пациент скринингтен өтті. Жеті пациент ісік маркерлерінің жоғарылауы, В/С гепатиті маркерлерінің анықталуы немесе декомпенсацияланған қант диабеті себебінен зерттеуден шығарылды. Зерттеуге жиырма пациент енгізілді, оның ішінде 10 пациент жасушалық терапия когортасына және 10 пациент бақылау когортасына бөлінді (Сурет 1).



Сурет 1. Қатысушылар ағыны.

Осы бөлініске сәйкес, зерттеуге ишемиялық кардиомиопатиясы және СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$ болатын $n=20$ пациент енгізілді (Кесте 1), жасушалық терапия және бақылау топтарында 10 пациенттен болды. Артериялық гипертензия негізгі топтағы $n=8$ (80,0%) пациентте және бақылау тобындағы $n=10$ (100,0%) пациентте анықталды. Анамнезінде миокард инфарктісін әр топтағы $n=8$ (80,0%) пациент өткерген. Жүрекшелер фибрилляциясы жасушалық терапия тобындағы $n=2$ (20,0%) пациентте және бақылау тобындағы $n=1$ (10,0%) пациентте тіркелді. 2 типті қант диабеті сәйкесінше $n=1$ (10,0%) және $n=5$ (50,0%) пациентте кездесті. Бұрын тері арқылы коронарлық араласу негізгі топтағы 6 (60,0%) пациентке және бақылау тобындағы $n=8$ (80,0%) пациентке жүргізілген, ал аортокоронарлық шунттау сәйкесінше $n=5$ (50,0%) және $n=1$ (10,0%) пациентке орындалған. Имплантацияланған кардиологиялық құрылғылар жасушалық терапия тобындағы $n=2$ (20,0%) пациентте және бақылау тобындағы барлық $n=10$ (100,0%) пациентте болды. CRT-D құрылғылары сәйкесінше $n=2$ (20,0%) және $n=1$ (10,0%) пациентте орнатылған, ал ICD тек бақылау тобында $n=2$ (20,0%) пациентте анықталды. NT-proBNP бастапқы деңгейі жасушалық терапия тобында $686,4 \pm 358,6$ пг/мл, ал бақылау тобында $1134,2 \pm 1939,5$ пг/мл құрады.

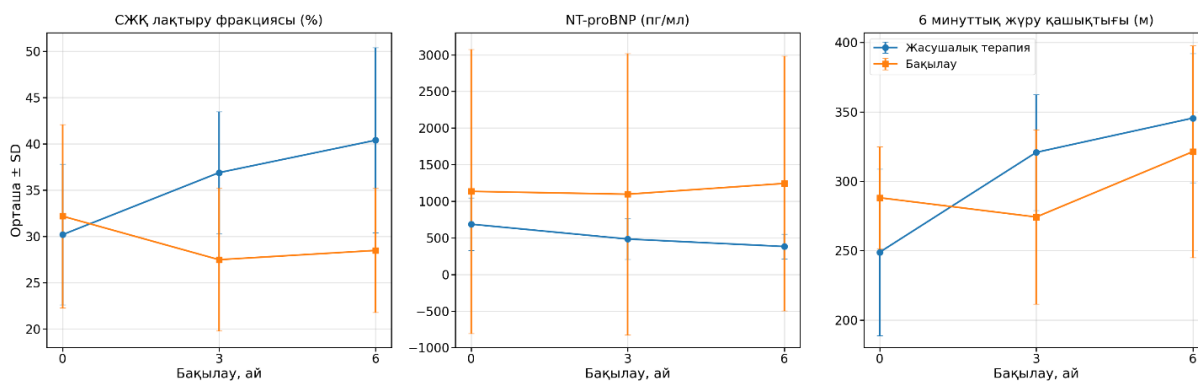
Кесте 1. Бастапқы сипаттамалар.

Сипаттама	Жасушалық терапия (n=10)	Бақылау тобы (n=10)
Жасы, жыл	61.7 ± 8.1	56.8 ± 9.3
Ишемиялық кардиомиопатия	10/10 (100)	10/10 (100)
СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$	10/10 (100)	10/10 (100)
Артериялық гипертензия	8/10 (80)	10/10 (100)

Бұрын болған миокард инфарктісі	8/10 (80)	8/10 (80)
Жүрекшелер фибрилляциясы	2/10 (20)	1/10 (10)
2 типті қант диабеті	1/10 (10)	5/10 (50)
Коронарлық ангиография жүргізілген	10/10 (100)	10/10 (100)
Бұрын жүргізілген PCI/стенттеу	6/10 (60)	8/10 (80)
Бұрын жүргізілген коронарлық артерияларды шунттау	5/10 (50)	1/10 (10)
Кез келген имплантацияланған кардиологиялық құрылғы	2/10 (20)	10/10 (100)
Кардиоресинхрондаушы терапия функциясы бар дефибриллятор	2/10 (20)	1/10 (10)
Имплантацияланатын кардиовертер-дефибриллятор	0/10 (0)	2/10 (20)
Бастапқы NT-proBNP деңгейі, пг/мл	686.4 ± 358.6	1134.2 ± 1939.5

