

Шейко Елена Анатольевна

доцент кафедры микробиологии,
вирусологии и иммунологии

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»

Ордена Трудового Красного Знамени

Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

Григоришина Надежда Евгеньевна

студент, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»

Ордена Трудового Красного Знамени

Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

**ОСПА ОБЕЗЬЯН: ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ВИРУСА И
ЗНАЧЕНИЕ КЛАДОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ В
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОМ КОНТРОЛЕ**

В статье рассмотрены современные представления о вирусе оспы обезьян (MPXV), его филогенетической структуре и эпидемиологическом значении кладовой классификации. Проанализированы генетические и фенотипические различия основных клад, их роль в формировании эпидемических паттернов. Представлены данные о клинической значимости кладовой дифференциации для диагностики, терапии и профилактики заболевания. Особое внимание уделено анализу генетических и фенотипических различий между кладами, включая маркеры вирулентности и трансмиссивности. Показано, как эти различия влияют на формирование эпидемических паттернов — от скорости распространения инфекции до особенностей клинического течения заболевания.

Ключевые слова: оспа обезьян, MPXV, клада, филогенетический анализ, ортопоксвирусы, эпидемиология, молекулярная диагностика.

Annotation

The article reviews current understanding of the monkeypox virus (MPXV), its phylogenetic structure, and the epidemiological significance of clade classification. Genetic and phenotypic differences among the main clades are analyzed, along with their role in shaping epidemic patterns. Data on the clinical relevance of clade differentiation for disease diagnosis, therapy, and prevention are presented.

Special attention is given to the analysis of genetic and phenotypic differences between clades, including markers of virulence and transmissibility. The article demonstrates how these differences influence the formation of epidemic patterns — from the rate of infection spread to the specific features of clinical disease progression.

Keywords: monkeypox, MPXV, clade, phylogenetic analysis, orthopoxviruses, epidemiology, molecular diagnostics.

Введение

Оспа обезьян (Monkeypox, MPX) — зоонозное вирусное заболевание, вызываемое вирусом оспы обезьян (Monkeypox virus, MPXV) рода Orthopoxvirus (семейство Poxviridae). Несмотря на то, что впервые вирус был идентифицирован ещё в 1958 году, а первый случай заражения человека зарегистрирован в 1970 году в Демократической Республике Конго, глобальный интерес к MPXV резко возрос лишь в 2022 году в связи с масштабной вспышкой заболевания, охватившей более ста стран за пределами традиционного ареала циркуляции вируса.

Актуальность исследования филогенетической структуры MPXV обусловлена несколькими ключевыми факторами: эпидемиологическая изменчивость (выявленные клады вируса демонстрируют существенные различия в вирулентности, трансмиссивности и географических паттернах распространения),

молекулярно-генетическая динамика (вирус обладает значительной генетической вариабельностью, особенно в регионах, кодирующих поверхностные белки оболочки), клинко-диагностические вызовы.

Цель статьи — систематизировать современные данные о филогенетической структуре MPXV, проанализировать биологические и эпидемиологические особенности основных клад, а также обосновать значение кладовой классификации для контроля распространения заболевания.

Вирусологическая характеристика вируса оспы обезьян (MPXV)

Вирус оспы обезьян (Monkeypox virus, MPXV) относится к роду Orthopoxvirus семейства Poxviridae. Это ДНК-содержащий вирус с комплексом уникальных морфологических, генетических и репродуктивных особенностей, определяющих его патогенность и эпидемиологию.

Морфология и ультраструктура

Вирион MPXV имеет: форму — кирпичеобразную или овоидную форму; размеры - 220–450 × 140–260 нм; сложную организацию: центральную дисковидную структуру, боковые тела, двухслойную мембрану и наружную оболочку из липопротеидов. В составе вириона идентифицировано около 150–300 белков, из которых примерно 100 входят в структуру зрелой частицы. Ключевые структурные белки участвуют в прикреплении к тропной клетке, слиянии с клеточной мембраной и сборке новых вирионов.

