

ISSN 2305-6045

МЕДИЦИНА ЖӘНЕ ЭКОЛОГИЯ

МЕДИЦИНА И ЭКОЛОГИЯ

MEDICINE AND ECOLOGY



№3
2026



МЕДИЦИНА И ЭКОЛОГИЯ



2026, №3 (120)
Июль - Сентябрь

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

MEDICINE AND ECOLOGY
2026, №3 (120)
July – September

МЕДИЦИНА ЖӘНЕ ЭКОЛОГИЯ
2026, №3 (120)
Шілде - Қыркүйек

Журнал основан в 1996 году

Журнал зарегистрирован
РГУ «Комитет информации Министерства
культуры и информации Республики Казахстан»
Министерство культуры и информации
Республики Казахстан
18 октября 2024 г.
Регистрационный номер KZ06VPY00103711

Журнал входит в Перечень изданий Комитета по
обеспечению качества в сфере науки и высшего
образования Министерства науки и высшего
образования Республики Казахстан

Журнал индексируется в КазНБ, Index Copernicus,
eLibrary, SciPeople, CyberLeninka, Google Scholar,
ROAR, OCLC WorldCat, BASE, OpenDOAR, RePEC,
Соционет

Собственник:

Некоммерческое акционерное общество
«Карагандинский медицинский университет»
(г. Караганда)

Адрес редакции:

100008, Республика Казахстан,
г. Караганда, ул. Гоголя, 40, к. 130
Тел.: +7 (7212) 50-39-30 (1286)
Сот. тел. 8-701-366-14-74
Факс: +7 (7212) 51-89-31
e-mail: Serbo@qmu.kz

Сайт журнала: <https://medecol.qmu.kz/jour>

Редактор: Е. С. Сербю

Компьютерный набор и верстка:

А. К. Искендинова
ИП «Sanara»
Адрес: Республика Казахстан, г. Алматы,
ул. Толстого, 3. Тел.: +7 776 228 38 38
Директор ИП «Sanara» А. К. Искендинова

ISSN 2305-6045 (Print)
ISSN 2305-6053 (Online)

Объем 25,7 уч. изд. л.
Дата выхода 30.09.2026 г.

Главный редактор – к. м. н.,
ассоциированный профессор **Д. А. Ключев**

Зам. главного редактора – к. м. н.,
профессор **Б. К. Омаркулов**

Ответственный секретарь – PhD,
ассоциированный профессор **И. А. Кадырова**

Редакционная коллегия

Л. Г. Тургунова, д. м. н., профессор
(Республика Казахстан)
Б. К. Койчубеков, д. б. н., профессор
(Республика Казахстан)
Г. М. Мулдаева, д. м. н., профессор
(Республика Казахстан)
М. А. Сорокина, к. м. н., доцент
(Республика Казахстан)
Е. М. Ларюшина, к. м. н., профессор
(Республика Казахстан)
С. Б. Ахметова, д. м. н., профессор
(Республика Казахстан)
Р. Е. Бакирова, д. м. н., профессор
(Республика Казахстан)
В. Б. Молотов-Лучанский, д. м. н., профессор
(Республика Казахстан)
Е. М. Тургунов, д. м. н., профессор
(Республика Казахстан)
Д. В. Вазенмиллер – PhD, ассоциированный профессор
(Республика Казахстан)

Редакционный совет

Н. М. Мазюр, PhD, профессор
(Франция)
И. С. Азизов, д. м. н., профессор
(Российская Федерация)
И. Г. Березняков, д. м. н., профессор
(Украина)
Р. Р. Алиев, PhD, доцент
(Азербайджанская Республика)
Бо Ху, PhD, профессор
(Китайская Народная Республика)
В. В. Власов, д. х. н., профессор
(Российская Федерация)
Э. И. Мусабаев, д. м. н., профессор
(Республика Узбекистан)
Н. В. Рудаков, д. м. н., профессор
(Российская Федерация)
Г. П. Прево, PhD, профессор
(Франция)
Н. Щербак, д. м. н., профессор
(Швеция)