6 айлық бақылау кезеңінен кейін (Кесте 2, Сурет 2) жасушалық терапия тобында СЖҚ лақтыру фракциясының 30,2±7,6%-дан 40,4±10,0%-ға дейін жоғарылағаны (+10,2 п.п.) байқалды, ал бақылау тобында бұл көрсеткіш 32,2±9,9%-дан 28,5±6,7%-ға дейін төмендеді (-3,7 п.п.). Сол жақ қарыншаның соңғы диастолалық көлемі негізгі топта 23,4 мл-ге, ал бақылау тобында 9,0 мл-ге азайды. Сол жақ қарыншаның соңғы систолалық көлемі жасушалық терапия тобында 39,8 мл-ге төмендесе, бақылау тобында 11,8 мл-ге артты.

Негізгі топта NT-proBNP деңгейі 686,4±358,6 пг/мл-ден 381,7±168,1 пг/мл-ге дейін төмендеді (-304,7 пг/мл), ал бақылау тобында 1134,2±1939,5 пг/мл-ден 1242,6±1737,4 пг/мл-ге дейін жоғарылады (+108,4 пг/мл). NYHA бойынша орташа функционалдық класс жасушалық терапия тобында 2,7±0,5-тен 1,8±0,6-ға дейін төмендеді, ал бақылау тобында елеулі өзгерістер байқалмады (сәйкесінше 2,6±0,5 және 2,6±0,5).



Сурет 2. СЖҚ лақтыру фракциясының, NT-proBNP деңгейінің және 6 минуттық жүру қашықтығының траекториялары.

6 минуттық жүру қашықтығы негізгі топта 96,7 м-ге артты (248,8±60,1 м-ден 345,5±46,6 м-ге дейін), ал бақылау тобында 33,2 м-ге артты (288,1±36,7 м-ден 321,3±76,3 м-ге дейін).

Кесте 2. Зерттеушілік эхокардиографиялық, биомаркерлік және функционалдық нәтижелер.

Көрсеткіш	Когорта	Бастапқы кезең	3 ай	6 ай	6 айлық өзгеріс
-----------	---------	----------------	------	------	-----------------

СЖҚ лақтыру фракциясы, %	Жасушалық терапия	30.2 ± 7.6	36.9 ± 6.6	40.4 ± 10.0	+10.2 п.п.
СЖҚ лақтыру фракциясы, %	Бақылау	32.2 ± 9.9	27.5 ± 7.7	28.5 ± 6.7	-3.7 п.п.
СЖҚ соңғы диастолалық көлемі, мл	Жасушалық терапия	212.8 ±55.7	205.9 ±58.3	189.4 ± 52.8	-23.4 мл
СЖҚ соңғы диастолалық көлемі, мл	Бақылау	216.4 ±60.5	224.2 ±72.1	207.4 ± 72.1	-9.0 мл
СЖҚ соңғы систолалық көлемі, мл	Жасушалық терапия	148.3 ±42.9	133.6 ±49.5	108.5 ± 49.1	-39.8 мл
СЖҚ соңғы систолалық көлемі, мл	Бақылау	134.7 ±54.4	159.0 ±66.0	146.5 ± 62.9	+11.8 мл
NT-proBNP, пг/мл	Жасушалық терапия	686.4 ± 358.6	483.8 ± 276.1	381.7 ± 168.1	-304.7 пг/мл
NT-proBNP, пг/мл	Бақылау	1134.2 ± 1939.5	1095.8 ± 1920.3	1242.6 ± 1737.4	+108.4 пг/мл
NYHA класы	Жасушалық терапия	2.7 ± 0.5	2.4 ± 0.5	1.8 ± 0.6	-0.87
NYHA класы	Бақылау	2.6 ± 0.5	2.7 ± 0.5	2.6 ± 0.5	0.00
6 минуттық жүру қашықтығы, м	Жасушалық терапия	248.8 ±60.1	320.8 ±41.8	345.5 ± 46.6	+96.7 м
6 минуттық жүру қашықтығы, м	Бақылау	288.1 ±36.7	274.2 ±62.9	321.3 ± 76.3	+33.2 м

Топаралық талдау (Кесте 3) бастапқы кезеңде топтар арасында СЖҚ лақтыру фракциясы ($p=0,619$), соңғы диастолалық көлем ($p=0,891$), соңғы систолалық көлем ($p=0,543$), NT-proBNP деңгейі ($p=0,490$), NYHA функционалдық класы ($p=0,660$) және 6 минуттық жүру қашықтығы ($p=0,098$) бойынша статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар болмағанын көрсетті.