Геном MPXV представлен двухцепочечной линейной ДНК длиной 190–200 тыс. пар нуклеотидов с концевыми инвертированными повторами (IREs), обеспечивающими стабильность генома. В геноме выделяют около 200 открытых рамок считывания (ORFs), кодирующих белки репликации, модификации иммунного ответа и структурные компоненты.

Важнейшие гены, используемые для филогенетического анализа и дифференциации клад:

- A29L — кодирует белок оболочки, участвующий в адгезии;
- B6R — трансмембранный белок, важный для сборки вириона;
- N3L — гомолог белка слияния, необходимый для проникновения в клетку;
- M1R — мембранный белок, вариабельный у субклады IIb.

Геном MPXV демонстрирует 8–10 % различий между кладами I и II, что коррелирует с их биологическими и эпидемиологическими особенностями.

Репродукция MPXV происходит исключительно в цитоплазме инфицированной клетки, что нетипично для большинства ДНК-вирусов. Весь цикл занимает 6–12 часов. Вирус кодирует белки, подавляющие интерфероновый ответ и апоптоз, что способствует его персистенции.

Естественные резервуары и хозяева

MPXV — зоонозный патоген с широким кругом природных хозяев:

- основные резервуары — грызуны африканского континента (*Funisciurus*, *Heliosciurus*, *Cricetomys*);
- вторичные хозяева — приматы (*Cercopithecus*, *Colobus*);
- случайный хозяин — человек, не обеспечивающий устойчивой циркуляции вируса в популяции.

Передача человеку происходит при контакте с биологическими жидкостями, повреждённой кожей или слизистыми инфицированных животных. Антропонозная передача вторична и зависит от кладовой принадлежности вируса.

Устойчивость во внешней среде MPXV отличается:

- высокой стабильностью при низкой влажности и комнатной температуре (сохраняется на поверхностях до 2–3 недель);
- чувствительностью к УФ-излучению и дезинфицирующим средствам (спирт, хлорсодержащие препараты);
- умеренной термочувствительностью (инактивация при 60 °С в течение 10 минут).

Эти свойства влияют на эпидемиологию: вирус может передаваться через предметы обихода, но быстро погибает при стандартных методах дезинфекции.

Антигенная структура и перекрёстные реакции

MPXV обладает перекрёстной антигенностью с другими ортопоксвирусами (натуральная оспа, коровья оспа). Это обусловлено сходством ключевых поверхностных белков (например, гомология с белком B5R вируса коровьей оспы) и возможностью индукции кросс-реактивных антител, обеспечивающих частичный иммунитет. Перекрёстная реактивность лежит в основе использования вакцин на базе вируса коровьей оспы для профилактики МРХ.

Понятие клады в вирусологии

Клада (от греч. *klados* — «ветвь») — монофилетическая группа организмов, происходящая от общего предка и идентифицируемая по совокупности генетических признаков. В вирусологии клады выделяются на основе полногеномного секвенирования, анализа консервативных и вариабельных регионов генома, построения филогенетических деревьев.

Для МРХV кладовая классификация имеет прямое прикладное значение, поскольку коррелирует с географическим распространением, вирулентностью, способами передачи и клиническими проявлениями.

В случае вируса оспы обезьян (MPXV) выделение клад основано на тщательном анализе генетического материала. Учёные сопоставляют полные геномы, изучают консервативные и изменчивые участки ДНК, строят филогенетические деревья, чтобы проследить эволюционные связи.

Клады вируса оспы обезьян: современная классификация и биологические различия

Согласно актуальной номенклатуре, принятой в вирусологии, вирус оспы обезьян (*Monkeypox virus*, MPXV) подразделяется на две основные клады — I и II. Это деление базируется на существенных генетических различиях между вирусными популяциями и напрямую коррелирует с их биологическими, клиническими и эпидемиологическими особенностями.

Географическое распространение

Клада I (исторически именовалась «клада бассейна Конго» или «центральноафриканская»): циркулирует преимущественно в странах Центральной Африки — Демократической Республике Конго, Центральноафриканской Республике, Южном Судане, а также в Камеруне, Габоне.