СОДЕРЖАНИЕ

ЖАНА КАЗАХСТАН

- Бурмистрова В. А., Жагалтаева А. М.* Влияние цифровой среды и информационной перегрузки на когнитивное состояние студентов в контексте программы «Жана Казахстан»..... 8

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Шарапатов Е. А., Жанбырбекұлы У., Омарғали А. Е., Маженов А. Б., Абдихалиев Н. Е., Избасаров Р. К., Ибраев Б. С.* Роль клинических факторов, образа жизни и окружающей среды в развитии фрагментации ДНК сперматозоидов..... 18

- Курманова Д. Б., Турусбекова С. Т., Лисник В. С., Мухамбетова Г. А., Рабандияров М. Р., Жайлганов А. А., Касенова Г. Н.* Реабилитация пациентов после селективной дорсальной ризотомии при церебральном параличе: мировой опыт..... 30

- Стабаева Л. М., Бесплемянная К. Д., Ныгызбаева Р. Ж., Эди О. В., Панова М. К.* Гистологическая оценка влияния системного изотретиноина на кожу..... 42

ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА

- Абдимаулен И. А., Сейлханова Ж. А., Шайзадина Ф. М., Мамытов А. А., Алышева Н. О., Мендибай С. Т., Бейсекова М. М.* Оценка влияния потребления энергетических напитков на состояние сердечно-сосудистой системы у студентов..... 55

- Отаров Е. Ж., Шадетова А. Ж., Гребенева О. В., Каиргельдина С. А., Алексеев А. В., Досмагамбетова Р. С., Аманбекова А. У., Сабиров Ж. Б., Рыбалкина Д. Х., Русяев М. В., Окасов Д. Б., Коккузова С. К.* Разработка и валидация анкеты для здоровых шахтеров-угольщиков..... 62

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Ваджди Л. Н., Ключев Д. А., Понамарева О. А., Ваджди А. М.* ACE2-центрированная продольная динамика компонентов комплемента и гипоксия-ассоциированных биомаркеров при длительном COVID..... 68

- Мусульманова М. А., Пак Л. А., Рахманкулова А. М., Мусажанова Ж. Б., Бауржан А., Болсынбекова С. О., Дюсупов А. А., Танатаров С. З., Зейнелова Л. Т., Умурзаков Х. Т.* Клинико-патологические и молекулярные предикторы рецидива папиллярного рака щитовидной железы у подростков и молодых взрослых..... 82

- Покрашенко О. А., Тайжанова Д. Ж., Дробченко Е. А., Шалыгина А. А.* Ассоциация между активностью заболевания и АЦЦП-статусом при раннем ревматоидном артрите: поперечное исследование..... 89

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Коршуков И. В., Кадырова И. А., Колесникова Е. А., Колесниченко С. И., Кабилдина Н. А., Тайжанова Д. Ж., Турмухамбетова А. А.* Аллельные частоты однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с колоректальным раком, в казахской популяции Центрального Казахстана..... 100

- Абугалиева Н. С., Изтлеуов М. К., Изтлеуов Е. М., Рыжкин С. А., Смагулова Г. А., Сапарбаев С. С.* Защитное действие масла крапивы на окислительный стресс и воспаление в головном мозге крыс после воздействия гамма-излучения и шестивалентного хрома..... 116

Каушик П., Верма А. К., Рупасмита Р., Мишра С. К., Кумар М. Синтез и определение характеристик наночастиц серебра на основе экстракта коры терминалии арджуны: оптимизация технологических параметров с использованием методологии поверхности отклика и оценкой антибактериальной активности.....	125
--	-----