6 айлық бақылаудан кейін СЖҚ лақтыру фракциясы жасушалық терапия тобында бақылау тобымен салыстырғанда жоғары болды (айырмашылық 11,9 пайыздық тармақ, 95% СА 3,8–20,0, $p=0,007$). Сондай-ақ NYHA функционалдық класы бойынша жасушалық терапия тобының пайдасына айырмашылықтар анықталды (айырмашылық - 0,8, 95% СА -1,3-тен -0,3-ке дейін, $p=0,005$).

6 айлық бақылаудан кейін соңғы диастолалық көлем ($p=0,533$), соңғы систолалық көлем ($p=0,150$), NT-proBNP деңгейі ($p=0,153$) және 6 минуттық жүру қашықтығы ($p=0,406$) бойынша статистикалық тұрғыдан мәнді топаралық айырмашылықтар анықталған жоқ, дегенмен өзгерістердің бағыты жасушалық терапия тобында анағұрлым қолайлы болды.

Кесте 3. Бастапқы кезеңде және 6 айлық бақылаудан кейінгі СЖҚ лақтыру фракциясы, эхокардиографиялық көрсеткіштер, NT-proBNP деңгейі, NYHA функционалдық класы және 6 минуттық жүру қашықтығы бойынша топаралық айырмашылықтар.

Көрсеткіш	Уақыт нүктесі	Айырмашылық жасушалық терапия– бақылау	95% СА	p
СЖҚ лақтыру фракциясы, %	бастапқы кезең	-2,0 пайыздық тармақ	-10,3; 6,3	0,619
СЖҚ лақтыру фракциясы, %	6 ай	+11,9 пайыздық тармақ	3,8; 20,0	0,007
СЖҚ соңғы диастолалық көлемі, мл	бастапқы кезең	-3,6 мл	-58,3; 51,1	0,891
СЖҚ соңғы диастолалық көлемі, мл	6 ай	-18,0 мл	-77,8; 41,8	0,533
СЖҚ соңғы систолалық көлемі, мл	бастапқы кезең	+13,6 мл	-32,6; 59,8	0,543
СЖҚ соңғы систолалық көлемі, мл	6 ай	-38,0 мл	-91,2; 15,2	0,150
NT-proBNP, пг/мл	бастапқы кезең	-447,8	-1845,1; 949,5	0,490
NT-proBNP, пг/мл	6 ай	-860,9	-2106,1; 384,3	0,153
NYHA класы	бастапқы кезең	+0,1	-0,4; 0,6	0,660
NYHA класы	6 ай	-0,8	-1,3; -0,3	0,005
6 минуттық жүру қашықтығы, м	бастапқы кезең	-39,3	-86,8; 8,2	0,098
6 минуттық жүру қашықтығы, м	6 ай	+24,2	-36,1; 84,5	0,406

6 айлық бақылау кезеңінде жалпы өлім-жітім, миокард инфарктісі, инсульт, созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің декомпенсациясына байланысты қайта ауруханаға жатқызу, ауыр ырғақ бұзылыстары, қайталама реваскуляризация және біріктірілген ірі жүрек-қантамырлық оқиғалар жағдайлары жасушалық терапия тобында да, бақылау тобында да тіркелген жоқ. Жасушалық терапия тобында процедурамен байланысты өлім-жітім болған жоқ.

Талқылау. Осы бір орталықты пилоттық бақыланатын когорталық зерттеуде СЖҚ лақтыру фракциясы төмендеген ишемиялық кардиомиопатиясы бар пациенттерге сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалық өнімді интракоронарлық енгізу техникалық тұрғыдан орындалатын тәсіл болды және 6 айлық бақылау кезеңінде тіркелген ауыр клиникалық жағымсыз оқиғалармен байланысты болған жоқ. Интервенция жасушалық терапия когортасына бөлінген барлық 10 пациентте жүзеге асырылды, процедураға байланысты өлім жағдайлары тіркелген жоқ. Бақылау кезеңінде өлім, миокард инфарктісі, инсульт, жүрек жеткіліксіздігіне байланысты қайта госпитализация, ауыр ырғақ бұзылыстары, қайталама реваскуляризация немесе ірі жүрек-қантамырлық жағымсыз оқиғалар тіркелген жоқ. Жалпы алғанда, бұл бақылаулар зерттелген клиникалық жағдайда аталған тәсілдің қысқа мерзімді процедуралық орындалу мүмкіндігін қолдайды, алайда когорта сирек кездесетін қауіпсіздік оқиғаларын бағалау үшін тым шағын болды [20].

