



**NATIONAL CENTRE
FOR NEUROSURGERY**

*ISSN 2409-4498
eISSN 2409-4498*

Kazakh Journal of Clinical Neuroscience

International peer-reviewed scientific and practical journal
Official Journal of the Kazakh Association of Neurosurgery

Volume 78, Number 4, 2025

Astana , 2025

Письмо редактору

Этика и технологии нейрохирургии XXI Века

[Лихтерман Л.Б.](#)^{1*}, [Охлопков В.А.](#)²

Received: September 21, 2025
Revised: October 24, 2025
Accepted: October 27, 2025
Published: December 17, 2025

Citation: Leonid Likhterman, Vladimir Okhlopkov. Etika i Tekhnologii Neurokhirurgii XXI Veka (Ethics and Technology of Neurosurgery in the 21st Century) [in Russian]. Kaz J Clin NeuSci. 2025, 78 (4), kjen027. <https://doi.org/10.53498/1rc8x993>

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



¹ Главный научный сотрудник, Нейрохирургическое отделение №9, Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, Москва, Россия. E-mail: Likhterman@nsi.ru

² Старший научный сотрудник, Нейрохирургическое отделение №9, Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, Москва, Россия. E-mail: OVA@nsi.ru

Резюме

При нарастающем темпе развития технологической диагностической и лечебной нейрохирургии чрезвычайно важно философское осмысление текущих в ней процессов с критической оценкой всех их сторон, включая минимальные риски. В статье рассмотрены философские аспекты нейрохирургии в контексте современной клинической практики. Авторы анализируют взаимосвязь между научным знанием, клиническим мышлением и философским осмыслением принятия решений в нейрохирургии на примере собственных клинических наблюдений.

Философия нейрохирургии необходима, чтобы противостоять механистическим и технологическим трактовкам при диагностике и лечении заболеваний центральной нервной системы и должна использоваться через клиническое мышление у постели каждого больного. При этом надо учитывать, что продуктивность философии не в конкретных предписаниях, а в обеспечении нейрохирурга системным кругозором и интеллектуально – нравственным потенциалом для адекватных решений. Нейрохирург должен быть методологически и мировоззренчески образован, чтобы не превратиться в «винтик» современной нейрохирургической науки и практики, а оставаться человечным и мыслящим доктором.

Ключевые слова: философия нейрохирургии, клиническая нейрохирургия, клиническое мышление, заболевания центральной нервной системы.

1. Введение

Нарастающая технологизация и дифференциация нейрохирургии таит угрозу утраты целостного ее восприятия и системного подхода к больному. Опасностям способна противостоять разработка философии этой клинической дисциплины.

Нейрохирургия, как и вообще медицина не только профессия, но и мировоззрение.

Мы привыкли скептически относиться к философии, считая ее абстракцией. Но вспомним

Гиппократ: «Врач-философ подобен Богу». Вспомним работу Галена: «О том, что лучший врач также и философ». Вспомним великого философа XVI-XVII веков Френсиса Бэкона: «Медицина, не основанная на философии, не может быть надежной». Крупнейший патолог XX века Ипполит Давыдовский утверждает: «Медицина – есть философия». Это значит охватывать проблему заболевания целиком с учетом анамнеза и личности больного.

На деле каждый нейрохирург, может быть не осознавая, именно этим занимается ежедневно у постели больного.

И вообще нейрохирургия как отдельная дисциплина и как наука начинается тогда, когда появляются философские подходы к ней. Она невозможна без своей философии.

Итак, ответим на вопрос: «Зачем нужна философия нейрохирургии?». Она нужна, чтобы:

-удержать нейрохирургию, распадающуюся на многие направления и субспециальности, единой клинической дисциплиной;

-нейрохирург сохранял и развивал клинической мышление, а не превращался в зависимого исключительно от технологий;

-нейрохирург в своей практической деятельности всегда исходил из дилеммы: что он принесет пациенту – добро или зло;

-объединить все три главные составляющие нейрохирургии как клинической дисциплины и нейронауки – образование, научные исследования и практическую деятельность нейрохирурга;

-предвидеть эволюцию нейрохирургии и адекватно ее воспринимать, усиливая позитивные начала и смягчая негативные стороны прогресса.

По существу, основоположники нейрохирургии, такие как Гарвей Кушинг, Николай Бурденко, Кловис Венсан, были философами.

Сформулированные в 30-е гг. XX века Н.Н. Бурденко принципы нейрохирургии: анатомическая доступность, физиологическая дозволенность и техническая возможность, хотя их содержание и варьирует в зависимости от уровня наших знаний, применимы и сегодня к любой операции на головном и спинном мозге. Это – классический пример философии нейрохирургии – от общего к частному [1].

С.М. Блинков в 60-70-е гг. XX века разработал основы количественной нейроанатомии и

неврологии [2]. Он показал, что количество нервных клеток в каком-либо образовании головного мозга различно, но кратно меняется у разных субъектов. Например, в ядре лицевого нерва оно колеблется от 4000 до 16000. Этот факт определяет устойчивость образования к повреждающим воздействиям. Потеря вследствие травмы или воспалительного процесса до половины нервных клеток в ядре лицевого нерва при их максимуме не приводит к каким-либо заметным нарушениям его функций. Если количество нервных клеток является минимальным, то потеря даже 200 клеток оборачивается развитием пареза мимических мышц. Очевидно, что подобная зависимость относится к философской категории – переход количества в качество.

Современным примером, когда частное – технология – приводит к появлению общего – нового направления в нейрохирургии, может служить изобретение Ф.А. Сербиненко [3]. Разработка им разделяемого баллона-катетера для реконструктивной пластики каротидно-кавернозных соустьев привела к появлению нового направления минимально инвазивной эндоваскулярной нейрохирургии с широким спектром ее применения при цереброваскулярной и медуллоvasкулярной патологии, а также в нейроонкологии.

Философия нейрохирургии обусловила переход от линейного решения клинических задач к концептуальным подходам [4].

Приведем пример. По здравому смыслу при хронических субдуральных гематомах четко решается проблема их радикального лечения – одномоментное полное удаление лежащего поверхностно «кровяного мешка» вместе с его содержимым и капсулой через широкую трепанацию. Так поступали на протяжении многих десятилетий, да и сегодня – не редкость [5-9].

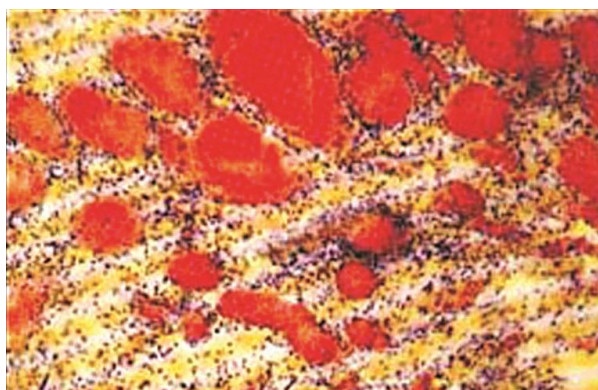


Рисунок 1 – Макрокапилляры наружной капсулы ХСТ. Окраска – гематоксилин-эозин; х 200

Однако длительно сдавленный хронической гематомой мозг, особенно у пожилых и стариков, не может быстро расправиться. И это создает реальную угрозу коллапса мозга и различных осложнений – от напряженной пневмоцефалии до повторных кровоизлияний. Летальность при радикальном методе лечения достигает 12-18% [10-16].

Проведенные нами исследования доказали, что основной причиной, поддерживающей существование и периодическое увеличение хронической гематомы, является гиперфибринолиз

внутригематомной среды. Он обусловлен накоплением в полости гематомы продуктов деградации фибрина, превышающих в 6-60 раз аналогичные показатели в периферической крови у тех же больных. При гиперфибринолизе различные, часто незначительные, внешние и внутренние факторы легко провоцируют макро и/или микрокровоизлияния из неполноценных сосудов капсулы хронической гематомы (Рисунок 1) [12,16,17].

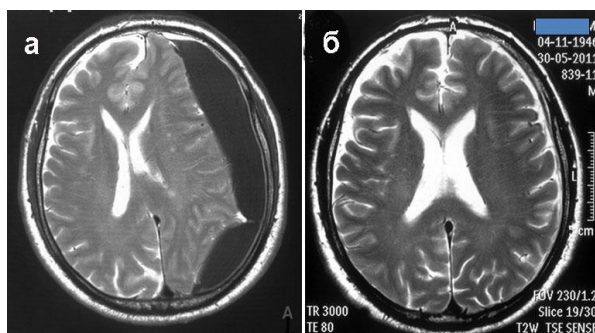


Рисунок 2 - МРТ-динамика левосторонней ХСГ у 67-летнего больного: МРТ от 10.03.2011 год:
 а – аксиальный срез, режим T2 - видна обширная ХСГ в левой лобной и теменной областях размерами 15x4x2,5 см и ее наружная капсула;
 б – спустя 2,5 месяца после закрытого наружного дренирования гематомы; ХСГ исчезла, срединные структуры не смещены, конвекситальные субарахноидальные щели хорошо определяются с обеих сторон

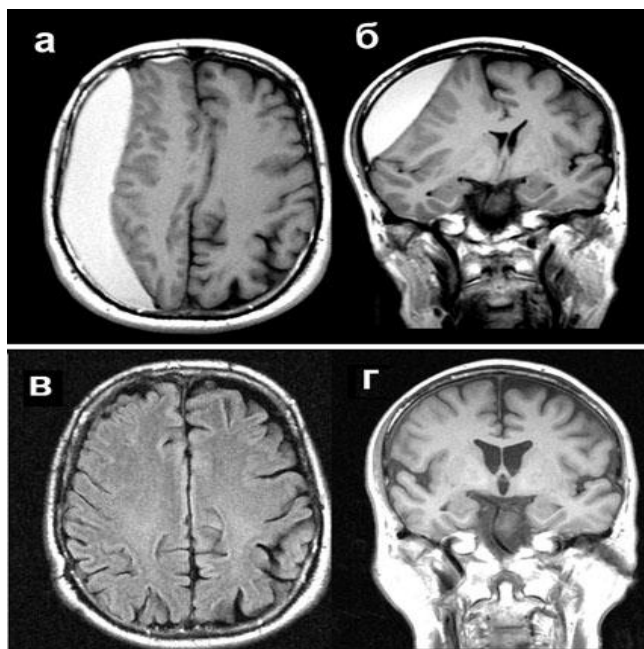


Рисунок 3 - МРТ-динамика правосторонней ХСГ у 64-летнего больного. В клинике доминирует левосторонний гемипарез. Сагиттальный и фронтальный срезы (T1):
 а, б – до операции (от 22.04.2018 г.): видна обширная гиперденсивная ХСГ лобно-теменно-затылочной области справа; смещение срединных структур влево на 11 мм;
 в, г – спустя 14 месяцев (от 27.07.2019 г.) после закрытого наружного дренирования гематомы; полная резорбция гематомы и капсулы, стойкое клиническое выздоровление

Поэтому, как это ни звучит парадоксально удалять хроническую гематому не следует. Мы предложили новую парадигму лечения. Вместо трепанации черепа достаточно минимально инвазивное изменение внутриматричной среды, что

запускает процесс саногенеза гематомы и ее капсулы.

Обычно клиническое состояние больных улучшается уже в первые сутки после дренирования.



Рисунок 4 - Динамика левосторонней ХСГ у 54-летнего пострадавшего:

а – МРТ (Т2), сагиттальный срез, до операции — обширная ХСГ с выраженной капсулой, отсутствие конвексимальных субарахноидальных щелей на стороне гематомы, грубая дислокация и деформация боковых желудочков;

б – КТ, аксиальный срез, до операции – гетероденсивная ХСГ лобно-теменной области слева; в – КТ, аксиальный срез, через 2 месяца после закрытого наружного дренирования; полная резорбция гематомы и ее капсулы, четкая визуализация субарахноидальных конвексимальных щелей на стороне бывшей гематомы, расправление боковых желудочков

Полная резорбция гематомы вместе с капсулой происходит в течение 1-2,5 месяцев [10,12,18].

Результаты концептуального подхода превзошли ожидания: в 94,7% - хорошие, в 4,1% - повторные операции. На репрезентативном материале (765 верифицированных наблюдений ХСГ) смертность сократилась на порядок (1,2% против 12-18%); тяжелые осложнения, обусловленные коллапсом мозга, исчезли. Длительный катамнез (свыше 10 лет) и методы нейровизуализации подтвердили эффективность и надежность новой парадигмы лечения хронических субдуральных гематом (Рисунок 2, 3, 4) [10,12,19-22].

Именно философский подход обозначил необходимость изучения не только патогенеза, но и саногенеза нейрохирургической патологии.

Всегда надо помнить: оперируется человек, а не картинка. Например, по принятым критериям массивные геморрагические очаги ушиба-размозжения мозга подлежат оперативному удалению. Но всегда надо учитывать, как их переносит больной. И, если нет грубых уклонений, то предпочтительно динамическое наблюдение и

консервативное лечение, что обеспечивает более благоприятные исходы.

Представленные на рисунке №5 геморрагические очаги ушиба у 70-летнего больного по своим размерам, согласно рекомендациям, подлежат оперативному удалению. Но учитывая, как их переносит больной - по сохранности сознания, очаговым и соматическим показателям – мы предпочли почасовое наблюдение и консервативное лечение, результаты которого полностью оправдали отход от принятых стандартов. Очаговые ушибы трансформировались, на их месте гиподенсивные зоны. Главное – спустя 31 сутки состояние больного хорошее, жалоб нет. В психическом и неврологическом статусе без отклонений, за исключением anosmia. Через 3 месяца пациент вернулся к профессиональной деятельности.

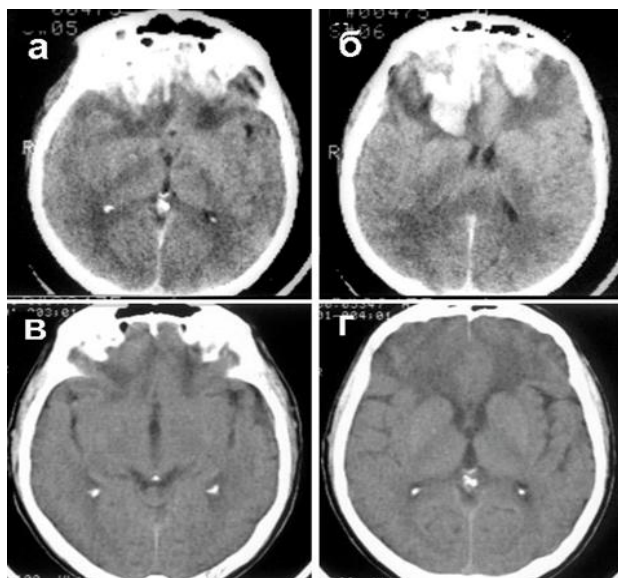


Рисунок 5 - Пострадавший 70 лет с тяжелой ЧМТ: падение на затылок, перелом чешуи затылочной кости, очаги разможнения в базальных отделах лобных долей, больше справа, по механизму противоудара; Консервативное лечение. КТ динамика. а, б – 4-е сутки после ЧМТ. очаги разможнения в конвексимальных отделах лобных долей с признаками кровоизлияний и объемного воздействия на передние рога боковых желудочков; Глубокое оглушение; в, г – 31-е сутки. На месте очагов разможнения обширные гиподенсивные зоны. Расправление желудочковой системы, визуализация субарахноидальных пространств. Значительное клиническое улучшение

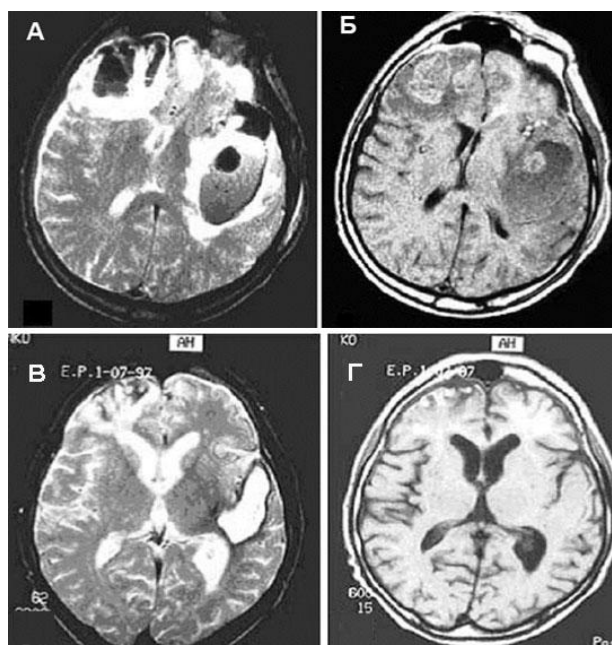


Рисунок 6 - Тяжелая проникающая черепно-мозговая травма у 64-летнего пострадавшего. Внутримозговая гематома в височной и теменной долях слева, крупный очаг разможнения в правой лобной доле, небольшой очаг разможнения в левой лобной доле. Консервативное лечение. МРТ в режимах T2 и T1; а, б – третьи сутки после ЧМТ. Гематома и очаги разможнения характеризуются преимущественно пониженной интенсивностью сигнала на томограммах по T2 в центральных отделах и окружены выраженным гиперинтенсивным перифокальным отеком. На томограммах по T1 очаги повреждения характеризуются гетерогенно измененным сигналом; в, г – спустя 74 суток после ЧМТ. В левой височной доле на месте гематомы сформировалась кистозная полость, которая гиперинтенсивна на томограмме по T2 и изоинтенсивна на томограмме T1. Рубцово-атрофический процесс в зоне очага разможнения в лобной доле справа. Умеренная диффузная атрофия головного мозга

Другое наблюдение. Пострадавший, 78 лет, получил тяжелую черепно-мозговую травму. На МРТ (Рисунок 6) значительных размеров внутримозговая гематома слева и крупный очаг разможнения справа. Общее состояние средней тяжести, умеренное оглушение, без грубой неврологической симптоматики. Учитывая возраст от немедленной радикальной операции,

воздержались. В динамике – постепенное улучшение состояния с хорошим восстановлением. Контрольное МРТ спустя 74 дня показало резорбцию внутримозговой гематомы слева с появлением на ее месте ликворной кисты; организацию и уменьшение очага ушиба мозга справа; расправление сдавленных боковых желудочков.

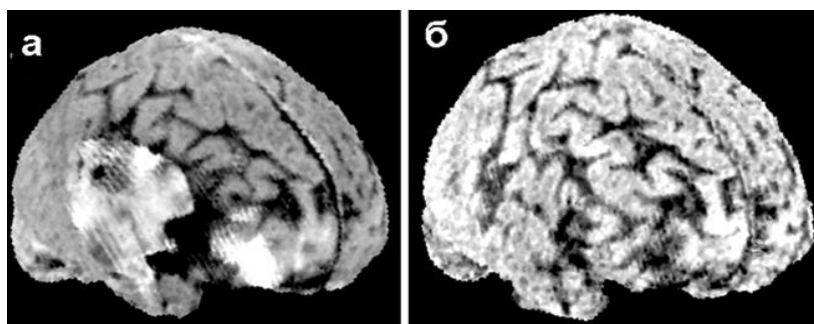


Рисунок 7 - Пострадавший 49 лет. Тяжелая черепно-мозговая травма с формированием множественных очагов ушиба в правом полушарии. Состояние после декомпрессивной трепанации слева, произведенной по месту первичной госпитализации. КТ динамика;

а – трехмерная КТ-реконструкция с выделением поверхности больших полушарий мозга дает представление о распространенности контузионных очагов на кору, сопутствующем локальном субарахноидальном кровоизлиянии и перифокальном отеке;

б – спустя 26 суток после ЧМТ; на фоне восстановления сознания определяется разрешение очагов разможнения с формированием гиподенсивных зон, выходящих на конвексимальную кору, регресс перифокального отека

И еще одно наблюдение (Рисунок 7) динамики неудаленного тяжелого ушиба мозга с положительным клиническим результатом.

Сопряженное изучение клинической и визуализационной динамики позволили объективизировать временную усредненную

характеристику саногенеза тяжелых очаговых повреждений вещества мозга (Таблица 1 и Таблица 2).

В таблице 3 представлены результаты оперативного и консервативного лечения тяжелых ушибов мозга.

Таблица 1 - Клиническая динамика саногенеза тяжелых ушибов мозга*

Регресс внутричерепной гипертензии	2-4 нед.
Регресс менингеальных симптомов	3-4 нед.
Полная или значительная нормализация неврологического статуса	4-6 нед.
Полная или значительная нормализация психического статуса	2-3 мес.

*Возможна грубая резидуальная симптоматика

Таблица 2 - КТ-динамика саногенеза очагов разможнения

Нарастание перифокального и долевого отека	1-7 сут.
Увеличение очагов разможнения	1-10 сут.
Регресс перифокального и долевого отека	14-28 сут.
Переход из гиперденсивной в изоденсивную фазу	3-4 нед.
Переход из изоденсивной в гиподенсивную фазу	4-5 нед.
Резорбция очага разможнения	5-7 нед.
Расправление желудочковой системы	3-5 нед.

Таблица 3 - Исходы ЧМТ при тяжелых очаговых повреждениях вещества головного мозга (N -170)

Шкала исходов Глазго	оперированные (N92)	неоперированные (N78)
Хорошее восстановление	28,2%	52,5%*
Умеренная инвалидизация	33,7%	30,7%
Грубая инвалидизация	20,6%**	9,0%
Вегетативный статус	4,3%	2,5%
Смерть	13,0%	5,1%

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$

Наряду с принятыми показаниями для хирургического вмешательства при очаговых тяжелых ушибах головного мозга проведенные нами исследования позволили предложить концепцию расширения показаний к их консервативному лечению: 1) пребывание пострадавшего в фазе субкомпенсации или умеренной клинической декомпенсации; 2) состояние сознания в пределах умеренного или глубокого оглушения (по шкале комы Глазго не менее 10 баллов), при этом допустимо обратимое углубление нарушений сознания до сопора; 3) отсутствие выраженных клинических признаков дислокации ствола; 4) объем очага разможжения по КТ или МРТ данным менее 50 куб. см для лобной локализации и менее 30 куб. см для височной локализации; максимальный диаметр внутримозговой гематомы менее 4 см; 5) отсутствие выраженных КТ или МРТ признаков боковой (смещение срединных структур не больше 5-7 мм) и аксиальной (сохранность или незначительная деформация охватывающей цистерны) дислокации мозга [23-32].

Именно философия нейрохирургии обеспечивает системный подход и целостный взгляд на нейрохирургические ситуации, на нейрохирургического больного. Это особенно необходимо, когда углубление наших знаний достигает молекулярно-генетического уровня и может приводить к значительному сужению поля зрения нейрохирурга. Но именно философские подходы, реализуемые через клиническое мышление, способны препятствовать этому. И больной по-прежнему предстает перед нейрохирургом страдающей личностью со всеми индивидуальными особенностями проявления патологии.

Важно, что нейрохирургия имеет не только прикладное, но и фундаментальное значение, позволяя на мозге изучать многие нейрофизиологические закономерности и в какой-то мере особенности организации его деятельности.

Итак, представляется обоснованной следующая формулировка понятия «**философия нейрохирургии**» – раздел философии медицины, занимающийся разработкой смысла, закономерностей, направлений развития этой клинической дисциплины, раскрывающий методы познания патологии мозга и ее лечения, являющийся основой методологии нейрохирургии как науки и практики и формирующий мировоззрение нейрохирурга.

В центре философии нейрохирургии, бесспорно, находится больной и стремление нейрохирурга сделать все возможное для его исцеления.

В деятельности нейрохирурга для достижения этой цели выделяют следующие слагаемые:

- клиническое,
- мануально-техническое,
- технологическое,
- научное,
- гуманистическое.

В совокупности они составляют целое, т.е. систему, имя которой нейрохирургия, и, конечно, синергетически взаимодействуют между собой, усиливая друг друга.

Системный, а, стало быть, философский подход в клинической нейрохирургии реализуется через клиническое мышление.

Может быть, особенно востребована разработка философии в таком направлении, как превентивная нейрохирургия. Благодаря неинвазивной визуализации головного и спинного мозга клинически асимптомные случайные находки в медицине стали прижизненными. Теперь дело не может, как ранее, ограничиваться лишь их констатацией, а требует различных решений, одни из которых оказываются спасительными, а другие – губительными.

Каковы бы благими ни были мотивы, но, если они угрожают основному принципу медицины – «Non nocere», «Не навреди», их не следует осуществлять.

Только философское осмысление позволит за картинкой увидеть, в отличие от больного, не страдающего человека, и, по-врачебному представив угрозы его будущему, решить, надо ли ему помогать, когда и как.

В превентивной нейрохирургии конкретно и осязаемо приходится сталкиваться с такими философскими категориями, как жизнь и смерть, добро и зло. Вторгаясь в патологию мозга, подчеркнем, в доклинический период, доктор вынужден (и не только профессионально) сомневаться в том, что дадут не больному человеку его действия: обеспечат ли здоровое будущее – добро

или сделают страдальцем – зло, активно, хотя и против желания, принесенное нейрохирургом.

Диалектика «действие или бездействие» мучительна для нейрохирурга, поскольку он видит патологический субстрат, сам по себе подлежащий или точнее, возможный для удаления, но, соизмеряя, что лучше для человека, часто выбирает бездействие как оптимальный тактический вариант.

Исходя из наших исследований, складываются определенная иерархия и взаимосвязи в построении древа «философия нейрохирургии» (Рисунок 8).



Рисунок 8 - Древо «Философия нейрохирургии» [33]

Врачебная эмпатия, неврология и диагностические технологии в совокупности лежат в основе клинического мышления, обуславливающего распознавание, тактику лечения и прогноз заболевания. Патогенез и саногенез нейрохирургической патологии вместе с хирургическими технологиями определяют концептуальные подходы к лечению, из которых вытекают оптимальные для конкретного больного цели и методы оперативного вмешательства, и, главное, - его результаты. Образно, клиническое мышление и концептуальные подходы – это крылья, на которых держится и движется практическая философия нейрохирургии. Вместе с тем именно философия влияет на развитие и применение всех слагаемых диагностического и лечебного комплекса в нейрохирургии.

Философия нейрохирургии – надежный антидот против:

- атрофии клинического мышления и наркотической зависимости от технологий;
- утраты навыков неврологического обследования (гипоскиллия) и исключительно картиночной диагностики;
- синдрома разобщения врача с больным и игнорирования личности пациента.

Спектр воздействий на патологию ЦНС постоянно расширяется, при этом происходит вытеснение макрохирургии микрохирургией, минимально инвазивными и дистантными методами.

По интенсивности ведущихся в мире исследований очевидно приближение клеточного и молекулярно-генетического периода в развитии нейрохирургии, что изменит методологию этой дисциплины. Искусственный интеллект, генная инженерия, трансплантация стволовых клеток, электронное протезирование утраченных функций и другие получают широкое применение.

Однако нейрохирургия в привычном представлении также останется и будет энергично развиваться, прежде всего применительно к тяжелой черепно-мозговой травме и к реконструктивным операциям при уродствах развития черепа и позвоночника, головного и спинного мозга, их сосудов, при возрастных артериальных стенозах и др. Перспективна превентивная нейрохирургия, в том числе у новорожденных, а также фетальная нейрохирургия для коррекции врожденной патологии во внутриутробном периоде.

При нарастающем темпе развития технологической диагностической и лечебной нейрохирургии чрезвычайно важно философское осмысление текущих в ней процессов с критической оценкой всех их сторон, включая минимальные риски.

Заключение

Таким образом, философия нейрохирургии – это, не отрыв от реальности, а, напротив, адекватный путь к овладению реальностью через познание закономерностей развития нейрохирургии. Философия нейрохирургии объединяет все уровни знания патологии – причинный, эпидемиологический, целостный, органный, тканевой, клеточный, молекулярно-генетический, связывает их с факторами внешней среды (включая космос) и социумом.

Философия нейрохирургии необходима, чтобы противостоять механистическим и технологическим трактовкам при диагностике и лечении заболеваний центральной нервной системы

Нейрохирург должен быть методологически и мировоззренчески образован, чтобы не превратиться в «винтик» современной нейрохирургической науки и практики, а оставаться человечным и мыслящим доктором.

и должна использоваться через клиническое мышление у постели каждого больного. При этом надо учитывать, что продуктивность философии не в конкретных предписаниях, а в обеспечении нейрохирурга системным кругозором и интеллектуально – нравственным потенциалом для адекватных решений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Нет.

Вклад авторов. Авторы внесли равный вклад, а также прочитали, согласились с окончательной версией рукописи и подписали форму передачи авторских прав.

Литература

1. Burdenko N.N. Obzor i puti dal'nejshego razvitija nejrohirurgicheskoj raboty central'nogo nejrohirurgicheskogo instituta i pervoj nejrohirurgicheskoj 1 MMI. V kn.: Pervaja sessija nejrohirurgicheskogo soveta (Review and further development of neurosurgical work at the Central Neurosurgical Institute and the first neurosurgical hospital of the 1st Moscow Medical Institute. In: First session of the neurosurgical council) [in Russian], 3-7 maja 1935 g., Moskva-Leningrad. Biomedgiz, 1937; s.7-14.
2. Blinkov S.M., Glezer I.I. Mozg cheloveka v cifrah i tablicah (The human brain in numbers and tables) [in Russian]. Leningrad: Medicina, 1964.
3. Serbinenko, F. A. (1974). Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *Journal of neurosurgery*, 41(2), 125-145. <https://doi.org/10.3171/jns.1974.41.2.0125>
4. Likhтерman, L.B., Long, D., & Likhтерman B.L. (2015) Kontseptual'nye podkhody k lecheniiu neirokhirurgicheskoi patologii. V kn.: Klinicheskaja filosofija neirokhirurgii (Conceptual approaches to specific neurosurgical issues. In: Clinical Philosophy of Neurosurgery) [in Russian]. "GEOTAR-Media", Moscow, 20, 189-212.
5. McKissock, W., Richardson, A., & Taylor, J. (1960). Subdural hematoma: A review of 389 cases. *The Lancet*, 275, 1365–1369. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(60\)91148-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(60)91148-X)
6. Putman, T., & Cushing, H. (1925). Chronic subdural hematoma: Its pathology, its relation to pachymeningitis haemorrhagica and its surgical treatment. *Archives of Surgery*, 11(3), 329–393. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1925.01120150002001>
7. Voelker, J. L., & Sambasivan, M. (2000). The role of craniotomy and trephination in the treatment of chronic subdural hematoma. *Neurosurgical Clinics of North America*, 11(3), 535–540. [https://doi.org/10.1016/S1042-3680\(18\)30119-0](https://doi.org/10.1016/S1042-3680(18)30119-0)
8. Abecassis, I. J., & Kim, L. J. (2017). Craniotomy for treatment of chronic subdural hematoma. *Neurosurgical Clinics of North America*, 28, 229–237. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.11.005>
9. Solou, M., Ydreos, I., Gavra, M., Papadopoulos, E. K., Banos, S., Boviatsis, E. J., ... & Stavrinou, L. C. (2022). Controversies in the surgical treatment of chronic subdural hematoma: a systematic scoping review. *Diagnostics*, 12(9), 2060. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092060>

10. Du, X., Zhou, K., Wang, C., Chen, J., & Yang, H. (2025). Massive pneumocephalus as a risk factor for recurrence after chronic subdural hematoma surgery: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 137, 111275. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2025.111275>
11. Guo, X., Wu, L., Ou, Y., Yu, X., Zhu, B., Yang, C., & Liu, W. (2022). Postoperative pneumocephalus and recurrence and outcome of chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Review*, 46(1), 13. <https://doi.org/10.1007/s10143-022-01925-x>
12. de Carvalho Barros, L., Avancini, C., Gurgel, R. Q., de Amorim, R. L. O., Koliaas, A. G., Paiva, W. S., & Oliveira, A. M. P. (2025). Subgaleal/subperiosteal versus subdural drainage for chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Review*, 48(1), 437. <https://doi.org/10.1007/s10143-025-03596-w>
13. Miranda, L. B., Braxton, E., Hobbs, J., & Quigley, M. R. (2011). Chronic subdural hematoma in the elderly: Not a benign disease. *Journal of Neurosurgery*, 114(1), 72–76. <https://doi.org/10.3171/2010.8.jns10298>
14. Shlobin, N. A., Kedda, J., Wishart, D., Garcia, R. M., & Rosseau, G. (2021). Surgical management of chronic subdural hematoma in older adults: a systematic review. *The Journals of Gerontology: Series A*, 76(8), 1454-1462. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa293>
15. Peters, D. R., Parish, J., Monk, S., Pfortmiller, D., Henegar, M., Bernard, J., ... & Van Poppel, M. (2023). Surgical treatment for chronic subdural hematoma in the elderly: a retrospective analysis. *World Neurosurgery: X*, 18, 100183. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2023.100183>
16. Musmar, B., Orselik, A., Salim, H., Adeeb, N., Spellicy, S., Abdelgadir, J., ... & Hasan, D. (2024). Efficacy and safety of tranexamic acid in the management of chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, 141(4), 945-954. <https://doi.org/10.3171/2024.1.JNS232463>
17. SeyedAlinaghi, S., Mehraeen, E., Rad, F. F., Fayedeh, F., Fard, I. A., Siami, H., ... & Yarmohammadi, S. (2025). Risk Factors of Chronic Subdural Hematoma Recurrence: A Systematic Review. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 39, 122. <https://doi.org/10.47176/mjiri.39.122>
18. Li, G., Du, L., & Yu, F. (2023). Clinical efficacy of minimally invasive puncture and drainage versus trepanation and drainage for chronic subdural hematoma: systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 102(11), e32860. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032860>
19. Feghali, J., Yang, W., & Huang, J. (2020). Updates in chronic subdural hematoma: Epidemiology, etiology, pathogenesis, treatment, and outcome. *World Neurosurgery*, 141, 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.06.140>
20. Mehta, V., Harward, S. C., Sankey, E. W., Nayar, G., & Codd, P. J. (2018). Evidence-based diagnosis and management of chronic subdural hematoma: A review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience*, 50, 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.01.050>
21. Henry, J., Amoo, M., Kissner, M., Deane, T., Zilani, G., Crockett, M. T., & Javadpour, M. (2022). Management of chronic subdural hematoma: a systematic review and component network meta-analysis of 455 studies with 103 645 cases. *Neurosurgery*, 91(6), 842-855. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002144>
22. Tamura, R., Sato, M., Yoshida, K., & Toda, M. (2021). History and current progress of chronic subdural hematoma. *Journal of the Neurological Sciences*, 429, 118066. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.118066>
23. Konovalov, A. N., Likhтерman, L. B., & Potapov, A. A. (1998). *Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoi travme. Prakticheskoe posobie v 3-kh tomakh. Tom 1 (Clinical Guide to Traumatic Brain Injury. A Practical Handbook in 3 Volumes. Volume 1) [in Russian]. ANTIDOR.* <https://istina.msu.ru/publications/book/258214218/>
24. Likhтерman, L. B. (2015). Classification of cranial trauma. *Russian Journal of Forensic Medicine*, 1(3), 37–48. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2015-1-3-37-48>
25. Potapov, A. A., Krylov, V. V., Gavrilov, A. G., Kravchuk, A. D., Likhтерman, L. B., Petrikov, S. S., Talypov, A. E., Zakharova, N. E., Oshorov, A. V., & Solodov, A. A. (2015). Guidelines for the management of severe head injury. Part 1. Neurotrauma system and neuroimaging. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko*, 79(6), 100–106. <https://doi.org/10.17116/neuro2015796100-106>
26. Potapov, A.A., Likhтерman, L.B., Vos, P.E., Maas, A., & Gavrilov, A.G. Standarty i rekomendatsii v sovremennoi neurotravmatologii. V kn.: *Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoi travme (Standards and recommendations in modern neurotraumatology. In: Clinical guidelines for traumatic brain injury) [in Russian]. Moscow, «Antidor», 2002, 29-41.*

27. Bullock, M. R., & Povlishock, J. T. (Eds.). (2007). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 24(Suppl. 1), 1–106. <https://doi.org/10.1089/neu.2007.9999>
28. Likhтерман, L. B., Potapov, A. A., Kasumova, S. Yu., & Gaitur, E. I. (2023). Travmaticheskie povrezhdeniia golovnogo mozga: klassifikatsiia, klinika, neirovizualizatsiia (Traumatic brain injury: classification, clinical features, neuroimaging) [in Russian]. *Clinical review for general practice*, 4(10), 34-50. <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.10.00340>
29. Likhтерман, L. B. (2014). Cherepno-mozgovaia travma. Diagnostika i lechenie (Traumatic brain injury: Diagnostics and treatment) [in Russian]. GEOTAR-Media, Moscow, 144-190.
30. Potapov, A. A., Krylov, V. V., Gavrilov, A. G., Kravchuk, A. D., Likhтерман, L. B., Petrikov, S. S., Talypov, A. E., Zakharova, N. E., & Solodov, A. A. (2016). Recommendations for the diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury. Part 3. Surgical treatment (options). *Burdenko's Journal of Neurosurgery*, 2, 93–101. <https://doi.org/10.17116/neiro201680293-101>
31. Krylov, V. V., Talypov, A. E., Levchenko, O. V., Petrikov, S. S., Grin', A. A., Burov, S. A., Gekht, A. B., Godkov, I. M., Godkov, M. A., Grigor'eva, E. V., Kaimovskii, I. L., Kalandari, A. A., Klimash, A. V., Klimov, A. B., Kondakov, E. N., Kordonskii, A. Iu., Kordonskaia, O. O., Kutrovskaia, N. Iu., Lebedeva, A. V., ... Shatokhina, Iu. I. (2019). *Khirurgiia tiazheloi cherepno-mozgovoii travmy (Surgery of severe traumatic brain injury)* [in Russian] Moscow, 859.
32. Tagliaferri, F., Zani, G., Iaccarino, C., Ferro, S., Ridolfi, L., Basaglia, N., Hutchinson, P., & Servadei, F. (2012). Decompressive craniectomies, facts and fiction: A retrospective analysis of 526 cases. *Acta Neurochirurgica*, 154(5), 919–926 <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1318-0>
33. Likhтерман, L.B. (2022). Filosofija klinicheskoi neyrohirurgii (Philosophy of clinical neurosurgery) [in Russian]. *Klinicheskij razbor v obshhej medicine*, (1), 35-43. <https://cyberleninka.ru/article/n/filosofiya-klinicheskoy-neyrohirurgii-1/viewer>

XXI ғасырдағы нейрохирургияның этикасы мен технологиялары

[Лихтерман Л.Б.](#) ^{1*}, [Охлопков В.А.](#) ²

¹ №9 нейрохирургия бөлімінің бас ғылыми қызметкері, Н.Н. Бурденко атындағы Ұлттық медициналық нейрохирургия орталығы, Мәскеу, Ресей. E-mail: Likhтерман@nsi.ru

² №9 нейрохирургия бөлімінің аға ғылыми қызметкері, Н.Н. Бурденко атындағы Ұлттық медициналық нейрохирургия орталығы, Мәскеу, Ресей. E-mail: OVA@nsi.ru

Түйіндеме

Нейрохирургиядағы диагностикалық және терапиялық технологиялық прогресс қарқынының жеделдеуімен заманауи өзгерістерді философиялық тұрғыдан түсіну, барлық аспектілерді, соның ішінде минималды тәуекелдерді сыни бағалау өте маңызды. Бұл мақалада нейрохирургияның философиялық аспектілері қазіргі клиникалық тәжірибе контекстінде қарастырылады. Авторлар өздерінің клиникалық бақылауларын мысал ретінде пайдалана отырып, ғылыми білім, клиникалық ойлау және нейрохирургиядағы шешім қабылдауды философиялық түсіну арасындағы байланысты талдайды.

Нейрохирургия философиясы орталық жүйке жүйесі ауруларын диагностикалау мен емдеудегі механикалық және технологиялық түсіндірмелерге қарсы тұру үшін қажет және әрбір науқастың төсегінің жанында клиникалық ойлау арқылы қолданылуы керек. Философияның өнімділігі нақты рецепттерде емес, нейрохирургтарға жүйелік көзқарас пен тиісті шешімдер қабылдау үшін интеллектуалдық және моральдық әлеует беруде екенін атап өткен жөн. Бүгінгінің нейрохирургі заманауи нейрохирургиялық ғылым мен тәжірибенің механизмдерінің тізбегіне айналмау үшін әдіснамалық және идеологиялық тұрғыдан білімді болуы керек, сондай-ақ, гуманистік және ойлы дәрігер болып қалуы керек.

Түйін сөздер: нейрохирургия философиясы, клиникалық нейрохирургия, клиникалық ойлау, орталық жүйке жүйесінің аурулары.

Ethics and Technology of Neurosurgery in the 21st Century

[Leonid Likhterman](#)¹, [Vladimir Okhlopkov](#)²

¹ Chief Researcher, Neurosurgical Department No. 9, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia. E-mail: Likhterman@nsi.ru

² Senior Researcher, Neurosurgical Department No. 9, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia. E-mail: OVA@nsi.ru

Abstract

With the accelerating pace of technological advancement in diagnostic and therapeutic neurosurgery, a philosophical understanding of the current processes, with a critical assessment of all aspects, including minimal risks, is crucial. This article examines the philosophical aspects of neurosurgery in the context of modern clinical practice. The authors analyze the relationship between scientific knowledge, clinical thinking, and philosophical understanding of decision-making in neurosurgery using their own clinical observations as examples.

A philosophy of neurosurgery is necessary to counter mechanistic and technological interpretations in the diagnosis and treatment of diseases of the central nervous system and should be applied through clinical thinking at the bedside of each patient. It should be noted that the productivity of philosophy lies not in specific prescriptions, but in providing neurosurgeons with a systemic perspective and the intellectual and moral potential to make appropriate decisions. A neurosurgeon must be methodologically and ideologically educated to avoid becoming a cog in the machinery of modern neurosurgical science and practice, and to remain a humane and thoughtful physician.

Keywords: philosophy of neurosurgery, clinical neurosurgery, clinical thinking, diseases of the central nervous system.

Оригинальная статья

Влияние сроков лечения на функциональное восстановление при спинальных сосудистых мальформациях: 12-летний опыт центра третичного уровня в Центральной Азии

[Майдан А.](#) ^{1*}, [Дюсембаев С.Р.](#) ², [Турсынбеков Т.К.](#) ³, [Кунакбаев Б.А.](#) ⁴, [Нуракай Н.А.](#) ⁵,
[Махамбетов Н.А.](#) ⁶, [Нуриманов Ч.С.](#) ⁷, [Махамбетов Е.Т.](#) ⁸

Received: September 19, 2025

Revised: October 25, 2025

Accepted: November 09, 2025

Published: December 17, 2025

Citation: Aiman Maida, Serik Dyussebaev, Torebek Tursynbekov, Baurzhan Kunakbayev, Nurtay Nurakay, Nursultan Makhambetov, Chingiz Nurimanov, Yerbol Makhambetov. Vlianie srokov lecheniia na funktsional'noe vosstanovlenie pri spinal'nykh sosudistykh mal'formatsiakh: 12-letnii opyt tsentra tretichnogo urovnia v Tsentral'noi Azii (Treatment Timing Predicts Functional Recovery in Spinal Vascular Lesions: Insights from a Central Asian Cohort) [in Russian]. Kaz J Clin NeuSci. 2025, 78 (4), kjc028. <https://doi.org/10.53498/2q9ce386>

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



¹ Врач-нейрохирург, Отделение нейрорадиологии, Клиника Ла Саграда Фамилия, Буэнос-Айрес, Аргентина. E-mail: maidanaiman@gmail.com

² Врач-нейрохирург, отделение сосудистой и функциональной нейрохирургии, Национальный центр нейрохирургии, Астана, Казахстан. E-mail: drserikd@gmail.com

³ Врач-резидент нейрохирург, отделение сосудистой и функциональной нейрохирургии, Национальный центр нейрохирургии, Астана, Казахстан. E-mail: torebektursynbekov@gmail.com

⁴ Врач-нейрохирург, отделение сосудистой и функциональной нейрохирургии, Национальный центр нейрохирургии, Астана, Казахстан. E-mail: kunakbayev@gmail.com

⁵ Врач-нейрохирург, отделение сосудистой и функциональной нейрохирургии, Национальный центр нейрохирургии, Астана, Казахстан. E-mail: nurtaynurakay92kz@gmail.com

⁶ Врач-нейрохирург, отделение сосудистой и функциональной нейрохирургии, Национальный центр нейрохирургии, Астана, Казахстан. E-mail: nmahambetov7@gmail.com

⁷ Врач-нейрохирург, отделение сосудистой и функциональной нейрохирургии, Национальный центр нейрохирургии, Астана, Казахстан. E-mail: chingiz198705@gmail.com

⁸ Заведующий отделением сосудистой и функциональной нейрохирургии, Национальный центр нейрохирургии, Астана, Казахстан. E-mail: yermaakh@gmail.com

Резюме

Сосудистые мальформации спинного мозга являются редкой, но клинически значимой патологией, способной вызывать прогрессирующую миелопатию, геморрагию и стойкие неврологические расстройства. В условиях ограниченного доступа к современным диагностическим методам ранняя диагностика затруднена, особенно в странах с ограниченными ресурсами. Влияние сроков начала лечения на неврологическое восстановление пациентов остается недостаточно изученным, особенно в Центральной Азии, где подобные данные отсутствуют. Цель исследования: оценить влияние сроков начала лечения на функциональное восстановление у пациентов с сосудистыми мальформациями спинного мозга и выявить клинико-эпидемиологические особенности в условиях ресурсоограниченного нейрохирургического центра. Ретроспективный анализ проводился на базе Национального центра нейрохирургии в Казахстане и включал 34 пациента с подтвержденными ангиографически сосудистыми мальформациями спинного мозга за период 2011–2023 гг. Пациенты были разделены на группы раннего (до 13 месяцев от начала симптомов) и отложенного лечения. Функциональные исходы

оценивали с использованием шкалы Аминоффа и Лоуга. Выполнялся сравнительный статистический анализ между группами. Улучшение неврологического статуса отмечено у 85% пациентов с ранним лечением и у 64% с отложенным. Несмотря на отсутствие статистической значимости ($p=0,13$), тенденция в пользу раннего вмешательства очевидна. Наиболее выраженное улучшение наблюдалось при гломус-типе мальформаций. Все случаи летального исхода зарегистрированы в группе отложенного лечения. Общий уровень ангиографической облитерации составил 96%. Своевременное лечение сосудистых мальформаций спинного мозга ассоциируется с лучшими функциональными исходами, особенно при сложных формах поражения. Даже в условиях отсутствия современных технологий визуализации ранняя диагностика и оперативное вмешательство существенно повышают шансы на восстановление. Необходимы региональные протоколы маршрутизации пациентов и расширение диагностических возможностей в центрах с ограниченными ресурсами.