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ

Касымова Ш. Д., Аюпова Р. Б., Киекбаева Л. Н., Ибадуллаева Г. С. Разработка состава и технологии капсул из экстрактов почек березы пушистой (<i>Betula Pubescens</i> Ehrh.).....	134
Эседова А. М., Медешова А. Т., Ишмуратова М. Ю., Оразбаева П. З., Бельняк П. Исследование технологических и фармакопейных показателей лекарственного растительного сырья <i>Dasiphora parvifolia</i>	146
Анарбаева Р. М., Камалова Н. У., Ташменов Р. С., Токсанбаева Ж. С., Калдыбекова Ж. Б., Баймуратова Ж. А. Сравнительный анализ методов выделения Р-витаминных флавоноидов из растительного сырья софоры японской.....	152
Солянов Д. А., Лосева И. В. Применение комбинаторного подхода при клоногенном анализе для скрининга растительных экстрактов.....	158

ОРГАНИЗАЦИЯ И ЭКОНОМИКА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Актаева Л. М. Качество трудовой жизни сестринского персонала в Республике Казахстан: анализ и оценка.....	166
---	-----

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Пак Ю. Г., Мухамеджанулы А., Бекмуратов Е. С., Бейсенов К. Т., Шарapatов Е. А., Абдихалиев Н. Е. Двустороннее уретероцеле с формированием крупного камня мочеточника.....	176
Тусупбекова М. М., Б Ибраимов. А., Стабаева Л. М., Шаймарданова Г. М., Усеева М. С. Морфогенез и морфологическая верфикация опухоли Вильмса.....	183
Энапия Б. Б., Садвакасова А. К., Дигай А. К., Ерекеш А. А., Огизбаева А. В. Одномоментная реконструкция молочной железы с наложением профилактического лимфovenулярного анастомоза у пациентки с раком молочной железы.....	195

МАЗМҰНЫ

ЖАҢА ҚАЗАҚСТАН

Бурмистрова В. А., Жағалтаева Ә. М. «Жаңа Қазақстан» бағдарламасы аясында студенттердің когнитивтік жағдайына цифрлық орта мен ақпараттық артық жүктеменің әсері..... 8

ӘДЕБИЕТ ШОЛУЫ

Шарапатов Е. А., Жанбырбекұлы У., Омарғали А. Е., Маженов А. Б., Абдихалиев Н. Е., Избасаров Р. К., Ибраев Б. С. Сперматозоидтар ДНҚ фрагментациясы дамуындағы клиникалық факторлардың, өмір салты мен қоршаған ортаның рөлі..... 18

Курманова Д. Б., Турусбекова С. Т., Лисник В. С., Мұхамбетова Г. А., Рабандияров М. Р., Жайлғанов А. А., Касенова Г. Н. Церебральды сал ауруы үшін селективті дорсальды ризотомиядан кейін пациенттерді оңалту: әдебиеттерді шолудағы әлемдік тәжірибе..... 30

Стабаева Л. М., Бесплемянная К. Д., Нығызбаева Р. Ж., Эди О. В., Панова М. К. Жүйелік изотретиноинның теріге әсерін гистологиялық бағалау..... 42

ЭКОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГИГИЕНА

Әбдімаулен І. Ә., Сейлханова Ж. А., Шайзадина Ф. М., Мамытов А. А., Алышева Н. О., Меңдібай С. Т., Бейсекова М. М. Энергетикалық сусындарды тұтынудың жүрек-қан тамырлар жүйесіне әсерін бағалау..... 55

Отаров Е. Ж., Шадетова А. Ж., Гребенева О. В., Каиргельдина С. А., Алексеев А. В., Досмағамбетова Р. С., Аманбекова А. У., Сабиров Ж. Б., Рыбалкина Д. Х., Русяев М. В., Окасов Д. Б., Коккузова С. К. Дені сау көмір өндірушілерге арналған сауалнаманы әзірлеу және валидациялау..... 62

КЛИНИКАЛЫҚ МЕДИЦИНА

Ваджди Л. Н., Ключев Д. А., Понамарева О. А., Ваджди А. М. Ұзақ COVID кезіндегі комплемент компоненттері мен гипоксияға байланысты биомаркерлердің ACE2-орталықтандырылған бойлық динамикасы..... 68