Әлеуетті пайданың негізгі зерттеушілік белгісі сол жақ қарыншаның систолалық функциясының жақсаруы болды. Жасушалық терапия когортасында СЖҚ лақтыру фракциясы 6 ай ішінде 30.2%-дан 40.4%-ға дейін артты, ал бақылау когортасында бұл көрсеткіш 32.2%-дан 28.5%-ға дейін төмендеді. 6 айда СЖҚ лақтыру фракциясы

бойынша топаралық айырмашылық 11.9 пайыздық тармақты құрап, статистикалық мәнділікке жетті. Бұл нәтиже жасушалық терапия алған пациенттерде функционалдық динамиканың неғұрлым қолайлы болғанын көрсетеді. Алайда зерттеу рандомизацияланбаған және зерттеушілік дизайнда жүргізілгендіктен, бұл нәтиже тиімділіктің расталған дәлелі ретінде емес, гипотеза қалыптастыратын қорытынды ретінде түсіндірілуі тиіс [21].

Қарыншалық көлемдердегі өзгерістер СЖҚ лақтыру фракциясы бойынша нәтижелермен бағыттал болды, бірақ олардың дәлелділігі төменірек. Жасушалық терапия когортасында сол жақ қарыншаның соңғы систолалық көлемі төмендеді, ал бақылау когортасында ол артты, бұл систолалық ремоделденуге ықтимал қолайлы әсерді көрсетуі мүмкін. Сонымен қатар, 6 айда сол жақ қарыншаның соңғы диастолалық көлемі және соңғы систолалық көлемі бойынша топаралық айырмашылықтар статистикалық мәнді болған жоқ. Сондықтан қазіргі деректер систолалық функцияның ықтимал жақсарғанын қолдайды, бірақ кері құрылымдық ремоделденудің нақты дәлелі ретінде қарастырылмайды [22].

Клиникалық статус та интервенциялық когортада айқынырақ жақсарды. NYHA функционалдық класы жасушалық терапия тобында 2.7-ден 1.8-ге дейін төмендеді, ал бақылау тобында өзгеріссіз қалды. 6 айда анықталған статистикалық мәнді топаралық айырмашылық бейнелеу әдістері арқылы байқалған жақсарудың симптомдық жүктеменің клиникалық тұрғыдан маңызды жақсаруымен қатар жүргенін көрсетеді. Бұл маңызды, себебі NYHA функционалдық класы тек аспаптық немесе биомаркерлік соңғы нүкте ғана емес, физикалық белсенділік кезіндегі шектеулерді көрсететін симптомдық және функционалдық қабілетке негізделген клиникалық көрсеткіш болып табылады [23].

NT-proBNP және 6 минуттық жүру қашықтығының динамикасы да жасушалық терапия когортасында неғұрлым қолайлы болды, дегенмен топаралық айырмашылықтар статистикалық мәнділікке жеткен жоқ. NT-proBNP деңгейі интервенциялық топта төмендеді және бақылау тобында артты, бұл емнен кейін жүрек жеткіліксіздігі жүктемесінің төмендеуіне сәйкес келеді. Сол сияқты, 6 минуттық жүру қашықтығы жасушалық терапия когортасында 96.7 м-ге, ал бақылау когортасында 33.2 м-ге артты. Жалпы алғанда, бұл нәтижелер СЖҚ лақтыру фракциясы мен NYHA функционалдық класының жақсаруымен бағыттал келетін қолдаушы клиникалық және биомаркерлік белгілерді көрсетеді [24].

Биологиялық тұрғыдан алғанда, байқалған өзгерістер сүйек кемігінен алынған жасушалық өнімдер зақымдалған миокардты тікелей алмастыру арқылы негізгі әсер етеді деген түсініктен гөрі, қазіргі кезде олардың әсері көбіне жанама механизмдермен байланысты деген көзқарасқа сәйкес келеді [25]. Ықтимал механизмдерге паракриндік сигнал беру, қабынуды модуляциялау, ангиогенезді ынталандыру, эндотелийдің қалпына келуі және жасушадан тыс везикулалар арқылы жүретін жасушааралық коммуникация жатады [26]. Бұл жанама механизмдер созылмалы ишемиялық кардиомиопатия кезінде маңызды болуы мүмкін, өйткені бұл жағдайда сақталған өміршең миокард, микрокантамырлық дисфункция және қолайсыз ремоделдеу қатар жүреді [27]. Сонымен қатар, сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалық өнімдердің биологиялық гетерогенділігі маңызды мәселе болып қала береді [28]. Жасушалық құрамдағы, өміршеңдіктегі, дақылдау жағдайларындағы және функционалдық потенциалдағы айырмашылықтар нәтижелердің қайталанғыштығына және клиникалық жауапқа әсер етуі мүмкін [29].

Бірнеше шектеуді атап өткен жөн. Біріншіден, бұл шағын іріктемесі бар пилоттық бақыланатын когорталық зерттеу болды және ол клиникалық тиімділікті дәлелдеуге арналған немесе жеткілікті статистикалық қуатқа ие зерттеу ретінде жоспарланбады.