Ключевые слова: артериовенозные мальформации спинного мозга, сосудистые заболевания спинного мозга, эндоваскулярные процедуры, нейрохирургические процедуры, результаты лечения.

1. Введение

Спинальные сосудистые мальформации (ССМ) — редкие, но клинически значимые патологические образования, включающие разнообразные артериовенозные шунты, затрагивающие спинной мозг и прилежащие структуры. Хотя они составляют менее 5% всех заболеваний позвоночника, их способность вызывать прогрессирующую миелопатию, кровоизлияния и необратимые неврологические нарушения делает раннюю диагностику и своевременное вмешательство крайне важными [1-3].

Современное понимание и классификация спинальных сосудистых мальформаций значительно эволюционировали. Анатомическая система Такаи, получившая широкое признание, выделяет пять основных типов мальформаций — от дуральных артериовенозных фистул (ДАВФ) до гломусных артериовенозных мальформаций (АВМ) и высокопоточных перимедуллярных фистул, предоставляя структурированную основу для клинического и хирургического планирования [4]. Среди них наиболее распространенным является тип I (дуральные АВФ), преимущественно приобретенные, чаще встречающиеся у пожилых мужчин [1,5,6]. Напротив, типы II и IV (гломусные и перимедуллярные АВМ) характеризуются врожденным происхождением, большей сложностью и редкостью [2,3,7].

Диагностические возможности значительно расширились благодаря современным методам визуализации, включая высокоразрешающую МРТ, цифровую субтракционную ангиографию (DSA) в 3D-формате, конусно-лучевую КТ и

интраоперационную ангиографию с использованием индоцианина зеленого [8-10]. Однако в условиях ограниченных ресурсов отсутствие доступа к таким технологиям может значительно затруднить своевременную диагностику и повлиять на качество лечебного подхода.

Несмотря на обширные исследования, посвященные результатам лечения спинальных сосудистых мальформаций, вопрос о влиянии сроков вмешательства на восстановление неврологических функций остается недостаточно изученным. Кроме того, в международной литературе практически отсутствуют данные, отражающие ситуацию в Центральной Азии.

Настоящее исследование направлено на устранение этого пробела путем анализа 12-летнего опыта лечения пациентов со спинальными сосудистыми мальформациями в Казахстане, с акцентом на сравнение функциональных исходов при раннем и отсроченном вмешательстве. Особое внимание уделяется как распределению типов поражений, так и институциональным ограничениям, которые могут влиять на результаты лечения в аналогичных медицинских учреждениях.

Цель исследования: оценить влияние сроков начала лечения на функциональное восстановление у пациентов с сосудистыми мальформациями спинного мозга и выявить клиничко-эпидемиологические особенности в условиях ресурсоограниченного нейрохирургического центра.

2. Материалы и методы

Дизайн исследования

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный наблюдательный когортный анализ, проведенный в Национальном центре нейрохирургии (Казахстан). В исследование были включены 34 пациента с ангиографически подтвержденными спинальными сосудистыми мальформациями (СВМ), находившиеся на лечении в период с 2011 по 2023 год. Основной целью анализа было оценить влияние сроков лечения на функциональные исходы после вмешательства.

Группировка пациентов

Пациенты были распределены на две группы в зависимости от интервала между дебютом симптомов и проведением окончательного лечения:

- Группа раннего лечения: ≤ 13 месяцев;
- Группа отсроченного лечения: > 13 месяцев.

Границей в 13 месяцев было выбрано на основании опубликованных данных, указывающих на ухудшение функционального состояния после одного года нелеченой спинальной венозной гипертензии [3,11].

Оценка исходов

Первичным исходом являлось изменение неврологического статуса, оцененное по шкале Аминоффа-Лога (ALS). Благоприятным результатом считалось улучшение как минимум на один балл при последующем наблюдении. Вторичные исходы включали полную ангиографическую облитерацию патологического очага и наличие послеоперационных осложнений.

Визуализация и технические аспекты

Диагностика во всех случаях осуществлялась посредством селективной спинальной цифровой субтракционной ангиографии (ДСА). Методы КТА и интраоперационной визуализации не применялись в связи с институциональными ограничениями. Технические детали — включая используемые катетеры, эмболизационные материалы и доступы — были документированы, но не анализировались в рамках данного исследования.

Статистический анализ

Для описания исходных характеристик применялась описательная статистика. Сравнение функциональных исходов между группами раннего и отсроченного лечения проводилось с использованием критерия χ^2 . Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$. Все расчеты выполнялись с использованием программного обеспечения GraphPad Prism версии 9.0.

Этическое одобрение

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Национального центра нейрохирургии (номер протокола: NСN-IRB-2023-07). Проведение ретроспективного анализа соответствовало Хельсинкской декларации 1964 года (с последующими поправками), а также всем применимым национальным и институциональным этическим стандартам. Информированное согласие на включение в исследование было получено у всех пациентов или их законных представителей во время госпитализации.

3. Результаты

Влияние сроков лечения на неврологическое восстановление

Неврологическое улучшение, определяемое снижением на ≥ 1 балл по шкале Аминоффа-Лога (ALS), чаще отмечалось у пациентов, получивших раннее лечение (≤ 13 месяцев от появления симптомов), по сравнению с пациентами группы отсроченного вмешательства.

- в группе раннего лечения улучшение зафиксировано у 85% пациентов (17 из 20);
- в группе отсроченного лечения — у 64% (9 из 14).

При сравнении групп в зависимости от длительности заболевания выявлена статистически значимая связь между сроками заболевания и тяжестью функциональных нарушений по шкале Аминоффа-Лоуга (точный критерий Фишера, $p = 0,018$). Пациенты с длительностью заболевания более 13 месяцев достоверно чаще имели выраженные нарушения (4–5 баллов), что подчёркивает негативное влияние позднего обращения на функциональный исход.

Ни у одного из пациентов ранней группы не было зафиксировано ухудшения, тогда как в отсроченной группе у двух пациентов (14%) наблюдалось прогрессирование неврологического дефицита после лечения. Хотя полученные различия не достигли статистической значимости ($p = 0,13$), выявленная тенденция указывает на клинически значимую связь между сроками вмешательства и функциональным исходом.

Связь между подтипом мальформации и исходом

Среди пациентов с АВМ гломусного типа (тип II) раннее вмешательство ассоциировалось с более высокими шансами на восстановление: улучшение наступило у 7 из 8 пациентов, лечившихся ранее, и только у 3 из 7 в отсроченной группе. Напротив, при дуральных АВФ (тип I) благоприятные результаты были достигнуты вне зависимости от сроков.

Почти все случаи геморрагического дебюта (5 из 7) были зарегистрированы в группе с отсроченным лечением, что может

свидетельствовать о повышенном риске разрыва при длительном течении заболевания. Оба летальных исхода в исследовании произошли у пациентов с агрессивными фистулами, получивших лечение спустя более 18 месяцев от начала симптомов.

Продолжительность отсрочки и градиент исходов

Анализ (Таблица 1) показал постепенное ухудшение функциональных результатов с увеличением задержки лечения:

- пациенты, получившие вмешательство в течение 6 месяцев, имели наивысший уровень полного восстановления (ALS 0-1 при последующем наблюдении);

- при лечении в период 7-13 месяцев наблюдалось частичное улучшение или сохраняющийся неврологический дефицит (Рисунок 1);

- вмешательства после 24 месяцев чаще сопровождались необратимой спастичностью и стойкими нарушениями функций тазовых органов.

Как видно на рисунке 1, восстановление мочеиспускания имеет более выраженную положительную динамику в долгосрочном периоде, тогда как улучшение ходьбы стабилизируется без дальнейшего регресса симптомов.

Средний балл по шкале ALS при финальном наблюдении составил 1,5 в группе раннего лечения и 3,0 — в группе отсроченного вмешательства.

Влияние выбранного метода лечения

У пациентов, перенесших эндоваскулярное вмешательство, ранние сроки лечения ассоциировались с меньшим объемом эмболизации и более коротким временем флюороскопии, что, вероятно, связано с лучшей доступностью шунтируемых сосудов до развития выраженной венозной коллатеральной сети.

Роль сроков в хирургических вмешательствах была менее выраженной; однако малое количество таких случаев ограничивает достоверность статистических выводов.

Продолжительность наблюдения

Средняя длительность наблюдения была сопоставимой между группами:

- 18,2 месяца в группе раннего лечения;

- 16,9 месяца в группе отсроченного вмешательства.

При этом устойчивое улучшение после 12 месяцев чаще отмечалось в группе раннего лечения, тогда как у пациентов с отсроченным вмешательством улучшение обычно стабилизировалось к 6-9 месяцам и не прогрессировало далее.

Таблица 1 - Продолжительность заболевания и исход по шкале Аминоффа–Лоуга

Продолжительность заболевания (в месяцах)	Шкала Аминоффа–Лоуга		Всего пациентов
	0–3 балла	4–5 баллов	
Менее 13 месяцев	19	2	21
Более 13 месяцев	7	6	13

4. Кейс-пример

27-летняя женщина обратилась с жалобами на монопарез левой нижней конечности и гипестезию в дерматомах С4–С5. При неврологическом осмотре выявлена асимметрия сухожильных рефлексов с

преобладанием слева. МРТ выявила интрамедуллярное объемное образование, распространяющееся от уровня С5 до Th3.

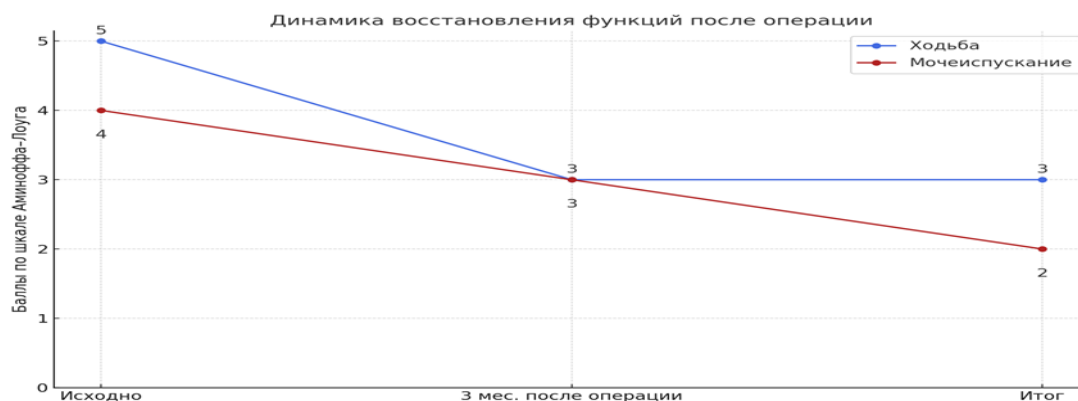


Рисунок 1 - Исходы представлены по шкале Аминоффа–Лоуга

При ДСА подтверждена компактная гломусная АВМ (Тип II) с питающими сосудами от пиальных артерий. Пациентке было выполнено этапное эндоваскулярное эмболизирование с использованием Onyx. Контрольная МРТ показала

полное исчезновение отека спинного мозга, а балл по шкале Аминоффа и Лоуга улучшился с 1 до 0, что свидетельствует о полном клиническом выздоровлении (Рисунок 2).

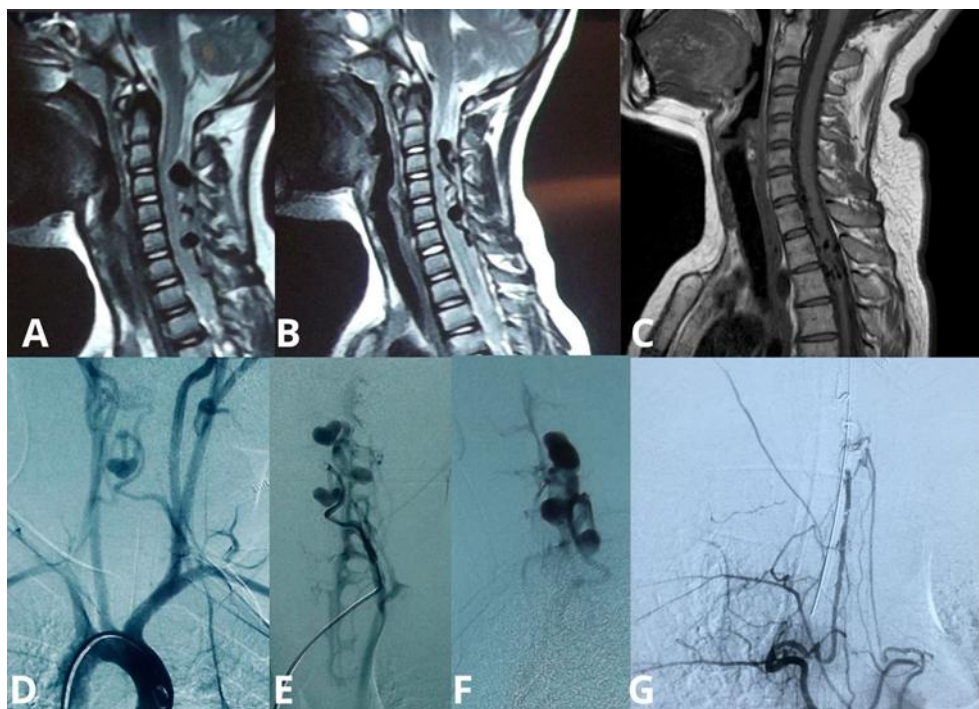


Рисунок 2 – (А, В) Компактная гломусная артериовенозная мальформация с правой стороны на уровне С5–Т3; (С) Венозная фаза с визуализацией дренажного тракта; (D) Послеоперационная цифровая субтракционная ангиография, демонстрирующая расширение передней спинальной артерии; (Е, F) Предоперационная МРТ в Т2-режиме с визуализацией интрамедуллярной мальформации; (G, H) Послеоперационная МРТ, показывающая регресс мальформации и отека

5. Обсуждение

Этот 12-летний анализ дополняет растущий массив данных о спинальных сосудистых мальформациях, одновременно предоставляя редкую перспективу центра третичного уровня в Центральной Азии. Одним из наиболее примечательных наблюдений стало преобладание гломусных АВМ II типа, на долю которых пришлось 44% пациентов нашей когорты — в отличие от западных исследований, где доминируют дуральные АВФ [1,5,7]. Такое расхождение может отражать селективность направлений, региональные фенотипические особенности или диагностические ограничения, обусловленные отсутствием передовых методов визуализации в условиях ограниченных ресурсов [2,9].

Средний возраст нашей популяции составил 35,7 года, что значительно моложе по сравнению с международными когортами, где он варьируется от 47 до 63 лет [5,12,13]. Это может свидетельствовать как о влиянии генетических и экологических факторов на более раннее развитие патологии, так и

о повышенной осведомленности пациентов с последующим ранним обращением. Молодой возраст, в свою очередь, может объяснять относительно высокие показатели функционального восстановления после своевременного вмешательства.

Время до лечения оказалось ключевым фактором, влияющим на исход. Пациенты, получившие лечение в течение 13 месяцев с момента появления симптомов, продемонстрировали более выраженное неврологическое улучшение по шкалам Аминоффа и Лога. Для сравнения групп применён точный критерий Фишера. Несмотря на выявленную тенденцию к различиям между группами ($p = 0,018$), полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью ввиду ограниченного объёма выборки. Тем не менее, наблюдаемая тенденция согласуется с ранее опубликованными данными, указывающими на менее благоприятные функциональные исходы при отсроченном хирургическом вмешательстве [3,11]. Эти результаты

подчеркивают потенциальное негативное влияние длительного течения заболевания на восстановление функций и указывают на клиническую значимость раннего лечения, даже при отсутствии убедительных статистических доказательств. Хроническая венозная гипертензия и отек спинного мозга, развивающиеся со временем, могут приводить к необратимому повреждению, если не предпринимать активных лечебных мер [1,2,4].

Преобладание эндоваскулярного подхода в нашей серии соответствует глобальной тенденции к минимально инвазивному лечению, особенно при АВФ. Однако анатомические особенности сосудов позвоночника, отсутствие КЛКТ и сложности точного катетерного позиционирования создавали технические трудности при эмболизации [2,8,9]. Несмотря на эти ограничения, уровень ангиографической облитерации составил 96%, что сопоставимо с результатами ведущих международных центров [3,5,6].

Осложнения, включая два летальных исхода при эмболизации высокопоточных поражений в шейном отделе, подчеркивают высокий риск при лечении АВМ в анатомически уязвимых зонах. Аналогичные случаи описаны в литературе, особенно при использовании баллонной навигации при мальформациях IV типов [14,15].

Одним из ключевых факторов, влияющих на исход, является диагностическая задержка, связанная с неспецифическим и медленно прогрессирующим характером симптомов спинальных сосудистых мальформаций. Начальные проявления часто трактуются как дегенеративные или воспалительные заболевания спинного мозга,

что приводит к позднему направлению в специализированные центры и ограничивает потенциал обратимого восстановления [16].

Во многих учреждениях прямое хирургическое отсоединение считается методом выбора при простых поражениях I типа, особенно если питающие артерии отходят близко от передней спинномозговой артерии или если эмболизация неэффективна [6,12]. Внедрение гибридных операционных с возможностью интраоперационного контроля стало бы важным шагом к улучшению хирургических результатов.

Дополнительно, невозможность использовать КТА как инструмент раннего выявления и локализации свищей подчеркивает системные ограничения. Несмотря на то, что DSA остается золотым стандартом, данные показывают, что КТА может быть полезна для первичной оценки, особенно при подозрении на малозаметные фистулы I типа [8,9]. Интеграция этих методов способствовала бы более быстрой диагностике и, как следствие, более своевременному лечению — ключевому прогностическому фактору.

Наконец, отсутствие национального регистра и многоцентрового взаимодействия в Казахстане ограничивает возможности эпидемиологического мониторинга и систематического сбора данных. Будущие инициативы должны быть направлены на создание таких регистров и участие в международных консорциумах с целью стандартизации подходов к лечению и устойчивого повышения качества медицинской помощи.

6. Выводы

Настоящее исследование подчеркивает клиническую значимость своевременного вмешательства при спинальных сосудистых мальформациях, демонстрируя четкую тенденцию к лучшему функциональному восстановлению у пациентов, получивших лечение в течение 13 месяцев с момента появления симптомов. Несмотря на высокие показатели облитерации при эндоваскулярной терапии во всех подтипах, неврологические исходы существенно зависели от длительности симптоматики до лечения, особенно при высокопоточных и интрамедуллярных поражениях. Преобладание гломусных АВМ и относительно молодой возраст пациентов могут указывать на региональные эпидемиологические особенности, требующие дальнейшего изучения.

На фоне ограниченного доступа к конусно-лучевой КТ, КТА и интраоперационной ангиографии, наши результаты подчеркивают необходимость интеграции современных методов визуализации в стандартные диагностические

алгоритмы, особенно в условиях с ограниченными ресурсами. Раннее направление, структурированные диагностические маршруты и создание проспективных многоцентровых регистров являются ключевыми факторами для улучшения исходов и индивидуализации лечебной тактики в разных системах здравоохранения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не получало целевого финансирования.

Вклад авторов. Концептуализация – А.М.Т.Т.; методология – С.Д., А.М., Т.Т.; проверка – Е.М.; формальный анализ – А.М., С.Д., Б.К.; визуализация – Н.М., Н.Н.; написание (оригинальная черновая подготовка) – А.М.; написание (обзор и редактирование) – Ч.Н., Е.М.; администрирование проекта – Е.М.

Все авторы прочитали, согласились с окончательной версией рукописи и подписали форму передачи авторских прав.

Литература

1. Flores, B. C., Klinger, D. R., White, J. A., & Batjer, H. H. (2017). Spinal vascular malformations: Treatment strategies and outcome. *Neurosurgical Review*, 40(1), 15–28. <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0713-z>
2. Krings, T. (2010). Vascular malformations of the spine and spinal cord: Anatomy, classification, treatment. *Clinical Neuroradiology*, 20(1), 5–24. <https://doi.org/10.1007/s00062-010-9036-6>
3. Rangel-Castilla, L., Russin, J. J., Zaidi, H. A., Mokin, M., Dumont, T. M., & Levy, E. I. (2014). Contemporary management of spinal AVFs and AVMs: Lessons learned from 110 cases. *Neurosurgical Focus*, 37(3), E14. <https://doi.org/10.3171/2014.7.FOCUS14236>
4. Takai, K. (2017). Spinal arteriovenous shunts: Angioarchitecture and historical changes in classification. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 57(7), 356–365. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0316>
5. Akgun, M. Y., Kemerdere, R., Ulu, M. O., Gonul, E., & Tanriverdi, T. (2019). Spinal vascular malformations: Treatment and outcome. *World Neurosurgery*, 130, e953–e960. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.043>
6. Naamani, K. E., Kaul, A., Mouchtouris, N., Chitale, R., Starke, R. M., & Jabbour, P. (2024). Comparison between endovascular and surgical treatment of spinal dural arteriovenous fistulas: A single-center cohort and systematic review. *Neurosurgical Focus*, 56(3), E4. <https://doi.org/10.3171/2023.12.FOCUS23747>
7. Boström, A., Krings, T., Hans, F. J., Schramm, J., Thron, A. K., & Gilsbach, J. M. (2009). Spinal glomus-type arteriovenous malformations: Microsurgical treatment in 20 cases. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 10(5), 423–429. <https://doi.org/10.3171/2009.1.SPINE08355>
8. Than, K. D., Sangala, J. R., Wang, A. C., Gandhi, D., La Marca, F., & Park, P. (2013). The current status and recent advances in high-resolution imaging of spinal vascular malformations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 20(1), 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.05.008>
9. Takai, K., Endo, T., & Fujimoto, S. (2024). Angiographic challenges of spinal dural and epidural arteriovenous fistulas: Report on 45 cases. *Neuroradiology*, 66(2), 279–286. <https://doi.org/10.1007/s00234-023-03227-5>
10. Prestigiacomo, C. J., Niimi, Y., Setton, A., & Berenstein, A. (2003). Three-dimensional rotational spinal angiography in the evaluation and treatment of vascular malformations. *American Journal of Neuroradiology*, 24, 1429–1435.
11. Cenzato, M., Debernardi, A., Stefani, R., Servello, D., & Giombini, S. (2012). Spinal dural arteriovenous fistulas: Outcome and prognostic factors. *Neurosurgical Focus*, 32(5), E11. <https://doi.org/10.3171/2012.2.FOCUS1218>
12. Filis, A., Romualdo, S. M. F., Engellandt, K., Oertel, J. M., & Beynon, C. (2024). Diagnostic, clinical management, and outcomes in patients with spinal dural arteriovenous fistula. *Frontiers in Surgery*, 11, 1374321. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1374321>
13. Beaman, C., Molaie, A., Ghochani, Y., Arthur, A., Crowley, R. W., & Narvid, J. (2025). Clinical presentation and treatment of 26 spinal epidural arteriovenous fistulas: A single-center experience. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/jnis-2024-021471>
14. Mourier, K. L., Gobin, Y. P., George, B., Lot, G., & Merland, J. J. (1993). Intradural perimedullary arteriovenous fistulae: Results of surgical and endovascular treatment in a series of 35 cases. *Neurosurgery*, 32, 885–891.
15. Lee, J. M., Park, J. H., Park, J. C., Ahn, J. S., & Park, W. (2024). Treatment of conus medullaris arteriovenous malformation: The role of microsurgical treatment. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 41(1), 115–121. <https://doi.org/10.3171/2024.1.SPINE231284>
16. Tanaka T, Yamane F, Sashida R, Hirokawa Y, Wakamiya T, Michiwaki Y, Shimoji K, Suehiro E, Onoda K, Matsuno A, et al. Delayed Diagnosis of Spinal Dural Arteriovenous Fistula: A Case Report and Scoping Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(3):711. <https://doi.org/10.3390/jcm13030711>

Омыртқа тамырлық мальформацияларын емдеу мерзімінің функционалдық қалпына келуге әсері: Орталық Азиядағы үшінші деңгейлі орталықтың 12 жылдық тәжірибесі

Майдан А.^{1*}, Дюсембаев С.Р.², Тұрсынбеков Т.К.³, Қунакбаев Б.А.⁴, Нуракай Н.А.⁵, Махамбетов Н.А.⁶,
Нуриманов Ч.С.⁷, Махамбетов Е.Т.⁸

¹ Нейрохирург дәрігер, Нейрорадиология бөлімі, Ла Саграда Фамилия клиникасы,

Буэнос-Айрес, Аргентина. E-mail: maidanaiman@gmail.com

² Нейрохирург дәрігер, тамырлық және функционалды нейрохирургия бөлімшесі, Ұлттық нейрохирургия орталығы,

Астана, Қазақстан. E-mail: drserikd@gmail.com

³ Резидент-дәрігер нейрохирург, тамырлық және функционалды нейрохирургия бөлімшесі, Ұлттық нейрохирургия орталығы,

Астана, Қазақстан. E-mail: torebektursynbekov@gmail.com

⁴ Нейрохирург дәрігер, тамырлық және функционалды нейрохирургия бөлімшесі, Ұлттық нейрохирургия орталығы,

Астана, Қазақстан. E-mail: kunakbayev@gmail.com

⁵ Нейрохирург дәрігер, тамырлық және функционалды нейрохирургия бөлімшесі, Ұлттық нейрохирургия орталығы,

Астана, Қазақстан. E-mail: nurtaynurakay92kz@gmail.com

⁶ Нейрохирург дәрігер, тамырлық және функционалды нейрохирургия бөлімшесі, Ұлттық нейрохирургия орталығы,

Астана, Қазақстан. E-mail: nmahambetov7@gmail.com

⁷ Нейрохирург дәрігер, тамырлық және функционалды нейрохирургия бөлімшесі, Ұлттық нейрохирургия орталығы,

Астана, Қазақстан. E-mail: chingiz198705@gmail.com

⁸ Тамырлық және функционалды нейрохирургия бөлімшесінің меңгерушісі, Ұлттық нейрохирургия орталығы,

Астана, Қазақстан. E-mail: yermakh@gmail.com

Түйіндеме

Омыртқалық тамырлық мальформациялар – өте сирек кездесетін, бірақ ауыр неврологиялық бұзылыстарға әкелетін патология. Ерте диагностика мен емнің уақтылы басталуы науқастың функционалдық қалпына келуіне тікелей әсер етеді. Дегенмен, дамушы елдерде, әсіресе Орталық Азияда, бұл бағыт бойынша мәліметтер шектеулі. Көптеген клиникаларда жоғары технологиялық диагностикалық әдістердің қолжетімді болмауы диагноз қою мен емдеу мерзімін кешіктіреді. Зерттеудің мақсаты: омыртқалық тамырлық мальформациялар кезінде симптомдардың басталуынан бастап емдеуге дейінгі уақыттың неврологиялық нәтиже мен қалпына келу деңгейіне әсерін зерттеу және ресурсы шектеулі жағдайдағы аймақтық ерекшеліктерді анықтау. 2011–2023 жылдар аралығында Қазақстандағы Ұлттық нейрохирургия орталығында омыртқалық тамырлық мальформация диагнозы расталған 34 науқасқа ретроспективті талдау жүргізілді. Науқастар ерте (≤ 13 ай) және кеш (>13 ай) ем алған екі топқа бөлінді. Нәтижелер Aminoff және Logue шкаласы бойынша бағаланды. Топтар арасындағы айырмашылық χ^2 -сынағы арқылы талданды. Емді ерте алған науқастардың 85%-ында функционалдық жақсару байқалды, ал кеш ем алғандарда бұл көрсеткіш 64%-ды құрады. Статистикалық маңыздылыққа ($p=0,13$) жетпесе де, емдеу мерзімі мен нәтиже арасында оң тенденция байқалды. Ерте ем алған науқастарда асқыну сирек кездесті, ал екі бірдей өлім-жітім жағдайы ем кеш басталған топта тіркелді. Омыртқалық тамырлық мальформацияларды ерте емдеу неврологиялық қызметтің айтарлықтай жақсаруына алып келеді. Диагностикалық мүмкіндіктер шектеулі болған жағдайда да, ерте анықтау мен жедел ем – оң нәтиженің кілті. Аймақтық науқастарды ерте жолдау және жоғары технологиялық тексерулерге қолжетімділікті арттыру – денсаулық сақтау жүйесінің негізгі басымдықтарының бірі болуы тиіс.

Түйін сөздер: омыртқалық тамырлық мальформациялар, омыртқа жотасының тамырлық аурулары, эндоваскулярлық процедуралар, нейрохирургиялық процедуралар, ем нәтижесі.

Treatment Timing Predicts Functional Recovery in Spinal Vascular Lesions: Insights from a Central Asian Cohort

[Aiman Maidan](#)^{1*}, [Serik Dyusseimbayev](#)², [Torebek Tursynbekov](#)³, [Baurzhan Kunakbayev](#)⁴, [Nurtay Nurakay](#)⁵,
[Nursultan Makhambetov](#)⁶, [Chingiz Nurimanov](#)⁷, [Yerbol Makhambetov](#)⁸

¹ Neurosurgeon, Department of Neuroradiology, Clinica La Sagrada Familia, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: maidanaiman@gmail.com

² Neurosurgeon, Department of vascular and functional neurosurgery, National Centre for Neurosurgery, Astana, Kazakhstan.

E-mail: drserikd@gmail.com

³ Resident Neurosurgeon, Department of vascular and functional neurosurgery, National Center for Neurosurgery, Astana, Kazakhstan

E-mail: torebektursynbekov@gmail.com

⁴ Neurosurgeon, Department of vascular and functional neurosurgery, National Center for Neurosurgery, Astana, Kazakhstan.

E-mail: kunakbayev@gmail.com

⁵ Neurosurgeon, Department of vascular and functional neurosurgery, National Center for Neurosurgery, Astana, Kazakhstan.

E-mail: nurtaynurakay92kz@gmail.com

⁶ Neurosurgeon, Department of vascular and functional neurosurgery, National Center for Neurosurgery, Astana, Kazakhstan.

E-mail: nmahambetov7@gmail.com

⁷ Neurosurgeon, Department of vascular and functional neurosurgery, National Center for Neurosurgery, Astana, Kazakhstan.

E-mail: chingiz198705@gmail.com

⁸ Head of the Department of vascular and functional neurosurgery, National Center for Neurosurgery, Astana, Kazakhstan.

E-mail: vermakh@gmail.com

Abstract

Spinal vascular malformations are rare but potentially devastating lesions that can lead to progressive myelopathy, hemorrhage, and irreversible neurological decline. The timing of intervention has been increasingly recognized as a key factor influencing outcomes, yet few studies have specifically addressed this relationship, particularly in resource-limited healthcare environments. Central Asian data on spinal vascular lesions remain scarce, and access to advanced diagnostic imaging remains limited in many regional neurosurgical centers. Objective: to assess the influence of treatment timing on neurological recovery in patients with spinal vascular malformations and to identify clinical trends specific to a resource-constrained tertiary center in Kazakhstan. A retrospective observational study was conducted involving 34 patients with angiographically confirmed spinal vascular malformations treated between 2011 and 2023. Patients were stratified into early (≤ 13 months from symptom onset) and delayed (> 13 months) treatment groups. Functional outcomes were assessed using the Aminoff and Logue Scale before and after intervention. Descriptive statistics and chi-square tests were used to compare outcome trends between groups. Neurological improvement was more frequent in patients who received early treatment (85%) compared to those in the delayed group (64%). Although the difference did not reach statistical significance ($p=0.13$), a positive trend was evident. Lesion subtype influenced recovery patterns, with early intervention especially beneficial in glomus-type arteriovenous malformations. Delayed treatment was associated with hemorrhagic presentation and worse baseline scores. Complete angiographic obliteration was achieved in 96% of treated patients, with all peri-procedural deaths occurring in the delayed group. Outcomes deteriorated progressively with increasing symptom duration before treatment. Timely treatment of spinal vascular malformations is associated with improved neurological recovery, particularly in complex lesion subtypes. Even in the absence of advanced imaging technologies, early diagnosis and intervention are crucial for favorable outcomes. These findings emphasize the need for structured referral pathways and expanded imaging access in resource-limited settings.

Keywords: spinal arteriovenous malformations, spinal cord vascular diseases, endovascular procedures, neurosurgical procedures, treatment outcome.

Краткое сообщение

Черепно-мозговая травма у детей в городе Астана: Ретроспективный анализ случаев госпитализации за 2024 год

Received: August 27, 2025

Revised: October 09, 2025

Accepted: November 11, 2025

Published: December 17, 2025

Citation: Nazira Khisaeva, Aiganym Tulegenova, Yerassy1 Batyrkhanov. Cherepno-mozgovaia travma u detei v gorode Astana: retrospektivnyi analiz sluchaev gospitalizatsii za 2024 god (Pediatric traumatic brain injury in Astana: A retrospective analysis of hospitalized cases in 2024). [in Russian]. Kaz J Clin NeuSci. 2025, 78 (3), kjc029. <https://doi.org/10.53498/2na72110>

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



[Хисаева Н.Р.](#)^{1*}, [Түлегенова А.Е.](#)², [Батырханов Е.Т.](#)³

¹ Врач-резидент нейрохирург, Национальный центр нейрохирургии, Астана, Казахстан. E-mail: nazira_2301@mail.ru

² Врач-резидент нейрохирург, Национальный центр нейрохирургии, Астана, Казахстан. E-mail: aiko19t@gmail.com

³ Врач нейрохирург, Многопрофильная городская детская больница №2, Астана, Казахстан. E-mail: byerassy193@gmail.com

Резюме

Черепно-мозговая травма является одной из ведущих причин детской заболеваемости, инвалидности и смертности во всем мире. Ушиб головного мозга у детей представляет собой частую форму черепно-мозговой травмы, требующую ранней диагностики, своевременного лечения и оценки факторов риска для минимизации осложнений, и последствий. Цель исследования: оценить клинко-эпидемиологические особенности ушибов головного мозга у детей. Нами проведено ретроспективное описательное исследование на основе анализа медицинской документации 383 детей с диагнозом ушиб головного мозга в возрасте от 0 до 17 лет, госпитализированных в Многопрофильную городскую детскую больницу №2 города Астаны в течение 2024 года. Анализ включал такие параметры, как пол, возраст, механизм травмы, сроки обращения, наличие политравмы, объем хирургического вмешательства, наличие осложнений и клинические исходы. По результатам исследования установлено преобладание мальчиков (64,5%) и детей младшего возраста (до 5 лет - 74,9%). Основными механизмами травм были бытовые (60,1%) и уличные (29,5%) случаи. Большинство пациентов (77,5%) поступили в течение первых суток. В 91,9% случаев ушиб головного мозга протекал без признаков политравмы. Хирургическое вмешательство потребовалось для 11,5% пациентов. Осложнения развились у 2,6% пациентов. Благоприятный исход, определяемый как выписка без неврологического дефицита, зафиксирован у 99,5% пациентов. Летальность составила 0,5%. Анализ проведенного исследования показал, что ушиб головного мозга у детей преимущественно развивается в результате бытовых и уличных травм, чаще в младшем возрасте. Высокая доля благоприятных исходов связана с ранним поступлением и отсутствием сопутствующих травм. Полученные данные подчеркивают необходимость усиления профилактики травматизма и повышения осведомленности родителей о рисках травматизации детей.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, травматизация дети, ушиб головного мозга, политравма, осложнения.

1. Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) представляет собой одну из основных причин смертности и стойкой инвалидизации среди детей во всем мире. Основные механизмы травмы в педиатрической популяции включают падения, дорожно-транспортные происшествия (ДТП) и травмы, полученные в ходе игр или физической активности [1-3]. Хотя большинство ЧМТ у детей классифицируется как легкие (по шкале комы Глазго ≥ 13), даже такие травмы могут сопровождаться стойкими когнитивными и нейропсихологическими нарушениями, негативно влияющими на обучение, повседневное функционирование и общее качество жизни [4,5].

По данным доклада Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о детском травматизме, ежегодно во всем мире травмы получают около 10–30 миллионов человек в возрасте до 18 лет, а погибает более 830 000 детей, что составляет около 9% всех случаев детской смертности в мире [6]. ЧМТ являются ведущей причиной смерти у детей при ДТП и падении, особенно в возрасте от 5 до 14 лет. В странах с высоким уровнем дохода до 80% смертей детей в ДТП обусловлены ЧМТ. Падения, хотя и характеризуются низким уровнем летальности (показатель 0,5 на 100 000 детей), часто приводят к ЧМТ и долгосрочной инвалидизации у детей младшего возраста [6]. В странах Европейского региона ежегодно от травм умирают более 42 000 детей и подростков в возрасте 0-19 лет, что составляет до 25% всех детских смертей [7]. В возрастной группе 5-14 лет травмы занимают первое место среди причин смерти, и 70-80% всех летальных исходов от

ДТП у детей обусловлены ЧМТ. Аналогично, падения являются ведущей причиной госпитализаций детей младшего возраста и часто сопровождаются травмами головы [7].

Несмотря на актуальность проблемы, в официальных статистических сборниках Республики Казахстан отсутствуют систематизированные данные, отражающие эпидемиологию, структуру и клинические исходы ЧМТ у детей в расчете на 100 000 детского населения. При этом травмы и другие внешние причины стабильно занимают одно из ведущих мест в структуре детской смертности и заболеваемости [8]. Последнее опубликованное исследование по данной теме датируется 2012 годом и основано на данных Многопрофильной городской детской больницы №2 города Астана за 2006-2011 годы: согласно ему, летальность при тяжелой ЧМТ составила 4,8 % [9]. По данным Национального статистического управления, только за 7 месяцев 2019 года от непреднамеренных травм погибло 319 детей, из них 145 - в ДТП и 99 - при падениях [8]. Проведение современных региональных ретроспективных анализов необходимо для выявления локальных факторов риска и актуализации профилактических и клинических подходов.

Целью исследования являлось проведение анализа клинических данных пациентов детского возраста с ЧМТ средней и тяжелой степеней, госпитализированных в нейрохирургическое отделение в городе Астана за 2024 год для изучения структуры травм и исходов лечения.

2. Материалы и методы

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный описательный анализ, проведенный на базе Многопрофильной городской детской больницы №2 города Астана. Данное медицинское учреждение является единственным в городе, оказывающим экстренную и неотложную специализированную медицинскую помощь детям с ЧМТ.

В качестве основного материала использовались данные, полученные из отдела статистики и архива учреждения. Были проанализированы медицинские карты стационарных больных (форма №001/у), а также выписки из историй болезни (форма №012/у), полученные из электронной базы данных - Комплексной медицинской информационной системы «Datumed». В исследование включались пациенты в возрасте от 0 до 17 лет с диагнозами, соответствующими кодам Международной

классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10): S06.3 - ушиб головного мозга (УГМ) и T06.8 - множественные травмы, включающие УГМ. Все пациенты были госпитализированы в экстренном порядке по неотложным показаниям за период с 1 января по 31 декабря 2024 года.

Аналізу подверглись следующие параметры: возраст и пол пациентов, характер травмы по механизму возникновения (бытовая, уличная, спортивная, ДТП и другие), временной интервал от момента получения травмы до поступления в стационар, наличие сопутствующих травм (политравма), объем и характер оперативного вмешательства, исходы лечения и наличие посттравматических осложнений.

3. Результаты

В течение 2024 года в Многопрофильной городской детской больницы №2 города Астана было госпитализировано 383 ребенка с диагнозом ЧМТ УГМ. Среди них преобладали мальчики - 64,5% (n=247), девочек было 35,5% (n=136).

Наибольшая доля приходится на младенческую группу (0-1 год), включающую 192 пациента. Следующими по численности являются пациенты в возрасте 1-3 года (n=62), а также дети в возрастных группах 7-12 лет (n=52) и 4-6 лет (n=47). Пациенты старше 13 лет представлены минимальным числом случаев (n=30). Возрастная категория «до 5 лет» включает 287 пациентов. Категория «старше 5 лет» представлена 96 пациентами.

Большинство случаев связано с бытовыми травмами - 230 пациентов. Следующую по частоте группу составляют травмы, полученные в уличных условиях - 113 случаев. Травмы в результате ДТП

зарегистрированы у 31 пациента. Механизмы травмы, связанные со школьной (3 случая) и внутрибольничной (1 случай) средой, встречаются значительно реже. В 5 случаях механизм травмы не установлен. Общее количество пациентов - 383.

Самый высокий показатель обращаемости (n = 297; 77,5%) зафиксирован в первые сутки после травмы (Рисунок 1), можем предположить ввиду наличия выраженной симптоматики и доступности экстренной медицинской помощи. На вторые сутки - 45 обращений. На третьи сутки - 16 случаев. На 4-е сутки - 6 пациентов, на 5-е - 7, на 6-е - 6. На 7-е и 8-е сутки зарегистрировано по 2 случая. По одному пациенту обратились на 9-е, 10-е, 12-е и 14-е сутки. Снижение числа обращений в последующие дни может указывать на менее выраженные симптомы или ограниченный доступ к медицинским учреждениям.



Рисунок 1 - Распределение пациентов по времени обращения за медицинской помощью (2024 год)

Среди госпитализированных преобладали больше мальчики (Рисунок 2).

Наибольшее количество оперативных вмешательств приходилось на краниоэктомию и костно-пластическую трепанацию черепа (по 27,3% соответственно; n=9) (Таблица 1). Комбинированное вмешательство, включающее наложение трепанационного отверстия (ТФО), репозицию импрессионного перелома и удаление эпидуральной гематомы, было выполнено в 21,2% случаев (n=7), в то время как удаление гематомы с наложением ТФО - в 6,1% случаев (n=2). Первичная

хирургическая обработка раны с пластикой кожно-апоневротического лоскута проведена двум пациентам (6,1%). Единичные, но клинически значимые вмешательства включали: декомпрессионную двухстороннюю гемикраниэктомию (n=1), наружное дренирование по Арэндту (n=1), ревизию фрагментарного оскольчатого перелома с ушиванием твердой мозговой оболочки (n=1), а также декомпрессионную краниотомию с удалением эпидуральной гематомы и мозгового детрита (n=1), что суммарно составило 12,1%.

Распределение госпитализированных пациентов и хирургических вмешательств по полу

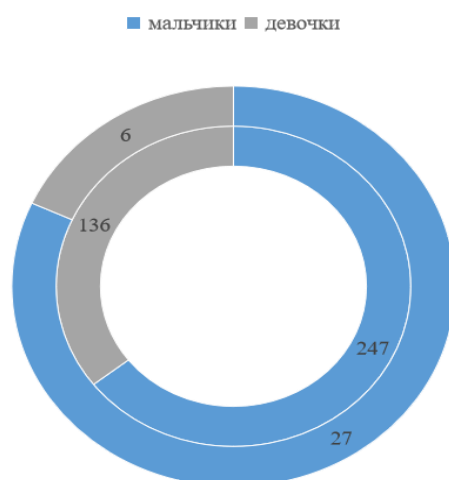


Рисунок 2 - Распределение госпитализированных пациентов и хирургических вмешательств по полу: внутренний круг - общее число пациентов, внешний круг - число выполненных операций (2024 год)

Улучшение состояния зафиксировано у 381 пациента (99,5%). Летальные исходы зарегистрированы у двух пациентов (0,5%). Согласно полученным данным, без признаков сочетанного

повреждения органов и систем - 352 пациента (91,9%). Политравма была диагностирована у 31 пациента (8,1%).

Таблица 1 - Осложнения, выявленные у пациентов с УГМ (единичные случаи)

Осложнение	Количество случаев
Диффузный отек головного мозга с дислокацией стволовых структур, вторичное гипоксическое ишемическое поражение ЦНС	1
Судорожный синдром	1
Посттравматический периферический парез лицевого нерва по Хаус-Бракману III-IV степени в сочетании с гипоакузией	1
Правосторонний птоз верхнего века	1
Субгалеальное и макулярное кровоизлияние, множественные интратетинальные кровоизлияния	1
Ангиоспазм сосудов сетчатки	1
Односторонняя смешанная тугоухость (кондуктивная и нейросенсорная компонента)	1
Ангиопатия	1
Вторичная кардиопатия, брадикардия и артериальная гипертензия центрального генеза	1

4. Обсуждение

Ретроспективный анализ 383 случаев УГМ у детей, госпитализированных в течение 2024 года в Многопрофильной городской детской больницы №2 города Астана, позволяет выделить ключевые эпидемиологические и клиничко-хирургические особенности, важные как для клинической практики, так и для профилактической медицины.