Мусульманова М. А., Пак Л. А., Рахманкулова А. М., Мусажанова Ж. Б., Бауржан А., Болсынбекова С. О., Дюсупов А. А., Танатаров С. З., Зейнелова Л. Т., Умурзаков Х. Т. Жасөспірімдер мен жас ересектердегі папиллярлы қалқанша безі қатерлі ісігінің рецидивінің клиникалық, патологиялық және молекулярлық предикторлары..... 82

Покрашенко О. А., Тайжанова Д. Ж., Дробченко Е. А., Шалыгина А. А. Ерте ревматоидты артрит кезіндегі ауру белсенділігі мен циклді цитруллинделген пептидке қарсы антиденелер (anti-CCP) мәртебесі арасындағы байланыс: көлденең зерттеу..... 89

ТЕОРИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫҚ МЕДИЦИНА

Коршуков И. В., Кадырова И. А., Колесникова Е. А., Колесниченко С. И., Кабилдина Н. А., Тайжанова Д. Ж., Тұрмұхамбетова А. А. Орталық Қазақстанның қазақ популяциясында колоректалды обырмен ассоциацияланған бірнуклеотидті полиморфизмдердің аллельдік жиіліктері..... 100

Әбуғалиева Н. С., Ізтлеуов М. К., Ізтлеуов Е. М., Рыжкин С. А., Смагулова Г. А., Сапарбаев С. С. Иондаушы сәулелену мен алты валентті хром әсерінен кейінгі егеуқұйрық миындағы тотығу күйзелісі мен қабынуға қарсы қалақай майының қорғаныш әсері..... 116

Каушик П., Верма А. К., Рупасмита Р., Мишра С. К., Кумар М. Арджуна терминалының қабық сығындысына негізделген күміс нанобөлшектерінің синтезі және сипаттамаларын анықтау: жауап бетінің әдістемесін қолдана отырып және бактерияға қарсы белсенділікті бағалай отырып, технологиялық параметрлерді оңтайландыру..... 125

КЛИНИКАЛЫҚ ФАРМАКОЛОГИЯ ЖӘНЕ ФАРМАЦИЯ

Касымова Ш. Д., Аюпова Р. Б., Кукбаева Л. Н., Ибадуллаева Г. С. Үлпек қайың (*Betula Pubescens* Ehrh.) Бүршігі экстрактысы негізінде капсулаларының құрамын, технологиясын жасау және сапасын бағалау..... 134

Әседова А. М., Медешова А. Т., Ишмуратова М. Ю., Оразбаева П. З., Бельняк П. *Dasiphora parvifolia* дәрілік өсімдік шикізатының технологиялық және фармакопоялық көрсеткіштерін зерттеу..... 146

Анарбаева Р. М., Камалова Н. У., Ташменов Р. С., Токсанбаева Ж. С., Калдыбекова Ж. Б., Баймуратова Ж. А. Жапон софорасы (*Styphnolobium japonicum*) өсімдік шикізатынан Р-дәруменді флавоноидтарды бөліп алу әдістерін салыстырмалы талдауы..... 152

Солянов Д. А., Лосева И. В. Өсімдік экстрактілерін скринингтеу кезінде клоногендік талдауда комбинаторлық тәсілді қолдану..... 158

ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДЫҢ ҰЙЫМЫ ЖӘНЕ ЭКОНОМИКАСЫ

Актаева Л. М. Қазақстан Республикасындағы мейіргерлік персоналдың еңбек өмірі сапасы: талдау және бағалау..... 166

ТӘЖІРИБЕДЕН БАҚЫЛАУ

Пак Ю. Г., Мұхамеджанұлы А., Бекмұратов Е. С., Бейсенов К. Т., Шарапатов Е. А., Абдихалиев Н. Е. Сол жақ несепардың ірі тасымен асқынған екіжақты уретероцеленің клиникалық жағдайы..... 176

Тусупбекова М. М., Ибраимов Б. А., Стабаева Л. М., Шаймарданова Г. М., Усеева М. С. Вильмс ісігінің морфогенезі және морфологиялық верификациясы..... 183