Екіншіден, емдеу топтарына бөлу рандомизацияланбаған және бастапқы сипаттамалар бойынша маңызды теңгерімсіздіктер болды. Атап айтқанда, 2 типті қант диабеті бақылау когортасында жиірек кездесті, ал бұрын жасалған коронарлық артерияларды шунттау жасушалық терапия когортасында жиірек болды, сондай-ақ имплантацияланған жүрек құрылғылары бақылау тобында айтарлықтай жиі анықталды. Бұл айырмашылықтар болжамға, функционалдық мүмкіндікке және жүрек жеткіліксіздігінің ағымына интервенциядан тәуелсіз әсер етуі мүмкін. Үшіншіден, талдау қолжетімді агрегатталған деректерге негізделді, бұл пациент деңгейіндегі конфаундерлерді ескере отырып түзету жүргізуге мүмкіндік бермеді. Төртіншіден, жүректің магниттік-резонанстық томографиясы деректері толық болмады және кейбір пациенттерде құрылғыларға байланысты артефактілермен шектелді, сондықтан жүректің магниттік-резонанстық томографиясы миокард ремоделдеуінің формалды соңғы нүктесі ретінде қолданылмады.

Жалпы алғанда, алынған нәтижелер сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалық өнімді интракоронарлық енгізудің осы клиникалық жағдайда практикалық тұрғыдан орындалуы мүмкін екенін және жүрек функциясы мен клиникалық статустағы қолайлы зерттеушілік өзгерістермен байланысты болуы ықтимал екенін көрсетеді. Алайда байқалған жақсарулар алдын ала сипатта қарастырылуы тиіс, өйткені олар шағын рандомизацияланбаған когортадан алынған және емнің тиімділігін дәлелдеуге мүмкіндік бермейді. Сондықтан болашақ зерттеулер сипаттамалық орындалу мүмкіндігін бағалаудан проспективті түрде жоспарланған зерттеулерге көшуі қажет, және де мұндай зерттеулерде жасушалық өнімнің стандартталған сипаттамасы, пациент деңгейіндегі нәтижелерді бағалау, қауіпсіздікті тәуелсіз әрі жүйелі бақылау және ұзақ мерзімді бақылау қамтылуы тиіс.

Қорытынды. Осы бір орталықты пилоттық бақыланатын когорталық зерттеуде СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$ болатын ишемиялық кардиомиопатиясы бар пациенттерде сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалық өнімді интракоронарлық енгізу техникалық тұрғыдан орындалатын әдіс болды және агрегатталған деректер жиынтығында 6 ай ішінде тіркелген ауыр жағымсыз оқиғалармен байланысты болмады. Жасушалық терапия когортасында жүрек қызметі мен функционалдық көрсеткіштерде қолайлы өзгерістер байқалды, алайда бұл нәтижелер зерттеушілік сипатта қалады және тиімділік туралы түпкілікті тұжырым жасауға негіз болмайды. Толық жасушалық өнім сипаттамасын, пациент деңгейіндегі деректерді және қауіпсіздікті қатаң бағалауды қамтитын кейінгі рандомизацияланған зерттеулер қажет.

Мүдделер қақтығысы. Авторлар мүдделер қақтығысы жоқ екенін мәлімдейді.

Авторлардың үлестері. Тұжырымдама, АТ, БА және АМ; әдістеме, АТ және АМ; қолжазбаны жазу және дайындау, АТ, АМ, АС, МЛ, МА, БА; жазу және редакциялау, АТ, АМ, АС, МЛ, МА, БА; жобаны әкімшілендіру, БА; қаржыландыруды тарту, БА. Барлық авторлар қолжазбаның жарияланған нұсқасын оқып, онымен келісімін білдірді. Авторлар бұл материалдың бұрын жарияланбағанын және басқа баспаларда қарастырылып жатқан жоқ екенін мәлімдейді.

Қаржыландыру. Зерттеу және қолжазба BR28713159 «Созылмалы және әлеуметтік маңызды ауруларды емдеуге арналған жасушалық өнім жасаудағы инновациялық тәсілдер» гранттық жобасы шеңберінде дайындалды.

Деректердің қолжетімділігі туралы мәлімдеме. Осы зерттеудің нәтижелерін қолдайтын деректер мақала мәтінінің ішінде қамтылған.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Del Buono MG, Moroni F, Montone RA, Azzalini L, Sanna T, Abbate A. Ischemic Cardiomyopathy and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Current cardiology reports*. 2022;24(10):1505-15. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01766-6>.
2. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL, et al. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review.

- Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(17):2209-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.072>.
3. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *Jama*. 2020;324(5):488-504. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>.
 4. Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell and tissue research*. 2016;365(3):563-81. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2431-9>.
 5. Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, Bengel FM, Bauersachs J. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. *Eur Heart J*. 2022;43(27):2549-61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac223>.
 6. Tomasoni D, Pagnesi M, Colombo G, Chiarito M, Stolfo D, Baldetti L, et al. Guideline-directed medical therapy in severe heart failure with reduced ejection fraction: An analysis from the HELP-HF registry. *European journal of heart failure*. 2024;26(2):327-37. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3081>.
 7. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;12(12):Cd007888. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007888.pub3>.
 8. Menasché P. Current status and future prospects for cell transplantation to prevent congestive heart failure. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;20(2):131-7. <https://doi.org/10.1053/j.semthvs.2008.03.001>.
 9. Belostotskaya G, Hendrikx M, Galagudza M, Suchkov S. How to Stimulate Myocardial Regeneration in Adult Mammalian Heart: Existing Views and New Approaches. *BioMed research international*. 2020;2020:7874109. <https://doi.org/10.1155/2020/7874109>.
 10. Luu B, Leistner DM, Herrmann E, Seeger FH, Honold J, Fichtlscherer S, et al. Minute Myocardial Injury as Measured by High-Sensitive Troponin T Serum Levels Predicts the Response to Intracoronary Infusion of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells in Patients With Stable Chronic Post-Infarction Heart Failure: Insights From the TOPCARE-CHD Registry. *Circulation research*. 2017;120(12):1938-46. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.309938>.
 11. Li SC, Zhong JF. Twisting immune responses for allogeneic stem cell therapy. *World journal of stem cells*. 2009;1(1):30-5. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v1.i1.30>.
 12. Stougiannou TM, Christodoulou KC, Dimarakis I, Mikroulis D, Karangelis D. To Repair a Broken Heart: Stem Cells in Ischemic Heart Disease. *Current issues in molecular biology*. 2024;46(3):2181-208. <https://doi.org/10.3390/cimb46030141>.
 13. Maestre-Luque LC, Gonzalez-Manzanares R, Hidalgo F, de Lezo JS, Romero M, Gutiérrez-Barrios A, et al. Intracoronary infusion of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with chronic total occlusions and left ventricular dysfunction: the BMMC/CTO trial. *Stem cell research & therapy*. 2025;17(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04854-w>.
 14. Lee H, Cho HJ, Han Y, Lee SH. Mid- to long-term efficacy and safety of stem cell therapy for acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Stem cell research & therapy*. 2024;15(1):290. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03891-1>.
 15. Česnik AB, Švajger U. The issue of heterogeneity of MSC-based advanced therapy medicinal products-a review. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2024;12:1400347. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1400347>.
 16. Lechanteur C, Briquet A, Bettonville V, Baudoux E, Beguin Y. MSC Manufacturing for Academic Clinical Trials: From a Clinical-Grade to a Full GMP-Compliant Process. *Cells*. 2021;10(6). <https://doi.org/10.3390/cells10061320>.

17. Yu H, Zhang F, He YC, Zhang LS. Quality by design strategy of human mesenchymal stem/stromal cell drug products for the treatment of knee osteoarthritis. *World journal of stem cells*. 2025;17(5):106547. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v17.i5.106547>.
18. Vilahur G, Nguyen PH, Badimon L. Impact of Diabetes Mellitus on the Potential of Autologous Stem Cells and Stem Cell-Derived Microvesicles to Repair the Ischemic Heart. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2022;36(5):933-49. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07208-9>.
19. Yang X, Wang Y, Rovella V, Candi E, Jia W, Bernassola F, et al. Aged mesenchymal stem cells and inflammation: from pathology to potential therapeutic strategies. *Biology direct*. 2023;18(1):40. <https://doi.org/10.1186/s13062-023-00394-6>.
20. Leon AC, Davis LL, Kraemer HC. The role and interpretation of pilot studies in clinical research. *J Psychiatr Res*. 2011;45(5):626-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.10.008>.
21. Teresi JA, Yu X, Stewart AL, Hays RD. Guidelines for Designing and Evaluating Feasibility Pilot Studies. *Medical care*. 2022;60(1):95-103. <https://doi.org/10.1097/mlr.0000000000001664>.
22. van der Bijl P, Kostyukevich MV, Khidir M, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular remodelling and change in left ventricular global longitudinal strain after cardiac resynchronization therapy: prognostic implications. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. 2019;20(10):1112-9. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez072>.
23. Alvarez P, Hannawi B, Guha A. Exercise And Heart Failure: Advancing Knowledge And Improving Care. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2016;12(2):110-5. <https://doi.org/10.14797/mdcj-12-2-110>.
24. Gaggin HK, Januzzi JL, Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1832(12):2442-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.12.014>.
25. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature*. 2004;428(6983):664-8. <https://doi.org/10.1038/nature02446>.
26. Burchfield JS, Dimmeler S. Role of paracrine factors in stem and progenitor cell mediated cardiac repair and tissue fibrosis. *Fibrogenesis & tissue repair*. 2008;1(1):4. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-1-4>.
27. Femminò S, Bonelli F, Brizzi MF. Extracellular vesicles in cardiac repair and regeneration: Beyond stem-cell-based approaches. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2022;10:996887. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.996887>.
28. Radrizzani M, Lo Cicero V, Soncin S, Bolis S, Sürder D, Torre T, et al. Bone marrow-derived cells for cardiovascular cell therapy: an optimized GMP method based on low-density gradient improves cell purity and function. *Journal of translational medicine*. 2014;12:276. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0276-0>.
29. Wilson AJ, Rand E, Webster AJ, Genever PG. Characterisation of mesenchymal stromal cells in clinical trial reports: analysis of published descriptors. *Stem cell research & therapy*. 2021;12(1):360. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02435-1>.