Преобладание мальчиков среди пациентов в нашем исследовании (64,5 %) соответствует данным международных исследований, указывающим на

более высокую подверженность мальчиков травмам вследствие повышенной физической активности и склонности к рискованному поведению [2,3,10]. Наибольшая возрастная уязвимость отмечена у детей до 1 года (50,1%), что, вероятно, связано с незрелостью головного мозга - высоким содержанием воды и неполной миелинизацией, повышающей его чувствительность к механическим воздействиям при ЧМТ [11].

Более 74% всех случаев черепно-мозговой травмы зарегистрированы у детей младше 5 лет, что подчеркивает необходимость внедрения целевых профилактических стратегий в этой возрастной группе.

Основным механизмом травмы в данной выборке оказались бытовые происшествия (60,1%). Это соответствует наблюдениям Naarbauer-Krupa et al. (2019), отметивших, что у детей 0-4 лет наиболее частыми причинами ЧМТ становятся падения в домашних условиях, часто связанные с мебелью, твердыми поверхностями и предметами повседневного пользования [12]. Уличные травмы и ДТП встречались значительно реже. Однако, согласно данным Viano et al., (2017) именно ДТП чаще сопровождаются тяжелыми внутричерепными повреждениями - такими как ушибы мозга, диффузное аксональное повреждение и внутричерепные кровоизлияния, - что указывает на их высокую травматогенность по сравнению с другими механизмами [13].

В 91,9% случаев диагностирована изолированная форма ЧМТ, чаще всего связанная с бытовыми травмами и характерная для общей структуры госпитализаций. Политравма, выявленная у 8,1% пациентов, требует мультидисциплинарного подхода, поскольку дети с множественными травмами нуждаются в специализированной помощи для улучшения исходов [14-16].

Анализ хирургической активности выявил, что чаще всего проводились краниоэктомии и костно-пластические трепанации (по 27,3%), что соответствует тяжелым формам ЧМТ с объемными внутричерепными изменениями или импрессионными переломами. Доля комбинированных вмешательств составила 21,2%, свидетельствующее о разнообразии клинических ситуаций и необходимости индивидуального подхода к каждому случаю. Единичные, но показательные операции, такие как декомпрессивная гемикраниэктомия или ревизия оскольчатых переломов, подтверждают наличие тяжелых и клинически сложных случаев.

В 99,5% случаев наблюдалось улучшение состояния, что соответствует данным Eun Jin Ha (2022), указывающим на высокие шансы на благоприятный исход при своевременном нейрохирургическом вмешательстве и интенсивной терапии [17]. Летальность составила лишь 0,5% (2 пациента), существенно ниже по сравнению с некоторыми странами с низким и средним уровнем дохода, где смертность от ЧМТ у детей достигает 10-15% [18].

Осложнения развились у 2,6% пациентов. Крайне тяжелым осложнением стало развитие диффузного отека мозга с дислокацией ствола и гипоксически-ишемическим поражением. Подобные случаи требуют немедленной интенсивной терапии и нередко приводят к летальному исходу. Также зарегистрированы случаи судорожного синдрома, поражения черепно-мозговых нервов, офтальмологических нарушений и соматических вегетативных расстройств. Подобный спектр осложнений совпадает с описанными в литературе посттравматическими проявлениями, включая когнитивные и неврологические нарушения [17].

Полученные данные могут стать в будущем основой для разработки региональных протоколов, внедрения адресных профилактических программ, а также аргументом в пользу структурного укрепления системы оказания экстренной помощи детскому населению - в частности, через создание специализированных центров по лечению тяжелых и комбинированных травм. Кроме того, в структуре учреждения следует создать специализированное отделение для ведения детей с политравмой для реализации комплексного мультидисциплинарного подхода при тяжелых и сочетанных повреждениях. В последующем целесообразно развитие сети региональных центров детской нейротравмы, а также расширение эпидемиологического исследования на другие регионы страны.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, связанных как с территориальным охватом, так и с инфраструктурными особенностями региона. Все данные были собраны на базе единственного экстренного стационара, обслуживающего детское население города Астаны, что не позволяет применить полученные результаты на другие регионы Казахстана, особенно на малые города и сельские территории, где доступ к специализированной нейрохирургической помощи может быть существенно ограничен. Кроме того, выборка включала исключительно пациентов с ушибами головного мозга, что ограничивает возможность распространения полученных данных на всю популяцию детей с черепно-мозговыми травмами. Ограничением данного исследования также является использование данных исключительно за 2024 год, что обусловлено отсутствием сопоставимых архивных данных за предыдущие периоды.

5. Выводы

Проведенное исследование, основанное на анализе 383 случаев ушиба головного мозга у детей, госпитализированных в Многопрофильной городской детской больнице №2 города Астана в течение 2024 года, дало возможность описать ключевые особенности данной категории пациентов. Установлено, что наибольший риск травм отмечается у детей младшего возраста, преимущественно мужского пола. Основными механизмами получения ЧМТ являются бытовые и уличные травмы, в то время как ДТП составляют меньшую долю. Большинство пациентов обратились за медицинской помощью в первые сутки после травмы. В подавляющем числе случаев диагностированы изолированные ушибы головного мозга, не сопровождавшиеся политравмой, что обусловило относительно благоприятный прогноз: в 99,5% случаев наблюдалось улучшение состояния. Анализ полученных данных указывает на необходимость развития профилактических

мероприятий среди родителей, направленных на снижение частоты бытовых и уличных травм, а также на дальнейшее совершенствование маршрутизации и специализированной медицинской помощи детям с ЧМТ.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Выражаем благодарность ассоциированному профессору, PhD А.Ж. Доскалиеву за неоценимую помощь и наставничество в ходе написания статьи.

Финансирование. Настоящее исследование выполнено без целевого финансирования.

Вклад авторов: концептуализация, методология - Е.Б; сбор данных, анализ, написание (оригинальная черновая подготовка), написание (обзор и редактирование) - Н.Х., А.Т.

Все авторы прочитали, согласились с окончательной версией рукописи и подписали форму передачи авторских прав.

Литература

- Georgieva, S., Tomas, J. M., & Navarro-Pérez, J. J. (2021). Systematic review and critical appraisal of childhood trauma questionnaire—short form (CTQ-SF). *Child abuse & neglect*, 120, 105223. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2021.105223>
- Rasskazova, V. N., Kiku, P. F., Bogdanova, V. D., Volkova, M. V., Palladova, L. M., & Sukhova, A. V. (2022). Actual problems of child traumatism and its prevention. *Health Care of the Russian Federation*, 66(2), 138-144. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2022-66-2-138-144>
- Downey, C., & Crummy, A. (2022). The impact of childhood trauma on children's wellbeing and adult behavior. *European Journal of Trauma & Dissociation*, 6(1), 100237. <https://doi.org/10.1016/j.ejtd.2021.100237>
- Matte-Landry, A., Grise Bolduc, M. E., Tanguay-Garneau, L., Collin-Vézina, D., & Ouellet-Morin, I. (2023). Cognitive outcomes of children with complex trauma: A systematic review and meta-analyses of longitudinal studies. *Trauma, Violence, & Abuse*, 24(4), 2743-2757. <https://doi.org/10.1177/15248380221111484>
- Barczyk, Z. A., Foulds, J. A., Porter, R. J., & Douglas, K. M. (2023). Childhood trauma and cognitive functioning in mood disorders: A systematic review. *Bipolar disorders*, 25(4), 263-277. <https://doi.org/10.1111/bdi.13321>
- World Health Organization, & UNICEF, (2008). World report on child injury prevention (232 p.). Website. [Cited 28 Aug 2025]. Available from URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43851>
- World Health Organization. Regional Office for Europe. (2008). European report on child injury prevention (60 p.). Website. [Cited 28 Aug 2025]. Available from URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/108463>
- Bureau of National Statistics of the Republic of Kazakhstan. (2023). Population health of the Republic of Kazakhstan and activities of healthcare organizations: Statistical compendium (320 p.). Astana. Electronic resource. [Cited 28 Aug 2025]. Available from URL: [https://stat.gov.kz/upload/iblock/4c2/ey1768r7ozgw0ybxq3w7b1n9y6589xr2/C-13-Г%20\(пс\).pdf](https://stat.gov.kz/upload/iblock/4c2/ey1768r7ozgw0ybxq3w7b1n9y6589xr2/C-13-Г%20(пс).pdf)
- Asilbekov, U. E. (2012). Klinika, diagnostika i iskhody tyazhelay cherepno-mozgovoy travmy u detey razlichnykh vozrastnykh grupp (Clinical picture, diagnosis and outcomes of severe traumatic brain injury in children of different age groups) [in Russian]. *Nejrohirurgija i nevrologija Kazahstana*, 1(26), 12-17.
- Arambula, S. E., Reinl, E. L., El Demerdash, N., McCarthy, M. M., & Robertson, C. L. (2019). Sex differences in pediatric traumatic brain injury. *Experimental Neurology*, 317, 168-179. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.02.016>

11. Ha, E. J. (2022). Pediatric severe traumatic brain injury: Updated management. Journal of Korean Neurosurgical Society, 65(3), 354–360. <https://doi.org/10.3340/jkns.2021.0308>
12. Haarbauer-Krupa, J., Haileyesus, T., Gilchrist, J., Mack, K. A., & Law, C. S. (2019). Fall-related traumatic brain injury in children ages 0–4 years. Journal of Safety Research, 70, 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.jsr.2019.06.003>
13. Viano, D. C., Parenteau, C. S., Xu, L., & Faul, M. (2017). Head injuries (TBI) to adults and children in motor vehicle crashes. Traffic Injury Prevention, 18(6), 616–622. <https://doi.org/10.1080/15389588.2017.1285023>
14. Sheir, S. M., Bahnasawy, M. G., El-Afifi, M. A., El-Henidy, M. A., & Nassar, E. H. (2025). Epidemiological study of injury patterns, mechanisms, and outcomes of polytrauma patients. Tanta Medical Journal, 53(1), 55-61. https://doi.org/10.4103/tmj.tmj_33_24
15. Schuster, A., Klute, L., Kerschbaum, M., Kunkel, J., Schaible, J., Straub, J., ... & Popp, D. (2024). Injury pattern and current early clinical care of pediatric polytrauma comparing different age groups in a level I trauma center. Journal of Clinical Medicine, 13(2), 639. <https://doi.org/10.3390/jcm13020639>
16. Alharbi, R. J., Chowdhury, S., Albargi, H., Almuwallad, A., Harthi, N., Khormi, Y. H., ... & Alghnam, S. (2025). Traumatic spine injuries in paediatric and adolescent patients: a registry-based study of ICU needs and clinical outcomes. BMC pediatrics, 25(1), 815. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-06102-9>
17. Ha, E. J. (2022). Pediatric severe traumatic brain injury: Updated management. Journal of Korean Neurosurgical Society, 65(3), 354–360. <https://doi.org/10.3340/jkns.2021.0308>
18. Figaji, T., & Fieggen, A. G. (2023). Pediatric neurotrauma in the global context. Pediatric Neurosurgery, 58(6), 261–270. <https://doi.org/10.1007/s00381-023-06173-y>

Астана қаласындағы 2024 жылы ауруханаға жатқызылған балалардың бассүйек-ми жарақаты жағдайларының ретроспективті талдауы

[Хисаева Н.Р.](#)^{1*}, [Түлегенова А.Е.](#)², [Батырханов Е.Т.](#)³

¹ Нейрохирург дәрігер резидент, Ұлттық нейрохирургия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: nazira_2301@mail.ru

² Нейрохирург дәрігер резидент, Ұлттық нейрохирургия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: aiko19t@gmail.com

³ Нейрохирург дәрігер, №2 Көпбейінді қалалық балалар ауруханасы, Астана, Қазақстан. E-mail: byerassy193@gmail.com

Түйіндеме

Бассүйек-ми жарақаты - бүкіл әлем бойынша балалар арасындағы мүгедектік пен өлім-жітімнің негізгі себептерінің бірі болып табылады. Балалардағы бас-миының соғылуы - ерте диагностиканы, дер кезінде емдеуді және асқынулар мен оның салдарын азайту мақсатында қауіп-қатер факторларын бағалауды қажет ететін бассүйек-ми жарақатының жиі кездесетін түрі. Зерттеу мақсаты: балалардағы бас миының соғылуының клиникалық-эпидемиологиялық ерекшеліктерін бағалау. Зерттеу Астана қаласының №2 Көпбейінді қалалық балалар ауруханасында 2024 жылы бас-ми соғылуы диагнозымен ауруханаға түскен 0-ден 17 жасқа дейінгі 383 баланың медициналық құжаттарын талдау арқылы ретроспективті-түсіндірмелі зерттеу жүргізілді. Зерттеу аясында жынысы, жасы, жарақат алу механизмі, медициналық көмекке жүгіну уақыты, полижарақаттың болуы, хирургиялық ота көлемі мен клиникалық нәтижелер сияқты параметрлер талданды. Зерттеу нәтижесі бойынша ұл балалардың үлесі (64,5%) және кішкентай жастағы балалардың (5 жасқа дейінгі балалар - 74,9%) басым екені анықталды. Жарақат алу механизмдерінің негізгі түрлері - тұрмыстық (60,1%) және көше (29,5%) жарақаттары. Науқастардың көпшілігі (77,5%) алғашқы тәулік ішінде түскен. 91,9%-ында бас-ми соғылуы полижарақатсыз болған. Хирургиялық ота 11,5% науқасқа қажет болды. Науқастардың 2,6%-ында асқынулар дамыды. Жалпы 99,5% балада неврологиялық тапшылықсыз сауығып, оң нәтижеге қол жеткізілді. Өлім-жітім деңгейі 0,5% құрады. Жүргізілген зерттеуде балалардағы бас-ми соғылуы көбіне тұрмыстық және көше жарақаттарының салдарынан, әсіресе кішкентай жастағы балаларда жиі кездесетінін көрсетті. Қолайлы оң нәтижелердің болуы ерте медициналық көмекке жүгінуімен және бірге жүретін жарақаттардың болмауына байланысты. Алынған нәтижелер балалардың жарақат алуының алдын алуды және ата-аналар арасында ақпараттық-түсіндіру жұмыстарын күшейту қажет екенін көрсетеді.

Түйін сөздер: бассүйек-ми жарақаты, балалар, бас-ми соғылуы, полижарақат, асқынулар.

Pediatric Traumatic Brain Injury in Astana: A Retrospective Analysis of Hospitalized Cases in 2024

[Nazira Khisaeva](#)^{1*}, [Aiganym Tulegenova](#)², [Yerassyl Batyrkhanov](#)³

¹ Neurosurgery Resident, National Center for Neurosurgery, Astana, Kazakhstan. E-mail: nazira_2301@mail.ru

² Neurosurgery Resident, National Center for Neurosurgery, Astana, Kazakhstan. E-mail: aiko19t@gmail.com

³ Neurosurgeon, Multidisciplinary City Children's Hospital №2, Astana, Kazakhstan. E-mail: byerassyl93@gmail.com

Abstract

Traumatic brain injury is a leading cause of morbidity, disability, and mortality in children. Cerebral contusion is a common form of traumatic brain injury requiring early diagnosis, timely treatment, and risk factor assessment to reduce complications. Objective: to evaluate the clinical and epidemiological features of cerebral contusions in children. A retrospective descriptive study was conducted based on the medical records of 383 children aged 0 to 17 years with cerebral contusion, hospitalized at Multidisciplinary City Children's Hospital №2 in Astana in 2024. The analysis included sex, age, injury mechanism, time to admission, presence of polytrauma, surgical intervention, complications, and outcomes. Male patients predominated (64.5%), with 74.9% under the age of 5. The most common mechanisms were domestic (60.1%) and street-related (29.5%) injuries. Most patients (77.5%) were admitted within 24 hours. In 91.9% of cases, the contusion was isolated. Surgery was required in 11.5% of patients. Complications occurred in 2.6%. A favorable outcome defined as discharge without neurological deficit was observed in 99.5% of cases. The mortality rate was 0.5%. Pediatric cerebral contusion most frequently results from domestic and street-related injuries, especially in early childhood. The high rate of favorable outcomes is linked to early hospitalization and the absence of associated injuries. These findings emphasize the importance of preventive strategies and parental education to reduce pediatric trauma.

Keywords: traumatic brain injury, children, cerebral contusion, polytrauma, complications.

Review

The Brain–Immune–Gut Axis: Rethinking Neurodegeneration Through Immunology, Microbiome, and Nutrition

[Almaz Sharman](#)

PhD, Academy of Preventive Medicine, Almaty, Kazakhstan. E-mail: ncn@academypm.org

Received: September 05, 2025
Revised: September 29, 2025
Accepted: October 11, 2025
Published: December 17, 2025

Citation: Almaz Sharman.
The Brain–Immune–Gut Axis:
Rethinking Neurodegeneration
Through Immunology, Microbiome,
and Nutrition. *Kaz J Clin NeuSci.*
2025, 78 (4), kjc030.
<https://doi.org/10.53498/30zqf62>

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



Abstract

Neurodegenerative diseases, once conceptualized primarily as disorders of protein misfolding and neuronal loss, are increasingly recognized as systemic immunometabolic syndromes. The traditional view of the brain as an immune-privileged organ has been overturned by discoveries of glymphatic clearance, meningeal lymphatics, and direct neuroimmune interfaces, all of which integrate central and peripheral immunity. Within the brain, microglia emerge as both guardians and drivers of pathology, with genetic risk factors such as APOE4 and TREM2 linking innate immune dysfunction to Alzheimer's and related dementias. Beyond the CNS, the gut-associated lymphoid tissue (GALT) and microbiome play pivotal roles in regulating immune tone through microbial metabolites, bile acid transformations, and vagal neurocircuits. Aging further amplifies this vulnerability by accelerating immunosenescence and "inflammaging," compromising synaptic resilience. Diet and nutrition serve as programmable levers within this brain–immune–gut axis: dietary fiber, polyphenols, and omega-3 fatty acids promote immune tolerance and neuroprotection, whereas obesogenic diets exacerbate neuroinflammation. Emerging therapies—ranging from microbiome-targeted interventions and GLP-1 receptor agonists to bioelectronic neuromodulation and immune rejuvenation strategies—underscore the translational potential of this paradigm. This review synthesizes evidence positioning the brain–immune–gut axis as a central determinant of neurodegenerative disease, highlighting how immune regulation, microbial ecology, and dietary inputs can be harnessed for prevention and treatment.

Keywords: neurodegenerative diseases, brain, gut, immunity, microbiome, nutrition.

1. From Immune Privilege to Immune Integration

For most of the twentieth century, the brain was considered immunologically privileged, cordoned off from peripheral immune surveillance by the blood–brain barrier (BBB). Early transplantation studies and clinical observations supported this view: grafts survived longer in the brain than in peripheral tissues, and encephalitis was thought to occur only when this barrier was breached. The CNS was regarded as an island of neural activity, protected from the volatility of the immune system [1-6].

This perspective began to shift with the discovery of immune cells and cytokines in cerebrospinal fluid, followed by the identification of meningeal lymphatic

vessels and direct bone marrow channels linking skull and dura. These findings demonstrated that the brain is not immunologically insulated but instead continuously interacts with the periphery. Immune cells patrol the meninges, dendritic cells present antigens draining from the parenchyma, and microglia act as sentinels within the CNS itself. The BBB, once conceived as a rigid fortress, is now recognized as a dynamic regulatory interface, allowing selective exchange of cytokines, chemokines, and metabolites that influence both brain and immune homeostasis [7-17].

The consequence of this reconceptualization is profound. Rather than being an immunologically

exempt organ, the brain is embedded in a systemic immune network. This shift reframes neurodegenerative

diseases: not as isolated neuronal catastrophes, but as disorders shaped by maladaptive immune responses.

2. Microglia: Sentinels and Saboteurs

Microglia, the brain's resident macrophages, exemplify this dual role. In development, they sculpt synaptic connections through pruning and trophic support. In adulthood, they respond to pathogens, injury, and aberrant protein aggregates. Yet with aging and genetic susceptibility, microglia can transition into pathogenic states. Lipid-droplet-accumulating microglia secrete pro-inflammatory cytokines, generate reactive oxygen species, and engulf synapses inappropriately, accelerating cognitive decline [18-24].

Genetic evidence underscores their centrality. Variants in *TREM2*, *APOE*, *CD33*, and other immune-related genes consistently emerge in genome-wide

association studies of Alzheimer's disease. The *APOE4* allele in particular rewires microglial metabolism, amplifying inflammatory responses to amyloid and tau, and impairing phagocytic clearance. These immune pathways appear not merely correlative but causal, suggesting that modulating microglial activation could alter disease trajectory [25-30].

The broader implication is that microglia are not passive bystanders to proteinopathy but active participants in the progression of neurodegeneration. Understanding the molecular switches that tip them from protective to pathogenic states is now a major frontier in neuroimmunology.

4. The Gut-Brain-Immune Axis

Parallel to advances in CNS immunology has been the recognition of the gut as a central regulator of brain health. The gut-associated lymphoid tissue (GALT) is the largest immune organ in the body, containing Peyer's patches, mesenteric lymph nodes, and lamina propria immune cells. It orchestrates systemic inflammatory tone and shapes the pool of lymphocytes capable of migrating to the brain. The permeability of the intestinal barrier, often disrupted in dysbiosis or systemic disease, influences the degree to which microbial antigens and metabolites enter circulation and reach the CNS [31-38].

The microbiome adds another dimension. Microbes generate short-chain fatty acids (SCFAs), bile acid

derivatives, tryptophan metabolites, and lipopolysaccharides, all of which have immunomodulatory effects. SCFAs like butyrate enhance regulatory T cell activity and dampen microglial activation. Conversely, bacterial amyloids and endotoxins can prime microglia toward pro-inflammatory states. Preclinical models show that depletion of gut bacteria alters amyloid deposition, synaptic plasticity, and even motor behaviors. The gut thus functions as both a training ground and amplifier of immune signals that ultimately impact brain physiology [39-47].

5. Neural Circuits and the Inflammatory Reflex

The gut-brain dialogue is not confined to metabolites. Neural circuits, particularly through the vagus nerve, provide a bi-directional channel linking intestinal signals to brainstem nuclei. This "inflammatory reflex" regulates systemic cytokine production, acting as a neural brake on immune overactivation. Stimulation of vagal pathways can suppress tumor necrosis factor release, improve outcomes in inflammatory bowel disease, and modulate microglial activity in the CNS [48-54].

The enteric nervous system (ENS), sometimes called the "second brain," also mediates local integration of dietary and microbial inputs.

Enteroendocrine cells detect microbial metabolites and relay information to both ENS neurons and vagal afferents. Recent studies demonstrate that microbial metabolites can even influence motivation to exercise by activating gut-to-brain sensory circuits. This highlights the surprising breadth of influence the gut-brain-immune axis exerts, extending from immune tone to behavior [55-58].

Together, these findings depict a complex multi-layered network: immune signals, microbial metabolites, and neural reflexes collectively shape the brain's inflammatory environment and resilience against degeneration.

6. Diet as a Programmable Input

Diet represents one of the most powerful and modifiable levers influencing the gut-immune-brain axis. Population studies consistently demonstrate that adherence to Mediterranean and MIND diets correlates

with reduced risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. These patterns emphasize plant-based foods, fiber, polyphenols, and omega-3 fatty acids, while minimizing processed sugars and saturated fats [59-68].

Mechanistic studies provide explanatory pathways. Dietary fiber fuels microbial fermentation into SCFAs, which in turn regulate T cell differentiation and maintain BBB integrity. Polyphenols from berries, tea, and cocoa modulate NF- κ B signaling and enrich microbial taxa associated with anti-inflammatory profiles. Omega-3 fatty acids enhance synaptic function, resolve inflammation through specialized lipid mediators, and counteract microglial overactivation. Caloric restriction and intermittent fasting further reprogram immune

7. Therapeutic Frontiers

The convergence of neuroimmunology and microbiome science has inspired new therapeutic strategies. Microbiome-directed interventions—probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics—are being tested for their ability to reshape microbial ecology and modulate neuroinflammation. Early-phase trials show modest cognitive benefits, though mechanistic clarity is still developing [80-86].

Pharmacologic approaches are advancing rapidly. GLP-1 receptor agonists, initially developed for diabetes, have shown neuroprotective effects in Alzheimer's and Parkinson's trials, likely via anti-inflammatory and metabolic pathways. Biologics targeting specific

8. Conclusion

The accumulated evidence dismantles the notion of the brain as an immunologically isolated organ. Instead, the CNS exists within a dynamic network of immune surveillance, microbial signaling, and metabolic regulation. Neurodegeneration emerges not as a linear cascade of protein misfolding, but as a systems-level failure of immune regulation, influenced by aging, genetics, and environment.

The gut microbiome and diet stand out as key modulators within this network. They not only provide mechanistic insight but also represent actionable therapeutic levers. Interventions that harmonize brain-immune communication—whether through dietary

responses, reducing systemic inflammation and improving resilience against autoimmunity [69-74].

By contrast, obesogenic diets promote systemic inflammation, metabolic dysfunction, and increased BBB permeability, all of which contribute to cognitive decline. Diet thus emerges as a programmable input—capable of either protecting against or accelerating neurodegeneration depending on composition and context [75-79].

immune pathways, such as anti-TNF therapies, are under investigation, though safety and specificity remain concerns. Novel factors such as platelet factor 4 offer glimpses into the possibility of rejuvenating aged immune networks [87-92].

Beyond pharmacology, device-based strategies are emerging. Vagus nerve stimulation and transcranial alternating current stimulation have both demonstrated capacity to modulate immune tone and enhance cognition in preliminary studies. The concept of “bioelectronic medicine” is gaining traction, aiming to precisely tune neural-immune circuits to restore balance [93-96].

patterns, microbiome modulation, or immune rejuvenation—hold the promise of delaying or even preventing neurodegenerative disease.

The next decade will likely redefine prevention and treatment strategies, shifting the focus toward precision nutrition, immune profiling, and integrative therapeutics. By embracing the brain as part of a larger immune-metabolic ecosystem, we open new avenues to preserve cognitive health across the lifespan.

Conflict of interest. The author declares that there is no conflict of interest.

Financing. None.

References

1. Galea, I., Bechmann, I., & Perry, V. H. (2007). What is immune privilege (not)? *Trends in Immunology*, 28(1), 12-18. <https://doi.org/10.1016/j.it.2006.11.004>
2. Medawar, P. B. (1948). The immunity of homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain and anterior chamber of the eye. *British Journal of Experimental Pathology*, 29(1), 58-69.
3. Kiernan, J. A. (2012). Blood-brain barrier. *Encyclopedia of Neuroscience*, 687-690. https://doi.org/10.1007/978-3-540-29678-2_4750
4. Olsen, A. L., & Fahey, J. (2006). Correlation between breakdown of the blood-brain barrier and disease progression in viral encephalitis in mice. *Journal of General Virology*, 87(7), 1967-1974. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81892-0>
5. Wilbanks, G. A., & Streilein, J. W. (1991). Site-specific immunity and the concept of immune privilege. *The Journal of Experimental Medicine*, 173(3), 619-622. <https://doi.org/10.1084/jem.173.3.619>
6. Galea, I. (2021). A privileged brain. *Science*, 374(6566), 27-29. <https://doi.org/10.1126/science.abl7122>

7. Louveau, A., Smirnov, I., Keyes, T. J., Eccles, J. D., Rouhani, S. J., Derecki, N. C., ... Kipnis, J. (2015). Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, 523(7560), 337–341. <https://doi.org/10.1038/nature14432>
8. Perez, J. M., McBride, E., Cugurra, A., & Prinz, M. (2023). Skull bone marrow channels as immune gateways to the central nervous system. *Trends in Neurosciences*, 47(1), 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.10.003>
9. Liu, L., Li, X., Peng, Z., Wu, Y., Leong, K. W., & Shi, Y. (2025). Skull bone marrow and skull meninges channels in neuroinflammation. *Cell Death & Disease*, 16, Article 7336. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07336-2>
10. Hershenhouse, K. S., & Yoon, B. (2019). Meningeal lymphatics: A review and future directions. *Frontiers in Neurology*, 10, 1459. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01459>
11. Fong, H., Zhou, B., Feng, H., Luo, C., Bai, B., Zhang, J., & Wang, Y. (2024). Recapitulation of structure–function–regulation of blood–brain barrier under (patho) physiological conditions. *Cells*, 13(3), 260. <https://doi.org/10.3390/cells13030260>
12. Wu, D., Tian, Y., & Zhang, J. (2023). The blood–brain barrier: Structure, regulation and drug delivery. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, Article 157. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01481-w>
13. Perez, J. M., McBride, E., Cugurra, A., Ertürk, A., & Prinz, M. (2022). Studies reveal skull as unexpected source of brain immunity. *Science News*. Washington University in St. Louis.
14. Mohamed, H. M., & Dijkstra, C. D. (2023). Immune cells as messengers from the CNS to the periphery. *Frontiers in Immunology*, 14, Article 1233908. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1233908>
15. Jin, Y., & Li, Y. (2023). Microglia activation in central nervous system disorders: A review. *Neuroscience Bulletin*, 39(2), 213–224. <https://doi.org/10.1007/s12264-023-01099-z>
16. Soliman, Y., Al-khodor, J., Yildirim Köken, G., & Mustafaoglu, N. (2025). A guide for blood–brain barrier models. *FEBS letters*, 599(5), 599–644. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.15053>
17. Kipnis, J., & Schwartz, M. (2021). A privileged brain. *Science*, 374(6566), 27–29. <https://doi.org/10.1126/science.abl7122>
18. Paolicelli, R. C., Bolasco, G., Pagani, F., Maggi, L., Scianni, M., Panzanelli, P., ... Gross, C. T. (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, 333(6048), 1456–1458. <https://doi.org/10.1126/science.1202529>
19. Schafer, D. P., Lehrman, E. K., & Stevens, B. (2013). The “quad-partite” synapse: Microglia–synapse interactions in the developing and mature CNS. *Glia*, 61(1), 24–36. <https://doi.org/10.1002/glia.22354>
20. Cornell, J., Salinas, S., Huang, H. Y., & Zhou, M. (2022). Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16, Article 982760. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.982760>
21. Li, S., Shao, X., Fang, M., et al. (2024). Microglia mediate memory dysfunction via excitatory synapse loss. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16, 11406843. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.11406843>
22. Marschallinger, J., Iram, T., Zardeneta, M., et al. (2020). Lipid droplet accumulating microglia represent a dysfunctional and pro-inflammatory state in aging and disease. *Nature Neuroscience*, 23(2), 194–208. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0566-1>
23. Antignano, I., Obied, M., & O'Donnell, M. A. (2023). Aging microglia. *Current Opinion in Neurobiology*, 83, 102733. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2023.102733>
24. Li, J., & Han, X. (2022). Therapeutic targeting of microglia-mediated oxidative stress after brain injury. *Frontiers in Medicine*, 9, 1034692. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1034692>
25. Jonsson, T., Stefansson, H., Steinberg, S., et al. (2013). Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer’s disease. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 107–116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211103>
26. Zhang, J., Wu, F., Li, Q., et al. (2023). Genome-wide association study in Alzheimer’s disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1290657. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1290657>
27. Hashioka, S., McGeer, P. L., & McGeer, E. G. (2020). Do Alzheimer’s disease risk gene products actually act in microglia? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 589196. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.589196>
28. Ferrari-Souza, J. P., & Hansson, O. (2023). APOE ϵ 4 associates with microglial activation independently of amyloid and tau pathology. *Science Advances*, 9(15), eade1474. <https://doi.org/10.1126/sciadv.ade1474>
29. Liu, C., Li, Y., Wu, H., et al. (2025). The impact of ApoE4 on microglial function in Alzheimer’s disease. *Cells*, 14(2), 361. <https://doi.org/10.3390/cells14020361>
30. He, C., Chen, B., Yang, H., & Zhou, X. (2025). The dual role of microglia in Alzheimer’s disease: From immune regulation to pathological progression. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 17, 1554398. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1554398>

31. Bemark, M., Fagarasan, S., & Caton, A. J. (2024). Gut-associated lymphoid tissue: A microbiota-driven hub for immune regulation and systemic immunity. *Trends in Immunology*, 45(1), 3–19. <https://doi.org/10.1016/j.it.2023.11.003>
32. Brandtzaeg, P., & Pabst, R. (2004). Man the barrier! Strategic defences in the intestinal mucosa. *Nature Reviews Immunology*, 4(10), 807–819. <https://doi.org/10.1038/nri1457>
33. Mowat, A. M., & Agace, W. W. (2014). Regional specialization within the intestinal immune system. *Nature Reviews Immunology*, 14(10), 667–685. <https://doi.org/10.1038/nri3738>
34. Kelly, J. R., Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Clarke, G., & Hyland, N. P. (2015). Breaking down the barriers: The gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 392. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00392>
35. Zhu, H., Liu, S., & Ge, Y. (2025). The microbiota–gut–brain axis and central nervous system diseases. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1583562. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1583562>
36. Wen, L., & Duffy, A. (2017). Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes. *The Journal of Nutrition*, 147(7), 1434S–1438S. <https://doi.org/10.3945/jn.116.240513>
37. Benakis, C., Brea, D., Caballero, S., et al. (2016). Stroke affects intestinal immune cell trafficking to the central nervous system. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 282. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.642753>
38. Wang, Y., Chen, X., Ma, L., et al. (2025). The role of gut microbiota dysbiosis in drug-induced brain injury: Microbiome–gut–brain axis contributions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15, 1604539. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1604539>
39. Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L. (2020). The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>
40. Caetano-Silva, M. E., et al. (2023). Inhibition of inflammatory microglia by dietary fiber and short-chain fatty acids. *Scientific Reports*, 13, 27086. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27086-x>
41. Li, S., Liu, L., Wang, Y., Zhang, Y., Chen, L., & Zhao, G. (2023). Modulation of immunity by tryptophan microbial metabolites. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1209613. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1209613>
42. Wu, S., Liu, X., Jiang, R., Yan, X., & Ling, Z. (2021). Roles and mechanisms of gut microbiota in patients with Alzheimer’s disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 663354. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.663354>
43. Lan, Z., Wang, X., Zhang, T., & Li, Y. (2024). The role of short-chain fatty acids in central nervous system diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 18, 10906301. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.10906301>
44. Diaz Heijtz, R., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., ... Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3047–3052. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>
45. Zhan, Y., Dong, M., Zheng, W., Li, R., Zhang, X., & Sun, L. (2023). The potential of the gut microbiome for identifying Alzheimer’s disease. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1130730. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1130730>
46. Caetano-Silva, M. E., Frago, Y. D., & Pereira, A. C. (2023). Dietary fiber and SCFA inhibition of inflammatory microglia. *Scientific Reports*, 13, 27086. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27086-x>
47. Smith, J., Kumar, R., Lee, H., & Patel, V. (2025). Interaction of gut-microbial amyloids with endogenous amyloids drives pro-inflammatory microglia in Alzheimer’s disease. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2025.01.15.633290>
48. Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota–gut–brain axis. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 49. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>
49. Kressel, A. M., Tsaava, T., Levine, Y. A., Chang, E. H., Addorisio, M. E., Chang, Q., ... Tracey, K. J. (2020). Identification of a brainstem locus that inhibits tumor necrosis factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(47), 29803–29810. <https://doi.org/10.1073/pnas.2008213117>
50. Koopman, F. A., Chavan, S. S., Miljko, S., Grazio, S., Sokolovic, S., Schuurman, P. R., ... Tracey, K. J. (2016). Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(29), 8284–8289. <https://doi.org/10.1073/pnas.1524119113>
51. Tracey, K. J. (2002). The inflammatory reflex. *Nature*, 420(6917), 853–859. <https://doi.org/10.1038/nature01321>
52. Liu, C.-H., Wang, R., Zhou, J., Chen, L., & Zhao, Y. (2025). Mechanisms of vagus nerve stimulation for the treatment of neuroimmune and neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 1527842. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1527842>
53. Randich, A., & Gebhart, G.F. (1992). Vagal afferent modulation of immune function. *Trends in Neurosciences*, 15(9), 406–411.
54. Bonaz, B. L., Sinniger, V., & Pellissier, S. (2017). Vagus nerve stimulation: A new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease. *Journal of Internal Medicine*, 282(1), 46–63. <https://doi.org/10.1111/joim.12611>

55. Furness, J. B. (2012). The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(5), 286–294. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.32>
56. Bellono, N. W., Bayrer, J. R., Leitch, D. B., Castro, J., Zhang, C., O'Donnell, T., ... Julius, D. (2017). Enteroendocrine cells sense microbial metabolites to trigger neural circuits. *Cell*, 170(1), 185–198. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.034>
57. Dohnalová, L., Martinez-Gili, L., Dumas, M.-E., O'Toole, P. W., Clarke, G., & Cryan, J. F. (2022). A microbiome-dependent gut–brain pathway regulates exercise motivation. *Nature*, 612(7938), 739–747. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05477-9>
58. O'Riordan, K. J., Sandhu, K., Lyons, K., T. R., T., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2021). The gut microbiota–immune–brain axis. *Frontiers in Neurology*, 12, 721126. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.721126>
59. Frisardi, V., Solfrizzi, V., Barulli, M. R., Logroscino, G., & Panza, F. (2025). The role of the Mediterranean diet in reducing the risk of cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Nutrition, Health & Aging*, 29(6), 523–536. <https://doi.org/10.1007/s12603-025-2003-7>
60. Dobroslavska, P., Silva, M. L., Vicente, F., & Pereira, P. (2024). Mediterranean dietary pattern for healthy and active aging: A narrative review of an integrative and sustainable approach. *Nutrients*, 16(11), 1725. <https://doi.org/10.3390/nu16111725>
61. National Institute on Aging. (2023). MIND and Mediterranean diets linked to fewer signs of Alzheimer's brain pathology. NIA News. Website. [Cited 16 Aug 2025]. Available from URL: https://www.nia.nih.gov/news/mind-and-mediterranean-diets-linked-fewer-signs-alzheimers-brain-pathology?utm_source=chatgpt.com
62. Park, S.-Y., Lim, U., Wilkens, L. R., Boushey, C. J., Monroe, K. R., & Kolonel, L. N. (2025). MIND diet may lower risk of Alzheimer's disease at any age. University of Hawai'i Cancer Center News. https://www.hawaii.edu/news/2025/06/24/mind-diet-study/?utm_source=chatgpt.com
63. Morris, M. C., Tangney, C. C., Wang, Y., Sacks, F. M., Bennett, D. A., & Aggarwal, N. T. (2015). MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 11(9), 1007–1014. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.11.009>
64. Glenn, M. E. (2025). Alzheimer's: Could a Mediterranean diet help offset genetic risk? *Medical News Today*. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/mediterranean-diet-may-help-slow-cognitive-decline-in-those-at-high-genetic-risk-alzheimers>
65. Huhn, S., Kharabian Masouleh, S., Stumvoll, M., Villringer, A., & Witte, A. V. (2015). Components of a Mediterranean diet and their impact on cognitive functions in aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 132. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00132>
66. Picone, P., Vilasi, S., Carrotta, R., Di Carlo, M., & Naletto, L. (2024). Enriching the Mediterranean diet could nourish the brain: Neuroprotective effects of its components. *Neuroscience Letters*, 818, 136599. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2023.136599>
67. Tran, D. M. D., Lau, J. W., Kim, S. Y., Roberts, C. K., & Xu, J. (2025). Consumption of a diet high in fat and sugar is associated with cognitive decline: Evidence from epidemiological studies. *International Journal of Obesity*, 49(1), 50–63. <https://doi.org/10.1038/s41366-025-01776-8>
68. Beilharz, J. E., Maniam, J., & Morris, M. J. (2015). Diet-induced cognitive deficits: The role of fat and sugar, potential mechanisms, and nutritional interventions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 152. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00152>
69. Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T. A., Nakato, G., Takahashi, D., ... Ohno, H. (2014). Commensal microbe–derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 504(7480), 446–450. <https://doi.org/10.1038/nature12721>
70. Fock, E., & Parnova, R. (2023). Mechanisms of blood-brain barrier protection by microbiota-derived short-chain fatty acids. *Cells*, 12(4), 657. <https://doi.org/10.3390/cells12040657>
71. Yu, C., Li, X., Zhang, Y., et al. (2022). Pharmacological effects of polyphenol phytochemicals on NF-κB signaling pathway in inflammatory diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 932641. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.932641>
72. Akanyibah, F. A., He, C., Wang, X., Wang, B., & Mao, F. (2025). The role of plant-based dietary compounds in gut microbiota modulation in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Nutrition*, 12, 1606289. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1606289>
73. Tran, N. Q., & Drougard, A. (2025). Omega-3 fatty acids and fetal brain development. *Exploration of Neuroprotective Therapies*, 4(2), 107–119. <https://doi.org/10.37349/ent.2025.00027>

74. Pereira M., Liang J., Edwards-Hicks J., Meadows A. M., Hinz C., Liggi S., Hepprich M., Mudry J., Han K., Griffin J. L., Fraser I., Sack M.N., Hess C., & Bryant C. (2024). Arachidonic acid inhibition of the NLRP3 inflammasome is a mechanism to explain the anti-inflammatory effects of fasting. *Cell Reports*, 42(2), 108268. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.108268>
75. Beilharz, J. E., Maniam, J., & Morris, M. J. (2015). Diet-induced cognitive deficits: The role of fat and sugar, potential mechanisms, and nutritional interventions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 152. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00152>
76. Witek, K., Wydra, K., & Filip, M. (2022). A high-sugar diet consumption, metabolism and health impacts with a focus on the development of substance use disorder: a narrative review. *Nutrients*, 14(14), 2940. <https://doi.org/10.3390/nu14142940>
77. Hernández-Rodríguez, M., González-Ortiz, M., & Martínez-Abundis, E. (2023). Obesity and blood–brain barrier dysfunction: Implications for cognitive decline and dementia. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5859. <https://doi.org/10.3390/ijms24065859>
78. Hao, S., Zhang, L., Deng, Y., et al. (2023). High-fat diet–induced obesity increases permeability of the blood-brain barrier, exacerbates neuroinflammation, and impairs cognition. *Nutrients*, 15(2), 389. <https://doi.org/10.3390/nu15020389>
79. Glenn, M. E. (2025). Mediterranean diet may help slow cognitive decline in those at high genetic risk of Alzheimer’s. *Medical News Today*. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/mediterranean-diet-may-help-slow-cognitive-decline-in-those-at-high-genetic-risk-alzheimers>
80. Panaitescu, P.-Ș., Răzniceanu, V., Mocrei-Rebrean, Ș.-M., Neculicioiu, V. S., Dragoș, H.-M., & Filip, G. A. (2024). The effect of gut microbiota-targeted interventions on neuroinflammation and motor outcomes in animal models of Parkinson’s disease: A systematic review and meta-analysis. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(5), 3946–3974. <https://doi.org/10.3390/cimb46050244>
81. Huwart, S. J. P., Morales-Puerto, N., & Everard, A. (2025). Gut microbiota-related neuroinflammation at the crossroad of food reward alterations: implications for eating disorders. *Gut*, 74(10), e333397. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333397>
82. Paudel, D., Nair, D. V. T., Joseph, G., Castro, R., Tiwari, A. K., & Singh, V. (2024). Gastrointestinal microbiota-directed nutritional and therapeutic interventions for inflammatory bowel disease: opportunities and challenges. *Gastroenterology Report (Oxf)*, 12, goae033. <https://doi.org/10.1093/gastro/goae033>
83. Loh, J. S., Mak, W. Q., Tan, L. K. S., Ng, C. X., Chan, H. H., Yeow, S. H., ... Khaw, K. Y. (2024). Microbiota–gut–brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 37. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1>
84. Hitch, T. C. A., Hall, L. J., Walsh, S. K., Leventhal, G. E., Slack, E., de Wouters, T., Walter, J., & Clavel, T. (2022). Microbiome-based interventions to modulate gut ecology and the immune system. *Mucosal Immunology*, 15(6), 1095–1113. <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00564-1>
85. Asaoka, D., Zandifar, A., Badrfam, R., Mohammaditabar, M., Kargar, B., Goodarzi, S., Hajjaligol, A., Ketabforoush, S., Heidari, A., Fathi, H., Shafiee, A., & Pourjafar, H. (2025). The effect of prebiotics and probiotics on levels of depression, anxiety, and cognitive function: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Brain and Behavior*, 15(3), e70401. <https://doi.org/10.1002/brb3.70401>
86. Park, K. J., & Gao, Y. (2024). Gut-brain axis and neurodegeneration: mechanisms and therapeutic potentials. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 1481390. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1481390>
87. Reich, N., & Hölscher, C. (2022). The neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 in Alzheimer’s and Parkinson’s disease: An in-depth review. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 970925. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.970925>
88. Lv, D., Feng, P., Guan, X., Liu, Z., Li, D., Xue, C., Bai, B., & Hölscher, C. (2024). Neuroprotective effects of GLP-1 class drugs in Parkinson’s disease. *Frontiers in Neurology*, 15, 1462240. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1462240>
89. Fock, E., & Parnova, R. (2023). Anti-inflammatory effects of GLP-1 receptor activation in the brain: Implications for neurodegeneration and other diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 12463. <https://doi.org/10.3390/ijms241612463>
90. Brown, A., & Bedell, B. J. (2025, March 28). TNF- α (TNF-alpha) & Microglia in neurodegenerative diseases. *Biospective*. <https://biospective.com/resources/tnf-alpha-microglia-neurodegenerative-diseases>
91. Peter, I., Dubinsky, M. C., Bressman, S., Park, A., Lu, C., Chen, N., & Wang, A. (2018). Anti–tumor necrosis factor therapy and incidence of Parkinson disease among patients with inflammatory bowel disease. *JAMA Neurology*, 75(9), 963–969. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0682>

92. Schroer, A. B., Ventura, P. B., Sucharov, J., Misra, R., Chui, M. K. K., Bieri, G., Horowitz, A. M., Smith, L. K., Encabo, K., Tenggara, I., Couthouis, J., Gross, J. D., Chan, J. M., Luke, A., & Villeda, S. A. (2023). Platelet factors attenuate inflammation and rescue cognition in ageing. *Nature*, 620(7976), 1071–1079. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06436-3>

93. Carnevale, L., Luis-Urrutia, A., Blömborg, F., Brunkhorst, R., Ahnert-Hilger, G., & Kroemer, G. (2023). Neuroimmunomodulation of vagus nerve stimulation and implications for inflammation. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1173987. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1173987>

94. Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T., & Strüber, D. (2013). Transcranial alternating current stimulation: A review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 279. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00279>

95. Olofsson, P. S., & Tracey, K. J. (2017). Bioelectronic medicine: Technology targeting molecular mechanisms for therapy. *The Journal of Internal Medicine*, 282(1), 3–17. <https://doi.org/10.1111/joim.12611>

96. Hours, C., Carnevale, L., Carnevale, D., Magistretti, P. J., & Viviani, B. (2025). Immunity in neuromodulation: Probing neural and immune pathways in brain disorders. *Journal of Neuroinflammation*, 22, 122. <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03440-4>

«Ми-иммунитет-ішек» өсі: Иммунология, микробиома және тамақтану тұрғысынан нейродегенеративті ауруларға жаңа қырынан қарау

[Шарман А.Т.](#)

PhD, Профилактикалық медицина академиясы, Алматы, Қазақстан. E-mail: ncn@academypm.org

Түйіндеме

Нейродегенеративті аурулар бұрынырақта ақуыздың ұюындағы бұзылыстары және нейрондардың жойылуы ретінде қарастырылғанмен, бүгінде жүйелік иммундық-зат алмасулық синдром ретінде жиі танылуда. Мидың иммундық артықшылыққа ие орган ретіндегі дәстүрлі түсінігі глифаттық клиренстің, менингеальды лимфа жүйесінің, сондай-ақ, орталық және перифериялық иммунитетті біріктіретін тікелей нейроиммундық интерфейстердің ашылуынан кейін теріске шығарылды. Мида микроглия патологияның қорғаушысы рөлінде де, қозғаушы күші ретінде әрекет етеді. Ал АРОЕ4 және TREM2 сияқты генетикалық қауіп факторлары иммундық жүйе қызметінің туа біткен бұзылысын Альцгеймер ауруы және онымен байланысты деменциямен байланыстырады. ОЖЖ-нен басқа, ішекпен байланысты лимфоидты тін және микробиом микробтық метаболиттер, өт қышқылының трансформациясы және вагус жүйке тізбектері арқылы иммундық тонусты реттеуде маңызды рөл атқарады. Қартаю иммундық және «қабынудан болған қартаюды» жеделдету арқылы аталмыш осалдықты одан әрі күшейтіп, синаптикалық төзімділікті төмендетеді. Диета және тамақтану «Ми-иммундық жүйе-ішек» өсі ішінде басқарылатын рычагтар ретінде әрекет етеді. Тағамдық талшықтар, полифенолдар және Омега-3 май қышқылдары иммундық төзімділік пен нейропротекцияны күшейтеді, ал семіздікке алып келетін тамақтану үрдісі нейроқабынуды күшейтеді. Микробиомға бағытталған араласулар мен GLP-1 рецепторларының агонистерінен бастап, биоэлектронды нейромодуляцияға және иммундық жасарту стратегияларына дейінгі жаңа ем жолдары осы парадигманы тәжірибелік қолдану әлеуетін көрсетеді. Бұл шолу «Ми-иммундық-ішек» өсін нейродегенеративті аурулардың орталық қозғаушы күші ретінде көрсететін дәлелдерді қорытындылайды, сонымен қатар, иммундық реттеуді, микробтық экологияны және диеталық факторларды алдын алу мен емдеу үшін қалай пайдалануға болатынын талдайды.