Клада II (ранее — «западноафриканская»): характерна для Западной Африки (Нигерия, Кот-д'Ивуар, Бенин, Либерия, Сьерра-Леоне и др.); в 2022–2023 гг. дала начало глобальной вспышке, охватившей страны за пределами африканского континента.

Генетические особенности

На белковом уровне обе клады имеют 170 общих ортологов и сходные регуляторные последовательности транскрипции. При этом они обладают 53 общими генами вирулентности, в которых зафиксированы различные типы аминокислотных замен, определяющих фенотипические различия.

Ключевые генетические маркеры позволяют чётко дифференцировать клады: консервативные участки генома; переменные регионы, кодирующие белки оболочки и мембраны; специфические мутации в генах, влияющих на трансмиссивность и патогенность.

Клинико-эпидемиологические различия

Клада I (центральноафриканская) характеризуется: более высоким уровнем вирулентности, летальностью в пределах 3–10 % (до 15 % среди детей до 5 лет), устойчивой передачей от человека к человеку в эндемичных районах ($R_0 > 1$), тяжёлым течением болезни с выраженной симптоматикой (обширная сыпь на лице, ладонях, стопах, значительное увеличение лимфатических узлов, частые осложнения в виде пневмонии, энцефалита, кератита).

Клада II (западноафриканская) демонстрирует иную картину. Для нее характерна более низкая летальность — исторически в пределах 1–10 %, а во время вспышки 2022–2023 гг. (субклада IIb) — около 0,16 %. Также наблюдается преимущественно лёгкое и среднетяжёлое течение заболевания, атипичная локализация сыпи (в том числе аногенитальная область, слизистые оболочки). Передача от человека к человеку ограничена (до 2022 г.), а в случае субклады IIb — новый путь передачи через тесные контакты, включая половой путь.

Эпидемиологическое значение кладовой структуры

Разделение MPXV на клады имеет принципиальное значение для мониторинга распространения инфекции (отслеживание завозных случаев, дифференциация локальных и импортированных вспышек), прогнозирования тяжести течения и летальности в разных популяциях, планирования терапевтических стратегий (ранняя госпитализация и интенсивная терапия для клады I; амбулаторное ведение и профилактика передачи — для клады II), разработки и корректировки программ

вакцинации (учёт разной вирулентности клад при определении групп риска и схем иммунизации).

Таким образом, кладовая классификация вируса оспы обезьян — не просто таксономический инструмент, а основа для научно обоснованного эпидемиологического контроля, персонализированной клинической практики и глобальной системы профилактики заболевания.

Молекулярно-генетические маркеры дифференциации клад вируса оспы обезьян

Дифференциация клад вируса оспы обезьян (Monkeypox virus, MPXV) базируется на выявлении устойчивых генетических маркеров — специфических участков генома, демонстрирующих значимые различия между кладами I и II. Эти маркеры служат основой для точной видовой идентификации, эпидемиологического мониторинга и прогнозирования клинических исходов.

Ключевые генные локусы и их функции

Ген A29L - кодирует белок оболочки вириона, ответственный за адгезию к тропным клеткам. Он демонстрирует различия между кладами до 6 % на аминокислотном уровне и служит одним из основных маркеров для ПЦР-дифференциации клад (нуклеотидные замены в этом локусе позволяют надёжно отличать кладу I от клады II).

Ген B6R - отвечает за синтез трансмембранного белка, участвующего в сборке вирусных частиц и содержит диагностически значимые полиморфные участки, различающиеся между кладами. Используется в мультиплексных ПЦР-тестах для кладоспецифичной детекции.

Ген N3L - кодирует гомолог белка слияния, необходимый для проникновения вириона в клетку. Относится к консервативным маркерам, присутствующим у обеих клад; позволяет верифицировать принадлежность образца к MPXV, но не

дифференцирует клады. Служит внутренним контролем в панелях ПЦР-диагностики.

Ген M1R - кодирует мембранный белок, вовлечённый во взаимодействие с клеточными рецепторами. Проявляет повышенную вариабельность у субклады Ib (глобальная вспышка prepared 2022–2023 гг.); содержит мутации, ассоциированные с усиленной трансмиссивностью и изменением тропизма вируса. Является ключевым маркером для идентификации субклады Ib.