Information about authors

Almas Tolegenuly, MD, PhD, cardiac surgeon, Heart institute Director, “JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, a.tolegenyly21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0197-6916>.

Aikumis Mansharipova Madibekkyzy, MD, cardiologist, Department of Interventional Cardiology №2, JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, mansharipovaa@list.ru, <https://orcid.org/0009-0004-7541-4440>.

Assem Seilgazinova Seisembayevna, MD, cardiologist, Department of Interventional Cardiology №2, JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, assemss@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4207-0861>.

Latipbayeva Meruert Saduahaskyzy, MD, cardiologist, Department of Interventional Cardiology №2, JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, ms.latipbayeva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-4444-0152>.

Manarbek Bapovich Askarov, surgeon, Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Fundamental and Applied Medicine, JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, illak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>.

@Assembekov Batyrbek Seitzadauly, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the B. Atshabarov Research Institute of Fundamental and Applied Medicine, Almaty, Kazakhstan, assembekov.b@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6149-2748>.

Авторлар туралы мәліметтер

Алмас Төлегенұлы, м.ғ.д., кардиохирург-дәрігер, Жүрек институтының директоры, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан, a.tolegenuly21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0197-6916>.

Мәншәріпова Айкүміс Мәдібекқызы, кардиолог-дәрігер, Жүрек институтының ғылыми қызметкері, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан, mansharipovaa@list.ru, <https://orcid.org/0009-0004-7541-4440>.

Сейльгазинова Асем Сейсембаевна, кардиолог, аға дәрігер, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан, assemss@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4207-0861>.

Латипбаева Меруерт Садуахасқызы, кардиолог-дәрігер, Жүрек институтының ғылыми қызметкері, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан, ms.latipbayeva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-4444-0152>

Аскаров Манарбек Бапұлы, хирург, м.ғ.д., «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ Фундаменталды және қолданбалы медицина институтының директоры, Астана, Қазақстан, illak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>.

@Асембеков Батырбек Сейтзадаұлы, м.ғ.к., қауымдастырылған профессор, Б. Атшабаров атындағы Фундаменталды және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институтының басшысы, Алматы, Қазақстан, assembekov.b@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6149-2748>.

Сведения об авторах

Алмас Толегенұлы, д.м.н., врач кардиохирург, директор Института сердца, АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, a.tolegenuly21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0197-6916>.

Мәншәріпова Айкүміс Мәдібекқызы, врач-кардиолог, Интервенционная кардиология №2, научный сотрудник Института Сердца, АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, mansharipovaa@list.ru, <https://orcid.org/0009-0004-7541-4440>.

Сейльгазинова Асем Сейсембаевна, врач-кардиолог, старший ординатор, Интервенционная кардиология №2, АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, assemss@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4207-0861>.

Латипбаева Меруерт Садуахасқызы, врач-кардиолог, Интервенционная кардиология №2, научный сотрудник Института Сердца, АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, ms.latipbayeva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-4444-0152>

Аскаров Манарбек Бапович, хирург, д.м.н., директор Института фундаментальной и прикладной медицины АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, illak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>.

@Асембеков Батырбек Сейтзадаулы, к.м.н., ассоциированный профессор, руководитель научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной медицины имени Б. Атчабарова, Алматы, Казахстан, assembekov.b@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6149-2748>.

SAFETY AND FEASIBILITY OF INTRACORONARY AUTOLOGOUS BONE MARROW CELL THERAPY IN ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY: A PILOT CONTROLLED COHORT STUDY

A. TOLEGENULY¹, A.M. MANSHARIPOVA¹, A.S. SEILGAZINOVA¹,
M.S. LATIPBAYEVA¹, M.B. ASKAROV¹, B.S. ASSEMBEKOV²

¹ JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan

² S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Abstract

Introduction. Ischemic cardiomyopathy with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) is associated with limited functional reserve despite guideline-directed medical therapy. Intracoronary autologous bone marrow-derived cell therapy is considered an adjunctive regenerative strategy in patients with ischemic myocardial injury and chronic heart failure.