Түйін сөздер: нейродегенеративті аурулар, ми, ішек, иммунитет, микробиом, тамақтану.

Ось «Мозг-иммунитет-кишечник»: Переосмысление нейродегенеративных заболеваний с точки зрения иммунологии, микробиома и питания

[Шарман А.Т.](#)

PhD, Академия профилактической медицины, Алматы, Казахстан. E-mail: ncn@academypm.org

Резюме

Нейродегенеративные заболевания, ранее рассматривавшиеся преимущественно как нарушения сворачивания белков и гибель нейронов, все чаще признаются системными иммунометаболическими синдромами. Традиционное представление о головном мозге как об органе с иммунопривилегированным статусом было опровергнуто открытиями глифатического клиренса, менингеальной лимфатической системы и прямых нейроиммунных интерфейсов, которые интегрируют центральный и периферический иммунитет. В головном мозге микроглия выступает как в роли защитников, так и в роли движущих сил патологии. А генетические факторы риска, такие как APOE4 и TREM2, связывают дисфункцию врожденного иммунитета с болезнью Альцгеймера и связанными с ней деменциями. За пределами ЦНС лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником и микробиомом, играют ключевую роль в регуляции иммунного тонуса посредством микробных метаболитов, трансформаций желчных кислот и вагусных нейронных цепей. Старение еще больше усиливает эту уязвимость, ускоряя иммуностарение и «воспалительное старение», что снижает синаптическую устойчивость. Диета и питание выступают в качестве программируемых рычагов в рамках оси «Мозг-иммунитет-кишечник»: пищевые волокна, полифенолы и Омега-3 жирные кислоты способствуют иммунной толерантности и нейропротекции, тогда как диеты, способствующие ожирению, усугубляют нейровоспаление. Новые методы лечения — от вмешательств, направленных на микробиом, агонистов рецепторов GLP-1 до биоэлектронной нейромодуляции и стратегий омоложения иммунитета — подчеркивают потенциал применения этой парадигмы на практике. В этом обзоре обобщаются данные, позиционирующие ось «Мозг-иммунитет-кишечник» как центрального фактора нейродегенеративных заболеваний, и подчеркивается, как иммунная регуляция, микробная экология и диетические факторы могут быть использованы для профилактики и лечения.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, мозг, кишечник, иммунитет, микробиом, питание.

Review

Precision Epilepsy Surgery Using Digital Technologies

[Yosuke Sato](#)

Received: November 18, 2025
Revised: November 25, 2025
Accepted: November 29, 2025
Published: December 17, 2025

Director, Brain Function Analysis and Digital Medicine Research Institute, Showa Medical University;
Professor, Department of Neurosurgery, Showa Medical University Hospital, Tokyo, Japan.
E-mail: yosukens@med.showa-u.ac.jp

Citation: Yosuke Sato.
Precision Epilepsy Surgery Using
Digital Technologies. *Kaz J Clin
NeuSci.* 2025, 78 (4), kjc031.
<https://doi.org/10.53498/7xd0vr81>

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



Abstract

Seizure manifestations in epilepsy are heterogeneous, and lesions are often not clearly visualized even with multiple imaging modalities, which makes precise diagnosis challenging. Electrophysiological assessment using electroencephalography (EEG) is essential for localizing the epileptogenic focus; commonly used markers include preictal and ictal EEG changes and interictal spikes. However, these markers have limitations: they are not assessable when seizures do not occur, they may include normal brain activity, and some features can only be observed with invasive intracranial electrodes. Recent advances have digitized EEG data and enabled multifaceted interpretation through mathematical and computational approaches. We are implementing precision epilepsy surgery guided by rigorous focus evaluation that leverages digital technologies applied to EEG data. This article reviews our research to date on the development and application of these techniques.

Keywords: digital technology, EEG, epilepsy, gamma oscillation regularity, neurosurgery.

1. Excitation–Inhibition Balance in Epileptic EEG

Spike-and-wave complexes in focal epilepsy consist of a spike that often contains high-frequency oscillations (HFOs) followed by a post-spike slow wave (PSS). HFOs are associated with excitatory epileptic activity, whereas the PSS reflects inhibitory processes. Clarifying the spatiotemporal relationship between spike-associated HFOs and PSSs in patients with focal cortical dysplasia (FCD) type II may elucidate the excitation–inhibition balance in epileptic EEG. We analyzed intracranial EEG recordings from 10 patients with FCD type II. For each electrode site we computed the power of HFOs and PSSs and compared these measures across three regions: the seizure-onset zone (SOZ), resected cortex outside the SOZ, and non-resected cortex. Comparisons were performed for interictal period and the immediate preictal period using Spearman's rank correlation and simple linear regression to assess the relationship between HFO power and PSS power. A total of 1,614 HFO–PSS events

were analyzed. During interictal periods, HFO and PSS power showed significant positive correlations across all regions: SOZ $r=0.568$; resected non-SOZ $r=0.700$; non-resected cortex $r=0.320$. In the preictal period the correlation in the SOZ markedly decreased ($r=0.149$), whereas correlations in the resected non-SOZ ($r=0.704$) and non-resected cortex ($r=0.346$) were essentially unchanged. The regression slope (PSS power / HFO power) decreased in the SOZ from 0.349 to 0.051, while it increased in the resected non-SOZ from 0.534 to 0.734 and in non-resected cortex from 0.267 to 0.435 (Figure 1) [1]. Supplementary analyses showed that the change in regression slope became apparent approximately 1 minute before seizure onset [2] and those dynamic alterations of PSS occurred from the interictal to the preictal state [3]. These findings indicate a relative reduction of PSS power in the SOZ immediately before seizures, consistent with a transient loss of inhibitory control preceding seizure initiation. Conversely, during

interictal periods the SOZ may exhibit stronger inhibitory activity than surrounding normal cortex. This preserved interictal inhibition could serve as a marker for focal localization if it can be reliably detected. Motivated by these results, we proceeded to develop

methods to visualize interictal inhibitory strength to improve localization of the epileptogenic focus for precision surgical planning.

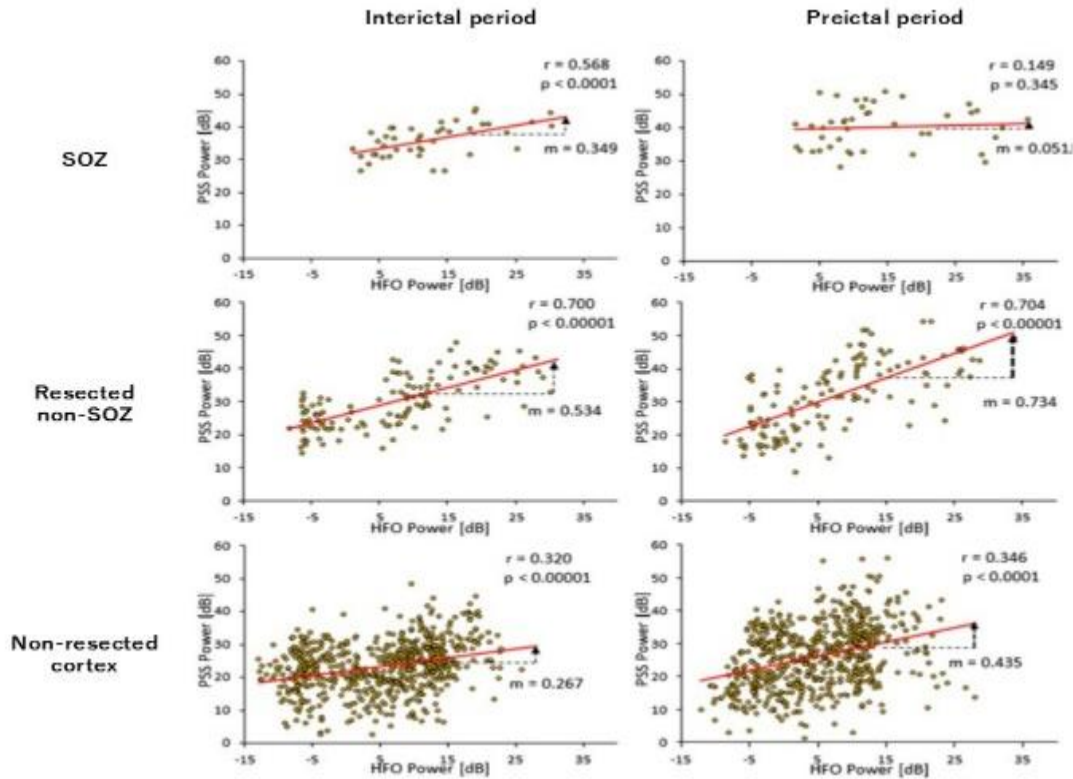


Figure 1 - Correlation analysis between HFO power and PSS power across regions during interictal and preictal periods.

In the interictal state, HFO and PSS power showed significant positive correlations in all regions, whereas the correlation in the seizure onset zone (SOZ) markedly diminished in the immediate preictal period. The simple linear regression slope (PSS power / HFO power) decreased only in the SOZ. Spearman's rank correlation coefficient (r) and regression slope (m) are indicated on the panels. Adapted from Reference 1

2. Gamma Oscillation Regularity (GOR) Analysis for Visualizing the Epileptogenic Focus

Gamma oscillations in focal epilepsy are linked to locally synchronized neuronal activity involved in inhibitory control, [4] and the rhythmicity of EEG oscillations that include gamma has been shown to correlate with local neuronal synchrony [5]. Based on these findings, we hypothesized that local neuronal synchrony—the principal component of interictal inhibitory strength—could be detected as changes in GOR. We applied multiscale entropy analysis, a method that quantifies signal regularity across arbitrary frequency bands, to intracranial EEG recorded from 13 patients with FCD type II. We quantified GOR at each electrode over interictal, preictal, and ictal epochs and examined characteristic spatiotemporal patterns. In an expanded cohort of 13 patients who achieved postoperative seizure freedom, we analyzed data from 1,164 intracranial electrodes to evaluate GOR quantitatively. Entropy values were used as the metric

of regularity (lower entropy indicates greater regularity). For each case, entropy values were converted to Z-scores for three regions: the seizure-onset zone (SOZ), resected cortex outside the SOZ, and non-resected cortex. Receiver operating characteristic analysis produced cutoff Z values, sensitivity, specificity, and area under the curve (AUC) for each region. We observed distinctive spatiotemporal changes in GOR. During interictal periods, GOR was significantly higher in the SOZ compared with surrounding regions. In the immediate preictal period, GOR in the SOZ decreased toward levels similar to adjacent cortex. During seizures, GOR increased broadly across both SOZ and non-SOZ regions (Figure 2) [6]. Quantitative analysis yielded the following diagnostic performance for detecting the SOZ during interictal periods: a cutoff $Z \leq -2.09$ produced 100% sensitivity and 97.1% specificity with $AUC = 0.992 \pm 0.002$. For detecting

resected non-SOZ cortex, a cutoff $Z \leq -0.12$ yielded sensitivity 54.2%, specificity 73.8%, $AUC = 0.673 \pm 0.019$. For non-resected cortex, a cutoff $Z \geq -0.11$ yielded sensitivity 73.8%, specificity 54.2%, $AUC = 0.673 \pm 0.019$. These results indicate that elevated GOR during interictal periods is a statistically robust marker of the epileptogenic focus [7]. For planning resections in cortical dysplasia type II, we implant subdural electrode grids that include sufficient adjacent normal cortex,

perform EEG acquisition, and compute gamma-band regularity. Regions with initial $Z \leq -1$ are considered candidates for resection. After an initial resection, we repeat EEG recording and gamma-regularity analysis on the resection margin and combine these findings with other electrophysiological data. Additional resection is considered for areas that continue to show $Z \leq -1$, enabling fine-tuning of the resection extent.

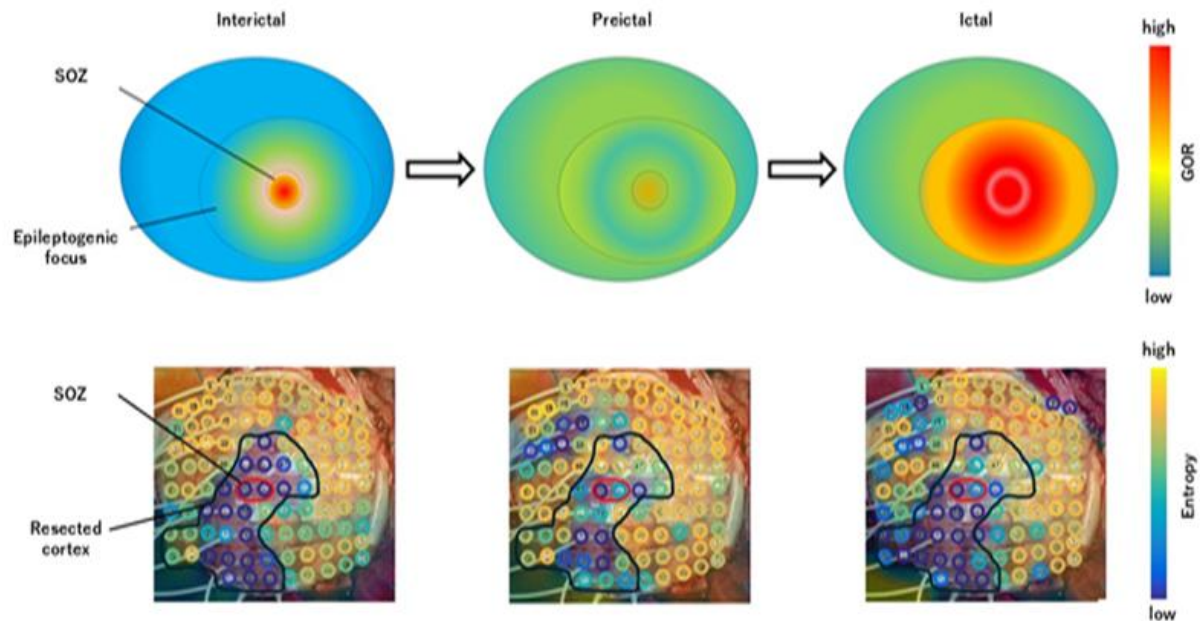


Figure 1 - Spatiotemporal changes of GOR from interictal to ictal epochs.

Upper panels: During the interictal period, GOR is significantly elevated around the seizure onset region; in the immediate preictal period the regularity in the SOZ declines to levels similar to surrounding cortex; during the ictal period gamma regularity increases widely, including outside the SOZ. Lower panels: Visualization of temporal and spatial changes in entropy values (reflecting GOR) derived from intracranial EEG in a patient with FCD type II. Lower entropy denotes higher GOR. Adapted from Reference 6

3. Application of GOR Analysis to Epilepsy Surgery

GOR was evaluated as a potential intraoperative marker for localizing epileptogenic tissue in patients with drug-resistant focal epilepsy related to cavernous malformations. Extended resection that includes the lesion, surrounding hemosiderin-stained cortex, and adjacent epileptogenic zones is known to improve postoperative seizure control, but clear intraoperative correlates of these pathological regions have been lacking. In six patients with cavernous malformations, we computed intraoperative EEG GOR from cortical recordings. GOR maps were inspected with respect to the lesion, adjacent hemosiderin-stained cortex, hippocampus when involved, and the surgical resection plan. High GOR co-localized with pathological hemosiderin deposition in four cases. In two

temporal-lobe cases, elevated GOR was observed in both the hippocampus and the lesion. Some cases showed no overt epileptiform waveforms on intraoperative electrocorticography, yet the regions of elevated GOR were resected in all six patients. Postoperatively, all patients achieved seizure freedom [8]. These findings suggest that intraoperative GOR can identify epileptogenic cortex associated with cavernous malformations and hemosiderin staining, including areas that lack clear conventional epileptiform discharges. Elevated intraoperative GOR thus has potential as a novel surgical marker to guide tailored resections and improve seizure outcomes.

4. Utility of GOR Analysis in MRI Negative Temporal Lobe Epilepsy

In temporal lobe epilepsy without any structural abnormality on MRI, traditional preoperative investigations often fail to predict seizure lateralization or precise localization. These patients typically require prolonged video EEG monitoring and invasive intracranial electrode evaluation to identify the epileptogenic focus. We applied preoperative high density scalp EEG to compute interictal GOR and assessed whether GOR could indicate seizure lateralization and focus localization without intracranial monitoring. Interictal GOR maps derived from high density EEG consistently matched intraoperative cortical GOR measurements and provided more detailed lateralization and localization

information (Figure 3) [9]. These results indicate that noninvasive high density EEG GOR analysis can contribute to lateralizing and localizing the epileptogenic focus in MRI negative temporal lobe epilepsy, potentially reducing the need for invasive monitoring and its associated complications. Traditional epilepsy surgery has steadily advanced through decades of research focused on accurately identifying foci in MRI negative cases. Precision epilepsy surgery, as advocated here, leverages digital signal methods such as GOR analysis to estimate focus localization with high accuracy in MRI negative patients and to define resection margins more precisely.

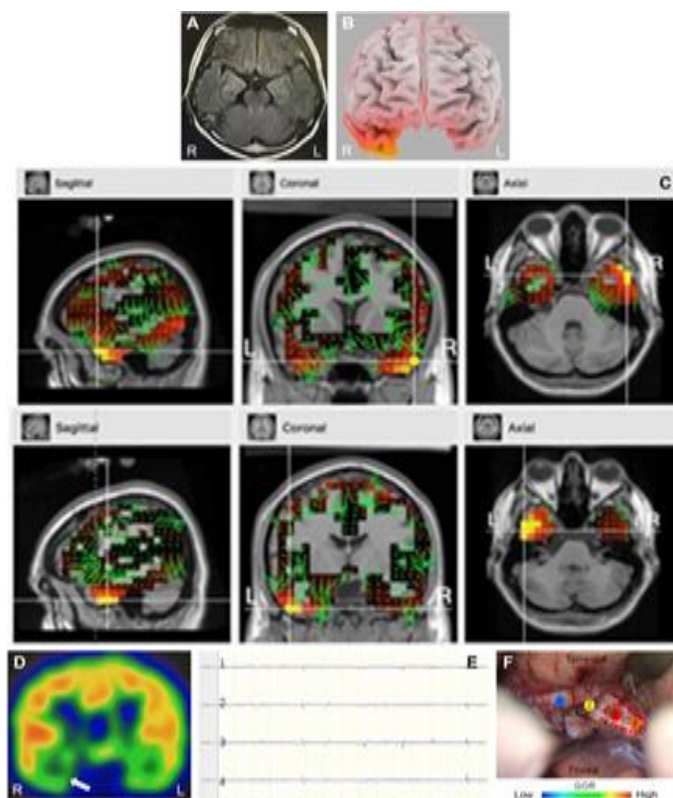


Figure 3 - Representative findings in an MRI negative temporal lobe epilepsy case.

(A) Preoperative MRI shows no overt structural abnormality.

(B) Interictal GOR map computed from 256 channel high density scalp EEG demonstrates a focal high GOR region in the right medial temporal area.

(C) Interictal magnetoencephalography localizes spike sources to bilateral medial temporal regions.

(D) Iomazenil SPECT shows reduced uptake in the right medial temporal region.

(E) Intraoperative EEG reveals spikes across all hippocampal contacts

(F) Intraoperative GOR analysis identifies significant high GOR in the posterior body and tail of the hippocampus (electrodes #3 and #4; red dashed circles), which were resected; the patient achieved postoperative seizure freedom. Adapted from Reference 9

5. Visualization of Ictal Networks by GOR Correlation Analysis

Accurate localization of the epileptogenic focus in focal epilepsy is challenging when seizures spread rapidly within cortex or when structural lesions are absent. Lesions near the motor cortex or within the

temporal lobe are especially difficult to evaluate using conventional imaging and semiology alone. We therefore examined whether correlation analysis of GOR from cortical EEG can reveal ictal network connections

that inform surgical planning. In a patient with a lateral temporal cavernous malformation but without hippocampal structural abnormality, intraoperative GOR correlation analysis identified elevated GOR in both the lateral temporal region and the hippocampus, and demonstrated functional linkage between them as an ictal network. After limited resection of the lateral temporal cortex and the cavernoma, elevated GOR persisted in the hippocampus; subsequent addition of hippocampal transection abolished the GOR abnormality and the patient achieved postoperative seizure freedom (Figure 4) [10]. In a focal motor epilepsy patient with a low-grade glioma adjacent to the primary motor cortex, ictal intracranial EEG GOR correlation analysis revealed elevated GOR in the supplementary

motor area and a network connection with the primary motor cortex. Resection of both the tumor and the high GOR supplementary motor region resulted in seizure freedom without neurological deficit [10]. GOR analysis not only localizes epileptogenic foci but, when combined with correlation mapping, visualizes ictal networks that may extend beyond the primary lesion. This capability is particularly valuable for complex pathologies that elude conventional diagnostics and enables real time intraoperative assessment. GOR based network mapping therefore represents a powerful tool to support precision epilepsy surgery by guiding targeted resections of functionally connected epileptogenic cortex.

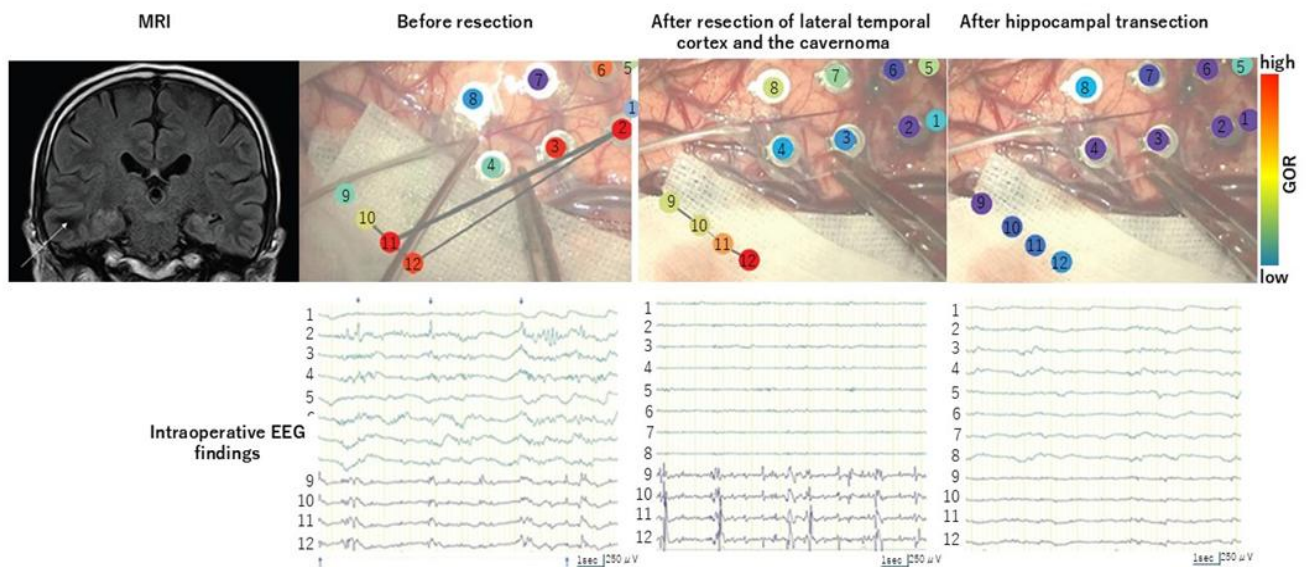


Figure 4 - Intraoperative application of GOR correlation analysis for visualization of ictal networks.

Upper panels: A patient with a lateral temporal cavernous malformation without hippocampal structural abnormality. Intraoperative GOR correlation mapping revealed elevated GOR in both the lateral temporal cortex and the hippocampus, demonstrating their linkage as an ictal network. After limited resection of the lateral temporal cortex and cavernoma, high GOR persisted in the hippocampus; subsequent hippocampal transection abolished the high-GOR signal and the patient became seizure free. Lower panels: Representative intraoperative electrocorticography. The top eight channels correspond to a 2x4 subdural grid over the lateral temporal cortex; the bottom four channels are a 1x4 subdural strip in the hippocampus. Prior to resection, synchronous spikes involving both lateral temporal cortex and hippocampus (downward arrows) and hippocampus-only spikes (upward arrows) are shown. After resection of the lateral temporal focus and cavernoma, lateral temporal spikes disappeared while hippocampal spikes persisted; these disappeared after additional hippocampal transection. Adapted from Reference 10

7. Noninvasive GOR Analysis Using Scalp EEG

Accurate preoperative localization of the epileptogenic focus is essential to maximize the benefits of epilepsy surgery. We evaluated whether gamma band regularity (GOR) analysis can be applied noninvasively using high density scalp EEG to identify epileptogenic regions and to support presurgical decision making. We studied 21 patients with drug resistant focal epilepsy.

For each patient, GOR was computed from 20 second interictal epochs recorded with high density scalp EEG. GOR derived localization was compared with conventional presurgical localization methods and with postoperative seizure outcomes. In a separate analysis, five focal epilepsy patients were examined to assess GOR changes in scalp EEG before and after antiepileptic

drug (AED) administration. Finally, we applied scalp EEG GOR analysis to a case cohort originally diagnosed with alcohol related paroxysmal events to search for latent epileptogenic foci. High GOR regions were identified in all 21 patients and were included in the surgical resections; all 21 patients became seizure free after surgery. Concordance between high density scalp EEG GOR and spike source estimation was complete in 10 cases, partial in 8, and discordant in 3. Concordance with iomazenil SPECT was complete in 8 cases, partial in 11, and discordant in 2. In four MRI negative temporal lobe epilepsy cases, scalp GOR effectively identified focal lateralization and localization.11) In the AED response study (n = 5), focal high GOR regions that matched lesion location or clinical semiology were present before drug administration and disappeared in all patients after effective AED treatment, paralleling clinical improvement [12]. In cases initially labeled as alcohol related events, scalp GOR analysis revealed localized high GOR regions; subsequent introduction of AED therapy led to good seizure control [13]. GOR analysis applied to short epochs of high-density scalp

EEG reliably identifies candidate epileptogenic regions in a majority of cases and demonstrates strong agreement with established localization methods in many patients. The disappearance of high GOR regions after effective AED therapy suggests that scalp GOR can quantify pharmacologic response. Detection of latent high GOR foci in patients misclassified with alcohol related events indicates utility for uncovering occult epilepsy. Scalp EEG GOR analysis is a promising noninvasive, high throughput presurgical localization tool that can:

- Support lateralization and localization in MRI negative cases;
- Reduce the need for invasive intracranial monitoring in selected patients;
- Provide an objective measure of AED efficacy;
- Aid identification of occult epileptogenic foci in diagnostically ambiguous cases.

Incorporation of scalp GOR mapping into the presurgical workflow may improve patient selection, streamline evaluation, and contribute to Precision epilepsy surgery planning.

8. Conclusion

Advances in EEG analysis using GOR have enabled more precise localization of epileptogenic foci, laying an emerging foundation for precision epilepsy surgery driven by individualized care. As lesions become better visualized, surgical strategies must prioritize maximal preservation of surrounding normal cortex, which in turn demands higher levels of surgical skill and more advanced training programs for operators.

To convey lesion location and extent clearly to patients and multidisciplinary teams, intuitive three-dimensional visualization tools are required. To meet this need, we are developing a real time stereoscopic visualization pipeline that leverages artificial intelligence for monocular depth estimation and spatial reconstruction, enabling rich stereoscopic presentation from single view operative images (Figure 5) [14].

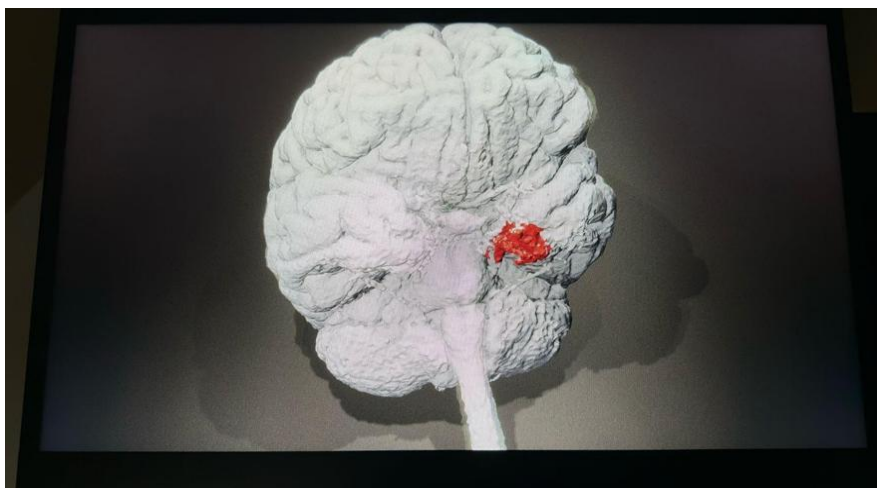


Figure 5 - AI assisted stereoscopic visualization technology.

A custom AI pipeline performs real time monocular depth estimation and spatial reconstruction to generate a stereoscopic view that conveys intuitive three-dimensional information of the cortical surface. The projected 3D brain surface shows the planned resection area in red

Broader clinical adoption will require algorithm generalization through multi center, multi case validation and a flexible analysis framework that accommodates diverse pathologies, age groups, and EEG recording conditions. Equally important is the design of adaptive, user centric interfaces that present information intuitively to surgeons, educators, and patients. Addressing these technical and operational challenges will involve closer collaboration with clinical teams and integrated hardware–software platform development. Through these efforts we aim to expand

clinical applicability and advance truly individualized precision epilepsy surgery.

Conflict of Interest. The author declares no conflicts of interest.

Funding. The author received no specific funding for this work.

Author contributions. Conceptualization – Y. S.; Methodology – Y. S.; Examination – Y. S.; Formal analysis – Y. S.; Writing (original draft preparation) – Y. S.; Writing (review and editing) – Y. S.

References

1. Sato, Y., Doesburg, S. M., Wong, S. M., Boelman, C., Ochi, A., & Otsubo, H. (2014). Preictal surrender of post-spike slow waves to spike-related high-frequency oscillations (80–200 Hz) is associated with seizure initiation. *Epilepsia*, 55(9), 1399–1405. <https://doi.org/10.1111/epi.12728>
2. Sato, Y., Doesburg, S. M., Wong, S. M., Ochi, A., & Otsubo, H. (2015). Dynamic preictal relations in FCD type II: Potential for early seizure detection in focal epilepsy. *Epilepsy Research*, 110, 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.016>
3. Sato, Y., Doesburg, S. M., Wong, S. M., Boelman, C., Ochi, A., & Otsubo, H. (2015). Dynamic changes of interictal post-spike slow waves toward seizure onset in focal cortical dysplasia type II. *Clinical Neurophysiology*, 126(9), 1670–1676. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.11.012>
4. Bartos, M., Vida, I., & Jonas, P. (2007). Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(1), 45–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2044>
5. Goldenholz, D. M., Seyal, M., Bateman, L. M., Gotman, J., Andrade Valença, L., Zelmann, R., & Dubeau, F. (2012). Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology*, 78(3), 224–225. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182450b8a>
6. Sato, Y., Wong, S. M., Iimura, Y., Ochi, A., Doesburg, S. M., & Otsubo, H. (2017). Spatiotemporal changes in regularity of gamma oscillations contribute to focal ictogenesis. *Scientific Reports*, 7, 9362. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09931-6>
7. Sato, Y., Ochi, A., Mizutani, T., & Otsubo, H. (2019). Low entropy of interictal gamma oscillations is a biomarker of the seizure onset zone in focal cortical dysplasia type II. *Epilepsy & Behavior*, 96, 155–159. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.030>
8. Sato, Y., Tsuji, Y., Kawauchi, Y., Iizuka, K., Kobayashi, Y., Irie, R., Sugiyama, T., & Mizutani, T. (2021). Epileptogenic zone localization using intraoperative gamma oscillation regularity analysis in epilepsy surgery for cavernomas: patient series. *Journal of Neurosurgery: Case Lessons*, 1, CASE20121. <https://doi.org/10.3171/case20121>
9. Sato, Y., Tsuji, Y., Yamazaki, M., Fujii, Y., Shirasawa, A., Harada, K., & Mizutani, T. (2022). Interictal high gamma oscillation regularity as a marker for presurgical epileptogenic zone localization. *Operative Neurosurgery*, 23, 164–173. <https://doi.org/10.1227/ons.0000000000000245>
10. Kobayashi, Y., Sato, Y., Sugiyama, T., & Mizutani, T. (2021). Intraoperative epileptogenic network visualization using gamma oscillation regularity correlation analysis in epilepsy surgery. *Surgical Neurology International*, 12, 254. https://doi.org/10.25259/SNI_298_2021
11. Nakamura, T., Sato, Y., Kobayashi, Y., Kawauchi, Y., Shimizu, K., & Mizutani, T. (2022). Visualization of ictal networks using gamma oscillation regularity correlation analysis in focal motor epilepsy: Illustrative cases. *Surgical Neurology International*, 13, 105. https://doi.org/10.25259/SNI_193_2022
12. Okabe, J., & Sato, Y. (2024). Effectiveness of perampanel for focal seizures determined by interictal gamma oscillation regularity analysis. *Epilepsia Open*, 9, 1968–1971. <https://doi.org/10.1002/epi4.13033>
13. Tsuji, Y., & Sato, Y. (2024). Interictal gamma oscillation regularity analysis and susceptibility-weighted imaging on focal epilepsy cases with alcohol use disorders. *Surgical Neurology International*, 15, 361. https://doi.org/10.25259/SNI_991_2023
14. Sato, Y., Tanaka, H., Takahashi, J., Toshkov, T., Ito, A., & others. (2024). AI real time stereoscopic image generation from monocular operative images for neurosurgical microscopic surgery. *Jpn J Neurosurg (Brain Surg J)*, 33, 637–639. <https://doi.org/10.7887/jcns.33.637>

Эпилепсияның сандық технологиялар қолданылған дәлдігі жоғары хирургиясы

[Yosuke Sato](#)

Ми қызметін талдау және сандық медицинаны зерттеу институтының директоры, Showa медициналық университеті; нейрохирургия бөлімшесінің профессоры, Showa медициналық университетінің ауруханасы, Токио, Жапония.

E-mail: yosukens@med.showa-u.ac.jp

Түйіндеме

Эпилепсияның ұстама кезіндегі көріністері гетерогенді, ал зақымдану ошақтары көп жағдайда әртүрлі бейнелеу әдістерімен де нашар көрінеді және дәл диагностикалауды қиындата түседі. Электроэнцефалографияны (ЭЭГ) қолдана отырып, электрофизиологиялық бағалау эпилептогендік ошақты анықтау үшін өте маңызды. Жиі қолданылатын маркерлерге преиктальды және иктальды ЭЭГ өзгерістері және интериктальды шыңдар жатады. Дегенмен, бұл маркерлердің шектеулері бар: оларды ұстамалар болмаған кезде бағалау мүмкін емес, олар қалыпты ми белсенділігін қамтуы мүмкін, ал кейбір ерекшеліктерді тек инвазивті бассүйекішілік электродтармен ғана байқауға болады. Соңғы жетістіктер ЭЭГ деректерін цифрландыруға мүмкіндік берді және математикалық және есептеу тәсілдерін қолдана отырып, көп қырлы түсіндіруді қамтамасыз етті. Біз ЭЭГ деректеріне қолданылатын сандық технологияларды қолдана отырып, зақымдануды мұқият бағалауға негізделген, эпилепсияның дәлділігі жоғары хирургиясын жүргізудің алғашқы бастамашысы болып табыламыз. Бұл мақалада аталмыш әдістерді әзірлеу және қолдану бойынша бүгінгі күнге дейінгі зерттеулер қарастырылады.

Түйін сөздер: сандық технология, ЭЭГ, эпилепсия, гамма-тербелістердің тұрақтылығы, нейрохирургия.

Высокоточная хирургия эпилепсии с использованием цифровых технологий

[Yosuke Sato](#)

Директор Института анализа функций головного мозга и исследований в области цифровой медицины, Медицинский университет Showa; профессор, отделение нейрохирургии, Больница Медицинского университета Showa, Токио, Япония.

E-mail: yosukens@med.showa-u.ac.jp

Резюме

Проявления эпилепсии при приступах гетерогенны, а очаги поражения часто плохо визуализируются даже при использовании различных методов визуализации, что затрудняет точную диагностику. Электрофизиологическая оценка с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) необходима для локализации эпилептогенного очага. Обычно используемые маркеры включают преиктальные и иктальные изменения ЭЭГ и межиктальные спайки. Однако эти маркеры имеют ограничения: их невозможно оценить, когда приступы отсутствуют, они могут включать нормальную активность мозга, а некоторые особенности можно наблюдать только с помощью инвазивных внутричерепных электродов. Недавние достижения позволили оцифровать данные ЭЭГ и обеспечить многогранную интерпретацию с помощью математических и вычислительных подходов. Мы внедряем высокоточную хирургию эпилепсии, основанную на тщательной оценке очага, с использованием цифровых технологий, применяемых к данным ЭЭГ. В этой статье рассматриваются исследования на сегодняшний день по разработке и применению этих методов.

Ключевые слова: цифровые технологии, ЭЭГ, эпилепсия, регулярность гамма-колебаний, нейрохирургия.

Review

Re-envisioning Alzheimer's Disease Through Nutrigenomics: Toward a Precision Medicine Paradigm. Narrative review

[Stroia Carmina](#)¹, [Anca Dicu](#)^{2*}, [Lorena Filip](#)³, [Maria Vrânceanu](#)⁴

Received: October 29, 2025
Revised: November 13, 2025
Accepted: November 26, 2025
Published: December 17, 2025

Citation: Stroia Carmina, Anca Dicu, Lorena Filip, Maria Vrânceanu. Re-envisioning Alzheimer's Disease Through Nutrigenomics: Toward a Precision Medicine Paradigm. Narrative review. *Kaz J Clin NeuSci.* 2025, 78 (4), kjc032. <https://doi.org/10.53498/eymv8527>

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



¹ PhD Candidate, Doctoral School of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine and Pharmacy, University of Oradea, Oradea, Romania. E-mail: stroia.carminamariana@student.uoradea.ro

² Habilitated Assistant Professor, Department of Technical and Natural Sciences, Faculty of Food Engineering, Tourism and Environmental Protection, Aurel Vlaicu University of Arad, Arad, Romania. E-mail: anca.dicu@uav.ro

³ Habilitated Professor, Department of Bromatology, Hygiene, Nutrition, «Iuliu Hațieganu» University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania. E-mail: lfilip@umfcluj.ro

⁴ Associate Professor, Department Nutrition and Dietetics, Faculty of Food Engineering, Tourism and Environmental Protection, Aurel Vlaicu University of Arad, Arad, Romania. E-mail: marievranceanu@gmail.com

Abstract

Alzheimer's disease is a complex neurodegenerative disorder shaped by interactions between genetic, metabolic, inflammatory, and environmental factors. Although scientific understanding has advanced, therapeutic progress remains limited because the condition arises from multiple interconnected mechanisms, including amyloid-beta accumulation, tau hyperphosphorylation, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, vascular impairment, and chronic neuroinflammation. Familial early-onset Alzheimer's disease is associated with mutations in APP, PSEN1, and PSEN2, whereas most cases represent sporadic late-onset Alzheimer's disease influenced by polygenic variation and lifestyle exposures. Among genetic factors, the APOE ε4 allele is the strongest risk determinant, affecting lipid metabolism, inflammatory activity, oxidative injury, and amyloid-beta clearance. Variants such as MTHFR C677T further influence susceptibility by altering homocysteine metabolism, methylation capacity, and redox balance. Nutrigenomics and nutrigenetics offer a framework for understanding how dietary components interact with genetic architecture to modulate pathways relevant to Alzheimer's disease. Nutritional deficiencies that accompany cognitive decline can intensify metabolic dysfunction and accelerate neurodegeneration, whereas targeted nutritional interventions may improve cognitive and functional outcomes. Key nutraceuticals—including omega-3 fatty acids, B vitamins, quercetin, resveratrol, and benfotiamine—modulate pathways linked to oxidative stress, inflammation, mitochondrial activity, and synaptic resilience via Nrf2 activation, NF-κB suppression, and brain-derived neurotrophic factor signaling. Gene-diet interactions also indicate that individuals carrying genotypes such as APOE ε4 or BDNF Val66Met may respond differently to nutritional strategies. Integrating genomic, metabolic, and nutritional perspectives supports the development of precision-nutrition approaches for Alzheimer's disease prevention and management. Personalized interventions aligned with genetic background may reduce oxidative and inflammatory burden, enhance neuroprotective pathways, and delay disease progression.

Keywords: Alzheimer's disease, nutraceuticals, APOE, BDNF, genetic risk, cognitive decline.