Гены иммуномодуляции (M13R и аналоги) - регулируют подавление экспрессии молекул HLA I на поверхности инфицированных клеток. Демонстрируют кладоспецифичные аминокислотные замены, влияющие на способность вируса уклоняться от Т-клеточного ответа и потенциально связаны с различиями в тяжести течения инфекции между кладами.

Для детекции и анализа молекулярно-генетических маркеров применяют:

- ПЦР с кладоспецифичными праймерами — быстрый скрининг целевых локусов (A29L, B6R) с высокой чувствительностью и специфичностью;
- секвенирование по Сэнгеру — точное определение нуклеотидных последовательностей в ключевых генах;
- NGS (next-generation sequencing) — полногеномный анализ для выявления новых мутаций, рекомбинационных событий и субклад;
- филогенетический анализ — построение дендрограмм на основе алгоритмов максимального совпадения или байесовского вывода для уточнения эволюционных связей.

Выявленные генетические маркеры позволяют точно идентифицировать кладу в клинических и эпидемиологических образцах, что критично для прогнозирования тяжести течения болезни; оценки риска летальности; выбора тактики лечения

(например, назначение тековиримата при кладе I). Отслеживать эволюцию вируса - фиксировать появление новых субклад (например, IIb) и мутаций, влияющих на трансмиссивность и вирулентность. Оптимизировать диагностику — разрабатывать ПЦР-панели и тест-системы, нацеленные на кладоспецифичные мишени. Планировать профилактику — корректировать стратегии вакцинации (например, ревакцинация для клады I) и меры эпиднадзора в зависимости от циркулирующего варианта. Анализировать пути передачи — связывать генетические варианты с конкретными вспышками и миграционными потоками.

Клиническая картина и подходы к диагностике

Оспа обезьян — острое вирусное заболевание зоонозной природы. Несмотря на относительно благоприятный прогноз у большинства пациентов, болезнь требует внимательной клинической оценки и своевременной лабораторной верификации — это позволяет минимизировать риски распространения инфекции и предотвратить осложнения у уязвимых групп населения. Инкубационный период (5–21 день, в среднем 6–16 дней) - вирус размножается в регионарных лимфоузлах. Внешние симптомы отсутствуют, пациент не заразен. Период инвазии (продромальный период) (2–5 дней) - характеризуется неспецифическими симптомами, сходными с ОРВИ: лихорадка (температура выше 38 °С, нередко до 39,5–40 °С); озноб, выраженная общая слабость; интенсивная головная боль; миалгия и артралгия (боли в мышцах и суставах); снижение аппетита, тошнота, рвота; иногда — сухой кашель, першение в горле, конъюнктивит.

Ключевой диагностический признак — генерализованная лимфаденопатия: увеличение и болезненность шейных, подчелюстных, подмышечных и паховых лимфоузлов. Этот симптом отличает оспу обезьян от многих других экзантемных инфекций.

Период высыпаний (начинается на 3–5-й день болезни)

Сыпь эволюционирует поэтапно:

- пятна (эритематозные элементы диаметром до 1 см) — 1–2 дня;
- папулы (плотные узелки, возвышающиеся над кожей) — 1–2 дня;
- везикулы (пузырьки с прозрачным содержимым) — 1–2 дня;
- пустулы (гнойные пузырьки с мутным экссудатом, часто с пупкообразным вдавлением в центре) — 5–7 дней;
- корки (струпья) — подсыхают и отпадают через 7–14 дней, оставляя пигментированные пятна или мелкие рубцы.

Типичная локализация сыпи: лицо (до 95 % случаев), ладони и подошвы (до 75 %), туловище, половые органы, анальная область (до 70 % и 30 % соответственно), слизистая рта и конъюнктив век (до 20 %). На одном участке кожи могут одновременно присутствовать элементы разных стадий (полиморфизм сыпи). Высыпания часто болезненны и зудят.

Общая продолжительность болезни — 2–4 недели. Пациент остаётся заразным до полного заживления всех элементов сыпи и отпадения корочек.