Aim. To evaluate technical feasibility, 6-month safety, and exploratory functional changes after intracoronary autologous bone marrow-derived cell therapy in patients with ischemic cardiomyopathy and LVEF $\leq 40\%$.

Methods. This single-center pilot-controlled cohort study included 20 patients with ischemic cardiomyopathy and LVEF $\leq 40\%$. Ten received intracoronary autologous bone marrow-derived cell therapy plus medical therapy, and 10 received medical therapy alone.

Results. Of 27 screened patients, 20 were included, 10 in each group. At 6 months, mean LVEF changed from $30.2 \pm 7.6\%$ to $40.4 \pm 10.0\%$ in the cell therapy cohort and from $32.2 \pm 9.9\%$ to $28.5 \pm 6.7\%$ in controls. NT-proBNP changed from 686.4 ± 358.6 to 381.7 ± 168.1 pg/ml and from 1134.2 ± 1939.5 to 1242.6 ± 1737.4 pg/ml, respectively. Six-minute walk distance increased by 96.7 m and 33.2 m, respectively. NYHA class decreased from 2.7 ± 0.5 to 1.8 ± 0.6 in the cell therapy cohort and remained unchanged in controls. No serious clinical events were reported.

Conclusion. Intracoronary autologous bone marrow-derived cell therapy was feasible and was not associated with reported serious adverse events over 6 months. Favorable cardiac and functional changes were observed, but findings remain exploratory and do not support definitive efficacy claims. Further randomized studies with complete product characterization, patient-level data and rigorous safety assessment are required.

Key words: ischemic cardiomyopathy, heart failure, bone marrow cells, intracoronary infusion, stem cell transplantation, pilot project.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ОСУЩЕСТВИМОСТЬ ВНУТРИКОРОНАРНОЙ ТЕРАПИИ АУТОЛОГИЧНЫМИ КЛЕТКАМИ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ПИЛОТНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А. ТОЛЕГЕНУЛЫ¹, А.М. МӘНШӘРІПОВА¹, А.С. СЕЙЛЬГАЗИНОВА¹,
М.С. ЛАТИПБАЕВА¹, М.Б. АСКАРОВ¹, Б.С. АСЕМБЕКОВ²

¹ АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан

² Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Аннотация

Введение. Ишемическая кардиомиопатия со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ИКМПСФВ) ассоциирована с ограниченным функциональным резервом, несмотря на проведение терапии в соответствии с клиническими рекомендациями. Интракоронарная терапия аутологичными клетками, полученными из костного мозга, рассматривается как дополнительная регенеративная стратегия у пациентов с ишемическим поражением миокарда и хронической сердечной недостаточностью.

Цель. Оценить техническую выполнимость, 6-месячную безопасность и исследовательские функциональные изменения после интракоронарной терапии аутологичными клетками, полученными из костного мозга, у пациентов с ишемической кардиомиопатией и ИКМПСФВ $\leq 40\%$.

Материалы и методы. В это одноцентровое пилотное контролируемое когортное исследование были включены 20 пациентов с ишемической кардиомиопатией и ИКМПСФВ $\leq 40\%$. Десять пациентов получили интракоронарную терапию аутологичными клетками, полученными из костного мозга, в сочетании с медикаментозной терапией, а 10 пациентов получали только медикаментозную терапию.

Результаты. Из 27 пациентов, прошедших скрининг, 20 были включены в исследование, по 10 в каждой группе. Через 6 месяцев средняя ИКМПСФВ изменилась с $30.2 \pm 7.6\%$ до $40.4 \pm 10.0\%$ в когорте клеточной терапии и с $32.2 \pm 9.9\%$ до $28.5 \pm 6.7\%$ в контрольной группе. NT-proBNP изменился с 686.4 ± 358.6 до 381.7 ± 168.1 пг/мл и с 1134.2 ± 1939.5 до 1242.6 ± 1737.4 пг/мл соответственно. Дистанция 6-минутной ходьбы увеличилась на 96.7 м и 33.2 м соответственно. Класс NYHA снизился с 2.7 ± 0.5 до 1.8 ± 0.6 в когорте клеточной терапии и остался без изменений в контрольной группе. Серьезные клинические события не были зарегистрированы.

Заключение. Интракоронарная терапия аутологичными клетками, полученными из костного мозга, была выполнимой и не была связана с зарегистрированными серьезными нежелательными событиями в течение 6 месяцев. Наблюдались благоприятные изменения сердечных и функциональных показателей, однако результаты остаются исследовательскими и не позволяют делать окончательные утверждения об эффективности. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования с полной характеристикой клеточного продукта, данными на уровне отдельных пациентов и строгой оценкой безопасности.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, клетки костного мозга, интракоронарная инфузия, трансплантация стволовых клеток, пилотный проект.