1. Introduction

Alzheimer's disease (AD) is among the most prevalent neurodegenerative conditions, presenting significant challenges not only in clinical care but also in societal and economic domains on a global scale. Currently, dementia affects an estimated 25 million people worldwide, and projections suggest that with rising life expectancy, this number will reach at least 115.4 million by 2050. Among all dementia types, Alzheimer's disease (AD) accounts for 60–80% of cases, making it the most prevalent form globally. The impact of this disease is compounded by the absence of effective treatments that can modify its course, thereby contributing to increased rates of morbidity and mortality. Consequently, Alzheimer's and related disorders are recognized as major global health concerns, particularly as increasing life expectancy is expected to amplify the associated socioeconomic burden [1]. The disease is characterized by a range of interrelated cellular and molecular abnormalities, including disrupted protein homeostasis, mitochondrial dysfunction, oxidative damage, genomic instability, and impaired neurotrophic signaling. Inflammatory dysregulation within the central nervous system further contributes to disease progression [2]. Emerging research has highlighted a strong association between systemic inflammation and AD. Elevated levels of circulating pro-inflammatory markers in affected individuals suggest a bidirectional relationship between neuroinflammation and peripheral immune dysregulation [3,4].

However, the precise mechanisms underlying the disease remain insufficiently understood. Evidence indicates that certain interventions can slow their progression, with nutritional strategies emerging as an increasingly important component. Nutrigenomics—the

study of how nutrients influence gene expression—offers a promising approach for reducing AD risk and slowing its progression. Because AD arises from interactions between genetic susceptibility, oxidative stress, inflammation, and metabolic dysfunction, diet-driven gene regulation can meaningfully influence disease pathways. Nutrigenomic compounds such as polyphenols, omega-3 fatty acids, vitamins, and antioxidants can activate protective genetic pathways (e.g., Nrf2) and suppress pro-inflammatory signaling (e.g., NF- κ B). These processes reduce oxidative damage, modulate microglial activation, and support mitochondrial stability—key mechanisms underlying AD progression. Epigenetically, nutrients like folate, vitamin B12, and polyphenols influence DNA methylation and histone modifications, helping maintain neuroprotective gene expression. Gene–diet interactions further shape individual responses: APOE ϵ 4 affects lipid metabolism and omega-3 utilization, MTHFR variants alter homocysteine regulation, and the BDNF Val66Met polymorphism impacts neuroplasticity, highlighting the need for personalized nutritional strategies. Through these mechanisms, nutrigenomics supports cognitive resilience by enhancing antioxidant defenses, regulating inflammation, improving mitochondrial function, and promoting neurotrophic factors such as BDNF. Together, these effects position nutrigenomics as a key component of precision medicine approaches aimed at preventing or mitigating Alzheimer's disease.

2. Methodology

We conducted a narrative literature review, using the academic databases Pubmed and ScienceDirect for the search and collection of literature. Major keywords, such as “Alzheimer”, “genetic”, “gene expression”, “diet”, “neuroinflammation”, “oxidative stress”, “nutraceuticals”, “quercetin”, “resveratrol”, “omega 3 fatty acids”, “vitamins”, and “in vitro”, “in vivo”, and “clinical studies”, were used individually or in combination during the literature survey (Figure 1). We considered original research articles written in English and based our search on their importance and relevance to the field. Due to the large number of published articles

on nutraceuticals included in the study, as well as the limited number of references allowed, it was necessary to focus on the most impactful and relevant aspects, and we included published review articles where appropriate. In general, we focused on recently published articles but did not impose limits on the date of publication.

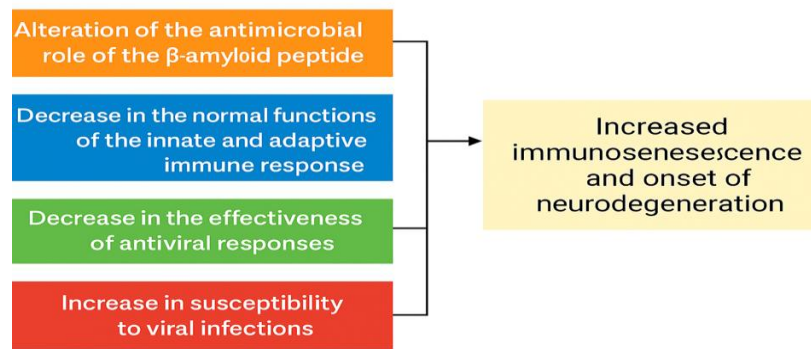


Figure 1 - Immune alterations leading to increased immunosenescence and onset of neurodegeneration

3. Neuropathological and Genetic Factors in AD

On a cellular scale, AD is marked by extensive synaptic dysfunction and vascular abnormalities, which together compromise cognitive function [5,6]. The core pathological signatures of the disease include the accumulation of extracellular amyloid-beta ($A\beta$) plaques and intracellular neurofibrillary tangles (NFTs) composed of hyperphosphorylated tau protein [7,8]. Insights into the pathophysiology of AD have largely been informed by studies on familial early-onset Alzheimer's disease (FAD), which typically develops before the age of 65. FAD is linked to genetic mutations in *Amyloid Beta Precursor Protein (APP)*, *Presenilin 1 (PSEN1)*, and *Presenilin 2 (PSEN2)*, all of which regulate $A\beta$ production. These findings underscore the central role of $A\beta$ dysregulation in disease onset [9]. However, over 95% of cases are classified as sporadic or late-onset AD (LOAD), arising from complex interactions between genetic predisposition and environmental factors [10]. The genetic variability in LOAD complicates the identification of direct causative genes. Nonetheless, the Apolipoprotein E (APOE) gene—particularly the $\epsilon 4$ allele—has been consistently identified as the strongest genetic risk factor for late-onset AD [11]. Therapeutically targeting APOE pathways is an emerging area of interest, with potential applications across diverse patients [12].

APOE Gene and Alzheimer's Disease. Humans carry three primary alleles of the APOE gene— $\epsilon 2$ (APOE2), $\epsilon 3$ (APOE3), and $\epsilon 4$ (APOE4)—each of which confers varying degrees of susceptibility to Alzheimer's disease. Among them, the APOE $\epsilon 4$ allele is the most strongly associated with increased AD risk. Individuals who inherit one copy of APOE $\epsilon 4$ have a higher likelihood of developing the disease, while those with two copies may

face a risk increase of up to 15-fold [13]. In contrast, the APOE $\epsilon 2$ variant is considered protective, reducing the risk of AD by approximately 50% and contributing to greater longevity in some individuals [14]. Research suggests that APOE $\epsilon 4$ influences disease progression through both gain-of-toxic-function and loss-of-normal-function mechanisms, disrupting neuronal maintenance, repair, and lipid metabolism [15]. Furthermore, APOE $\epsilon 4$ is not exclusive to Alzheimer's pathology; it has also been linked to Lewy body dementia, even in the absence of co-existing AD features [16]. These findings imply a broader role for APOE $\epsilon 4$ in neurodegenerative processes.

MTHFR Gene, Homocysteine, and Alzheimer's Disease. Another gene implicated in AD risk is Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), which plays a critical role in regulating folate metabolism and homocysteine levels. A well-studied variant of this gene, known as C677T (rs1801133), involves a substitution that leads to an amino acid change (alanine to valine) at codon 222. This mutation reduces MTHFR enzyme activity, thereby contributing to elevated plasma homocysteine concentrations [17,18]. Elevated homocysteine, or hyperhomocysteinemia, is an established independent risk factor for cognitive decline and AD. High levels of homocysteine can influence numerous molecular processes including DNA methylation [19], DNA repair capacity [20], oxidative stress responses [21], amyloid-beta aggregation [22], tau hyperphosphorylation [23], endothelial dysfunction, and inflammation [24]. Importantly, gene-environment interactions involving MTHFR may modulate individual risk by influencing epigenetic patterns that

regulate gene expression, which may further contribute to disease susceptibility.

Epigenetic Regulation in AD. Epigenetic mechanisms—such as DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA activity—have emerged as important contributors to the development of Alzheimer’s disease. These processes are highly responsive to environmental stimuli, including diet, toxins, stress, and infections, which can alter the expression of genes without changing their underlying sequence. For instance, changes in the methylation status of genes involved in inflammation, metabolism, and synaptic function have been documented in AD patients. Additionally, epigenetic interactions between MTHFR variants and other genes may influence key biological pathways involved in cognitive function and neurodegeneration.

Insights from Genome-Wide Association Studies (GWAS). Large-scale genome-wide association studies (GWAS) have been instrumental in identifying genetic variants associated with late-onset Alzheimer’s disease. These studies analyze hundreds of thousands of single nucleotide polymorphisms (SNPs) across large populations to detect subtle genetic associations with disease risk [25,26]. While the APOE ε4 allele remains the most significant genetic contributor to AD risk, GWAS have uncovered numerous additional loci with modest effect sizes. These include genes involved in lipid metabolism, inflammation, endocytosis, and innate immunity. Notably, while these variants do not individually cause Alzheimer’s, they contribute to the broader genetic landscape of susceptibility. The cumulative evidence suggests that disruptions in

cholesterol regulation and immune system function may play central roles in the initiation and progression of AD [27]. Interestingly, amyloid-β peptides—long implicated in the formation of extracellular plaques in AD—have recently been shown to possess antimicrobial properties. Research suggests that Aβ may act as an innate immune effector molecule, responding to the presence of bacteria, fungi, and viruses by forming aggregates that neutralize microbial threats [28]. This raises the possibility that amyloid deposition could be, at least in part, a protective response to chronic microbial exposure, though excessive accumulation ultimately contributes to neurotoxicity. Figure 1 summarizes our interpretation of Alzheimer’s disease pathogenesis according to which mild immunodeficiency—both peripheral and central—associated with aging represents one of the major risk factors. Both central (neural) and peripheral immune systems undergo changes with age, including reduced responsiveness and dysregulated inflammation. This mild immunodeficiency may make the aging brain more susceptible to accumulating damage and initiating neurodegenerative processes.

Given the multifactorial nature of Alzheimer’s disease, it is likely that a combination of genetic predispositions, environmental exposures, such as stress, toxins, and infections, immune dysregulation, and lifestyle habits interact to influence disease onset and progression. A complex disorder such as Alzheimer’s disease arises from multiple etiological contributors and numerous pathogenic mechanisms that influence both its onset and its clinical progression (Figure 2).

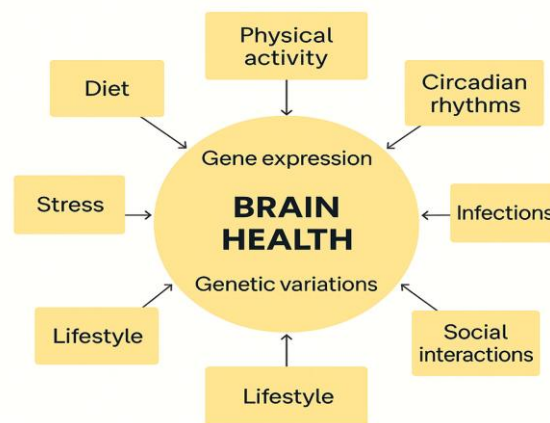


Figure 2 - Integrated framework of determinants influencing brain health.

The figure illustrates how genetic factors (gene expression and genetic variations) interact with modifiable lifestyle determinants – including diet, physical activity, circadian rhythms, stress, social interactions, infections, and overall lifestyle behaviors – to shape cognitive function and long-term brain resilience

4. Nutritional support in AD

Proper functioning of the central nervous system (CNS) depends on a complex interplay of nutritional and lifestyle factors. Macronutrients, micronutrients, plant-derived bioactive compounds, and sufficient energy intake are all critical in maintaining neuronal health and protecting against neurodegeneration [29]. Beyond their physiological roles, dietary nutrients also serve as key modulators of gene activity, exerting influence over fundamental molecular processes such as gene transcription, translation, and post-transcriptional modifications [30]. These nutrient-gene interactions can affect cellular signaling pathways, synaptic plasticity, and neuroinflammation, ultimately shaping cognitive function and brain resilience throughout the lifespan.

Nutritional deficiencies and unintended weight loss are frequently observed in individuals with cognitive decline and have been shown to exacerbate neurological deterioration, increase mortality risk, and impair cognitive performance. Recent evidence by Wu et al. [31] suggests that providing adequate nutritional interventions can lead to substantial improvements in quality of life, cognitive performance, and both psychological and nutritional well-being in elderly patients with AD. Additionally, the study reported that enhanced nutritional support was linked to improved sleep quality, as evaluated using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

In conditions like Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (MCI), inadequate caloric intake can lead to a metabolic crisis in the brain—often described as "cerebral starvation" or Type III diabetes [32]. Individuals with MCI and low BMI face a markedly increased risk of converting to AD, particularly among elderly, hypertensive, and female populations [33,34]. Interestingly, while undernutrition worsens outcomes, metabolic disorders like obesity and type 2 diabetes are also associated with elevated AD risk [35]. This apparent paradox is attributed to the dual role of insulin—either deficient due to undernutrition or dysfunctional in the context of insulin resistance—reinforcing insulin's critical importance in cognitive health.

Nutrigenomics, nutrigenetics and Alzheimer's Prevention. Nutrigenetics and nutrigenomics are interdisciplinary fields that explore the interaction between nutrition and genetics in determining health outcomes. Nutrigenetics focuses on how individual genetic variations affect the body's response to nutrients, while nutrigenomics investigates how dietary components influence gene expression, protein synthesis, and metabolic pathways [36]. Dietary inputs can modulate the genome through mechanisms such as

chromatin remodeling, transcriptional control, and post-translational modifications [37]. Over time, these molecular adaptations can affect the metabolism of carbohydrates, fats, proteins, and micronutrients, thereby influencing the risk of chronic conditions such as diabetes, cardiovascular disease, and obesity.

Several nutrigenomic pathways are especially relevant in neurodegenerative contexts. Activation of the Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway by compounds like sulforaphane leads to increased transcription of detoxifying and antioxidant genes, countering oxidative damage implicated in AD. In contrast, chronic activation of Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) signaling, often triggered by Western-style diets, promotes pro-inflammatory gene expression in microglia and astrocytes, accelerating neurodegeneration. Dietary modulation of these pathways may tilt the balance between resilience and decline in vulnerable neural circuits.

The Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) rs6265 genotype (A/G) represents a heterozygous Val66Met variant, which has been associated with intermediate levels of activity-dependent BDNF secretion. This polymorphism may confer a modest reduction in neurotrophic signaling efficiency, potentially increasing susceptibility to oxidative and inflammatory stressors. Individuals with this genotype may benefit from targeted nutritional and lifestyle interventions—such as elevated intake of omega-3 fatty acids, polyphenol-rich foods, and consistent physical activity—known to enhance BDNF expression and synaptic resilience [38].

In Alzheimer's disease, disruptions in cholesterol transport and lipid homeostasis have been linked to cerebrovascular dysfunction and progressive neuronal damage. Moreover, DNA damage accumulation, a hallmark of aging and neurodegeneration, is strongly influenced by nutritional status. Micronutrients that support genomic stability—such as folate, vitamin B12, and zinc—are essential for DNA repair and replication. The optimal intake of these nutrients may vary depending on genetic polymorphisms, especially in genes involved in nutrient absorption and metabolism [39].

In sum, nutrigenomics offers a mechanistic framework to understand how environmental and lifestyle signals—particularly dietary patterns—interact with the genome to shape brain aging.

By integrating gene regulation, metabolism, and diet, this field opens new avenues for personalized

interventions in Alzheimer's disease prevention and management.

Oxidative Stress modulation in AD. Oxidative stress plays a pivotal role in AD and is intimately linked with both nutrition and genetics. Neurons are highly susceptible to damage from ROS such as superoxide and hydrogen peroxide, which can oxidize membrane lipids, proteins, and DNA. AD brains exhibit extensive oxidative damage, thought to be triggered by aggregated amyloid- β (A β) and impaired mitochondrial function early in the disease course [40]. *APOE* genotype influences oxidative stress burden: *APOE* $\epsilon 4$ is associated with less efficient repair of oxidative damage and a relative deficiency in antioxidant capacity. Indeed, *APOE* $\epsilon 4$ can impair mitochondrial dynamics, leading to excess free radical generation and oxidative injury. In the absence of *APOE*'s normal antioxidant properties (as with *APOE* $\epsilon 4$), there is a higher risk of A β aggregation and oxidative stress, creating a vicious cycle of neuronal damage. Nutritional factors are critical modulators of oxidative stress. Diets abundant in antioxidants (e.g. vitamins C and E, flavonoids, carotenoids) and polyphenol-rich foods help neutralize free radicals and have been associated with lower oxidative damage in the aging brain [41]. For example, evidence suggests that polyphenol-rich diets (fruits, vegetables, spices) can delay AD onset by scavenging free radicals and bolstering endogenous antioxidant defenses. By contrast, nutrient deficiencies or pro-oxidant diets can exacerbate oxidative stress [42]. Elevated iron or copper intake, for instance, may catalyze ROS formation if not properly balanced by antioxidants. Nutrigenomic interventions can induce the expression of antioxidant enzymes via pathways like *Nrf2*; many phytochemicals (such as curcumin or sulforaphane) activate these cytoprotective genes.

Furthermore, lifestyle interventions that reduce systemic oxidative stress (regular exercise, caloric moderation) also reduce neuronal oxidative injury [43]. Oxidative damage and AD pathology reinforce each other – ROS can promote A β production (e.g. via upregulating amyloid precursor protein) and A β in turn induces more ROS [44]. Breaking this cycle is a therapeutic goal. In summary, controlling oxidative stress through diet and antioxidant strategies is considered a key avenue to protect neurons, especially in genetically susceptible individuals. Multiple clinical studies are examining whether antioxidant nutraceuticals or diets can slow cognitive decline, although results have been mixed, indicating that timing and genetic context (such as *APOE* status) may determine efficacy. Modulating oxidative stress through personalized dietary and lifestyle strategies may offer

neuroprotection, particularly in genetically susceptible individuals such as *APOE* $\epsilon 4$ carriers. Although clinical trials on antioxidant interventions have yielded mixed outcomes, emerging evidence suggests that timing, dosage, and genetic background critically influence their efficacy.

Modulation of silent inflammation in AD. Chronic inflammation in the brain (neuroinflammation) is a hallmark of AD and closely interacts with both genetics and diet. In AD, microglia and astrocytes – the resident immune cells of the CNS – become persistently [45]. These cells produce pro-inflammatory cytokines (e.g. IL-1 β , IL-6, TNF- α) that can lead to synaptic dysfunction, exacerbate amyloid and tau pathology, and ultimately contribute to neuronal death [46]. Genetic evidence strongly supports the role of innate immunity in AD: for example, rare variants in microglial genes, such as Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 (TREM2) and Cluster of Differentiation 33 (CD33) substantially increase AD risk by altering inflammatory responses [47–49].

While *APOE* $\epsilon 4$ is classically associated with lipid metabolism, it also appears to promote a pro-inflammatory state in the brain; *APOE4* carriers show elevated baseline inflammation and may experience greater microglial reactivity to insults (though *APOE*'s immunomodulatory role is complex). BDNF, on the other hand, is generally anti-inflammatory in its effects (enhancing neuronal resilience can dampen inflammatory damage), and low BDNF levels have been linked to higher inflammation and metabolic dysfunction in aging brains [50]. Diet has emerged as a powerful modulator of inflammation. It is well known that certain dietary patterns, such as the Western diet high in saturated fats and refined carbohydrates, can induce systemic inflammation and, indirectly, neuroinflammation. In animal models, long-term consumption of a high-fat/high-sugar diet provokes robust glial activation and neuroinflammatory changes reminiscent of those seen in AD. Conversely, diets rich in anti-inflammatory components are associated with neuroprotection.

For instance, the Mediterranean, DASH, and MIND diets emphasize fruits, vegetables, whole grains, nuts, fish, and unsaturated fats – these diets are correlated with lower circulating inflammatory markers and a reduced risk of cognitive decline [51]. Mechanistically, many nutrients influence inflammation: omega-3 fatty acids (from fish oil) can shift microglia toward an anti-inflammatory phenotype and suppress cytokine production; polyphenols (like curcumin, resveratrol, and flavonoids from berries) inhibit inflammatory signaling pathways in the brain;

and antioxidant vitamins (C, E, and carotenoids) reduce oxidative triggers for inflammation [52,53]. Indeed, several bioactive dietary components have been shown to simultaneously attenuate oxidative stress and neuroinflammation [54,55]. In contrast, diets high in saturated and trans fats or excess calories can activate inflammatory pathways – saturated fatty acids can directly engage toll-like receptors on microglia, promoting release of Interleukin-1 beta (IL-1 β) and Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) [56–58]. Gut microbiota may be an intermediary: pro-inflammatory diets alter gut microbes and increase circulating endotoxins, which can exacerbate neuroinflammation,

whereas high-fiber diets produce anti-inflammatory metabolites (short-chain fatty acids) that benefit microglial regulation.

From a nutrigenetic perspective, individuals with pro-inflammatory genetic profiles might benefit most from anti-inflammatory diets. Overall, controlling inflammation through nutrition and lifestyle is a promising strategy to modify AD risk. Epidemiological studies link higher adherence to anti-inflammatory dietary patterns with slower cognitive decline and lower incidence of dementia [59–62], though causality is still under investigation via clinical trials.

5. Nutraceuticals in AD

The term nutraceutical is derived from the combination of “nutrition” and “pharmaceutical,” and refers to bioactive compounds present in foods that exert health-promoting or disease-preventive effects. These substances typically originate from plants, microbial, or food sources. The concept was introduced in 1989 by Dr. Stephen L. De Felice, who coined the term to describe food-derived components that possess pharmacological benefits, positioning them at the intersection between conventional foods and medicinal products [63].

Importantly, a distinction exists between nutraceutical and functional foods: while nutraceuticals are isolated or purified substances with specific therapeutic actions, functional foods are whole or fortified food products that convey health benefits when consumed as part of a regular diet. Nutraceuticals are recognized for their preventative, restorative, and protective biological properties and are commonly used as dietary supplements.

Recent research has highlighted the therapeutic potential of nutraceuticals in a range of chronic diseases, including cancer, metabolic disorders such as diabetes, cardiovascular diseases, and neurodegenerative conditions [64]. Many of these disorders are linked to oxidative stress, inflammation and a significant number of nutraceutical compounds exhibit antioxidant properties that help restore redox balance and anti-inflammatory potential. These compounds are often standardized plant extracts that contain specific active ingredients, and current studies suggest that many of these agents may influence gene expression, further supporting their role in modulation and prevention [65].

Omega-3 Fatty Acids. Omega-3 fatty acids are essential polyunsaturated fats known for their neuroprotective and anti-inflammatory properties. This group includes alpha-linolenic acid (ALA), stearidonic acid (SDA), eicosapentaenoic acid (EPA), docosapentaenoic acid (DPA), and docosahexaenoic acid (DHA) [66]. ALA, predominantly derived from plant-based sources like seeds and vegetable oils, serves as the precursor for the synthesis of EPA and DHA through enzymatic reactions involving elongases and desaturases.

Omega-3s exert numerous biological effects: they reduce inflammation by downregulating cyclooxygenase-2 (COX2), nitric oxide synthase-2 (iNOS), and NF- κ B signaling, leading to lower cytokine production. Additionally, they exhibit antioxidant, anti-apoptotic, and neurotrophic activities, including the stimulation of nerve growth factor (NGF) synthesis [67]. DHA, in particular, supports neuronal membrane integrity and synaptic function. Its metabolic derivatives have been shown to influence glial cell behavior and cognitive performance, especially in early stages of Alzheimer’s disease [68]. Epidemiological studies indicate that individuals with higher dietary intake or circulating levels of omega-3s—particularly DHA—are at reduced risk of developing AD and other forms of dementia [69,70].

However, the relationship between omega-3s and cognitive decline may be influenced by genetic factors—especially the APOE ϵ 4 allele. Some studies report that APOE ϵ 4 carriers may experience limited cognitive benefits from omega-3 supplementation due to impaired lipid transport to the brain [71].

Conversely, other studies suggest that APOE $\epsilon 4$ carriers may derive greater benefit from higher omega-3 intake, with slower rates of decline [72], though findings remain inconsistent [73].

Folate and vitamin B12 supplementation in AD. Numerous studies have linked elevated levels of homocysteine, along with deficiencies in folate and vitamin B12, to an increased risk of dementia [74], but findings across the literature are not fully consistent. A meta-analysis evaluating 31 randomized, placebo-controlled clinical trials did not find strong evidence that reducing homocysteine levels results in cognitive benefits [75]. Maintaining adequate folate and vitamin B12 levels is essential not only for controlling homocysteine but also for supporting methylation processes critical to brain function. Deficiency in these vitamins leads to hyperhomocysteinemia, which exerts neurotoxic effects by overstimulating N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and triggering excitotoxic cell death [76]. It has also been hypothesized that ischemic damage to brain regions like the hippocampus may promote amyloid- β deposition and neurofibrillary tangle formation, ultimately contributing to Alzheimer's pathology.

A meta-analysis of 11 studies reported a higher frequency of the MTHFR C677T polymorphism in individuals with vascular dementia, especially among Asian populations [77]. The same genetic variant has also been associated with cardiovascular and metabolic conditions, including coronary heart disease, ischemic stroke, hypertension, and diabetic nephropathy—that are considered risk factors for vascular cognitive impairment. A number of randomized controlled trials

and meta-analyses have demonstrated that combined supplementation with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 (pyridoxine) can lower the relative risk of stroke by approximately 23% [78]. Despite these encouraging results, variability in outcomes across studies is likely influenced by differences in supplementation regimens, including dose, type of vitamin used, and duration of treatment. However, caution is warranted in individuals with compromised kidney function, as the use of cyanocobalamin (a common form of vitamin B12) has been associated with worsening functional outcomes in this subgroup [79]. In general, daily supplementation with 0.5 to 5 mg of folic acid and around 0.5 mg of methylcobalamin is estimated to reduce total homocysteine (tHcy) concentrations by roughly one-third in populations consuming Western diets [80].

Beyond reducing homocysteine, folic acid supplementation may enhance specific aspects of cognitive performance, such as information processing speed, sensorimotor coordination, and complex reaction times. The underlying molecular mechanism involves the action of DNA methyltransferases, which mediate the process of DNA methylation. This epigenetic regulation is supported by adequate levels of folate and vitamin B12, both of which promote methylation reactions essential for neuronal function. In response to this, several countries have mandated the fortification of certain foods with folic acid to improve public health outcomes. Given the neurological implications, some experts have suggested that vitamin B12 fortification may also be beneficial in reducing the prevalence of cognitive disorders such as dementia.

6. Polyphenols in AD, Quercetin and Resveratrol

Quercetin is a widely distributed flavonoid found in various fruits, vegetables, and plants, including onions, apples, berries, garlic, grapes, tomatoes, capers, asparagus, and red leaf lettuce [81]. While its antioxidant activity is one of its most recognized pharmacological attributes, quercetin has also demonstrated potential in modulating neurological processes, particularly in the context of neurodegenerative diseases.

Despite its promising bioactivity, quercetin's clinical application is limited due to poor aqueous solubility, rapid metabolism in the gastrointestinal tract, and generally low oral bioavailability. Nevertheless, certain studies have indicated that quercetin is capable of crossing the blood-brain barrier (BBB) to a limited extent and can accumulate in brain tissue [82].

Neuroprotective effects of quercetin have been extensively reported in preclinical models of Alzheimer's disease (AD). In one study, Shimmyo et al. demonstrated that quercetin inhibits β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1 (BACE1) in a concentration-dependent manner. Exposure to 20 μ M quercetin in primary neuronal cultures led to a marked reduction in both A β 1-40 and A β 1-42 peptide levels [83]. Quercetin's chemical structure includes hydrophobic regions that facilitate interaction with the β -sheet domains of amyloid fibrils, potentially preventing their formation [84]. However, further experimental validation is necessary to confirm this mechanism.

Quercetin could inhibit acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) in cell-free *in vitro* systems, thereby helping to preserve acetylcholine levels—a key neurotransmitter involved in cognition [85]. *In vivo*, administration of 25 mg/kg of quercetin intraperitoneally every 48 hours for 3 months in the 3xTg-AD mouse model resulted in a significant increase in hippocampal cell density. This treatment also reduced β -amyloid plaque accumulation, tau tangles, astrocyte and microglial activation in both the hippocampus and amygdala, ultimately leading to improved memory and learning performance [86].

In another study using APP^{swe}/PSEN1^{dE9} transgenic mice, daily oral administration of 20–40 mg/kg quercetin for 16 weeks alleviated cognitive deficits. This effect was attributed to the restoration of mitochondrial function through enhanced AMPK activation, improved mitochondrial membrane potential, increased ATP production, and decreased reactive oxygen species (ROS). Additionally, quercetin treatment reduced A β burden, likely through modulating amyloid precursor protein (APP) processing and enhancing A β clearance [87].

Furthermore, a one-month oral quercetin regimen (40 mg/kg/day) in rats injected with A β _{1–42}

7. Resveratrol

Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) is a naturally occurring stilbenoid polyphenol, classified as a phytoalexin—compounds synthesized by plants in response to biotic stress such as pathogenic attacks. This molecule is present in various plant-based foods, including grapes, blueberries, raspberries, mulberries, and peanuts. Resveratrol exists in two geometric isomers: *cis* (Z) and *trans* (E), with the *trans* configuration being the more biologically stable form under natural conditions. However, upon exposure to ultraviolet (UV) light, *trans*-resveratrol can isomerize into the *cis* form, which is associated with various biological activities.

Emerging studies indicate that resveratrol (RV) may offer therapeutic benefits in the context of AD [90]. Its proposed efficacy is attributed to several mechanisms, including mitigation of oxidative stress, inhibition of amyloid- β aggregation, activation of silent information regulator-1 (SIRT1) [91], neuroprotective activity, enhancement of neurogenesis.

Resveratrol demonstrates potent antioxidant and anti-inflammatory effects, often surpassing traditional antioxidants such as vitamins C and E. Unlike many flavonoids that act downstream in oxidative pathways,

promoted neural progenitor cell proliferation in the dentate gyrus. This was associated with increased expression of neurotrophic and plasticity-related genes such as BDNF, nerve growth factor (NGF), cAMP response element-binding protein (CREB), and early growth response protein 1 (EGR-1), resulting in improved spatial learning and memory [88].

Although pre-clinical research has consistently shown the neuroprotective potential of quercetin, its clinical efficacy is currently limited by poor penetration across the BBB. Therefore, future efforts should focus on improving its pharmacokinetic properties and delivery systems to enhance bioavailability and therapeutic impact in neurodegenerative disorders like AD.

Quercetin, also, has been found to enhance apolipoprotein E levels by inhibiting its degradation in immortalized astrocyte cultures, without directly affecting APOE gene transcription or lipidation. In a transgenic mouse model of amyloidosis, quercetin administration led to elevated APOE levels in brain tissue and a corresponding reduction in cortical amyloid- β (A β) accumulation. These outcomes highlight the therapeutic potential of quercetin as a candidate for APOE-targeted strategies in the treatment of Alzheimer's disease [89].

resveratrol can interfere at earlier stages—specifically, by chelating transition metals like copper, which act as pro-oxidant catalysts in free radical-generating reactions [92].

Beyond its direct antioxidant action, resveratrol influences the expression of genes involved in oxidative stress regulation. It upregulates key antioxidant enzymes such as superoxide dismutase 1 (SOD1) and glutathione peroxidase 1 (GPX1) in a dose-dependent manner. Concurrently, it downregulates prooxidant enzymes like NADPH oxidase, thereby reducing reactive oxygen species (ROS) generation [93].

A significant portion of these gene regulatory effects are mediated through the activation of the transcription factor Nrf2, which orchestrates the cellular antioxidant response. Additionally, resveratrol enhances the activity of tetrahydrobiopterin-GTP-cyclohydrolase, further promoting the expression of protective antioxidant enzymes [94].

Long-term dietary administration of resveratrol (RV) at a dose of 150 mg/kg per day has been shown to significantly improve cognitive performance and reduce AD-related biomarkers in SAMP8 mice. These improvements were associated with decreased levels of

amyloid- β 42 and phosphorylated tau, increased inhibitory phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) at Ser9, and reduced expression of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-6, and IL-1 β [95].

Resveratrol has been reported to influence the processing of amyloid precursor protein (APP) by promoting the non-amyloidogenic pathway, thereby decreasing the generation of amyloid- β peptides, including A β 40 and A β 42 [96].

Beyond its other neuroprotective functions, RV has been shown to enhance the expression of SIRT1 in both healthy individuals and those with AD [97]. SIRT1, a member of the sirtuin family primarily localized in neuronal nuclei, plays a critical role in regulating cellular mechanisms involved in aging, metabolism, and neuroprotection. Notably, individuals diagnosed with AD or mild cognitive impairment tend to have significantly lower SIRT1 levels compared to cognitively

healthy controls, suggesting that serum SIRT1 may serve as a potential early diagnostic biomarker for AD [98].

In AD animal models, amyloid- β (A β) accumulation has been found to suppress SIRT1 expression, whereas RV treatment—known to activate SIRT1—leads to a marked reduction in cerebral A β deposits [99]. In a rat model of AD induced by ibotenic acid, intraperitoneal administration of resveratrol at a dose of 20 mg/kg effectively counteracted the neurotoxic effects of the toxin. This therapeutic effect is believed to be mediated through the upregulation of SIRT1, which in turn modulates the expression of NMDA receptor subunits NR2A and NR2B. This modulation contributes to the normalization of acetylcholine receptor gene expression and acetylcholinesterase activity. Additionally, resveratrol treatment was associated with alleviation of histopathological alterations in the hippocampus, ultimately leading to improved spatial memory performance [100].

8. Benfotiamine

Benfotiamine is a synthetic lipid-soluble derivative of thiamine (vitamin B1), designed to improve the bioavailability and cellular uptake of thiamine. Unlike conventional thiamine, benfotiamine is more efficiently absorbed and transported across cellular membranes, including the blood-brain barrier, allowing for greater central nervous system penetration [101].

Benfotiamine acts as a cofactor for several enzymes involved in glucose metabolism, most notably transketolase, which is a key enzyme in the pentose phosphate pathway. Activation of this pathway helps reduce the accumulation of advanced glycation end-products (AGEs), reactive oxygen species (ROS), and other metabolic byproducts that are strongly implicated in the pathophysiology of Alzheimer's disease and other neurodegenerative conditions [102].

Several preclinical and clinical studies have indicated that benfotiamine may exert neuroprotective effects in models of AD.

In transgenic mouse models of tauopathy, benfotiamine administration has been shown to reduce neurofibrillary tangle formation, activate the Nrf2/ARE antioxidant signaling pathway, provide neuroprotection, and alleviate behavioral impairments [103]. In models exhibiting amyloid plaque accumulation, benfotiamine treatment resulted in a reduction in amyloid plaque burden and phosphorylated tau levels. It also enhanced the phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 α and -3 β (GSK-3 α/β), which was associated with improved

cognitive performance [104]. Additional studies have demonstrated that benfotiamine can modulate GSK-3 β activity, promote neurogenesis restoration, influence AMPA receptor expression [105, 106], and reduce oxidative stress. Collectively, these findings support the therapeutic potential of benfotiamine in the context of Alzheimer's disease. A study by Tapias et al. [107] showed that benfotiamine significantly reduced hippocampal neuroinflammation—evidenced by decreased iNOS, COX 2, NF κ B activation, and pro-inflammatory cytokines—and lowered oxidative stress markers such as lipid peroxidation and ROS. These biochemical improvements were accompanied by enhanced cognitive performance and reduced amyloid pathology in APP/PS1 mice.

In another study, clinical measures such as the Clinical Dementia Rating (CDR), FDG-PET imaging, and advanced glycation end-product (AGE) biomarkers indicated that individuals with AD who do not carry the APOE ϵ 4 allele showed a more favorable response to benfotiamine treatment. The reduced efficacy observed in APOE ϵ 4 carriers does not appear to stem from differences in drug bioavailability, as increases in blood thiamine levels (+46%) and its esters were noted in this group post-treatment, although the changes were not statistically significant [108]. The presence of the APOE ϵ 4 allele has been associated with a more aggressive manifestation of AD, including an earlier onset and increased amyloid plaque deposition compared to non-carriers. Additionally, individuals carrying this allele

exhibit elevated concentrations of reactive glycation compounds such as glyoxal and fluorescent AGEs, as well as higher levels of soluble receptor for AGE (sRAGE), with statistically significant differences reported when compared to those without the allele ($p = 0.018$) [109].

Benfotiamine plays a critical role in numerous cellular and neurological functions. Emerging research

suggests its potential neuroprotective and therapeutic effects in neurodegenerative disorders, including dementia and Alzheimer's disease. Preliminary findings also indicate its possible benefits in modulating neuroinflammation, which is a contributing factor in cognitive decline. While current studies report a favorable safety profile, comprehensive clinical trials are necessary to confirm its long-term efficacy and safety.

9. Discussion

This integrative review highlights that nutrigenetics, nutrigenomics, oxidative stress, and inflammation are deeply interconnected in the context of Alzheimer's disease. Mechanistically, these processes converge on key pathways of neurodegeneration. A pro-inflammatory and pro-oxidative environment can accelerate A β accumulation, tau hyperphosphorylation, and neuronal death, whereas an anti-inflammatory and antioxidative milieu – achievable through targeted diet and lifestyle – may bolster brain resilience. Nutrigenetic factors (like APOE and BDNF genotypes) mediate individual susceptibility by altering how one's brain responds to metabolic and inflammatory challenges. Meanwhile, nutrigenomic effects of diet can directly regulate the expression of genes involved in AD pathology (for example, diets can induce enzymes that degrade A β or increase expression of synaptic proteins). Notably, oxidative stress and inflammation often act in concert as a feed-forward loop in AD; interventions aimed at one frequently influence the other. This underscores the value of multi-targeted interventions. For instance, adopting a Mediterranean-style diet in an APOE4 carrier might simultaneously reduce oxidative damage (through high antioxidant intake), lower inflammation (via abundant omega-3 fatty acids and polyphenols), and favorably modulate gene expression (enhancing neurotrophic and metabolic genes [110, 111]). In contrast, a Western diet in a genetically susceptible person could trigger a cascade of metabolic stress, inflammation, and epigenetic changes that expedite neurodegeneration.

From a translational perspective, these insights suggest future directions for research and prevention. One important avenue is precision nutrition for AD: developing genotype-tailored dietary guidelines or interventions. Large longitudinal studies and clinical trials are needed to determine, for example, if APOE ϵ 4 carriers derive particular benefit from certain diets (such as low-saturated-fat, antioxidant-rich diets) in terms of cognitive outcomes. Similarly, does the BDNF Val66Met polymorphism modify response to exercise or

nutritional supplements targeting BDNF up-regulation? Unraveling such gene–diet interactions could enable personalized nutritional counseling for those at risk of AD [112]. Another future direction is leveraging biomarkers to monitor nutrigenomic effects – for instance, epigenetic marks (DNA methylation signatures or histone acetylation patterns of AD-related genes) could serve as indicators of dietary impact on the brain. Interventions might then be adjusted to “tune” the epigenome toward a neuroprotective state. Additionally, combining dietary interventions with other lifestyle modifications (cognitive training, physical activity) may have synergistic effects. Multi-domain intervention trials (such as FINGER [113] and similar studies) have already hinted that diet plus exercise and vascular risk management can improve cognitive function in at-risk older adults; incorporating genetic stratification into such trials is a logical next step. On the molecular front, research into nutraceuticals that activate endogenous antioxidant and anti-inflammatory pathways (for example, compounds that activate Nrf2 or inhibit NF- κ B) is ongoing, and future studies should evaluate their efficacy in AD models and patients.

Finally, as omics technologies advance, integrated analyses of genomics, transcriptomics, metabolomics, and epigenomics in dietary intervention studies will deepen our understanding of how exactly nutrition alters brain aging trajectories.

In summary, tackling AD will likely require a multipronged strategy. Nutrigenetics and nutrigenomics provide the blueprint for one prong – personalized dietary and metabolic interventions – which can complement pharmacological and other lifestyle approaches. Given that AD pathology develops over decades, early-life and mid-life preventive nutrition (especially in genetically predisposed individuals) could significantly postpone disease onset. Continued interdisciplinary research is needed to translate these mechanistic insights into effective guidelines. The convergence of diet, genes, oxidative stress, and inflammation in AD offers both a challenge, in terms of

complexity, and an opportunity: by intervening on several fronts simultaneously, we may finally bend the curve of AD incidence. As one recent paradigm posits,

“food is medicine” for the aging brain – but optimizing that medicine will require accounting for the patient’s unique genetic makeup and molecular profile.

10. Conclusions

Alzheimer’s disease (AD) arises from the convergence of genetic vulnerability, metabolic imbalance, oxidative injury, and chronic inflammation. This review highlights that nutrigenetics and nutrigenomics provide a mechanistic framework for understanding how these factors interact to influence disease onset and progression. Key genetic polymorphisms—including APOE ϵ 4, MTHFR/ C677T, and BDNF Val66Met—shape individual susceptibility by altering lipid metabolism, methylation capacity, oxidative stress responses, neurotrophic signaling, and microglial activity. At the same time, nutritional components can modulate these pathways through direct effects on gene expression, antioxidant defenses, and inflammatory signaling.

Evidence shows that diets rich in polyphenols, omega-3 fatty acids, B vitamins, and antioxidant phytochemicals can attenuate several mechanisms central to AD pathology, including A β accumulation, tau hyperphosphorylation, mitochondrial dysfunction, and neuroinflammation. Nutraceuticals such as quercetin, resveratrol, and benfotiamine exhibit multi-targeted neuroprotective actions—enhancing Nrf2-mediated antioxidant responses, downregulating NF- κ B-driven inflammation, supporting neuronal bioenergetics, and influencing neurotrophic pathways such as BDNF and CREB.

Importantly, the effectiveness of such interventions is not uniform across individuals. Genetic

background modulates the brain’s response to dietary inputs, suggesting that precision nutrition—the alignment of dietary strategies with genetic and metabolic profiles—may offer a more effective approach than generalized dietary recommendations. Early, sustained nutritional optimization may reduce oxidative and inflammatory burden, support synaptic resilience, and ultimately delay or mitigate cognitive decline, particularly in genetically at-risk populations.

Overall, integrating genomic information with targeted nutritional and lifestyle interventions represents a promising, multi-dimensional strategy for AD prevention and management. Future clinical trials should incorporate genetic stratification, epigenetic biomarkers, and multi-omics approaches to fully realize the potential of nutrigenomics in Alzheimer’s disease. As understanding deepens, personalized nutrition may become a central pillar of comprehensive AD risk reduction and therapeutic care.