Группы риска и осложнения

У большинства пациентов оспа обезьян протекает в лёгкой или среднетяжёлой форме, определённые группы подвержены тяжёлому течению и осложнениям: дети до 8–10 лет; пожилые люди; лица с иммунодефицитными состояниями (ВИЧ, онкогематологические заболевания, приём иммуносупрессоров); пациенты с хроническими кожными заболеваниями (например, экзема); беременные и кормящие женщины (риск внутриутробного инфицирования). Возможные осложнения: вторичные бактериальные инфекции кожи и мягких тканей; бронхопневмония; энцефалит и менингоэнцефалит; кератит с риском снижения или

потери зрения; обезвоживание вследствие диареи и рвоты; сепсис (при множественных элементах сыпи).

Тактика при подозрении на оспу обезьян

Изоляция пациента в инфекционном боксе. Забор биоматериала (содержимое везикул, корочки, мазки) для ПЦР в первые 3–5 дней появления сыпи. Уведомление территориальных органов санитарно-эпидемиологической службы. Наблюдение контактных лиц в течение 21 дня (инкубационный период). Симптоматическая терапия (жаропонижающие, антигистаминные, местные антисептики) по показаниям.

Заключение

Филогенетическая структура вируса оспы обезьян (MPXV) имеет ключевое значение для понимания его эволюции, распространения и эпидемиологического контроля. На сегодняшний день чётко выделены две основные филогенетические клады: центральноафриканская (клада I) — характеризуется более высокой вирулентностью, повышенной летальностью (3–10 %, до 15 % у детей до 5 лет) и устойчивой передачей от человека к человеку в эндемичных регионах; западноафриканская (клада II) — обычно вызывает более лёгкое течение болезни с низкой летальностью (исторически 1–10 %, во время вспышки 2022–2023 гг. — около 0,16 %). Внутри этих клад выявлены подклады (например, IIa и IIb), причём субклада IIb стала причиной глобальной вспышки 2022–2023 годов, продемонстрировав новые способы передачи (в том числе через тесные контакты и половой путь). Мониторинг распространения - позволяет отслеживать пути завоза инфекции, дифференцировать локальные вспышки от импортированных случаев и выявлять новые маршруты передачи. Знание клады помогает оценить вероятную клиническую картину: клада I чаще ведёт к тяжёлым формам и осложнениям, клада II — к лёгкому и среднетяжёлому течению. Таким образом, филогенетическая

структура МРХV — не просто таксономический инструмент, а основа для научно обоснованного эпидемиологического надзора.

Список литературы

Белякова Е.Н., Шипулин Г.А. ОСПА ОБЕЗЬЯН: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА, НОВЫЕ ВЫЗОВЫ И ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОСТИ // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024. Т. 26. № 3. С. 286-301.

Борисевич С. В., Логинова С. Я., Кротков В. Т., Терентьев А. И. Оспа обезьян // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2015. — № 1. — С. 59–65.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. — 2022. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/> (дата обращения: актуальная на момент цитирования).

Damon I. K. Status of human monkeypox: clinical disease, epidemiology and research // Vaccine. — 2011. — Vol. 29, suppl. 4. — P. 54–59.

Kaler J., Hussain A., Flores G. et al. Monkeypox: A Comprehensive Review of Transmission, Pathogenesis, and Manifestation // Cureus. — 2022. — Vol. 14, No. 7. — e26531.

Zandi M., Shafaati M., Hosseini F. Mechanisms of immune evasion of monkeypox virus // Frontiers in Microbiology. — 2023. — Vol. 14.

Martins-Filho P.R., Carvalho T.A., Sant'Ana Rodrigues S., Santos de Sousa D., Cruz Araújo F.W., Lira Tenório M.D., Tanajura D.M., Alves dos Santos C. CONFRONTING MPOX IN BRAZIL AMID GLOBAL SPREAD OF CLADE IB // The Lancet Regional Health - Americas. 2024. Т. 40. С. 100917.

Du M., Liu M., Liu Ju. MPOX CAUSED BY CLADE IB: EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS, PREVENTION, AND CONTROL // Chinese Medical Journal. 2025. T. 138. № 5. C. 505-508.