Conflict of interests. Authors must declare the presence / absence of a conflict of interest

Author contributions. Conceptualization, M.V. and C.M.S.; resources, L.F. and A.M.D.; writing—original draft preparation, M.V.; writing—review and editing, M. V. C.M.S. and L.F.; visualization, A.M.D. and L.F.; supervision, C.M.S; project administration, M.V., L.F. and C.M.S.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

References

1. Ghavami, S., Shojaei, S., Yeganeh, B., Ande, S. R., Jangamreddy, J. R., Mehrpour, M., Christofferson, J., Chaabane, W., Moghadam, A. R., Kashani, H. H., Hashemi, M., Owji, A. A., & Łos, M. J. (2014). Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology*, 112, 24–49. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.10.004>
2. Cetin, S., Knez, D., Gobec, S., Kos, J., & Pišlar, A. (2022). Cell models for Alzheimer’s and Parkinson’s disease: At the interface of biology and drug discovery. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 149, 112924. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112924>
3. Shen, X. N., Niu, L. D., Wang, Y. J., Cao, X. P., Liu, Q., Tan, L., ... & Larbi, A. (2019). Inflammatory markers in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis and systematic review of 170 studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(5), 590–598. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319148>
4. King, E., O’Brien, J., Donaghy, P., Williams-Gray, C. H., Lawson, R. A., Morris, C. M., Barnett, N., Olsen, K., Martin-Ruiz, C., Burn, D., Yarnall, A. J., Taylor, J.-P., Duncan, G., Khoo, T. K., & Thomas, A. J. (2019). Inflammation in mild cognitive impairment due to Parkinson’s disease, Lewy body disease, and Alzheimer’s disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(8), 1244–1250. <https://doi.org/10.1002/gps.5124>
5. Bu, G. (2009). Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer’s disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 333–344. <https://doi.org/10.1038/nrn2620>

6. Guo, T., Zhang, D., Zeng, Y., Huang, T. Y., Xu, H., & Zhao, Y. (2020). Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 15(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00391-7>
7. Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), a006189. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189>
8. Deture, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 14(91), 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
9. Cacace, R., Slegers, K., & Van Broeckhoven, C. (2016). Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & Dementia*, 12, 733–748. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.01.012>
10. Kennedy, A. M., Brown, J., & Rossor, M. (2012). The Genetics of Alzheimer's Disease. *Scientifica (Cairo)*, 2012, 246210. Srinivasan, E., Chandrasekhar, G., Chandrasekar, P., Anbarasu, K., Vickram, A. S., Karunakaran, R., ... & Srikumar, P. S. (2021). Alpha-synuclein aggregation in Parkinson's disease. *Frontiers in medicine*, 8, 736978. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.736978>
11. Wightman, D. P., Jansen, I. E., Savage, J. E., Shadrin, A. A., Bahrami, S., Holland, D., ... Posthuma, D. (2021). A genome-wide association study with 1,126,563 individuals identifies new risk loci for Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 53(9), 1276–1282. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00921-z>
12. McDade, E., Llibre-Guerra, J. J., Holtzman, D. M., Morris, J. C., & Bateman, R. J. (2021). The informed road map to prevention of Alzheimer Disease: A call to arms. *Molecular Neurodegeneration*, 16, 49. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00467-y>
13. Strittmatter, W. J., Saunders, A. M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G. S., & Roses, A. D. (1993). Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(5), 1977–1981. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.5.1977>
14. Corder, E. H., Saunders, A. M., Risch, N. J., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Rimmler, J. B., Locke, P. A., Conneally, P. M., & Schmechel, K. E. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature Genetics*, 7(2), 180–184. <https://doi.org/10.1038/ng0694-180>
15. Liu, C.-C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nature Reviews Neurology*, 9(2), 106–118. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>
16. Dickson, D. W., Heckman, M. G., Murray, M. E., Soto, A. I., Walton, R. L., Diehl, N. N., van Gerpen, J. A., Uitti, R. J., Wszolek, Z. K., Ertekin-Taner, N., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Graff-Radford, N. R., Boeve, B. F., ... Ross, O. A. (2018). APOE ϵ 4 is associated with severity of Lewy body pathology independent of Alzheimer pathology. *Neurology*, 91(12), e1182–e1195. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006212>
17. Frosst, P., Blom, H. J., Milos, R., Goyette, P., Sheppard, C. A., Matthews, R. G., Boers, G. J. H., den Heijer, M., Kluijtmans, L. A. J., van den Heuvel, L. P., & Rozen, R. (1995). A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics*, 10(1), 111–113. <https://doi.org/10.1038/ng0595-111>
18. Huang, X., Qin, X., Yang, W., Liu, L., Jiang, C., Zhang, X., Jiang, S., Bao, H., Su, H., Li, P., He, M., Song, Y., Zhao, M., Yin, D., Wang, Y., Zhang, Y., Li, J., Yang, R., Wu, Y., Hong, K., Wu, Q., Chen, Y., Sun, N., Li, X., Tang, G., Wang, B., Cai, Y., Hou, F. F., Huo, Y., Wang, H., Wang, X., & Cheng, X. (2018). MTHFR gene and serum folate interaction on serum homocysteine lowering: Prospect for precision folic acid treatment. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(3), 679–685. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310211>
19. Coppède, F. (2010). One-Carbon Metabolism and Alzheimer's Disease: Focus on Epigenetics. *Current Genomics*, 11(4), 246–260. <https://doi.org/10.2174/138920210791233090>
20. Bednarska-Makaruk, M., Graban, A., Sobczyńska-Malefora, A., Harrington, D. J., Mitchell, M., Voong, K., Dai, L., Łojkowska, W., Bochyńska, A., Ryglewicz, D., Wiśniewska, A., & Wehr, H. (2016). Homocysteine metabolism and the associations of global DNA methylation with selected gene polymorphisms and nutritional factors in patients with dementia. *Experimental Gerontology*, 81, 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.05.002>
21. Deep, S. N., Mitra, S., Rajagopal, S., Paul, S., & Poddar, R. (2019). GluN2A-NMDA receptor-mediated sustained Ca^{2+} influx leads to homocysteine-induced neuronal cell death. *Journal of Biological Chemistry*, 294(29), 11154–11165. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008820>

22. Esse, R., Barroso, M., Tavares de Almeida, I., & Castro, R. (2019). The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), 867. <https://doi.org/10.3390/ijms20040867>
23. Sontag, J.-M., Wasek, B., Taleski, G., Smith, J., Arning, E., Sontag, E., & Bottiglieri, T. (2014). Altered protein phosphatase 2A methylation and Tau phosphorylation in the young and aged brain of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficient mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 214. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00214>
24. Di Meco, A., Li, J.-G., Barrero, C., Merali, S., & Praticò, D. (2018). Elevated levels of brain homocysteine directly modulate the pathological phenotype of a mouse model of tauopathy. *Molecular Psychiatry*, 24(10), 1696–1706. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0062-0>
25. Lambert, J.-C., Heath, S., Even, G., Campion, D., Slegers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., Zelenika, D., Bullido, M. J., Tavernier, B., Letenneur, L., ... & Amouyel, P., European Alzheimer's Disease Initiative. (2009). Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 41(10), 1094–1099. <https://doi.org/10.1038/ng.439>
26. Hollingworth, P., Harold, D., Sims, R., et al. (2011). Common variants in ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 43, 429–435. <https://doi.org/10.1038/ng.803>
27. Feringa, F. M., van der Kant, R. (2021). Cholesterol and Alzheimer's disease: From risk genes to pathological effects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 690372. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.690372>
28. Zhang, W., Xiao, D., Mao, Q., & Xia, H. (2023). Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 267. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01486-5>
29. Das, S., Banerjee, P., Jana, S., & Mondal, H. (2025). Unveiling the mechanistic nexus: how micronutrient enrichment shapes brain function, and cognitive health. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 12, 1623547. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1623547>
30. Mierziak, J., Kostyn, K., Boba, A., Czemplik, M., Kulma, A., & Wojtasik, W. (2021). Influence of the bioactive diet components on gene expression regulation. *Nutrients*, 13(11), 3673. <https://doi.org/10.3390/nu13113673>
31. Wu, H., Wen, Y., & Guo, S. (2022). Role of nutritional support under clinical nursing path on the efficacy, quality of life, and nutritional status of elderly patients with Alzheimer's disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, Article ID 9712330. <https://doi.org/10.1155/2022/9712330>
32. Gibas, K. J. (2017). The starving brain: Overfed meets undernourished in the pathology of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD). *Neurochemistry International*, 110, 57–68. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.09.001>
33. Cova, I., Clerici, F., Maggioro, L., Pomati, S., Cucumo, V., Ghiretti, R., Galimberti, D., Scarpini, E., Mariani, C., & Caracciolo, B. (2016). Body mass index predicts progression of mild cognitive impairment to dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 41(3–4), 172–180. <https://doi.org/10.1159/000444216>
34. Stroia, C. M., Pallag, A., Vrânceanu, M., de Lorenzo, D., Grimaldi, K. A., Pallag, C. R., Vindis, K., Bei, D., Burlou-Nagy, C. (Fati), & Ghitea, T. C. (2025). The Association of VDR, CYP2R1, and GC Gene Polymorphisms, Dietary Intake, and BMI in Regulating Vitamin D Status. *Diseases*, 13(7), 219. <https://doi.org/10.3390/diseases13070219>
35. Amin, A. M., Mostafa, H., & Khojah, H. M. J. (2023). Insulin resistance in Alzheimer's disease: The genetics and metabolomics links. *Clinica Chimica Acta*, 539, 215–236. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.12.016>
36. Fenech, M., El-Sohehy, A., Cahill, L., Ferguson, L. R., French, T. A., Tai, E. S., Milner, J., Koh, W. P., Xie, L., Zucker, M., Buckley, M., Cosgrove, L., Lockett, T., Fung, K. Y. C., Head, R. (2011). Nutrigenetics and nutrigenomics: Viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *Journal of Nutrigenetics & Nutrigenomics*, 4(2), 69–89. <https://doi.org/10.1159/000327772>
37. de Souza, A. P., Marinho, V., & Marques, M. R. (2025). The fundamental role of nutrients for metabolic balance and epigenome integrity maintenance. *Epigenomes*, 9(3), 23. <https://doi.org/10.3390/epigenomes9030023>
38. Xue, B., Waseem, S. M. A., Zhu, Z., Alshahrani, M. A., Nazam, N., Anjum, F., Habib, A. H., Rafeeq, M. M., Nazam, F., & Sharma, M. (2022). Brain-derived neurotrophic factor: A connecting link between nutrition, lifestyle, and Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 925991. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.925991>
39. Fenech, M. (2002). Micronutrients and genomic stability: A new paradigm for recommended dietary allowances (RDAs). *Food and Chemical Toxicology*, 40(8), 1113–1117. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(02\)00028-5](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(02)00028-5)

40. Botchway, B. O. A., Okoye, F. C., Chen, Y., Arthur, W. E., & Fang, M. (2022). Alzheimer disease: Recent updates on apolipoprotein E and gut microbiome mediation of oxidative stress, and prospective interventional agents. *Aging and Disease*, 13(1), 87–102. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0616>
41. Ramesh, B. N., Sathanarayana Rao, T. S., Prakasam, A., Sambamurti, K., & Jagannatha Rao, K. S. (2010). Neuronutrition and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(4), 1123–1139. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1312>
42. Gülçin, İ. (2025). Antioxidants: a comprehensive review. *Archives of Toxicology*, 99, 1893–1997. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-03997-2>
43. Lei, X. G., Zhu, J.-H., Cheng, W.-H., Bao, Y., Ho, Y.-S., Reddi, A. R., Holmgren, A., & Arnér, E. S. J. (2015). Paradoxical roles of antioxidant enzymes: Basic mechanisms and health implications. *Physiological Reviews*, 96(1), 307–364. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2014>
44. Fakhri, K. U., Sharma, D., Fatma, H., Yasin, D., Alam, M., Sami, N., Ahmad, F. J., Shamsi, A., & Rizvi, M. A. (2025). The dual role of dietary phytochemicals in oxidative stress: Implications for oncogenesis, cancer chemoprevention, and ncRNA regulation. *Antioxidants*, 14(6), 620. <https://doi.org/10.3390/antiox14060620>
45. AbuAlrob, M. (2024). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Mechanistic insights, pathological implications, and emerging therapeutic strategies. *Authorea Preprints*. <https://doi.org/10.22541/AU.172838938.84403346/V1>
46. McGrattan, A. M., McGuinness, B., McKinley, M. C., Kee, F., Passmore, P., Woodside, J. V., & McEvoy, C. T. (2019). Diet and inflammation in cognitive ageing and Alzheimer's disease. *Current Nutrition Reports*, 8(2), 53–65. <https://doi.org/10.1007/s13668-019-0271-4>
47. Gričič, A., & Tanzi, R. E. (2021). The role of innate immune genes in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurology*, 34(2), 228–236. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000911>
48. Li, Y., Xu, H., Wang, H., Yang, K., Luan, J., & Wang, S. (2023). TREM2: Potential therapeutic targeting of microglia for Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 165, 115218. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115218>
49. Gratuze, M., Leyns, C. E. G., & Holtzman, D. M. (2018). New insights into the role of TREM2 in Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 13, 66. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0298-9>
50. Xue, B., Waseem, S. M. A., Zhu, Z., Alshahrani, M. A., Nazam, N., Anjum, F., Habib, A. H., Rafeeq, M. M., Nazam, F., & Sharma, M. (2022). Brain-derived neurotrophic factor: A connecting link between nutrition, lifestyle, and Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 925991. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.925991>
51. Seo, D.-O., & Holtzman, D. M. (2024). Current understanding of the Alzheimer's disease-associated microbiome and therapeutic strategies. *Experimental & Molecular Medicine*, 56(1), 86–94. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01146-2>
52. Devassy, J. G., Leng, S., Gabbs, M., Monirujjaman, M., & Aukema, H. M. (2016). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and oxylipins in neuroinflammation and management of Alzheimer disease. *Advances in Nutrition*, 7(5), 905–916. <https://doi.org/10.3945/an.116.012187>
53. Miquel, S., Champ, C., Day, J., Aarts, E., Bahr, B. A., Bakker, M., Bánáti, D., Calabrese, V., Cederholm, T., Cryan, J. F., Dye, L., Farrimond, J. A., Korosi, A., Layé, S., Maudsley, S., Milenkovic, D., Mohajeri, M. H., Sijben, J., Solomon, A., Spencer, J. P. E., Thuret, S., Vanden Berghe, W., Vauzour, D., Vellas, B., Wesnes, K., Willatts, P., Wittenberg, R., & Geurts, L. (2018). Poor cognitive ageing: vulnerabilities, mechanisms and the impact of nutritional interventions. *Ageing Research Reviews*, 42, 40–55. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.12.004>
54. Pistollato, F., Calderón Iglesias, R., Ruiz, R., Aparicio, S., Crespo, J., López, L. D., Manna, P. P., Giampieri, F., & Battino, M. (2018). Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A focus on human studies. *Pharmacological Research*, 131, 32–43. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.012>
55. Miniñane, A. M., Vinoy, S., Russell, W. R., Baka, A., Roche, H. M., Tuohy, K. M., Teeling, J. L., Blaak, E. E., Fenech, M., Vauzour, D., McArdle, H. J., Kremer, B. H. A., Sterkman, L., Vafeiadou, K., Benedetti, M. M., Williams, C. M., & Calder, P. C. (2015). Low-grade inflammation, diet composition and health: Current research evidence and its translation. *British Journal of Nutrition*, 114(7), 999–1012. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002093>
56. Pistollato, F., Calderón Iglesias, R., Ruiz, R., Aparicio, S., Crespo, J., López, L. D., Manna, P. P., Giampieri, F., & Battino, M. (2018). Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the

risk of dementia and Alzheimer's disease: A focus on human studies. *Pharmacological Research*, 131, 32–43. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.012>

57. Huang, S., Rutkowski, J. M., Snodgrass, R. G., Ono-Moore, K. D., Schneider, D. A., Newman, J. W., Adams, S. H., & Hwang, D. H. (2012). Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways. *Journal of Lipid Research*, 53(9), 2002–2013. <https://doi.org/10.1194/jlr.D029546>

58. Peres, A. M., Dantas, R. M., Ferreira, A. C., Silveira, A. C. S., Raphaelli, G., Felipe, L., Souza, L., Costa, M., Machado, A., Machado, D., Herrmann, R., de Oliveira, J., Netto, C. A., Wyse, A., Dalmaz, C., & Bast, R. K. S. (2025). Extra virgin olive oil supplementation attenuates hippocampal inflammation in high-fat diet-induced obesity animals with a depressive phenotype. *Brain Behavior and Immunity Integrative*, 12, 100137. <https://doi.org/10.1016/j.bbii.2025.100137>

59. Freitas, H. R., Ferreira, G. D. C., Trevenzoli, I. H., Oliveira, K. D. J., & De Melo Reis, R. A. (2017). Fatty acids, antioxidants and physical activity in brain aging. *Nutrients*, 9(11), 1263. <https://doi.org/10.3390/nu9111263>

60. van de Rest, O., Berendsen, A. A. M., Haveman-Nies, A., & de Groot, L. C. P. G. M. (2015). Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: A systematic review. *Advances in Nutrition*, 6(2), 154–168. <https://doi.org/10.3945/an.114.007617>

61. Jin, Y., Lai, G., Li, S., Lee, J., Chan, V., Lu, Z., Leung, J., Lai, K., Lam, K., Auyeung, T. W., Kwok, T., Chui, K. T., Woo, J., & Lo, K. K.-h. (2025). Adhering to healthy dietary patterns prevents cognitive decline of older adults with sarcopenia: The Mr. OS and Ms. OS Study. *Nutrients*, 17(19), 3070. <https://doi.org/10.3390/nu17193070>

62. Stroia, C. M., Ghitea, T. C., Vrânceanu, M., Mureşan, M., Bimbo-Szuhai, E., Pallag, C. R., & Pallag, A. (2024). Relationship between Vitamin D₃ deficiency, metabolic syndrome and VDR, GC, and CYP2R1 gene polymorphisms. *Nutrients*, 16(9), 1272. <https://doi.org/10.3390/nu16091272>

63. Vrânceanu, M., Galimberti, D., Banc, R., Dragoş, O., Cozma-Petruţ, A., Hegheş, S.-C., Voştinaru, O., Cuciureanu, M., Stroia, C. M., Miere, D., & Filip, L. (2022). The anticancer potential of plant-derived nutraceuticals via the modulation of gene expression. *Plants*, 11(19), 2524. <https://doi.org/10.3390/plants11192524>

64. Bergamin, A., Mantzioris, E., Cross, G., Deo, P., Garg, S., & Hill, A. M. (2019). Nutraceuticals: Reviewing their role in chronic disease prevention and management. *Pharmaceutical Medicine*, 33(4), 291–309. <https://doi.org/10.1007/s40290-019-00289-w>

65. Taylor, J. B., & Triggle, D. J. (Eds.). (2007). *Comprehensive Medicinal Chemistry II* (2nd ed.). Elsevier. ISBN 978-0-08-044513-7

66. Chávez-Castillo, M., Gotera, M. P., Duran, P., Díaz, M. P., Nava, M., Cano, C., Díaz-Camargo, E., Cano, G., Cano, R., Rivera-Porras, D., & Bermúdez, V. (2025). Neuroprotective role of omega-3 fatty acids: Fighting Alzheimer's disease. *Molecules*, 30(15), 3057. <https://doi.org/10.3390/molecules30153057>

67. Ajith, T. A. (2018). A recent update on the effects of omega-3 fatty acids in Alzheimer's disease. *Current Clinical Pharmacology*, 13(4), 252–260. <https://doi.org/10.2174/1574884713666180807145648>

68. Heras-Sandoval, D., & Pedraza-Chaverri, J., & Pérez-Rojas, J. M. (2016). Role of docosahexaenoic acid in the modulation of glial cells in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 13, 61. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0525-7>

69. Sala-Vila, A., Satizabal, C. L., Tintle, N., Melo van Lent, D., Vasani, R. S., Beiser, A. S., Seshadri, S., & Harris, W. S. (2022). Red blood cell DHA is inversely associated with risk of incident Alzheimer's disease and all-cause dementia: Framingham Offspring Study. *Nutrients*, 14(12), 2408. <https://doi.org/10.3390/nu14122408>

70. Otsuka, R., Tange, C., Nishita, Y., Kato, Y., Imai, T., Ando, F., & Shimokata, H. (2014). Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(4), 503–509. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.264>

71. Ebright, B., Duro, M. V., Chen, K., Louie, S., & Yassine, H. N. (2024). Effects of APOE4 on omega-3 brain metabolism across the lifespan. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 35(8), 745–757. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.03.003>

72. van de Rest, O., Wang, Y., Barnes, L. L., Tangney, C., Bennett, D. A., & Morris, M. C. (2016). APOE ε4 and the associations of seafood and long-chain omega-3 fatty acids with cognitive decline. *Neurology*, 86(22), 2063–2070. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002719>

73. Whalley, L. J., Deary, I. J., Starr, J. M., Wahle, K. W., Rance, K. A., Bourne, V. J., & Fox, H. C. (2008). n-3 fatty acid erythrocyte membrane content, APOE ϵ 4, and cognitive variation: An observational follow-up study in late adulthood. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87(2), 449–454. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.2.449>
74. Liu, H., Yang, M., Li, G. M., Qiu, Y., Zheng, J., Du, X., Wang, J.-L., & Liu, R.-W. (2010). The MTHFR C677T polymorphism contributes to an increased risk for vascular dementia: A meta-analysis. *Journal of Neurological Sciences*, 294(1–2), 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.04.00>
75. Clarke, R., Bennett, D., Parish, S., Lewington, S., Skeaff, M., Eussen, S. J.P.M., Lewerin, C., Stott, D. J., Armitage, J., Hankey, G. J., Lonn, E., Spence, J. D., Galan, P., de Groot, L. C. P. G. M., Halsey, J., Dangour, A. D., Collins, R., & Grodstein, F. (2014). Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *American Journal of Clinical Nutrition*, 100(2), 657–666. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.076349>
76. Boldyrev, A., Bryushkova, E., Mashkina, A., & Vladychenskaya, E. (2013). Why is homocysteine toxic for the nervous and immune systems? *Current Aging Science*, 6(1), 29–36. <https://doi.org/10.2174/18746098112059990007>
77. Liu, H., Yang, M., Li, G. M., Qiu, Y., Zheng, J., Du, X., Wang, J.-L., & Liu, R.-W. (2010). The MTHFR C677T polymorphism contributes to an increased risk for vascular dementia: A meta-analysis. *Journal of Neurological Sciences*, 294(1–2), 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.04.001>
78. Román, G. C., Mancera-Páez, O., & Bernal, C. (2019). Epigenetic factors in late-onset Alzheimer’s disease: MTHFR and CTH gene polymorphisms, metabolic transsulfuration and methylation pathways, and B vitamins. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 319. <https://doi.org/10.3390/ijms20020319>
79. Spence, J. D., Yi, Q., & Hankey, G. J. (2017). B vitamins in stroke prevention: time to reconsider. *The Lancet Neurology*, 16(9), 750–760. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30238-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30238-0)
80. Ułamek-Kozioł, M., Pluta, R., Bogucka-Kocka, A., Januszewski, S., Kocki, J., & Czuczwar, S. J. (2016). Brain ischemia with Alzheimer phenotype dysregulates Alzheimer’s disease-related proteins. *Pharmacological Reports*, 68(3), 582–591. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.01.006>
81. Carrillo-Martinez, E. J., Flores-Hernández, F. Y., Salazar-Montes, A. M., Nario-Chaidez, H. F., & Hernández-Ortega, L. D. (2024). Quercetin, a flavonoid with great pharmacological capacity. *Molecules*, 29(5), 1000. <https://doi.org/10.3390/molecules29051000>
82. Aghababaei, F., & Hadidi, M. (2023). Recent advances in potential health benefits of quercetin. *Pharmaceuticals*, 16(7), 1020. <https://doi.org/10.3390/ph16071020>
83. Shimmyo, Y., Kihara, T., Akaike, A., Niidome, T., & Sugimoto, H. (2008). Flavonols and flavones as BACE-1 inhibitors: Structure–activity relationship in cell-free, cell-based and in silico studies reveal novel pharmacophore features. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*, 1780(5), 819–825. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2008.01.017>
84. Yu, Z., Wei, X., Dai, L., Ma, W., Li, W., Li, X., & Han, X.-L. (2025). Dual binding modes of Quercetin to BSA: Insights from spectroscopy and molecular simulations in amyloid suppression. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 348(Pt 2), 127093. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2025.127093>
85. Kaur, K., Kulkarni, Y. A., & Wairkar, S. (2024). Exploring the potential of quercetin in Alzheimer’s disease: Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and nanodelivery systems. *Brain Research*, 1834, 148905. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.148905>
86. Sabogal-Guáqueta, A. M., Muñoz-Manco, J. I., Ramírez-Pineda, J. R., Lamprea-Rodríguez, M., Osorio, E., & Cardona-Gómez, G. P. (2015). The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer’s disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer’s disease model mice. *Neuropharmacology*, 93, 134–145. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.01.027>
87. Wang, D.-M., Li, S.-Q., Wu, W.-L., Zhu, X.-Y., Wang, Y., & Yuan, H.-Y. (2014). Effects of long-term treatment with quercetin on cognition and mitochondrial function in a mouse model of Alzheimer’s disease. *Neurochemical Research*, 39(8), 1533–1543. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1343-x>
88. Karimipour, M., Rahbarghazi, R., Tayefi, H., Shimia, M., Ghanadian, M., & Mahmoudi, J. (2019). Quercetin promotes learning and memory performance concomitantly with neural stem/progenitor cell proliferation and neurogenesis in the adult rat dentate gyrus. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 74, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.02.005>

89. Zhang, X., Hu, J., Zhong, L., Wang, N., Yang, L., Liu, C.-C., Li, H., Wang, X., Zhou, Y., Zhang, Y., Xu, H., Bu, G., & Zhuang, J. (2016). Quercetin stabilizes apolipoprotein E and reduces brain A β levels in amyloid model mice. *Neuropharmacology*, 108, 179–192. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.04.032>
90. Bukhari, S. N. A. (2022). Dietary polyphenols as therapeutic intervention for Alzheimer's disease: A mechanistic insight. *Antioxidants*, 11, 554. <https://doi.org/10.3390/antiox11030554>
91. Quadros Gomes, B. A., Bastos Silva, J. P., Rodrigues Romeiro, C. F., Monteiro dos Santos, S., Azulay Rodrigues, C., Rodrigues Gonçalves, P., Sakai, J. T., Santos Mendes, P. F., Pompeu Varela, E. L., & Monteiro, M. C. (2018). Neuroprotective mechanisms of resveratrol in Alzheimer's disease: Role of SIRT1. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 8152373. <https://doi.org/10.1155/2018/8152373>
92. Alarcón de la Lastra, C., & Villegas, I. (2007). Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: Mechanisms and clinical implications. *Biochemical Society Transactions*, 35(5), 1156–1160. <https://doi.org/10.1042/BST0351156>
93. Ugunman, A., Zakaria, Z., Hui, C. K., & Nor Anita Megat Mohd Nordin, N. A. M. M. (2011). Piper sarmentosum inhibits ICAM-1 and Nox4 gene expression in oxidative stress-induced human umbilical vein endothelial cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 11, 31. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-31>
94. Ungvari, Z., Bagi, Z., Feher, A., Recchia, F. A., Sonntag, W. E., Pearson, K., de Cabo, R., & Csiszar, A. (2010). Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, 299(1), H18–H24. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00260.2010>
95. Chen, Z.-J., Yang, Y.-F., Zhang, Y.-T., & Yang, D.-H. (2018). Dietary total prenylflavonoids from the fruits of *Psoralea corylifolia* L. prevents age-related cognitive deficits and down-regulates Alzheimer's markers in SAMP8 mice. *Molecules*, 23(1), 196. <https://doi.org/10.3390/molecules23010196>
96. Sathya, M., Moorthi, P., Premkumar, P., Kandasamy, M., Jayachandran, K. S., & Anusuyadevi, M. (2017). Resveratrol intervenes cholesterol- and isoprenoid-mediated amyloidogenic processing of A β PP in familial Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(suppl. 1), S3–S23. <https://doi.org/10.3233/JAD-161034>
97. Zhang, M., & Tang, Z. (2023). Therapeutic potential of natural molecules against Alzheimer's disease via SIRT1 modulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 161, 114474. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114474>
98. Yan, L., Guo, M.-S., Zhang, Y., Yu, L., Wu, J.-M., Tang, Y., Ai, W., Zhu, F.-D., Law, B. Y.-K., Chen, Q., Yu, C.-L., Wong, V. K.-W., Li, H., Li, M., Zhou, X.-G., Qin, D.-L., & Wu, A.-G. (2022). Dietary plant polyphenols as the potential drugs in neurodegenerative diseases: current evidence, advances, and opportunities. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 5288698. <https://doi.org/10.1155/2022/5288698>
99. Zhu, L., Lu, F., Zhang, X., Liu, S., & Mu, P. (2022). SIRT1 is involved in the neuroprotection of pterostilbene against amyloid β (25–35)-induced cognitive deficits in mice. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 877098. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.877098>
100. Karthick, C., Periyasamy, S., Jayachandran, K. S., & Anusuyadevi, M. (2016). Intrahippocampal administration of ibotenic acid induced cholinergic dysfunction via NR2A/NR2B expression: Implications of resveratrol against Alzheimer disease pathophysiology. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 9, 28. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00028>
101. Pomeroy, F., Molinar Min, A., La Selva, M., Allione, A., Molinatti, G. M., & Porta, M. (2001). Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose. *Acta Diabetologica*, 38(3), 135–138. <https://doi.org/10.1007/s005920100171>
102. Bozic, I., & Lavrnja, I. (2023). Thiamine and benfotiamine: Focus on their therapeutic potential. *Heliyon*, 9, e21839. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21839>
103. Tapias, V., Jainuddin, S., Ahuja, M., Stack, C., Elipenahli, C., Vignisse, J., Gerges, M., Starkova, N., Xu, H., Starkov, A. A., ... & Przedborski, S. (2018). Benfotiamine treatment activates the Nrf2/ARE pathway and is neuroprotective in a transgenic mouse model of tauopathy. *Human Molecular Genetics*, 27(16), 2874–2892. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy201>
104. Pan, X., Gong, N., Zhao, J., Yu, Z., Gu, F., & Chen, J. (2010). Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and β -amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain*, 133(5), 1342–1351. <https://doi.org/10.1093/brain/awq069>

105. Sambon, M., Napp, A., Demelenne, A., Vignisse, J., Wins, P., Fillet, M., & Bettendorff, L. (2019). Thiamine and benfotiamine protect neuroblastoma cells against paraquat and β -amyloid toxicity by a coenzyme-independent mechanism. *Heliyon*, 5, e01710. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01710>
106. Vignisse, J., Sambon, M., Gorlova, A., Pavlov, D., Caron, N., Malgrange, B., Shevtsova, E., Svistunov, A., Anthony, D. C., Markova, N., Bazhenova, N., Coumans, B., Lakaye, B., Wins, P., Strekalova, T., & Bettendorff, L. (2017). Thiamine and benfotiamine prevent stress-induced suppression of hippocampal neurogenesis in mice exposed to predation without affecting brain thiamine diphosphate levels. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 82, 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2017.05.005>
107. Tapias, V., Jainuddin, S., Ahuja, M., Stack, C., Elipenahli, C., Vignisse, J., Gerges, M., Starkova, N., Xu, H., Starkov, A. A., Bettendorff, L., Hushpulier, D. M., Smirnova, N. A., Gazaryan, I. G., Kaidery, N. A., Wakade, C., Calingasan, N. Y., Thomas, B., Gibson, G. E., Dumont, M., & Beal, M. F. (2018). Benfotiamine treatment activates the Nrf2/ARE pathway and is neuroprotective in a transgenic mouse model of tauopathy. *Human Molecular Genetics*, 27(16), 2874–2892. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy201>
108. Schmechel, D. E., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Crain, B. J., Hulette, C. M., Joo, S. H., Pericak-Vance, M. A., Goldgaber, D., & Roses, A. D. (1993). Increased amyloid β -peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(20), 9649–9653. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.20.9649>
109. Deo, P., Dhillon, V. S., Chua, A., Thomas, P., & Fenech, M. (2020). APOE ϵ 4 carriers have a greater propensity to glycation and sRAGE which is further influenced by RAGE G82S polymorphism. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(10), 1899–1905. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz259>
110. Park, H., Ni, M., & Le, Y. (2025). Neuroinflammation and nutrition in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neurology*, 16, 1622571. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1622571>
111. Xue, B., Waseem, S. M. A., Zhu, Z., Alshahrani, M. A., Nazam, N., Anjum, F., Habib, A. H., Rafeeq, M. M., Nazam, F., & Sharma, M. (2022). Brain-derived neurotrophic factor: A connecting link between nutrition, lifestyle, and Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 925991. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.925991>
112. Yassine, H. N., & Finch, C. E. (2020). APOE alleles and diet in brain aging and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 150. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00150>
113. Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Pajananen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T. E., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2015). A 2-year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 385(9984), 2255–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)

Нутригеномика арқылы Альцгеймер ауруына жаңа көзқарас: Дәлдік медицина парадигмасына жол. Нарративтік шолу

[Stroia Carmina](#)¹, [Anca Dicu](#)^{2*}, [Lorena Filip](#)³, [Maria Vrânceanu](#)⁴

¹ PhD докторант, Биомедициналық ғылымдар докторантура мектебі, Медицина және фармация факультеті, Орадэа университеті, Орадэа, Румыния. E-mail: stroia.carminamariana@student.uoradea.ro

² Хабилизацияланған қауымдастырылған профессор, Тағам инженериясы, туризм және қоршаған ортаны қорғау факультеті, «Aurel Vlaicu» Арад университеті, Арад, Румыния. E-mail: anca.dicu@uav.ro

³ Хабилизацияланған профессор, Броматология, гигиена, тағамтану кафедрасы, «Iuliu Hatieganu» медицина және фармация университеті, Клуж-Напока, Румыния. E-mail: lfilip@umfcluj.ro

⁴ Қауымдастырылған профессор, Тағам инженериясы, туризм және қоршаған ортаны қорғау факультеті, «Aurel Vlaicu» Арад университеті, Арад, Румыния. E-mail: marievranceanu@gmail.com

Түйіндеме

Альцгеймер ауруы генетикалық, зат алмасу, қабыну және қоршаған орта факторларының өзара әрекеттесуінен қалыптасатын күрделі нейродегенеративті бұзылыс болып табылады. Ғылыми түсінік тереңдегеніне қарамастан, тиімді терапиялық жетістіктер шектеулі болып отыр. Себебі ауру патогенезі

көптеген бір-бірімен байланысты механизмдерге негізделеді: амилоид-бета жиналуы, тау-протеиннің гиперфосфорлануы, митохондриялық дисфункция, оксидативті стресс, қантамырлық бұзылыстар және созылмалы нейроқабыну. Ерте басталатын отбасылық Альцгеймер ауруы APP, PSEN1, PSEN2 гендеріндегі мутациялармен байланысты, ал жағдайлардың басым бөлігі өмір салты мен полигендік вариациялар әсерінен дамиды. Спорадикалық кеш басталатын форма болып табылады. Генетикалық факторлардың ішінде APOE ε4 аллелі ең маңызды қауіп белгісі болып саналады. Себебі аталмыш фактора липидтік алмасуды, қабынуды, оксидативті зақымдануды және амилоид-бета клиренсін өзгертеді. MTHFR C677T вариациясы гомоцистеин алмасуын, метилдену қабілетін және редокс-тепе-теңдігін өзгерту арқылы осалдықты күшейтеді.

Нутригеномика мен нутригенетика диеталық компоненттердің генетикалық архитектурамен өзара әрекеттесуін және Альцгеймер ауруымен байланысты молекулалық жолдарды қалай модуляциялайтынын түсінуге мүмкіндік береді. Когнитивтік қасиеттің құлдырауымен қатар жүретін қоректік тапшылықтар заталмасу бұзылыстарын күшейтіп, нейродегенерацияны жеделдетуі мүмкін. Ал мақсатты нутрицевтикалық араласулар когнитивтік және функционалдық көрсеткіштерді жақсарты алады. Омега-3 май қышқылдары, В витаминдері, кверцетин, резвератрол және бенфотиамин сияқты негізгі нутрицевтиктер оксидативті стресс, қабыну, митохондриялық функция және синапстық тұрақтылыққа қатысты жолдарды Nrf2 активациясы, NF-κB тежелуі және BDNF сигнализациясы арқылы модуляциялайды. «Ген–диета» өзара әрекеттесулері APOE ε4 немесе BDNF Val66Met генотипін тасымалдаушылардың нутритивтік стратегияларға әртүрлі жауап беруі мүмкін екенін көрсетеді. Геномдық, метаболикалық және нутритивтік деректерді біріктіру Альцгеймер ауруының алдын алу мен басқаруда салауатты тамақтану тәсілдерінің дамуына негіз болады. Генетикалық профильге бейімделген жеке араласулар оксидативті және қабынулық жүктемені азайтып, нейропротекторлық жолдарды күшейтуі және аурудың үдеуін баяулатуы мүмкін.

Түйін сөздер: Альцгеймер ауруы, нутрицевтиктер, APOE, BDNF, генетикалық қауіп, когнитивтік төмендеу, салауатты тамақтану, нутригеномика, нутригенетика.

Новый взгляд на болезнь Альцгеймера через нутригеномику: Путь к парадигме прецизионной медицины. Нарративный обзор

[Stroia Carmina](#)¹, [Anca Dicu](#)^{2*}, [Lorena Filip](#)³, [Maria Vrânceanu](#)⁴

¹ PhD докторант, Школа биомедицинских наук, факультет медицины и фармации, Университет Орадя, Орадя, Румыния.

E-mail: stroia.carminamariana@student.uoradea.ro

² Хабилитированный ассоциированный профессор, кафедра питания и диетологии, факультет пищевой инженерии, туризма и охраны окружающей среды, Университет Aurel Vlaicu, Арад, Румыния. E-mail: anca.dicu@uav.ro

³ Хабилитированный профессор, кафедра броматологии, гигиены и питания, Медицинско-фармацевтический университет «Iuliu Hatieganu», Клуж-Напока, Румыния. E-mail: lfilip@umfcluj.ro

⁴ Ассоциированный профессор, кафедра питания и диетологии, факультет пищевой инженерии, туризма и охраны окружающей среды, Университет Aurel Vlaicu, Арад, Румыния. E-mail: marievranceanu@gmail.com

Резюме

Болезнь Альцгеймера представляет собой сложное нейродегенеративное заболевание, формирующееся под влиянием генетических, метаболических, воспалительных и экологических факторов. Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза, терапевтические достижения остаются ограниченными, поскольку заболевание возникает в результате взаимодействия многочисленных взаимосвязанных механизмов, включая накопление амилоид-β, гиперфосфорилирование тау-белка, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, сосудистые нарушения и хроническое нейровоспаление. Ранняя семейная форма болезни Альцгеймера связана с мутациями в генах APP, PSEN1 и PSEN2, тогда как большинство случаев относится к спорадической поздней форме и определяется полигенными вариациями и факторами образа жизни. Среди генетических факторов наибольший риск связан с аллелем APOE ε4, влияющим на липидный обмен, воспалительные процессы, окислительное повреждение и клиренс амилоида. Варианты, такие как MTHFR C677T, дополнительно изменяют восприимчивость к заболеванию за счет влияния на метаболизм гомоцистеина, метилирование и антиоксидантный баланс. Нутригеномика и нутригенетика предлагают концептуальную основу для изучения взаимодействия между питательными компонентами и генетической архитектурой, определяющего модуляцию ключевых патогенетических путей болезни Альцгеймера. Дефициты питательных веществ, часто сопровождающие когнитивное снижение,

усугубляют метаболические нарушения и ускоряют нейродегенерацию, тогда как таргетированные нутрицевтические вмешательства могут улучшать когнитивные и функциональные показатели. Ключевые нутрицевтики, включая омега-3 жирные кислоты, витамины группы В, кверцетин, ресвератрол и бенфотиамин, проявляют нейропротекторные свойства за счет снижения окислительного стресса, подавления воспаления, улучшения митохондриальной функции и активации путей Nrf2, подавления NF-κB и модуляции сигнального пути BDNF. Взаимодействия «ген–диета» указывают на то, что носители генотипов, таких как APOE ε4 или BDNF Val66Met, могут по-разному реагировать на нутритивные стратегии. Интеграция геномных, метаболических и нутриционных данных поддерживает развитие персонализированных нутритивных подходов к профилактике и лечению болезни Альцгеймера. Индивидуализированные вмешательства, соответствующие генетическому профилю, способны уменьшать окислительную и воспалительную нагрузку, усиливать нейропротекторные механизмы и замедлять прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, нутрицевтики, APOE, BDNF, генетический риск, когнитивное снижение, нутригеномика, нутригенетика.

Шолу мақала

Ұстамаға қарсы дәрі-дәрмектің қолжетімділігі мен тегін дәрілік қамтамасыз етудің нормативті, реттеу аспектілерін саралау

[Бахыт А.Б.](#)^{1*}, [Баймагамбетова А.А.](#)², [Оразова Ф.Ұ.](#)³, [Утебеков Ж.Е.](#)⁴

¹ Қоғамдық денсаулық және гигиена кафедрасының магистранты, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: bakhytkyzy02@mail.ru

² Ғылыми жетекші, Қоғамдық денсаулық және менеджмент мектебінің деканы, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: baimagambetova.a@amu.kz

³ Ғылыми кеңесші, Қоғамдық денсаулық және гигиена кафедрасының зерттеуші доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: galiyaorazova@gmail.com

⁴ Эпилептология орталығының дәрігер-эпилептологы, Қазақстан Республикасы Президенті әкімшілігінің медициналық орталығының ауруханасы, Астана, Қазақстан. E-mail: zh.utebekov@gmail.com

Received: September 19, 2025

Revised: October 25, 2025

Accepted: November 09, 2025

Published: December 17, 2025

Citation: Akerke Bakhyt, Aigerim Baimagambetova, Galiya Orazova, Zhasulan Utebekov. Ustamaga karsy dari-darmektin kolzhetimdiligi men tegin darilik kamtamasyz etudin normativti, retteu aspektilerin saralau (Analysis of regulatory and supervisory aspects of the availability and free provision of anticonvulsant drugs) [in Kazakh]. Kaz J Clin NeuSci. 2025, 78 (4), kjc033.
<https://doi.org/10.53498/0wg5q932>

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



Түйіндеме

Эпилепсияға қарсы препараттардың қолжетімділік мәселесі денсаулық сақтау жүйесінде ең өзекті мәселелердің бірі болып қала береді. Қазақстанда тегін медициналық көмектің кепілдік берілген көлемінің және міндетті әлеуметтік медициналық сақтандыру жүйесінің болуына қарамастан, эпилепсияға қарсы препараттарды қамтамасыз ету көбінесе нормативтік, ұйымдастырушылық және логистикалық қиындықтарға тап болады. Зерттеудің мақсаты: эпилепсияға қарсы препараттарды қамтамасыз етудің әлемдік және ұлттық тәжірибелерін талдау, Қазақстанда эпилепсияға қарсы препараттардың қолжетімділігінің негізгі кедергілерін анықтау және нормативтік-құқықтық базаны жетілдіру бағыттарын айқындау. Әдебиетті іздеу және талдау соңғы 5 жылды қамтыды. Зерттеу барысында Adilet.kz нормативтік-құқықтық ресурстары, PubMed және Google Scholar халықаралық ғылыми деректер базалары, сондай-ақ Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының есептері, зерттеу баяндамалары және эпилепсияға қарсы препараттардың қолжетімділігін қамтамасыз етуге арналған халықаралық тәжірибе есептері пайдаланылды. Эпилепсияға қарсы препараттармен қамтамасыз етудегі кедергілерді анықтау нормативтік базаны оңтайландыру бойынша ұсынымдар әзірлеуге және пациенттердің барлық санаттары үшін емдеудің қолжетімділігін арттыруға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: эпилепсия, дәрі-дәрмекпен қамтамасыз ету, эпилепсияға қарсы препараттар, нормативтік-құқықтық реттеу, Қазақстандағы денсаулық сақтау.

1. Кіріспе

Халықаралық эпидемиологиялық зерттеулердің деректері бойынша, әлемде 70 миллионнан астам адам эпилепсиямен өмір сүреді [1]. Табысы жоғары елдерде таралу деңгейі 1000

тұрғынға шаққанда шамамен 6,4 жағдайды құрайды, ал жыл сайынғы аурушаңдық 100 000 адамға 67,8 жаңа жағдайдан келеді [1]. Табысы төмен және орта өңірлерде бұл көрсеткіштер бірнеше есе жоғары,

бұл эпилепсияны анықтау мен емдеудегі жаһандық теңсіздікті айқын көрсетеді [2].

Тиімді ем-шараның болуына қарамастан, медициналық көмекке қол жеткізу әлі де өте қиын. Табысы төмен және орта елдерде емдеудің қолжетімсіздігі 70-85%-ға дейін жетсе, кейбір мемлекеттерде 90%-дан да асады [2]. Негізгі кедергілерге мамандар тапшылығы, медициналық қызметтерге қолжетімсіздік, жеткіліксіз қаржыландыру, сондай-ақ дәрілік препараттармен қамтамасыз етудегі іркілістер жатады. Азия, Африка және Оңтүстік Американың көптеген елдерінде экономикалық және инфрақұрылымдық шектеулер емдеудің кеш басталуына және емделуге немқұрайлы қарауға әкеледі [2].

Халықаралық тәжірибеде эпилепсияға қарсы препараттарды (ЭҚП) қамтамасыз ету ауруды бақылаудың негізгі элементі ретінде қарастырылады. Әлемдік ұсынымдар дәрі-дәрмекпен қамтамасыз етуді кепілдендірілген қаржыландыру, медициналық-санитариялық алғашқы көмек (МСАК) бағдарламаларына эпилепсия терапиясын интеграциялау, базалық дәрілік заттардың тізімін кеңейту, генериктерді қосу, сондай-ақ жеткізу жүйесінің үздіксіздігін қамтамасыз ету керектігін атап көрсетеді [3]. Денсаулық сақтау жүйесі дамыған елдер халықтың шығындық ауыртпалығын азайту және емге тұрақты қолжетімділікті арттыру мақсатында бірыңғай сатып алу жүйелерін, сақтандыру және мемлекеттік жеңілдік бағдарламаларын кеңінен пайдаланады.

Қазақстанда дәрілік қамтамасыз ету мәселелері тәуелсіздік алғаннан бері жасалып келе жатқан кешенді реформалардың маңызды бағыты

2. Зерттеу әдістері

Зерттеу сипаттамалық-талдамалық дизайнда жүргізілді. Талдау үшін нормативтік-құқықтық құжаттар, мемлекеттік ақпараттық ресурстардың деректері (Adilet.kz, ҚР ДСМ), халықаралық және ұлттық ғылыми базалардағы жарияланымдар (PubMed, Google Scholar), сондай-ақ Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДСҰ) және ILAE ұсынымдары пайдаланылды. Іздеу эпилепсия және дәрілік қамтамасыз ету тақырыптарын қамтитын негізгі түйінді сөздер бойынша соңғы 5 жыл аралығында жүргізілді.

3. Нәтижелер

Әлем бойынша эпилепсияға қарсы препараттардың қолжетімділігі

Әлемнің барлық аймақтарында медициналық көмекке қол жеткізудегі ең үлкен алшақтық халықтың ең осал топтары арасында байқалады.

болып табылады. «Саламатты Қазақстан» (2011–2015 жж.) [5], «Денсаулық» (2016–2020 жж.) [6], сондай-ақ 2020–2025 жылдарға арналған мемлекеттік денсаулық сақтау бағдарламасы [7] медициналық көмектің сапасын арттыруға және халықтың емге қолжетімділігін кеңейтуге бағытталған. Міндетті әлеуметтік медициналық сақтандыру (МӘМС) жүйесінің енгізілуі тегін медициналық көмектің кепілдік берілген көлемін (ТМККК) толықтыра отырып, амбулаторлық дәрілік қамтамасыз етуге қолжетімділікке жол ашты [8].

Нормативтік-құқықтық құжаттарда созылмалы және әлеуметтік маңызы бар аурулар үшін, соның ішінде ЭҚП-ды тегін беру тәртібі бекітілген. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің №ҚР МЗ-108/2020 бұйрығына сәйкес [9], созылмалы неврологиялық бұзылыстары бар тұлғалар амбулаторлық деңгейде тегін дәрілік қамтамасыз етуге құқылы. Алайда құқықтық құжаттарға қарамастан, аймақтар арасындағы айырмашылықтар, кадр тапшылығы, жеткізу жүйесіндегі кемшіліктер және халықтың өз құқықтары туралы жеткіліксіз ақпарат алуы әлі де басты мәселе болып қала береді.