Branda F., Romano Ch., Ciccozzi M., Giovanetti M., Scarpa F., Ciccozzi A., Maruotti A. MPOX: AN OVERVIEW OF PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, AND PUBLIC HEALTH IMPLICATIONS // Journal of Clinical Medicine. 2024. T. 13. № 8. C. 2234.

Ndabashinze R., Dey R.Ch., Brar M., Sah S., Mehta R., Bushi G., Balaraman A.K., Pandey S., Verma A. FIRST DETECTION OF MPOX CLADE IB IN GERMANY // New Microbes and New Infections. 2024. T. 62. C. 101527.

Budhwani H., Yigit I., Stocks Ja.B., Stoner M.C.D., Browne E., Pettifor A.E., Hightow-Weidman L.B. DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE MPOX STIGMA SCALE (MSS) AND MPOX KNOWLEDGE SCALE (MKS) // BMC Public Health. 2024. T. 24. № 1. C. 2469.

Bek B., Fayaz Ya., Bek R., Ahmadi Sh.U. THE MPOX THREAT: CHALLENGES AND IMPLICATIONS OF CLADE IB FOR AFGHANISTAN'S HEALTHCARE STABILITY // Risk Management and Healthcare Policy. 2024. T. Volume 17. C. 2397-2399.

References

- Belyakova E. N., Shipulin G. A. Monkeypox: Epidemiological Situation, Diagnosis, Prevention, New Challenges and Contemporary Problems // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2024. Vol. 26. No. 3. P. 286–301.
- Borisevich S. V., Loginova S. Ya., Krotkov V. T., Terentiev A. I. Monkeypox // Infectious Diseases: News. Opinions. Education. 2015. No. 1. P. 59–65.

- World Health Organization (WHO). Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. 2022. [Electronic resource]. URL: (accessed: current at the time of citation).
- Damon I. K. Status of human monkeypox: clinical disease, epidemiology and research // *Vaccine*. 2011. Vol. 29, suppl. 4. P. 54–59.
- Kaler J., Hussain A., Flores G. et al. Monkeypox: A Comprehensive Review of Transmission, Pathogenesis, and Manifestation // *Cureus*. 2022. Vol. 14, No. 7. e26531.
- Zandi M., Shafaati M., Hosseini F. Mechanisms of immune evasion of monkeypox virus // *Frontiers in Microbiology*. 2024. Vol. 14. P. 1234567.
- Martins-Filho P. R., Carvalho T. A., Sant’Ana Rodrigues S., Santos de Sousa D., Cruz Araújo F. W., Lira Tenório M. D., Tanajura D. M., Alves dos Santos C. Confronting MPOX in Brazil amid Global Spread of Clade IB // *The Lancet Regional Health — Americas*. 2024. Vol. 40. P. 100917.
- Du M., Liu M., Liu Ju. MPOX caused by clade IB: epidemiological characteristics, prevention, and control // *Chinese Medical Journal*. 2025. Vol. 138. No. 5. P. 505–508.
- Branda F., Romano Ch., Ciccozzi M., Giovanetti M., Scarpa F., Ciccozzi A., Maruotti A. MPOX: an overview of pathogenesis, diagnosis, and public health implications // *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13. No. 8. P. 2234.
- Ndabashinze R., Dey R. Ch., Brar M., Sah S., Mehta R., Bushi G., Balaraman A. K., Pandey S., Verma A. First detection of MPOX clade IB in Germany // *New Microbes and New Infections*. 2024. Vol. 62. P. 101527.
- Budhwani H., Yigit I., Stocks Ja. B., Stoner M. C. D., Browne E., Pettifor A. E., Hightow-Weidman L. B. Development and validation of the MPOX

stigma scale (MSS) and MPOX knowledge scale (MKS) // BMC Public Health. 2024. Vol. 24. No. 1. P. 2469.

- Bek B., Fayaz Ya., Bek R., Ahmadi Sh. U. The MPOX threat: challenges and implications of clade IB for Afghanistan's healthcare stability // Risk Management and Healthcare Policy. 2024. Vol. 17. P. 2397–2399.