Осы факторлардың барлығы ЭҚП-ға қолжетімділіктің біркелкі болмауына әкеледі және ауруды бақылаудың тиімділігі мен өмір сапасына теріс әсер етеді.

Бұл шолу мақаласының мақсаты — эпилепсияны дәрілік қамтамасыз етудің әлемдік және ұлттық тәжірибелерін талдау, Қазақстанда ЭҚП-ға қолжетімділіктің негізгі кедергілерін анықтау және нормативтік-құқықтық базаны жетілдіру бағыттарын айқындау.

Дереккөздерді іріктеу кезеңінде қосу критерийлері қолданылды: эпилепсияға қарсы препараттардың (ЭҚП) қолжетімділігі мәселесіне сәйкестік, фактілік деректердің болуы және хронологиялық талаптарға сай келуі. Алғашқы 71 дереккөздің ішінен скрининг және қосу критерийлерін қолданғаннан кейін зерттеудің қорытынды талдауына 26 мақала таңдалды. Контент-талдау нормативтік база, эпидемиологиялық аспектілер, дәрілік қамтамасыз етуді ұйымдастыру және халықаралық тәжірибелер бойынша мәліметтерді жүйелеуге мүмкіндік берді.

Әсіресе әлеуметтік-экономикалық жағдайы әртүрлі аймақтарда теңсіздік айқын көрінеді: бай елдер мен ірі қалаларда медициналық қызметтерге қолжетімділік ауылдық және кедей аймақтарға қарағанда едәуір жоғары. Табысы төмен және

орташа елдерде эпилепсияны емдеудегі алшақтық 70–85 % дейін жетеді, ал Мадагаскар сияқты кейбір елдерде бұл көрсеткіш 92 %-ға дейін жетеді [4]. Азия мен Оңтүстік Америкадағы кейбір елдерде экономикалық және инфрақұрылымдық кедергілер емге қолжетімділікті айтарлықтай шектейді [4].

Халықаралық эпилепсия лигасының (ILAE) жаһандық зерттеуі бірінші буын препараттары (карбамазепин, фенобарбитал) ең кең қолжетімді екенін, ал екінші және үшінші буын препараттары, әсіресе табысы орта және төмен мемлекеттерде айтарлықтай шектеулі екенін көрсетті. Елдердің жан басына шаққандағы табыс деңгейіндегі айырмашылықтарға қарамастан, ЭҚП-ның бөлшек саудадағы бағалары көбіне ұқсас болып келеді, бұл өз кезегінде қолжетімділік мәселесін одан әрі күрделендіреді [11].

ДДСҰ деректеріне сәйкес, табысы төмен және орта деңгейдегі елдерде эпилепсиямен ауыратын науқастардың 70%-на дейінгісі жеткілікті ем ала алмайды. Алайда тегін қамтамасыз етуге бағытталған тиімді бағдарламалар жағдайында емнің тиімділігі 60–70%-ға дейін жетуі мүмкін [21].

Эпилепсияға қарсы препараттардың (ЭҚП) қолжетімділігін бағалау барысында жүргізілген әлемдік талдау әртүрлі табыс деңгейіндегі елдердің дәрілік қамтамасыз етуінде айқын алшақтық бар екенін көрсетті. Халықаралық эпилепсияға қарсы лига (ILAE) мен Эпилепсиямен күресудің халықаралық бюросы (IBE) жүргізген зерттеуге 101 ел қатысып, жауап беру көрсеткіші 73,2% болды [26]. Бұл әлемдегі жағдайдың жан-жақты әрі нақты көрінісін бақылауға мүмкіндік берді. Эпилепсия пациенттері үшін орталықтандырылған тіркеу жүйелері мен ЭҚП қажеттілігін болжау жүйелері енгізілген елдерде ең жақсы нәтижелерге қол жеткізу мүмкін, бұл дәрі-дәрмектердің уақытылы сатып алынуы мен таралуын қамтамасыз етеді [14].

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (WHO) және Халықаралық эпилепсия лигасының (ILAE) қазіргі ұсыныстарына сәйкес, ескі және жаңа ЭҚП-ды фармакорезистенттік және жанама әсерлерін ескере отырып үйлестіру емнің тиімділігін арттырады [26].

Кесте 1- WHO, ILAE және халықаралық зерттеулердің [4,11,14,15,26] негізінде ЭҚП-дың түрлі елдер мен аймақтардағы қолжетімділігі туралы кесте құрастырылды

Ел	ЭҚП қолжетімділік	Тегін/жеңілдікпен қамтамасыз ету бағдарламасының түрі	Мамандандырылған тіркелімнің болуы	Негізгі ерекшеліктер/үздік тәжірибелер
Ұлыбритания	Барлық негізгі ЭҚП, соның ішінде жаңа буындары	NHS пациенттерге арналған барлық рецепттерді қамтиды	Эпилепсияның ұлттық тіркелімі (UK Epilepsy Register)	Орталықтандырылған сатып алу, ЭҚП жаңа буындарына қол жеткізу, ем мониторингі
Канада	Негізгі және жаңа ЭҚП	Provincial Drug Plans (провинциялық жеңілдіктер)	Канадалық эпилепсия тіркелімі	Орталықтандырылған қажеттілікті жоспарлау, емнің тиімділігін бақылау
АҚШ	Негізгі және жаңа ЭҚП	Medicaid және жеке сақтандыру бағдарламалары	Аймақтық клиникалық тіркелімдер	Сақтандыру, балалар мен аз қамтылғандарға арналған бағдарламалар арқылы қол жеткізу
Африка (мысал: Мадагаскар, Нигерия)	Негізгі ЭҚП, жаңа буындары қол жетімсіз	Шектеулі бағдарламалар	Ұлттық, мемлекеттік тіркелімдер жоқ	Емделмегендердің жоғары деңгейі (70-90%)

Қазақстандағы эпидемиологиялық жағдай 2014 жылдан 2020 жылға дейінгі кезеңде Қазақстанда 82 907 эпилепсия жағдайы тіркелді [16]. Аурушаңдық үш еседен астамға артты — 100 000

тұрғынға шаққанда 26,15-тен 88,80-ге дейін, таралуы да ұқсас түрде өсті — 100 000 тұрғынға 26,06-дан 73,10-ға дейін. Аурудың жалпы ауыртпалығы 153 532 DALY құрады (100 000 тұрғынға 824,5). Өлім

көрсеткіштері ең жоғары қариялар мен балалар жас топтарында байқалды. Өлім қаупін арттыратын маңызды факторларға церебральды сал ауруы (СКР 2,23), орталық жүйке жүйесінің атрофиясы (СКР 27,79), сондай-ақ демиелинизация және экстрапирамидалық жүйке жүйесінің бұзылыстары жатты [16].

Оңтүстік Қазақстанда (Шымкент қаласы және Сайрам ауданы) жүргізілген эпидемиологиялық зерттеу деректері бойынша эпилепсияның таралу деңгейі қалалық жерлерде 1000 тұрғынға шаққанда 3,14, ал ауылдық жерлерде 4,95-ті құрады [18]. Зерттеу нәтижесінде пациенттердің шамамен 25%-ы эпилепсияға қарсы ем алмағаны анықталды, ал ем қабылдап жүргендердің емдеу жоспары көбінесе тиімді емес болып шықты. Науқастардың

жартысынан көбі жиі (жылына 12 реттен артық) ұстамалардан зардап шегетінін көрсетті, бұл ауруды бақылау деңгейінің төмендігін білдіреді. Қалалық және ауылдық аймақтар арасындағы емге қолжетімділіктегі айырмашылықтар ЭҚП-мен тегін қамтамасыз ету механизмдерін қайта қарау және нормативтік базаны жетілдіру арқылы терапияға тең қолжетімділікті қамтамасыз ету қажеттігін көрсетеді [18].

Қазақстанда ЭҚП-ға тегін қолжетімділігі ТМККК және МӘМС арқылы қамтамасыз етіледі. Тегін препараттар тізіміне карбамазепин, вальпроат, фенобарбитал, ламотриджин және леветирацетам кіреді, бұл ДДСҰ ұсыныстарына сәйкес келеді. Ал жаңа буын препараттары (лакосамид, топирамат) тегін тізімге кірмейді [20].

Кесте 2 - Қазақстанда ЭҚП-ға қолжетімділіктегі негізгі кедергілер

Кедергі санаты	Мәселенің сипаттамасы
Өңірлік айырмашылықтар	Ауылдық және шалғай аймақтарда ЭҚП-ның болмауы [13]
Қаржылық	Дәрі-дәрмекке кететін шығындардың 84%-ы — науқастар есебінен [21]
Логистикалық	СК-Фармация арқылы жеткізудегі үзілістер [21]
Заңнамалық	фармакорезистентті эпилепсияға арналған бақылаудағы препараттарға шектеулер [12,14]
Кадрлық	Өңірлерде невролог дәрігерлердің жетіспеушілігі
Ақпараттық	Тегін дәрі-дәрмек алу құқығы туралы ақпараттың аздығы

Құқықтық және ұйымдастырушылық база созылмалы аурулары бар, оның ішінде эпилепсиясы бар науқастарға дәрі-дәрмекпен қамтамасыз етудің негізін қалайды. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің № РК МЗ-108/2020 бұйрығына сәйкес [9], әлеуметтік маңызы бар аурулары бар пациенттер, оның ішінде созылмалы жүйке жүйесі бұзылыстары бар науқастар, эпилепсияға қарсы препараттар (ЭҚП) қоса, тегін амбулаториялық дәрі-дәрмекпен қамтамасыз ету құқығына ие.

Дегенмен, құқықтық базаға қарамастан, эпилепсияға қарсы препараттарға (ЭҚП) қолжетімділік саласында өңірлік және әлеуметтік-экономикалық айырмашылықтар айқын сақталады. Денсаулық сақтау саласына бөлінетін мемлекеттік шығындар жалпы ішкі өнімнің (ЖІӨ) небәрі 1,8% құрайды, ал дәрі-дәрмек құнының 84%-дан астамын науқастар өздері төлейді [8]. Бұл мәселе әсіресе ауылдық және шалғай аймақтарда күрделі түрде көрінеді, мұнда мамандар тапшылығы, инфрақұрылымның әлсіздігі және заң бойынша берілетін жеңілдіктер туралы ақпараттың шектеулігі байқалады. Сонымен қатар, тұрақты есеп берудің және ашық есептердің жоқтығы мемлекеттік саясаттың тиімділігін объективті бағалауды қиындатады [8].

Дәрі-дәрмек, оның ішінде ЭҚП сатып алу процесін реттейтін негізгі нормативтік құжаттардың бірі — Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің №110 бұйрығы (2023 жылғы 7 маусым) [10]. Бұл құжатқа сәйкес, ТМККК және МӘМС аясында сатып алу ашықтық, жеткізушілердің тең қолжетімділігі және отандық өндірушілерді басымдықпен қолдау принциптері негізінде жүргізіледі. Дәрі-дәрмек сатып алудың негізгі көлемі ТОО «СК-Фармация» деген бірегей дистрибьютор арқылы жүзеге асырылады, бұл еліміздің барлық медициналық ұйымдарын орталықтандырылған қамтамасыз етуді қамтамасыз етеді [9,10].

ТМККК және МӘМС шеңберінде сатып алуға және өткізуге жататын препараттарға қатаң талаптар қойылады: мемлекеттік тіркеу болуы (немесе тіркелмеген препараттарды әкелуге рұқсат), техникалық сипаттамаларды, сақтау шарттарын, маркировканы сақтау және белгіленген шекті сату бағасына сай болуы. Арнайы назарға препараттың жарамдылық мерзімі қойылады: жеткізу кезінде препараттың мерзімі белгіленген уақыттың кемінде 50–60% болуы тиіс [10]. № 110 қаулысы фармакорезистентті эпилепсиясы бар, тіркелген дәрілер тізімінде жоқ арнайы немесе сирек кездесетін препараттарға мұқтаж науқастар үшін

ерекше маңызы бар орфандық және тіркелмеген ЭҚП сатып алуға уәкілетті органның қорытындысы негізінде рұқсат береді [13].

Қазақстанда ересек адамдардың 36,4%-ын қамтитын зерттеулік деректер базасы Бірыңғай ұлттық электрондық денсаулық сақтау жүйесінің құрылуына қарамастан, эпилепсиямен ауыратын науқастардың арнайы тіркелімі жоқ. Бұл эпидемиологиялық көрсеткіштің тапшылығына

4. Талқылау

Халықаралық зерттеулер ЭҚП-дың жоғары қолжетімділігінің негізгі факторлары ұлттық эпилепсия тіркелімдерінің болуы және WHO және IAEA нұсқауларына сәйкес келетін тегін дәрілердің кеңейтілген тізімдері екенін көрсетеді [2,3,11]. Көмекті ұйымдастырудың жоғары стандарттары бар елдерде негізгі және жаңа ЭҚП-тарды қамтитын емдік тәсілдер басым, бұл дамушы емдеудегі кедергілерді азайтуға мүмкіндік береді [4]. Бұл тәжірибелер уақтылы сатып алуды, тұрақты жеткізілімдерді және препараттардың аймақтарға біркелкі таралуын қамтамасыз етеді.

Қазақстанда нормативтік-құқықтық база тұтастай алғанда халықаралық қағидаларға сәйкес келеді, алайда нақты іске асыру үздік әлемдік тәжірибелерден айтарлықтай төмен. Импортқа жоғары тәуелділік (нарықтың 84%-на дейін), жеткізілімдердегі кедергілер және негізінен бірінші буын препараттарын қамтитын тегін ЭҚП-ның шектеулі тізімі сақталады [20,21].

5. Қорытынды

Зерттеу нәтижелері эпилепсияға қарсы препараттармен қамтамасыз ету саласында халықаралық тәжірибе мен қазақстандық жағдай арасында айқын айырмашылықтар бар екенін дәлелдеді. Қазақстандағы ЭҚП-мен қамтамасыз етудің нормативтік және практикалық базасына жүргізілген талдау ТМҚК мен МӘМС шеңберінде құрылымдалған механизмі бар екенін көрсетті. Алайда бірқатар препараттардың тапшылығының сақталуы, импортқа жоғары тәуелділік, мамандандырылған эпилепсия тіркелімінің болмауы, өңірлер арасындағы қолжетімділік айырмашылықтары мен халықтың ақпараттану деңгейінің төмендігі қолданыстағы саясаттың тиімділігін шектейді.

Әдебиет

1. Vera-González, A. (2022). Pathophysiological mechanisms underlying the etiologies of seizures and epilepsy. In S. J. Czuczwar (Ed.), *Epilepsy* (Chapter 1). Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-epilepsy-pathophysiology>
2. Löscher, W., Potschka, H., Sisodiya, S. M., & Vezzani, A. (2020). Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacological Reviews*, 72(3), 606–638. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>

әкеліп, эпилепсияның таралуын және эпилепсияға қарсы препараттарға қажеттілікті дәл бағалауды қиындатады, сондай-ақ дәрілік қамтамасыз етуді жоспарлауда нақты клиникалық практика деректерін RWD (Real World Data) пайдалануды шектейді [26]. Қазақстанда эпилепсия тіркелімін құру – терапияға қолжетімділікті арттыру және тегін дәрі-дәрмек қамтамасыз ету саясатын рационалды қалыптастыру үшін маңызды қадам.

Мамандандырылған эпилепсия тіркелімінің болмауы және егжей-тегжейлі RWD деректерінің болмауы қажеттілікті дәл бағалауға және сатып алу көлемін жоспарлауға кедергі келтіреді [16]. Аймақтық теңсіздік, сирек препараттармен қамтамасыз етудегі қиындықтар және ауылдық жерлерде емнің төмен қолжетімділігі нормативтік кепілдіктер мен нақты қолжетімділік арасындағы алшақтықты күшейтеді [12-15]. Халықаралық тәжірибемен салыстыру көрсеткендей, жүйенің тиімділігін арттыру үшін Қазақстанға ЭҚП тізімін жаңарту, эпилепсия тіркелімін енгізу және сатып алу жолдарын жетілдіру қажет.

Аталған шараларды жүзеге асыру Қазақстанға тегін дәрілік қамтамасыз ету жүйесін халықаралық әлеуметтік әділдік стандарттарына жақындатуға, эпилепсиямен ауыратын науқастардың өмір сапасын арттыруға және фармацевтикалық жүйенің тұрақтылығын күшейтуге мүмкіндік береді [25].

ЭҚП-қа қолжетімділікті және дәрілік қамтамасыз ету жүйесінің тұрақтылығын арттыру үшін жүйелі шаралар қажет. Оларға дәлелді медицинаға негізделген ЭҚП тізімдерін қайта қарау, ішкі өндірісті дамыту, логистиканы цифрландыру және арнайы препараттарға жекелей қолжетімділікті қамтамасыз ету жатады.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының орын алмағанын мәлімдейді.

Қаржыландыру: Жоқ. Зерттеу Бахыт Ақеркенің сәйкес тақырыптағы магистерлік диссертациялық жұмысы аясында жүргізілген.

Авторлардың үлесі. Концептуализация – Б.А., Ғ.О.; жазу және редакциялау – Б.А., Ғ.О., А.Б.; материал жинақтау және талдау – Б.А., Ж.У.

3. World Health Organization. (2019). Epilepsia: Vazhneishaia zadacha obshchestvennogo zdavookhraneniia. Reziiume (WHO/MSD/MER/19.2). Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia (Epilepsy: A major public health challenge. Summary (WHO/MSD/MER/19.2)) [in Russian]. Electronic resource. Access mode: https://www.ilae.org/files/dmfile/WHO_Summary_EpilepsyPublicHealthImperative-Russian.pdf
4. Pellinen, J. (2022). Treatment gaps in epilepsy. *Frontiers in Epidemiology*, 2, 976039. <https://doi.org/10.3389/fepid.2022.976039>
5. Kazakstan Respublikasy Prezidentinin Zharlygy. Kazakstan Respublikasynyn densaulyk saktau salasyn damytudyn 2011 - 2015 zhyldarga arnalgan "Salamatty Kazakstan" memlekettik bagdarlamasyn bekitu turaly (On approval of the State Program for the Development of the Healthcare Sector of the Republic of Kazakhstan "Salamatty Kazakhstan" for 2011-2015), 2010 zhylygy 29 karasha, N 1113 [in Kazakh]. <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/U1000001113>
6. Kazakstan Respublikasy Ukimetinin kaulysy. (2010). Kazakstan Respublikasynyn densaulyk saktau salasyn damytudyn 2016-2019 zhyldarga arnalgan "Densaulyk" memlekettik bagdarlamasyn bekitu turaly (About the approval of the State program for the development of health care of the Republic of Kazakhstan "Health" for 2016-2019), 2018 zhylygy 15 kasan, № 634 kaulysy [in Kazakh]. <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/P1800000634>
7. Ministerstvo zdavookhraneniia RK. (2019). Gosudarstvennaia programma razvitiia zdavookhraneniia Respubliki Kazakhstan na 2020–2025 gody (State Program for the Development of Healthcare in the Republic of Kazakhstan for 2020–2025) [in Russian]. Electronic resource. Access mode: <https://primeminister.kz/assets/media/gosudarstvennaya-programma-razvitiya-zdavookhraneniya-respubliki-kazakhstan-na-2020-2025-gody.pdf>
8. Gulis, G., Aringazina, A., Sangilbayeva, Z., Kalem, Z., de Leeuw, E., & Allegrante, J. P. (2021). Population health status of the Republic of Kazakhstan: Trends and implications for public health policy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(22), 12235. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212235>
9. Kazakstan Respublikasy Densaulyk saktau ministri. (2020). Aleumettik mani bar aurulardyn tizbesin bekitu turaly (On approval of the list of diseases of social significance). [in Kazakh]. <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V2000021263>
10. Kazakstan Respublikasy Densaulyk saktau ministri. (2023). Tegin meditsinalyq komektin kepildik berilgen kolemi shenberinde, tergeu izoliatorlary men kylmystyk-atkaru (penitentsiarlyk) zhuiesinin mekemelerinde ustalatyn adamdar ushin meditsinalyq komektin kosymsha kolemin biudzheth karazhaty esebinen zhane (nemese) mindetti aleumettik meditsinalyn saktandyru zhuiesinde darilik zattardy, meditsinalyq buiymdardy zhane arнай emdik onimderdi satyp aludy, farmatsevtikalyk korsetiletin kyzmetterdi satyp aludy uiymdastyru zhane otkizu kagidalaryn bekitu turaly (On approval of the Rules for organizing and conducting the procurement of medicines, medical devices, and specialized therapeutic products, as well as pharmaceutical services, for persons held in pre-trial detention centers and institutions of the criminal-executive (penitentiary) system, within the guaranteed volume of free medical care, financed from budgetary funds and/or within the system of compulsory social health insurance). <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V2300032733>
11. Pironi, V., Ciccone, O., Beghi, E., Paragua-Zuellig, H., Patel, A. A., Giussani, G., Bianchi, E., Venegas, V., & Vigevano, F. (on behalf of the ILAE Task Force on Access to Treatment). (2022). Survey on the worldwide availability and affordability of antiseizure medications: Report of the ILAE Task Force on Access to Treatment. *Epilepsia*, 63(2), 335–351. <https://doi.org/10.1111/epi.17155>
12. Kazakstan Respublikasy Ukimeti (2020). Kazakstan Respublikasynyn densaulyk saktau salasyn damytudyn 2020- 2025 zhyldarga arnalgan memlekettik bagdarlamasyn bekitu turaly (On approval of the State Program for the Development of the Healthcare Sector of the Republic of Kazakhstan for 2020-2025) [in Kazakh]. <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/P1900000982>
13. Kazakstan Respublikasy Densaulyk saktau ministri. (2023). Tegin meditsinalyq komektin kepildik berilgen kolemi shenberinde, tergeu izoliatorlary men kylmystyk-atkaru (penitentsiarlyk) zhuiesinin mekemelerinde ustalatyn adamdar ushin meditsinalyq komektin kosymsha kolemin biudzheth karazhaty esebinen zhane (nemese) mindetti aleumettik meditsinalyq saktandyru zhuiesinde darilik zattardy, meditsinalyn buiymdardy zhane arнай emdik onimderdi satyp aludy, farmatsevtikalyk korsetiletin kyzmetterdi satyp aludy uiymdastyru zhane otkizu kagidalaryn bekitu turaly (On approval of the Rules for organizing and conducting the procurement of medicines, medical devices, and specialized therapeutic products, as well as pharmaceutical services, for persons held in pre-trial detention centers and institutions of the criminal-executive (penitentiary) system, within the guaranteed volume of free medical care, financed from budgetary funds and/or within the system of compulsory social health insurance). [in Kazakh]. <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V2300032733>
14. Chan, A. Y. L., Yuen, A. S. C., Hsia, Y., Lau, W. C. Y., Cross, J. H., Walker, M. C., Besag, F. M. C., Hung, A. T. F., Iessa, N., Chowdhary, N., Man, K. K. C., & Wong, I. C. K. (2025). Antiseizure medications consumption in 73

countries and regions from 2012 to 2022: A longitudinal trend study. *eClinicalMedicine*, 89, 103558. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103558>

15. World Health Organization, International League Against Epilepsy, & International Bureau for Epilepsy. (2019). Global report: Epilepsy – a public health imperative. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MSD-MER-19.22019>

16. Akhmedullin, R., Kozhobekova, B., Gusmanov, A., Aimyshev, T., Utebekov, Z., Kyrgyzbay, G., Shpekov, A., & Gaipov, A. (2024). Epilepsy trends in Kazakhstan: A retrospective longitudinal study using data from unified national electronic health system 2014–2020. *Seizure*, 122, 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.09.022>

17. Korzh, I., Olieinikova, N., Beketova, M., Kubarieva, I., Korobova, Y., Sevriukov, O., & Afanasenko, O. (2022). Comparative analysis of drug consumption for the treatment of epilepsy in Ukraine, Kazakhstan and Belarus. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2(36), 26–36. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255840>

18. Jacob, L., Kerimbaeva, Z., Kalyapin, A., & Kostev, K. (2019). Prescription patterns of antiepileptic drugs in Kazakhstan in 2018: A retrospective study of 57,959 patients. *Epilepsy & Behavior*, 99, 106445. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106445>

19. Guekht, A., Zharkinbekova, N., Shpak, A., & Hauser, W. A. (2017). Epilepsy and treatment gap in urban and rural areas of the Southern Kazakhstan in adults. *Epilepsy & Behavior*, 67, 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.028>

20. Kazakstan Respublikasy Densaulyk saktau ministri. (2010). Densaulyk saktau salasyndagy keibir buiryqtardyn kushi zhoilydy dep tanu turaly (On the recognition of some orders in the field of health care as invalid) [in Kazakh]. <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/A10R0001922>

21. Alieva, N. A., Esimova, A. K., & Bekzhanova, A. M. (2020). The pharmaceutical market of Kazakhstan in the context of global trends. *Bulletin of L. N. Gumilyov Eurasian National University. Series: Economics*, 3(132), 119–128. <https://doi.org/10.32523/2079-620X-2020-4-21-35>

22. Zhakipbekov, K., Sadikov, B., Myrzabekova, G., & Kydyrbaeva, Z. (2023). Pharmaceutical market analysis and development trends in Kazakhstan. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2(42), 45–52. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.267787>

23. Kazakstan Respublikasy Densaulyk saktau ministri. (2020). Zharamsyz bolyp kalgan, zharamdylyk merzimi otken darilik zattar men meditsinalyq buiymdardy, zhalgan zhane Kazakstan Respublikasy zaңnamasynyn talaptaryna saikes kelmeitin baska da darilik zattar men meditsinalyq buiymdardy zhoiu kagidalaryn bekitu turaly (Zharamsyz bolyp kalgan, zharamdylyk merzimi otken dārilik zattar men medicinalyq buyimdardy, zhalgan zhane Kazakhstan Republics zanamasynyn talaptaryna saikes kelmeytin baska yes darilik zattar men medical science) [in Kazakh]. <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V2000021533>

24. Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>

25. Begley, C. E., & Durgin, T. L. (2015). The direct cost of epilepsy in the United States: A systematic review of estimates. *Epilepsia*, 56(9), 1376–1387. <https://doi.org/10.1111/epi.13084>

26. Gusmanov, A., Zhakhina, G., Yerdessov, S., Sakko, Y., Mussina, K., Alimbayev, A., Syssoyev, D., Sarria-Santamera, A., & Gaipov, A. (2023). Review of the research databases on population-based registries of unified electronic healthcare system of Kazakhstan (UNEHS): Possibilities and limitations for epidemiological research and real-world evidence. *International Journal of Medical Informatics*, 170, 104950. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2022.104950>

Анализ нормативных, регуляторных аспектов доступности и бесплатного лекарственного обеспечения противосудорожных препаратов

Бахыт А.Б.^{1*}, Баймагамбетова А.А.², Оразова Ф.Ұ.³, Утебеков Ж.Е.⁴

¹ Магистрант кафедры общественного здравоохранения и гигиены, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан.

E-mail: bakhytkyzy02@mail.ru

² Научный руководитель, декан школы общественного здоровья и менеджмента, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: baimagambetova.a@amu.kz

³ Научный консультант, доцент исследователь кафедры общественного здравоохранения и гигиены, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: galiyaorazova@gmail.com

Резюме

Проблема доступности противоэпилептических препаратов остаётся одной из наиболее актуальных в системе здравоохранения. Несмотря на наличие в Казахстане гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и системы обязательного социального медицинского страхования, обеспечение противоэпилептических препаратов часто сопровождается нормативными, организационными и логистическими трудностями. Это отражается на качестве и непрерывности лечения, что делает изучение регуляторных аспектов особенно важным. Цель исследования: анализ мирового и национального опыта обеспечения противоэпилептических препаратов (ПЭП), выявление основных барьеров доступности ПЭП в Казахстане и определение направлений совершенствования нормативно-правовой базы. Поиск и анализ материалов проводился за последние 5 лет, на основе нормативно-правовых ресурсов Adilet.kz, международных научных баз PubMed и Google Scholar, а также отчётов и исследовательских материалов, публикаций Всемирной организации здравоохранения и работ, посвящённых мировым принципам обеспечения доступности противоэпилептических препаратов. Полученные данные позволили выявить ключевые барьеры в обеспечении противоэпилептических препаратов и определить направления для совершенствования нормативно-правовой базы, что способствует повышению доступности лечения.

Ключевые слова: эпилепсия, лекарственное обеспечение, противоэпилептические препараты, нормативно-правовое регулирование, здравоохранение в Казахстане.

Analysis of Regulatory and Supervisory Aspects of the Availability and Free Provision of Anticonvulsant Drugs

[Akerke Bakhyt](#)¹, [Aigerim Baimagambetova](#)², [Galiya Orazova](#)³, [Zhasulan Utebekov](#)⁴

¹ Master's student of the Department of Public Health and Hygiene, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: bakhytkyzy02@mail.ru

² Scientific supervisor, Dean of the School of Public Health and Management, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: baimagambetova.a@amu.kz

³ Scientific consultant, Associate Professor-researcher Department of Public Health and Hygiene, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: galiyaorazova@gmail.com

⁴ Epileptologist of the Epilepsy Center, Medical Center Hospital of the Department of the President of the Republic of Kazakhstan, Astana Kazakhstan. E-mail: zh.utebekov@gmail.com

Abstract

The issue of accessibility of anti-epilepsy medications remains one of the most pressing challenges in the healthcare system. Despite the presence of guaranteed volume of free medical care and the compulsory social health insurance system in Kazakhstan, the provision of anti-epilepsy medications is often accompanied by regulatory, organizational, and logistical difficulties. This affects the quality and continuity of treatment, making the study of regulatory aspects particularly important. The purpose of the study: analysis of global and national experience in providing antiepileptic drugs (AEDs), identification of the main barriers to the availability of AEDs in Kazakhstan, and determination of areas for improving the regulatory framework. The search and analysis of materials were conducted over the last five years, based on the regulatory and legal resources of Adilet.kz, international scientific databases PubMed and Google Scholar, as well as reports and research materials, publications of the World Health Organization, and studies focused on global principles of ensuring access to anti-epilepsy medications. The findings allowed the identification of key barriers in the provision of anti-epilepsy medications and highlighted directions for improving the regulatory framework, contributing to increased accessibility of treatment.

Keywords: epilepsy, pharmaceutical provision, anti-epilepsy medications, regulatory framework, healthcare in Kazakhstan

Описание клинического случая

Синдром обратимой задней энцефалопатии: Клинический случай из врачебной практики

[Габивулла Б.Н.](#)¹, [Арабова А.А.](#)², [Цой Р.Т.](#)³, [Туруспекова С.Т.](#)⁴

Received: September 15, 2025

Revised: October 21, 2025

Accepted: October 28, 2025

Published: December 17, 2025

Citation: Bekzhan Gabivulla, Aidana Arabova, Radmila Tsoy, Saule Turuspekova. Syndrome of reversible posterior encephalopathy: a clinical case from medical practice. [in Russian]. Kaz J Clin NeuSci. 2025, 78 (4), kjcн034. <https://doi.org/10.53498/yv7gqc87>

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



¹ Резидент, кафедра нервных болезней, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. E-mail: Bgabivulla@gmail.com

² Резидент, кафедра нервных болезней, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. E-mail: arabaovaaydana98@gmail.com

³ Ассистент профессора, кафедра нервных болезней, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. E-mail: Radmilatsoy@gmail.com

⁴ Заведующая кафедрой нервных болезней, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. E-mail: doctorsaule100@gmail.com

Резюме

Синдром обратимой задней энцефалопатии — острое неврологическое состояние, сопровождающееся нарушением сознания, судорогами, головной болью и зрительными нарушениями. В статье представлен клинический случай 71-летнего мужчины с длительной артериальной гипертензией и плохой комплаентностью, у которого в течение пяти лет сформировались прогрессивные когнитивные и моторные нарушения, включая тремор, нарушение походки, гиперкинезы и выраженное снижение когнитивных функций. Последовательные магнитно-резонансные исследования головного мозга, выполненные в 2021–2024 годах, показали прогрессирование вазогенных изменений в теменно-затылочных отделах, что подтвердило вазогенный характер поражения. В данном наблюдении диагностическая ценность серийной магнитно-резонансной томографии оказалась решающей для верификации диагноза, тогда как стойкое когнитивное нарушение, вероятно, связано с хроническим сосудистым поражением и задержкой установления диагноза. Описанный клинический случай демонстрирует возможность атипичного течения синдрома у пожилых пациентов с длительной гипертензией.

Ключевые слова: синдром обратимой задней энцефалопатии; артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, неврологические нарушения походки, магнитно-резонансная томография, клиническое наблюдение.

1. Введение

Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ) является острым неврологическим состоянием, которое проявляется судорогами, головной болью, нарушением сознания и зрительными расстройствами [1,2]. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) чаще выявляются

вазогенные изменения в теменно-затылочных отделах [3]. СОЗЭ развивается при различных состояниях, включая артериальную гипертензию, почечную недостаточность, преэклампсию и применение иммунодепрессантов [4,5]. Эти особенности делают синдром предметом широкого

обсуждения в современной клинической и радиологической литературе.

Несмотря на накопление клинических данных, остаются недостаточно изученными атипичные варианты течения СОЗЭ, особенно у пожилых пациентов с длительно существующей артериальной гипертензией [5,6]. В подобных случаях заболевание может манифестировать постепенно, с преобладанием когнитивных и экстрапирамидных симптомов, что осложняет своевременную

диагностику и интерпретацию клинической картины [7].

Целью настоящей работы является представление клинического случая пациента с синдромом обратимой задней энцефалопатии, развившегося на фоне длительно неконтролируемой артериальной гипертензии, и обсуждение диагностических и клинических особенностей данного наблюдения.

2. Описание клинического случая

Пациент С., 71 год, страдает артериальной гипертензией (АГ) в течение многих лет. Не комплаентен в отношении терапии. Представленный случай демонстрирует прогрессирование неврологических симптомов на фоне хронической гипертензии.

Информация о пациенте: Пол: Мужской: Возраст: 71 год. Основной диагноз: Хроническая артериальная гипертензия. Жалобы: Головные боли, шаткость походки, когнитивный дефицит.

2019 год: Давящие головные боли в теменно-затылочной области, тремор в дистальных отделах верхних конечностей, периодическое повышение АД до 170/100 мм рт. ст. (адаптированное 120/80 мм рт. ст.), когнитивный статус не обследован.

2023 год: Гиперкинезы, координационные нарушения (шаткость при ходьбе), периодическое повышение АД до 170/100 мм рт. ст., когнитивный дефицит (нарушение памяти, концентрации и внимания).

2024 год: Выраженная головная боль, гиперкинезы, периодическое повышение АД до 170/100 мм рт. ст., умеренное оглушение (ШКГ 146), выраженный когнитивный дефицит.

Хронология: Прогрессирование симптомов в течение 5 лет с нарастанием когнитивных нарушений и нарушений координации. Оценка диагностирования:

Неврологический статус: Цефалгический синдром. Синдром нарушения сознания. Синдром очагового неврологического дефицита. Пирамидный синдром. Координационные нарушения.

На рисунке 1 показаны серии МРТ-снимков пациента от 2021, 2023, и 2024 г. В 3-х снимках мы видим: увеличение желудочков мозга. Особенное внимание уделим изменениям 2024 года: обширная зона патологического сигнала затронула медиальные отделы теменной и затылочной долей обоих полушарий.



MR - Картина 1

MR - Картина 2

MR - Картина 3

Рисунок 1 – Радиологические данные пациента.

МРТ 2021 г. (MR КАРТИНА 1): Очаговые изменения в теменно-затылочной области.

МРТ 2023 г. (MR КАРТИНА 2): Прогрессирование очагов в белом веществе.

МРТ 2024 г. (MR КАРТИНА 3): Усиление очаговых изменений в теменно-затылочной области.

Оценка терапии: Пациент не соблюдал предписанное лечение, что привело к ухудшению состояния.

Повторное исследование и исход: Выраженное прогрессирование когнитивного и двигательного

дефицита, что подтверждается клиническими и радиологическими данными.

Пациент устно выразил согласие на публикацию, что было зафиксировано в

медицинской документации. Личностно идентифицирующая информация не представлена.

3. Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует СОЗЭ у пожилого пациента с длительной артериальной гипертензией. В отличие от классической картины, где заболевание манифестирует остро с судорогами, головной болью и зрительными нарушениями [1,2], в нашем случае отмечалось постепенное развитие когнитивного снижения, гиперкинезов и нарушений координации.

Подобные субострые и атипичные формы течения СОЗЭ описаны в литературе, хотя встречаются значительно реже. Так, Vazuayе-Ekwyasy E.A. et al. (2017) [7] сообщили о пациенте с подострым дебютом, где клиническая картина напоминала хроническую энцефалопатию. Более крупные клинические серии подтверждают, что у части пациентов могут вовлекаться не только затылочные доли, но и мозжечок, базальные ганглии и ствол мозга [8]. Другое исследование показало, что вовлечение атипичных регионов встречается в значительном числе случаев, что затрудняет диагностику и требует дифференциации от нейродегенеративных заболеваний [6].

МРТ остается основным инструментом для подтверждения диагноза СОЗЭ. Bartynski W.S. (2008) подробно описал типичные и нетипичные МРТ-признаки, подчеркивая их решающую роль для верификации диагноза [9]. В нашем случае именно последовательные МРТ-исследования позволили подтвердить вазогенный характер изменений и объяснить стойкость когнитивного дефицита. Современные обзоры указывают, что эндотелиальная дисфункция и нарушение ауторегуляции мозгового кровотока играют ключевую роль в патогенезе СОЗЭ [10].

Интересно, что в последние годы описано увеличение числа случаев СОЗЭ на фоне COVID-19. Считается, что эндотелиопатия и цитокиновый шторм вносят вклад в его развитие, что подтверждает полиэтиологический характер синдрома [11].

Таким образом, наш случай подчеркивает, что у пациентов с длительной артериальной гипертензией СОЗЭ может манифестировать постепенно и нетипично. Это необходимо учитывать при дифференциальной диагностике прогрессирующих когнитивных нарушений у пожилых пациентов.

5. Выводы

В представленном клиническом наблюдении синдром обратимой задней энцефалопатии проявился в виде постепенного развития когнитивных и экстрапирамидных нарушений у пациента с длительно существующей артериальной гипертензией. Полученные данные подтверждают, что синдром может протекать не только с острым началом и типичными зрительными или судорожными проявлениями, но и с подострым дебютом, что существенно осложняет диагностику. Нами описанный клинический случай подчеркивает важность динамического наблюдения с использованием МРТ для выявления вазогенных изменений и своевременной постановки диагноза у пациентов пожилого возраста.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность: Авторы выражают благодарность кафедре нервных болезней Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова за методическую поддержку, а также коллективу отделения неврологии Городской клинической больницы №7 за возможность наблюдения и анализа клинического случая.

Вклад авторов: Концептуализация – Б.Н.Г., А.А.А.; написание черновой версии – Б.Н.Г.; написание и редактирование – Б.Н.Г., А.А.А., Р.Т.Ц.; сбор и анализ данных – Б.Н.Г., А.А.А., Р.Т.Ц.

Финансирование. Нет.

Литература

1. Srichawla, B. S., Garcia-Dominguez, M. A., & Silver, B. (2025). The central variant of posterior reversible encephalopathy syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurology International*, 17(7), 113. <https://doi.org/10.3390/neurolint17070113>

2. Fugate, J. E., Hawkes, M. A., & Rabinstein, A. A. (2025). Posterior reversible encephalopathy syndrome: evolving insights in diagnosis, management, and outcomes. *The Lancet Neurology*, 24(9), 789-800. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(25\)00232-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(25)00232-7)
3. Battal, B., & Castillo, M. (2024). Imaging of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroimaging Clinics*, 34(1), 129-147. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2023.07.004>
4. Gewirtz, A. N., Gao, V., Parauda, S. C., & Robbins, M. S. (2021). Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Current pain and headache reports*, 25(3), 19. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00932-1>
5. Hinduja, A. (2020). Posterior reversible encephalopathy syndrome: Clinical features and outcome. *Frontiers in Neurology*, 11, 71. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00719>
6. Li, R., Mitchell, P., Dowling, R., Yan, B., & Davis, S. (2020). Clinical and MRI features of PRES with atypical regions: A descriptive study with a large sample size. *Frontiers in Neurology*, 11, 194. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00194>
7. Bazuaye-Ekwuyasi, E. A., Li, T., Young, C., & Barry, B. (2017). An atypical subacute presentation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Clinical Case Reports*, 5(10), 1636–1639. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1128>
8. Zerlauth, J. B., Wehrle, J., Neumann, M., Amann, M., & Rupprecht, R. (2021). A broad spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: A case series with clinical and paraclinical characterization, and histopathological findings. *BMC Neurology*, 21, 375. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02408-0>
9. Bartynski, W. S. (2008). Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 1: Fundamental imaging and clinical features. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 29(6), 1036–1042. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0928>
10. Anderson, R. C., Patel, V., & Sheikh-Bahaei, N. (2020). Posterior reversible encephalopathy syndrome: Pathophysiology and neuroimaging. *Frontiers in Neurology*, 11, 463. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00463>
11. Iftikhar, P. M., Algothani, L., Baig, M., & Iftikhar, A. (2021). Association of posterior reversible encephalopathy syndrome with COVID-19: A systematic review. *World Neurosurgery*, 154, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.07.010>

Артқы қайтымды энцефалопатия синдромы: Медициналық тәжірибеден алынған клиникалық жағдай

[Фабивулла Б.Н.](#)¹, [Арабова А.А.](#)², [Цой Р.Т.](#)³, [Туруспекова С.Т.](#)⁴

¹ Резидент, жүйке аурулары кафедрасы, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан.

E-mail: Bgabivulla@gmail.com

² Резидент, жүйке аурулары кафедрасы, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан.

E-mail: arabovaaydana98@gmail.com

³ Профессордың ассистенті, жүйке аурулары кафедрасы, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті,

Алматы, Қазақстан. E-mail: Radmilatsoy@gmail.com

⁴ Жүйке аурулары кафедрасының меңгерушісі, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы,

Қазақстан. E-mail: doctorsaule100@gmail.com

Түйіндеме

Кері қайтымды артқы энцефалопатия синдромы – сананың бұзылысы, құрысулар, бас ауруы және көрудің өзгерістерімен жүретін жедел неврологиялық жағдай. Бұл мақалада ұзақ уақыттық артериялық гипертензиясы бар және антигипертензивтік терапияға нашар бейімділігі байқалған 71 жастағы ер адамға қатысты клиникалық жағдай келтіріледі. Бес жыл ішінде науқаста когнитивтік және моторлық бұзылыстар біртіндеп өршіп, тремор, жүріс тұрақсыздығы, гиперкинездер және айқын когнитивтік төмендеу дамыды. 2021–2024 жылдар аралығында жасалған магнитті-резонанстық зерттеулерде төбе-желке аймақтарында васогендік өзгерістердің үдемелі сипат алуы анықталды. Бұл өзгерістер зақымның васогендік табиғатын растады. Клиникалық бақылауда магнитті-резонанстық томографияны динамикада қайталап қолдану диагнозды нақтылауда шешуші рөл атқарды, ал тұрақты когнитивтік бұзылыстар созымалы тамырлық зақымданумен және диагноздың кеш қойылуымен байланысты болуы ықтимал. Аталмыш клиникалық жағдай ұзақ уақыттық гипертензиясы бар қарт науқастарда синдромның атипиялық ағымының мүмкін екенін көрсетеді.

Түйін сөздер: қайтымды артқы энцефалопатия синдромы, артериялық гипертензия, когнитивтік бұзылыстар, қозғалыс бұзылыстары, магниттік-резонанстық томография, клиникалық жағдай.

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Clinical Case from Medical Practice

[Bekzhan Gabivulla](#)¹, [Aidana Arabova](#)², [Radmila Tsoy](#)³, [Saule Turuspekova](#)⁴

¹ Resident, Department of Nervous Diseases, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: Bgabivulla@gmail.com

² Resident, Department of Nervous Diseases, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: arabaovaaydana98@gmail.com

³ Assistant professor, Department of Nervous Diseases, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: Radmilatsoy@gmail.com

⁴ Head of the Department of Nervous Diseases, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: doctorsaule100@gmail.com

Abstract

Posterior reversible encephalopathy syndrome is an acute neurological condition characterized by altered mental status, seizures, headache, and visual disturbances. We present the clinical case of a 71-year-old male patient with long-standing arterial hypertension and poor adherence to antihypertensive therapy, who developed progressive cognitive and motor impairments over five years, including tremor, gait instability, hyperkinesia, and marked cognitive decline. Serial magnetic resonance imaging studies performed between 2021 and 2024 demonstrated progressive vasogenic changes in the parietal and occipital lobes, confirming the vasogenic nature of the lesions. In this observation, the diagnostic value of serial magnetic resonance imaging proved decisive for establishing the diagnosis, while persistent cognitive impairment was likely related to chronic vascular burden and delayed diagnosis. This clinical case illustrates that posterior reversible encephalopathy syndrome may present atypically in elderly patients with long-standing hypertension, manifesting primarily with cognitive and extrapyramidal symptoms.

Keywords: posterior reversible encephalopathy syndrome, hypertension, cognitive dysfunction, gait disorders, neurologic, magnetic resonance imaging, case reports.

Описание серии случаев

Эндоваскулярная деконструкция внутренней сонной артерии при каротидно-кавернозных соустьях: Показания к операции и результаты лечения

[Дуйсенгали Р.С.](#)^{1*}, [Нуриманов Ч.С.](#)², [Куандыкова Ш.К.](#)³

¹ Врач-резидент по нейрохирургии, отделение сосудистой и функциональной нейрохирургии, Национальный центр нейрохирургии, Астана, Казахстан. E-mail: ramazan.duisengali@bk.ru

² Врач-нейрохирург, отделение сосудистой и функциональной нейрохирургии, Национальный центр нейрохирургии, Астана, Казахстан. E-mail: chingiz198705@gmail.com

³ Врач-невролог, отделение сосудистой и функциональной нейрохирургии, Национальный центр нейрохирургии, Астана, Казахстан. E-mail: shynar.kuandykova@inbox.ru

Received: September 07, 2025

Revised: October 12, 2025

Accepted: October 30, 2025

Published: December 17, 2025

Citation: Ramazan Duisengali, Chingiz Nurimanov, Shynar Kuandykova. Endovaskuliarnaia dekonstruktsiia vnutrennei sonnoi arterii pri karotidno-kavernoznykh soust'iaxh: Pokazaniia k operatsii i rezul'taty lecheniia (Endovascular Deconstruction of the Internal Carotid Artery in Carotid-Cavernous Fistulas: Indications for Surgery and Treatment Outcomes) [in Russian]. Kaz J Clin NeuSci. 2025, 78 (4), kjc035.

<https://doi.org/10.53498/72z0wx70>

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



Резюме

Цель исследования: анализ результатов лечения каротидно-кавернозных соустьей (ККС) с применением эндоваскулярной деструкции внутренней сонной артерии (ВСА). Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с ангиографически подтвержденными ККС, наблюдавшихся в Национальном центре нейрохирургии в период с 2008 по 2024 гг. У 15 из этих пациентов выполнена деконструктивная окклюзия ВСА (эндоваскулярная баллонная или спиральная эмболизация с полной окклюзией ВСА на уровне соустья). Оценивались клинические проявления, нейровизуализационные характеристики, тактика лечения и исходы. Для классификации ККС использованы шкалы Barrow classification of carotid-cavernous fistulas (Barrow), Thomas и API-ACE. Результаты лечения оценивались по клинической динамике через 6 месяцев и данным контрольной ангиографии. Из 15 пациентов, которым проводилась эндоваскулярная деструкция ВСА было 14 мужчин и 1 женщина. Средний возраст пациентов составил $26,9 \pm 4,1$ года. У большинства пациентов наблюдались типичные проявления ККС – пульсирующий шум в голове/ухе, экзофтальм, офтальмоплегия, хемоз, снижение зрения, головная боль. Всем 15 пациентам выполнена эндоваскулярная деструкция ВСА. Госпитальных осложнений не отмечено, летальность в течение 5 лет после установления диагноза составила 0%. Через 6 месяцев у 6 пациентов (40%) отмечено полное восстановление неврологических и офтальмологических функций, у 1 (7%) – частичное улучшение, у 1 (7%) – без изменений. В 7 случаях (46%) длительная оценка затруднена из-за утраты контакта с пациентами. Контрольная ангиография у наблюдавшихся больных подтвердила полную окклюзию патологического соустья. Деконструктивная окклюзия ВСА является эффективным методом лечения при определенных типах ККС - в случаях крупного прямого соустья или неудачи реконструктивных методик. При тщательном отборе пациентов (учет типа ККС, анатомии и состояния коллатерального кровообращения) эндоваскулярная деструкция ВСА

позволяет добиться устойчивой ремиссии с регрессом симптоматики у большинства пациентов без значимых осложнений.

Ключевые слова: каротидно-кавернозное соустье, церебральная ангиография, деконструктивная эндоваскулярная деструкция внутренней сонной артерии.

1. Введение

Каротидно-кавернозное соустье (ККС) – это патологическое сообщение между кавернозным синусом и внутренней и/или наружной сонной артерией и/или их ветвями. ККС встречаются относительно редко: около 0,2% среди пациентов с черепно-мозговой травмой и до 4% среди пациентов с переломами основания черепа [1]. Прямые травматические ККС составляют 70–75% всех случаев и чаще наблюдаются у молодых мужчин (высокопоточные свищи), тогда как около 25-30% случаев являются спонтанными (нетравматическими), обычно возникают у пожилых женщин и приводят к низкопоточным прямым свищам типа D [2]. Клиническая картина характеризуется орбитальными симптомами, вызванными венозной гипертензией в кавернозном синусе: шум в голове (обусловленный турбулентным кровотоком), пульсирующий экзофтальм, инъекция конъюнктивы и хемоз, офтальмоплегия (чаще паралич отводящего нерва), венозная гипертензия и снижение зрения на пораженной стороне [3]. В редких случаях наблюдаются двусторонние проявления или симптомы на противоположной стороне соустья [1].

Эндоваскулярное вмешательство является методом выбора при лечении ККС, позволяя достичь благоприятного исхода более чем в 80% случаев [4,5]. Тактика эндоваскулярного лечения зависит от типа ККС и анатомии коллатералей. Для прямых высокопоточных ККС предпочтительным

считается трансартериальный доступ: после катетеризации внутренней сонной артерии ККС эмболизируют при помощи спиралей и/или жидкого эмболизата. В некоторых случаях во внутреннюю сонную артерию (ВСА) может быть установлен временный покрытый стент для перекрытия ККС [4]. При непрямых (дуральных) ККС оптимален трансвенозный доступ, поскольку катетеризация мелких артериальных питающих ветвей связана с риском эмболического инсульта. Как правило, кавернозный синус катетеризируют через нижний каменистый синус или через лицевую вену и верхнюю глазную вену [4]. В случаях венозного тромбоза или выраженной извитости венозных коллатералей возможна прямая катетеризация верхней глазной вены с хирургическим доступом [5].

В данной статье представлен опыт применения деконструктивной окклюзии ВСА при лечении ККС в условиях Национального центра нейрохирургии. Решение о деконструктивной тактике принималось индивидуально на основании клинко-ангиографической картины: показаниями к окклюзии ВСА служили свищи большого диаметра (сопоставимого с диаметром самой ВСА), наличие достаточного коллатерального кровотока из бассейнов противоположной ВСА или вертебро-базиллярного бассейна (ВББ), а также при случаях, когда реконструктивные вмешательства (баллонное закрытие свища, стентирование) были невозможны либо неэффективны.

2. Материалы и методы

Всего за период 2008–2024 гг. в Национальном нейрохирургическом центре (Астана) пролечено всего 79 пациентов с ККС, подтвержденными селективной церебральной ангиографией. Из них 15 пациентам (17,7%) выполнена деконструктивная эндоваскулярная окклюзия ВСА на уровне соустья.

В данном материале мы провели анализ данных 15 пациентов, которым была выполнена деконструктивная эндоваскулярная окклюзия ВСА. Средний возраст 15 пациентов составил $26,9 \pm 4,1$ года (диапазон от 19 до 34 лет; медиана – 26); 14 пациентов были мужского пола (93,3%) и 1 – женского (6,7%).

Анализируемые данные включали демографические сведения, клинические

проявления, особенности ангиоархитектоники соустьев и результаты лечения. Для подтверждения диагноза и оценки анатомии соустья всем пациентам выполнялась диагностическая цифровая субтракционная ангиография. В выборе тактики лечения учитывались тип ККС (прямой или непрямой, по классификации Barrow) [6] и состояние коллатерального кровообращения (проходимость виллизиева круга и ветвей наружной сонной артерии). Для классификации ККС применялись шкалы Barrow, Thomas и система API-ACE – соответственно классификация Barrow типов ККС (A–D), венозно-дренажная классификация Thomas et al. для ККС и предложенная в 2022 году

схема API-ACE для описания ангиоархитектуры ККС (Arterial, Posterior, Inferior – Anterior, Cavernous, Extra-cavernous) [7,8,9]. Результаты эндоваскулярного лечения оценивались через 6

месяцев после вмешательства на основании клинического обследования и контрольной ангиографии.

3. Результаты

Демографические и клинические данные

Исходные характеристики пациентов. В исследуемую группу вошло 15 пациентов, среди которых 14 (93,3%) мужчин и 1 (6,7%) женщина. Средний возраст пациентов составил $26,9 \pm 4,1$ года (от 19 до 34 лет, медиана – 26). Клиническая картина при поступлении в большинстве случаев включала типичные симптомы каротидно-кавернозного

соустья: головную боль, офтальмоплегия, пульсирующий экзофтальм, хемоз и снижение остроты зрения на стороне поражения. В ряде случаев отмечался болевой синдром в области глазницы (орбитальная боль), связанный с венозным полнокровием глазницы. Диаграмма 1 иллюстрирует распространенность основных симптомов ККС в нашей группе.



Диаграмма 1 - Частота основных клинических проявлений (симптомов) ККС у пациентов (n = 15)

Лечение и исходы

Всем 15 пациентам выполнена деконструктивная окклюзия ВСА на уровне свища – в 14 случаях с помощью эмболизации спиралями, в 1 случае – с использованием баллонной окклюзии. Во всех случаях достигнуто полное прекращение патологического сброса кровотока через ККС (по данным интраоперационной ангиографии). Адекватность коллатерального кровотока при окклюзии ВСА была предварительно подтверждена у всех пациентов с помощью клинической оценки коллатерального кровотока (тест окклюзии баллоном). Значимых интраоперационных осложнений (в том числе инсульта) не зарегистрировано. Средний период госпитализации составил 5 ± 2 дня.

В ближайшем послеоперационном периоде у всех пациентов отмечена положительная неврологическая динамика: снижение выраженности экзофтальма и хемоза, постепенное восстановление движений глазного яблока. Контрольная ангиография, выполненная у 15 (100%) пациентов в срок до 7 дней после вмешательства,

подтвердила полную окклюзию свища и удовлетворительный коллатеральный кровоток из бассейнов противоположной сонной артерии и ВББ (через переднюю и заднюю соединительные артерии).

Через 6 месяцев после лечения проведена клиническая оценка 8 пациентов (53% группы); остальные 7 пациентов выбыли из наблюдения (отсутствие обратной связи). Среди 8 прослеженных пациентов у 6 (40% от всей группы, 75% от прослеженных) отмечено полное восстановление функций (полный регресс офтальмоплегии, исчезновение экзофтальма и болевого синдрома, нормализация внутриглазного давления и остроты зрения). У 1 пациента (7% группы) улучшение было частичным (сохранился умеренный парез отводящего нерва), еще у 1 (7%) значимой положительной динамики не отмечено. Случаев летального исхода или инсульта на этапах лечения и наблюдения не было. Диаграмма 2 представляет распределение исходов лечения в группе.

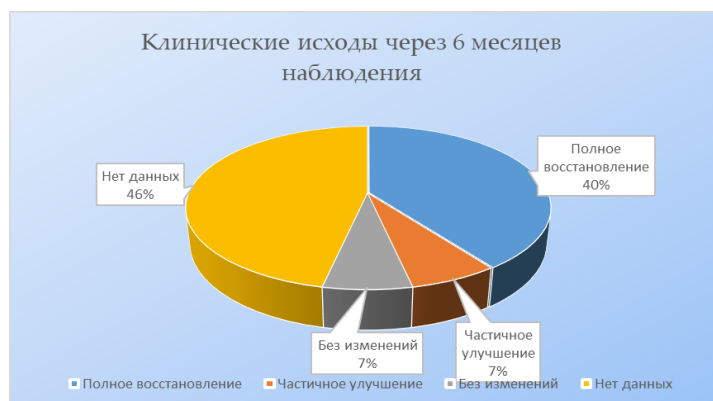


Диаграмма 2 - Результаты лечения пациентов с ККС через 6 месяцев наблюдения (n = 15).

4. Клинический случай №1

Пациент 19 лет, поступил с жалобами на интенсивный пульсирующий шум в левой половине головы и уха, выпячивание левого глаза, покраснение конъюнктивы, понижение зрения на левый глаз, периодические головные боли. Заболевание началось остро после закрытой черепно-мозговой травмы. На основании клинической картины и данных СЦА диагностирован прямой ККС слева (Barrow тип А) с дренированием в кавернозный синус и орбитальные вены. Проведена временная рентгенэндоваскулярная окклюзия левой ВСА баллоном на уровне кавернозного сегмента. Окклюзионный тест подтвердил адекватную компенсацию кровотока за счет контралатеральной

ВСА и ветвей наружной сонной артерии. Учитывая хороший коллатеральный кровоток произведена, деструкция ВСА на уровне соустья с помощью отделяемых спиралей.

В ходе операции кровотоки через фистулу полностью прекращены. СЦА после вмешательства и через 6 месяцев показала полную облитерацию свища и отсутствие ретроградного кровотока в кавернозный синус. На фоне лечения отмечено значительное клиническое улучшение: шум и головная боль исчезли уже в первые сутки, в последующем – постепенный регресс экзофтальма, восстановление функции отводящего нерва и улучшение зрения.

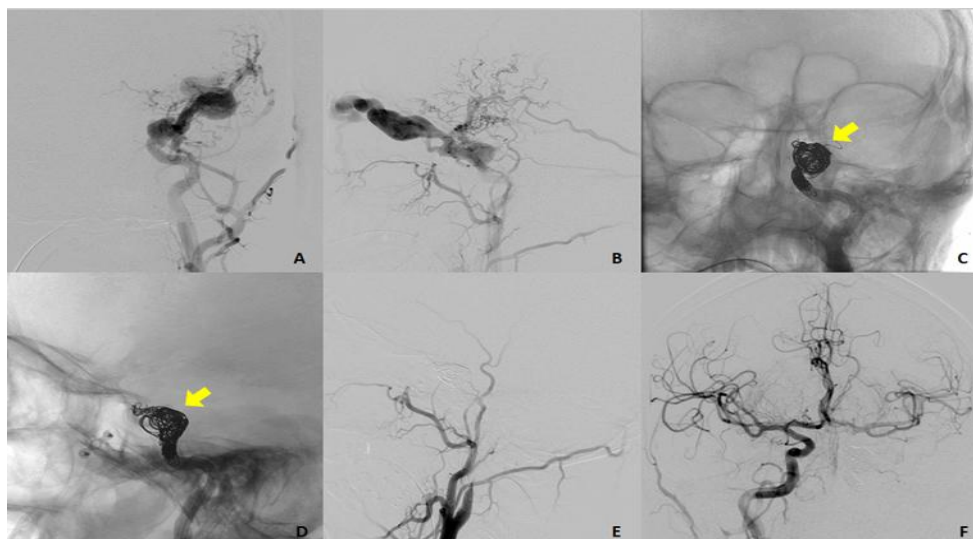


Рисунок 1 - СЦА.

- 1a – прямая проекция: визуализируется ККС; 1b – боковая проекция: та же свищ в латеральной проекции;
 1c – прямая проекция; 1d – боковая проекция: эндоваскулярная окклюзия кавернозно-кавернозного сегмента левой ВСА, желтой стрелкой указаны установленные микроспирали;
 1e – СЦА из общей левой ВСА: свищ не контрастируется, заполнение левой ВСА до шейного сегмента;
 1f – СЦА из правой ВСА: антероградное заполнение бассейна левой ВСА через переднюю соединительную артерию

5. Клинический случай №2

Пациент 34 лет, обратился с жалобами на стойкое покраснение правого глаза, умеренный экзофтальм, двоение при взгляде вправо и периодическую тупую боль в правой глазнице. Травматических повреждений головы в анамнезе не было; заболевание развивалось постепенно в течение 2 месяцев. При обследовании выявлен венозный шум на правом глазу, парез правого отводящего нерва. По данным СЦА диагностирован спонтанный прямой ККС справа (Barrow тип D) с дренажем в верхнюю глазную вену и кавернозный синус. Первоначально предпринималась попытка трансвенозной эмболизации через нижний каменистый синус, однако катетеризировать пещеристый синус не удалось. В связи с неэффективностью реконструктивной тактики было принято решение о деконструктивной окклюзии правой ВСА.

Выполнена баллонная окклюзия ВСА в кавернозном сегменте; предварительно – окклюзионная проба без признаков недостаточности кровотока. После эндоваскулярной окклюзии ВСА, артериовенозный сброс устранен. В послеоперационном периоде отмечено улучшение оттока по верхней глазной вене. В раннем постоперационном периоде у пациента регрессировал конъюнктивальный отек, значительно уменьшился экзофтальм и боль в глазнице, однако сохранялась диплопия вследствие пареза п. abducens. Через 3 месяца двоение исчезло, объем движений глазного яблока восстановился полностью, шум в голове не возобновлялся. Контрольная СЦА через 6 месяцев подтвердила полную окклюзию ККС, перфузия правого полушария мозга обеспечивалась за счет коллатералей.

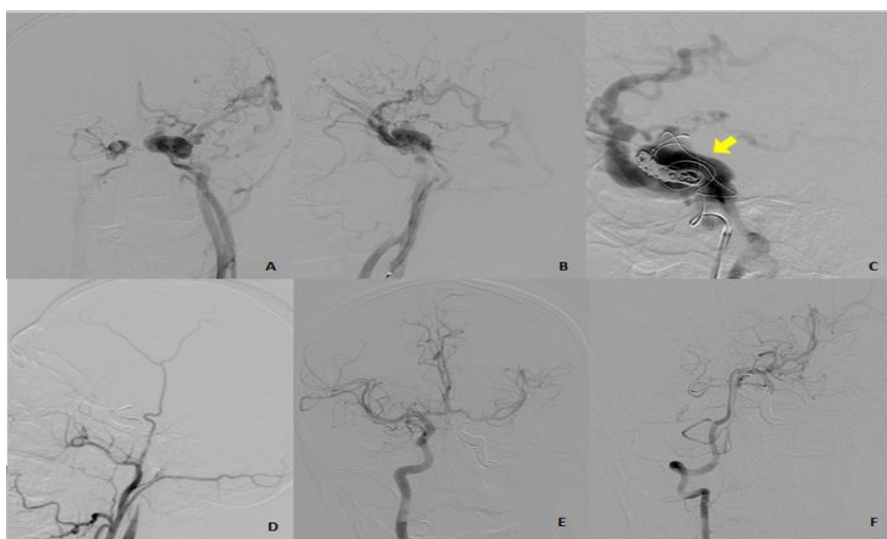


Рисунок 2 - СЦА.

2a - прямая проекция: визуализируется ККС; 2b - боковая проекция: та же фистула в латеральной проекции;

2c - боковая проекция: эндоваскулярная окклюзия каменисто-кавернозного сегмента левой ВСА, желтой стрелкой указаны установленные микроспирали;

2d - СЦА из общей левой ВСА: свищ не контрастируется, заполнение левой ВСА до шейного сегмента;

2e - СЦА из правой ВСА: антероградное заполнение бассейна левой ВСА через переднюю соединительную артерию; 2f - СЦА из правой позвоночной артерии: ретроградное заполнение бассейна левой средней мозговой артерии через заднюю соединительную артерию

6. Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают эффективность деконструктивных эндоваскулярных вмешательств при ККС в тщательно отобранных клинических случаях. Применение окклюзии ВСА обосновано при крупных прямых свищах, когда сохранение сосуда невозможно, либо после неудачных попыток реконструктивного лечения. Согласно данным

литературы, современная эндоваскулярная терапия позволяет достигнуть успешной ликвидации свища у большинства пациентов при приемлемо низком уровне осложнений. В нашей серии у 100% пациентов удалось радикально закрыть ККС, при этом не отмечено ни одного случая инсульта или летального исхода. У 75% прослеженных больных было достигнуто полное восстановление функции,

что сопоставимо с опубликованными данными об общем благоприятном исходе ~ 80% после эндоваскулярного лечения ККС. Необходимо отметить, что почти половина пациентов выбыла из долгосрочного наблюдения, что несколько ограничивает оценку отдаленных результатов. Тем не менее, у всех наблюдавшихся больных достигнут стойкий клинический эффект.

Ключевым фактором при деконструктивной окклюзии ВСА является адекватность коллатерального мозгового кровообращения. Перед окончательной деструкцией артерии крайне важно убедиться в переносимости окклюзии – как клинически (проба Matas, баллон окклюзионный-тест), так и с помощью оценки кровотока по данным ангиографии. В наших наблюдениях тщательный отбор пациентов (исключение случаев с недостаточными коллатеральями) позволило избежать ишемических осложнений. Подобных принципов придерживаются и другие авторы: так, Miller et al. сообщали об успешном излечении ряда прямых свищей путем хирургической (через орбитотомию) окклюзии ВСА при сохранном коллатеральном кровотоке [10]. С другой стороны, известны казуистические осложнения деконструктивных вмешательств - например, миграция эмболизационной спирали за дефект сосудистой стенки с окклюзией дистальных ветвей и инсультом [11]. В нашей серии подобных осложнений не отмечено, однако один пациент перенес транзиторную ишемическую атаку (регресс неврологического дефицита в первые сутки) во время пробной баллонной окклюзии - данному больному впоследствии была выполнена успешная трансвенозная реконструктивная эмболизация ККС. Таким образом, хотя деконструктивная окклюзия ВСА остается радикальным методом лечения прямых ККС, показания к ней должны строго оцениваться, учитывая риск ишемии. При непрямых ККС предпочтительно использовать реконструктивные эндоваскулярные подходы (трансвенозная эмболизация и/или эмболизация жидкими эмболизатами) [12-14]. Тем не менее, в некоторых случаях анатомические особенности не позволяют эндоваскулярно закрыть ККС без перекрытия артериального кровотока - в таких ситуациях деконструктивная тактика оправдана,

если обеспечена компенсация кровоснабжения мозга.

Одним из ключевых этапов предоперационного планирования при деконструктивной окклюзии ВСА является баллон-окклюзионный тест (БОТ), позволяющий оценить компенсаторные возможности церебральной гемодинамики в условиях временной обструкции кровотока. БОТ проводится с установкой временного баллона в просвете ВСА и одновременным ангиографическим, клиническим и перфузионным мониторингом (SPECT, перфузионная КТ или МРТ), что значительно повышает точность оценки риска ишемии [15-18]. В случае выявления недостаточности коллатерального кровообращения, деконструктивная тактика противопоказана. Некоторые авторы предлагают дополнительно использовать транскраниальную доплерографию, мониторинг соматосенсорных вызванных потенциалов или непрямую перфузионную оценку с ацетазоламидом для повышения чувствительности теста [19,20]. Варианты окклюзии ВСА при ККС включают как хирургические (лигирование, клипирование через орбитотомию), так и эндоваскулярные методики (использование отторгаемых баллонов, крупнокалиберных спиралей, жидких эмболизатов) [17,21]. При невозможности одномоментной полной окклюзии сосуда, описана стратегия постепенной облитерации, направленная на индукцию адаптивной коллатерализации в течение нескольких дней или недель [22]. Также если данная выполнение данной методики представляется невозможным в виду отсутствия адекватной коллатерализации, показана методика экстра-интракраниальный микроанастомоз с последующей окклюзией сосуда. Эта тактика особенно актуальна при пограничных результатах БОТ или наличии компенсаторного кровотока только по одному сосуду Виллизиева круга. Также рассматривались возможности сочетанного подхода с предварительной эмболизацией части свища и отсроченной деконструкцией [23]. Таким образом, выбор метода окклюзии ВСА должен быть строго индивидуализирован, с обязательным учетом анатомии, данных БОТ и потенциальных рисков ишемии.

7. Выводы

Деконструктивные эндоваскулярные вмешательства с окклюзией ККС являются эффективным методом лечения при определенных типах ККС, особенно в случаях, когда реконструктивные техники невозможны или не дали результата. В наших наблюдениях деконструктивная

эмболизация ВСА позволила надежно ликвидировать патологическое соустье у всех наблюдаемых пациентов с хорошим клиническим исходом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данное исследование является инициативной работы и не имеет источников финансирования.

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам структурных подразделений Национального нейрохирургического центра, которые участвовали в

процесса оказания медицинской помощи участвующим за оказанную поддержку и бесценный вклад в работу.

Вклад авторов. Концептуализация - Н.Ч.С., Д.Р.С.; написание и редактирование - Д.Р.С. и Н.Ч.С.; сбор и анализ данных – Д.Р.С., Н.Ч.С. и Қ.Ш.К.

Литература

1. Namitha, V. G., Neena, R., & Jayadevan, E. R. (2024). Carotid-cavernous fistula due to contralateral orbital trauma. *Oman Journal of Ophthalmology*, 17(3), 384–387. https://doi.org/10.4103/ojo.ojo_258_23
2. Howard, B. M., & Barrow, D. L. (2024). Carotid Cavernous Fistula. *Neurosurgery Clinics*, 35(3), 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2024.02.004>
3. Rahmatian, A., Yaghoobpoor, S., Tavasol, A., Aghazadeh-Habashi, K., Hasanabadi, Z., Bidares, M., ... & Fathi, M. (2023). Clinical efficacy of endovascular treatment approach in patients with carotid cavernous fistula: A systematic review and meta-analysis. *World neurosurgery*: X, 19, 100189. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2023.100189>
4. Solyman, A. M. T. M., Mostafa, F. H. Y., Algahlan, H. A., & Ali, S. S. (2025). Endovascular Management of Direct Carotid-Cavernous Fistula. *Egyptian Journal of Hospital Medicine*, (100). <https://doi.org/10.21608/ejhm.2025.441846>
5. Harake, E. S., Nieblas-Bedolla, E., Wilseck, Z., Chaudhary, N., Armonda, R. A., Pandey, A. S., & Dowlati, E. (2024). Endovascular approaches for the treatment of dural carotid-cavernous fistulas: A systematic review. *Interventional Neuroradiology*, 15910199241272595. <https://doi.org/10.1177/15910199241272595>
6. Barrow, D. L., Spector, R. H., Braun, I. F., Landman, J. A., Tindall, S. C., & Tindall, G. T. (1985). Classification and treatment of spontaneous carotid-cavernous sinus fistulas. *Journal of Neurosurgery*, 62(2), 248–256. <https://doi.org/10.3171/jns.1985.62.2.0248>
7. Thomas, A. J., Chua, M., Fusco, M., Ogilvy, C. S., Tubbs, R. S., Harrigan, M. R., Aziz-Sultan, M. A., Du, R., Welch, B. G., Chen, M., Abla, A. A., Kan, P., Raper, D. M. S., Snyder, K. V., Zaidat, O. O., Albuquerque, F. C., Prestigiacomo, C., & Hauck, E. F. (2015). Proposal of venous drainage-based classification system for carotid cavernous fistulae with validity assessment in a multicenter cohort. *Neurosurgery*, 77(3), 380–385. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000829>
8. Sharma, R., Ponder, C., Kamran, M., Chacko, J., Kapoor, N., Mylavarapu, K., Onteddu, S., & Nalleballe, K. (2022). Bilateral carotid-cavernous fistula: A diagnostic and therapeutic challenge. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 10, 23247096221094181. <https://doi.org/10.1177/23247096221094181>
9. Mishra, K., Kumar, V., Vinay, V., Gandhi, A., & Srivastava, T. (2022). Carotid cavernous fistula: Redefining the angioarchitecture. *Journal of Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery*, 24(4), 356–365. <https://doi.org/10.7461/jcen.2022.E2022.05.004>
10. Miller, N. R., Monsein, L. H., Debrun, G. M., Tamargo, R. J., & Nauta, H. J. W. (1995). Treatment of carotid-cavernous sinus fistulas using a superior ophthalmic vein approach. *Journal of Neurosurgery*, 83(5), 838–842. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.5.0838>
11. Stamatopoulos, T., Anagnostou, E., Plakas, S., Papachristou, K., Lagos, P., Samelis, A., ... & Mitsos, A. (2022). Treatment of carotid cavernous sinus fistulas with flow diverters. A case report and systematic review. *Interventional Neuroradiology*, 28(1), 70-83. <https://doi.org/10.1177/15910199211014701>
12. Alexander, M. D., Halbach, V. V., Hallam, D. K., Cooke, D. L., Ghodke, B., Dowd, C. F., Amans, M. R., Hetts, S. W., Higashida, R. T., & Meyers, P. M. (2019). Relationship of clinical presentation and angiographic findings in patients with indirect cavernous carotid fistulae. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 11(9), 937–939. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014421>
13. Alexandre, A. M., Sturiale, C. L., Bartolo, A., Romi, A., Scerrati, A., Flacco, M. E., ... & Pedicelli, A. (2022). Endovascular treatment of cavernous sinus dural arteriovenous fistulas. Institutional series, systematic review and meta-analysis. *Clinical Neuroradiology*, 32(3), 761-771. <https://doi.org/10.1007/s00062-021-01107-0>
14. Crowe, J. R., Regenhardt, R. W., Dmytriw, A. A., Vranic, J. E., Stapleton, C. J., & Patel, A. B. (2024). Deconstructive repair of a direct carotid-cavernous fistula via a posterior circulation retrograde approach. *Journal of Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery*, 26(4), 394–398. <https://doi.org/10.7461/jcen.2024.E2023.05.001>
15. Hou, K., Lv, X., Guo, Y., & Yu, J. (2022). Endovascular treatment for traumatic internal carotid cavernous fistula: current difficulties and solutions. *Intracranial and Spinal Dural Arteriovenous Fistulas*, 55-70. https://doi.org/10.1007/978-981-19-5767-3_5

16. Mosteiro, A., Pedrosa, L., Codes, M., Reyes, L., Werner, M., Amaro, S., ... & Torné, R. (2024). Microsurgical and endovascular treatment of large and giant aneurysms of the anterior circulation: A systematic review. *Brain and Spine*, 4, 102838. <https://doi.org/10.1016/j.bas.2024.102838>
17. Lin, S. N., Wong, H. F., Lee, C. W., Hsu, S. W., Lin, C. J., & Ou, C. H. (2025). Endovascular treatment of trigeminal cavernous fistula: multicentre experience and literature review. *British Journal of Radiology*, 98(1173), 1516-1527. <https://doi.org/10.1093/bjr/tqaf168>
18. Jareczek, F. J., Padmanaban, V., Church, E. W., Simon, S. D., Cockroft, K. M., & Wilkinson, D. A. (2022). Balloon-assisted roadmap technique to enable flow diversion of a high-flow direct carotid-cavernous fistula. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 31(1), 106180. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106180>
19. Sharma, P., Malla, S. R., Mishra, R. K., Surve, R., Pendharkar, H. S., & Kalgudi, P. (2024). Navigating a grey zone: Neuromonitoring in the management of temporary internal carotid artery occlusion techniques-A case series and literature review. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 15(3), 484-490. <https://doi.org/10.25259/JNRP.36.2024>
20. Bertuetti, R., Librizzi, A., Zugni, N., Roberti, E., & Rasulo, F. (2025). Transcranial Doppler Ultrasound: A Perioperative Monitoring Tool. In *Peri-operative Brain Monitoring* (pp. 219-241). Singapore: Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-96-6178-7_9
21. Madapoosi, A., Sanchez-Forteza, A., Mrad, T. A., McGuire, L. S., Theiss, P., Tshibangu, M., ... & Alaraj, A. (2024). Part 2: The development and advancement of the detachable balloon catheter; a historical and technical review. *Interventional Neuroradiology*, 15910199241272531. <https://doi.org/10.1177/15910199241272531>
22. Wong, G. J., Pendharkar, A. V., Lyman, K. A., Thatikunta, P., Kraler, L. D., Mijalski, C., ... & Dodd, R. L. (2023). Carotid-Cavernous Fistula Treatment in Vascular Ehlers-Danlos Syndrome: A Case Report and Review of Management. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.042623>
23. Alkhaibary, A., Alnefaie, N., Alharbi, A., Alammam, H., Arishy, A. M., Alshaya, W., & Khairy, S. (2023). Intracranial dural arteriovenous fistula: a comprehensive review of the history, management, and future prospective. *Acta Neurologica Belgica*, 123(2), 359-366. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-02133-6>

Каротидті-кавернозды сағаларда ішкі ұйқы артериясын эндоваскулярлық деструкциялау: Операцияға көрсеткіштер және ем нәтижелері

[Дүйсенғали Р.С.](#)¹, [Нуриманов Ч.С.](#)², [Қуандықова Ш.К.](#)³

¹ Нейрохирургия резидент-дәрігері, тамырлы және функционалдық нейрохирургия бөлімшесі, Ұлттық нейрохирургия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: ramazan.duisengali@bk.ru

² Дәрігер-нейрохирург, тамырлы және функционалдық нейрохирургия бөлімшесі, Ұлттық нейрохирургия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: chingiz198705@gmail.com

³ Дәрігер-невролог, тамырлы және функционалдық нейрохирургия бөлімшесі, Ұлттық нейрохирургия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: shynar.kuandykova@inbox.ru

Түйіндеме

Зерттеудің мақсаты: каротидті-кавернозды сағаларда (ККС) ішкі ұйқы артериясын (ІҰА) эндоваскулярлық жолмен деструкциялау нәтижелерін талдау. Зерттеуде 2008-2024 жылдар аралығында Ұлттық нейрохирургия орталығында ангиографиялық түрде расталған ККС жағдайлары бойынша ретроспективті талдау жүргізілді. Олардың ішінде 15 науқасқа ІҰА-ның деконструктивті окклюзиясы (баллон немесе спиральмен толық жабу) жасалды. Клиникалық белгілер, нейровизуализация мәліметтері, ем тактикасы және нәтижелері бағаланды. ККС жіктеу үшін Barrow, Thomas және API-ACE шкалалары қолданылды. Ем нәтижелері 6 айдан кейінгі клиникалық динамика және бақылау ангиографиясы бойынша бағаланды. ІҰА деструкциясы жасалған 15 науқастың 14-і ер, 1-і әйел, орташа жасы – 26,9 ± 4,1 жас. Көпшілігінде пульсациялық шу, экзофтальм, офтальмоплегия, хемоз, көрудің төмендеуі, бас ауруы сияқты типтік белгілер байқалды. Барлық 15 науқасқа эндоваскулярлық деструкция жасалды. Госпитальдық асқынулар болмады, 5 жылдық өлім көрсеткіші – 0%. 6 айдан кейін 6 науқаста (40%) толық қалпына келу, 1 (7%) – ішінара жақсару, 1 (7%) – өзгеріссіз жағдай тіркелді. 7 жағдайда (46%) ұзақ мерзімді бақылау мүмкін болмады (байланыс үзілген). Бақылау ангиографиясы патологиялық сағаның толық окклюзиясын растады. ІҰА-ның

деконструктивті окклюзиясы - ККС кейбір түрлерінде (ірі тікелей сағалар немесе реконструктивті әдістердің тиімсіздігі) тиімді ем әдісі. Біздің бақылауымыздағы пациенттерді дұрыс таңдап жасалған (ККС түрі, анатомиясы және коллатералдық қан айналымы жағдайын ескере отырып) ІҰА деструкциясы клиникалық ремиссия мен симптомдардың регрессиясына қол жеткізуге мүмкіндік берді.

Түйін сөздер: каротидті-кавернозды саға, церебральды ангиография, ішкі ұйқы артериясының эндоваскулярлық деконструктивті деструкциясы.

Endovascular Deconstruction of the Internal Carotid Artery in Carotid-Cavernous Fistulas: Indications for Surgery and Treatment Outcomes

[Ramazan Duisengali](#)^{1*}, [Chingiz Nurimanov](#)², [Shynar Kuandykova](#)³

¹ Resident Doctor, Department of Vascular and Functional Neurosurgery, National Center for Neurosurgery, Astana, Kazakhstan.

E-mail: ramazan.duisengali@bk.ru

² Neurosurgeon, Department of Vascular and Functional Neurosurgery, National Center for Neurosurgery, Astana, Kazakhstan.

E-mail: chingiz198705@gmail.com

³ Neurologist, Department of Vascular and Functional Neurosurgery, National Center for Neurosurgery, Astana, Kazakhstan.

E-mail: shynar.kuandykova@inbox.ru

Abstract

Objective: To analyze the outcomes of endovascular internal carotid artery (ICA) deconstruction in the treatment of carotid-cavernous fistulas (CCFs). A retrospective analysis was conducted of patients with angiographically confirmed CCFs treated at the National Center for Neurosurgery between 2008 and 2024. Among them, 15 patients underwent deconstructive ICA occlusion (balloon or coil embolization with complete occlusion of the ICA at the fistula site). Clinical manifestations, neuroimaging features, treatment strategy, and outcomes were evaluated. The Barrow, Thomas, and API-ACE classifications were used to categorize CCFs. Treatment outcomes were assessed based on clinical improvement at 6 months and follow-up angiography. Results: Of the 15 patients who underwent ICA deconstruction, 14 were male and 1 was female, with a mean age of 26.9 ± 4.1 years. Most patients presented with typical CCF symptoms such as pulsatile tinnitus, exophthalmos, ophthalmoplegia, chemosis, visual impairment, and headache. Endovascular ICA deconstruction was performed in all 15 cases. No hospital complications were reported, and the 5-year mortality rate was 0%. At 6 months, 6 patients (40%) showed complete neurological and ophthalmological recovery, 1 (7%) had partial improvement, and 1 (7%) showed no change. In 7 cases (46%), long-term follow-up was not possible due to loss of contact. Follow-up angiography confirmed complete occlusion of the pathological fistula in observed patients. Deconstructive ICA occlusion is an effective treatment for selected CCF types - particularly large direct fistulas or cases unresponsive to reconstructive methods. With proper patient selection based on fistula type, vascular anatomy, and collateral circulation, ICA deconstruction can achieve stable remission and symptom regression without significant complications.

Keywords: carotid-cavernous fistula, cerebral angiography, deconstructive endovascular internal carotid artery occlusion.

Шураева Кенжекей Шорақызына арналған жарқын естеліктер



Қазақстанның медицина қауымдастығы орны толмас қазаға ұшырады. Өмірінің 76-шы жылында көрнекті нейрохирург-дәрігер, денсаулық сақтау ісінің үздігі, «Шапағат» орденінің иегері — Шураева Кенжекей Шорақызы дүниеден озды.

Кенжекей Шорақызы 1949 жылы 28 наурызда Қызылорда облысы, Арал ауданы, «Тәуіп» ауылында дүниеге келген. Әкесі Шора Жиенбаев ел басқарып, халқына адал қызмет етсе, анасы Ханиба - ел анасы атанған ел-жұртына, ағайын-туысқа сыйлы, дүйім жұртқа мейірімін төккен жандар еді. 1967 жылы Алматы қаласындағы №9 мектеп-интернатты үздік тәмамдады. Кейін 1973 жылы Алматы мемлекеттік медицина институтында оқып, кейіннен ең күрделі мамандықтардың бірі — нейрохирургияны таңдап, жоғары деңгейде меңгеріп шықты. Оның 46 жылға созылған кәсіби жолы медицинаға қалтқысыз қызмет етудің эталонына айналды.

1974 жылдан 1991 жылға дейін №2 Қалалық клиникалық ауруханада нейрохирург-дәрігер, Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университетінің (бұрынғы атауы – Алматы мемлекеттік дәрігерлердің білімін жетілдіру институты) нейрохирургия кафедрасының ассистенті болып еңбек етті, кейін №3 нейрохирургия бөлімшесінің меңгерушісі болып

тағайындалды. 1991 жылдан бастап оның кәсіби қызметі Алматы қаласындағы №7 Қалалық клиникалық ауруханамен тығыз байланысты болды. Кенжекей Шорақызы 17 жыл бойы №3 нейрохирургия бөлімшесін басқарып, онда күн сайын ең ауыр бас-сүйек жарақаттарын алған науқастардың өмірі үшін күресті. 2007 жылы ол операциялық бөлімшені басқарды, кейіннен дәрігер-консультант ретінде өзінің баға жетпес тәжірибесін бөлісуді жалғастырды.

Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университетінің (бұрынғы атауы – Алматы мемлекеттік дәрігерлердің білімін жетілдіру институты) нейрохирургия кафедрасының ассистенті ретінде ол 20 жылдан астам уақыт бойы жас мамандарды оқытумен айналысып, бүгінде еліміздің түкпір-түкпірінде табысты еңбек етіп жүрген талантты дәрігерлердің тұтас шоғырын тәрбиелеп шығарды. Кенжекей Шорақызы 15 жыл бойы Алматы қалалық нейрохирургтардың ғылыми-тәжірибелік қоғамын басқарды. Оның ерен еңбегі келесі жоғары мемлекеттік және кәсіби марапаттармен атап өтілді: «Шапағат» ордені, «Алтын Дәрігер» төсбелгісі, «Денсаулық сақтау ісінің үздігі» атағы, Қазақстандық нейрохирургтар қауымдастығының медалі.

Әріптестері мен шәкірттері Кенжекей Шорақызын шебер диагност, қағидашыл басшы және дана тәлімгер ретінде еске алады. Оның есімі қазақстандық нейрохирургия тарихында мәңгі қалады.

Марқұмның туған-туыстары мен жақындарына қайғыларына ортақтасып, терең көңіл айтамыз. Ұлы дәрігер әрі ұстаз туралы жарқын естелік біздің жүрегімізде мәңгі сақталады.

Журнал редакциясы және әріптестері

Светлой памяти Шураевой Кенжекей Шураевны



Медицинское сообщество Казахстана понесло невосполнимую утрату. На 76-м году жизни скончалась выдающийся врач-нейрохирург, отличник здравоохранения, обладательница ордена «Шапағат» — Шураева Кенжекей Шураевна.

Кенжекей Шураевна родилась 28 марта 1949 года в селе «Тәуіп» Аральского района Кызылординской области. В 1967 году с отличием окончила школу -интернат №9 в городе Алматы. Затем 1973 году она окончила Алматинский государственный медицинский институт, выбрав одну из самых сложных специальностей — нейрохиргию. Ее профессиональный путь длиной в 46 лет стал эталоном служения медицине.

С 1974 по 1991 год она трудилась врачом нейрохирургом в Городской клинической больнице №2 города Алматы, ассистентом кафедры нейрохирургии Казахского медицинского университета непрерывного образования (прежнее название - Алматинский

государственный институт усовершенствования врачей). С 1991 года ее профессиональная деятельность была неразрывно связана с Городской клинической больницей №7 города Алматы. В течение 17 лет Кенжекей Шураевна возглавляла отделение нейрохирургии №3, где ежедневно вела борьбу за жизни пациентов с тяжелейшими черепно-мозговыми травмами. В 2007 году она возглавила операционное отделение, а затем продолжала передавать свой бесценный опыт в качестве врача-консультанта.

Как ассистент кафедры нейрохирургии Казахского медицинского университета непрерывного образования (прежнее название - Алматинский государственный институт усовершенствования врачей), она более 20 лет занималась обучением молодых специалистов, воспитав целую плеяду талантливых врачей, которые сегодня успешно трудятся по всей стране. Кенжекей Шураевна в течении 15 лет возглавляла городское научно-практическое общество нейрохирургов города Алматы. Ее заслуги отмечены следующими высокими государственными и профессиональными наградами: орден «Шапағат», нагрудный знак «Алтын Дәрігер», звание «Отличник здравоохранения», медаль Казахской ассоциации нейрохирургов.

Коллеги и ученики запомнят Кенжекей Шураевну как блестящего диагноста, принципиального руководителя и мудрого наставника. Ее имя навсегда вписано в историю казахстанской нейрохирургии.

Выражаем глубокие соболезнования родным и близким. Светлая память о великом враче и учителе навсегда останется в наших сердцах.

Редакция журнала и коллеги



In Loving Memory of Kenzhekey Shurayeva



The medical community of Kazakhstan has suffered an irreparable loss. Kenzhekey Shurayeva, a distinguished neurosurgeon, an excellent healthcare worker, and a recipient of the Order of Shapagat, has passed away at the age of 75.

Kenzhekey Shurayeva was born on March 28, 1949, in the village of Tauip in the Aral District of the Kyzylorda Region. In 1967, she graduated with honors from Boarding School No. 9 in Almaty. In 1973, she then graduated from the Almaty State Medical Institute, choosing one of the most challenging specialties—neurosurgery. Her 46-year professional career became a benchmark for service to medicine.

From 1974 to 1991, she worked as a neurosurgeon at Almaty City Clinical Hospital No. 2 and as an assistant professor in the Department of Neurosurgery at the Kazakh Medical University of Continuing Education (formerly the Almaty State Institute of Advanced Medical Education). Since 1991, her professional career has been inextricably linked with Almaty City Clinical Hospital No. 7. For 17 years, Kenzhekey Shurayeva

headed the Department of Neurosurgery No. 3, where she daily fought for the lives of patients with severe traumatic brain injuries.

In 2007, she became head of the operating department and subsequently continued to share her invaluable experience as a consulting physician. As an assistant professor in the Department of Neurosurgery at the Kazakh Medical University of Continuing Education (formerly the Almaty State Institute of Advanced Medical Education), she spent over 20 years training young specialists, nurturing a generation of talented physicians who now successfully practice throughout the country. Kenzhekey Shurayeva headed the Almaty Scientific and Practical Society of Neurosurgeons for 15 years. Her achievements have been recognized with the following prestigious state and professional awards: the Order of the "Shapagat," the "Altyn Dariger" badge, the title of "Excellent Healthcare Worker," and the medal of the Kazakh Association of Neurosurgeons.

Colleagues and students will remember Kenzhekey Shurayeva as a brilliant diagnostician, principled leader, and wise mentor. Her name is forever etched in the history of Kazakhstani neurosurgery.

We express our deepest condolences to her family and friends. The bright memory of this great physician and teacher will forever remain in our hearts.

The Editorial Board and Colleagues