Әнапия Б. Б., Садвакасова А. К., Дигаи А. К., Ерекеш А. А., Огизбаева А. В. Сүт безі обыры бар науқаста профилактикалық лимфогенулярлық аностомозды қолдану арқылы сүт безін бір мезгілде қалпына келтіру..... 195

CONTENTS

ZHANA KAZAKHSTAN

- Burmistrova V. A., Zhagaltayeva A. M.* The impact of the digital environment and information overload on the cognitive state of students in the context of the «Zhana Kazakhstan» program..... 8

LITERATURE REVIEWS

- Sharapatov Y. A., Zhanbyrbekuly U., Omargali A. E., Mazhenov A. B., Abdikhaliyev N. E., Izbasarov R. K., Ibrayev B. S.* The role of clinical factors, lifestyle, and the environment in the development of sperm DNA fragmentation..... 18
- Kurmanova D. B., Turuspekova S. T., Lisnic V. S., Mukhambetova G. A., Rabandiyarov M. R., Zhailganov A. A., Kasenova G. N.* Rehabilitation after selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy: world experience in literature review..... 30
- Stabayeva L. M., Besplemyannaya X. D., Nygyzbayeva R. Zh., Edi O. V., Panova M. K.* Histological evaluation of systemic isotretinoin's effect on the skin..... 42

ECOLOGY AND HYGIENE

- Abdimaulen I. A., Seilkhanova Zh. A., Shaizadina F. M., Mamytov A. A., Alysheva N. O., Mendibai S. T., Beisekova M. M.* Assessment of the impact of energy drink consumption on students' cardiovascular system health..... 55
- Otarov Y. Zh., Shadetova A. Zh., Grebenyova O. V., Kaigeldina S. A., Alekseev A. V., Dosmagambetova R. S., Amanbekova A. U., Sabirov Zh. B., Rybalkina D. Kh., Rusyaev M. V., Okassov D. B., Kokkuzova S. K.* Development and validation of a questionnaire for healthy coal miners..... 62

CLINICAL MEDICINE

- Vajdi L. N., Klyuyev D. A., Ponamareva O. A., Vajdi A. M.* ACE2-centered longitudinal dynamics of complement and hypoxia-related biomarkers in long COVID..... 68
- Mussulmanova M. A., Pak L. A., Rakhmankulova A. M., Mussazhanova Zh. B., Baurzhan A., Bolsynbekova S. O., Dyussupov A. A., Tanatarov S. Z., Zeynelova L. T., Umurzakov Kh. T.* Clinical, pathological and molecular predictors of recurrence in papillary thyroid cancer in adolescents and young adults..... 82
- Pokrashenko O. A., Taizhanova D. Zh., Drobchenko Y. A., Shalygina A. A.* Association between disease activity and anti-CCP status in early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study..... 89

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- Korshukov I. V., Kadyrova I. A., Kolesnikova Ye. A., Kolesnichenko S. I., Kabildina N. A., Taizhanova D. Zh., Turmukhambetova A. A.* Allele frequencies of single-nucleotide polymorphisms associated with colorectal cancer in the kazakh population of Central Kazakhstan..... 100
- Abugaliyeva N. S., Iztleuov M. K., Iztleuov Y. M., Ryzhkin S. A., Smagulova G. A., Saparbaev S. S.* Protective effects of *Urtica dioica* L. oil on oxidative stress and inflammation in the rat brain following gamma irradiation and hexavalent chromium exposure..... 116

<i>Kaushik P., Verma A. K., Rupasmita R., Mishra S. K., Kumar M.</i> Synthesis and characterization of <i>Terminalia arjuna</i> bark extract-based silver nanoparticles: process parameters optimization using response surface methodology and evaluation of antibacterial activity.....	125
---	-----

CLINICAL PHARMACOLOGY AND PHARMACY

<i>Kassymova Sh. D., Ayupova R. B., Kiyekbayeva L. N., Ibadullayeva G. S.</i> Development of the composition and technology of capsules from of <i>Betula Pubescens</i> Ehrh. extracts.....	135
<i>Esedova A. M., Medeshova A. T., Ishmuratova M. Yu., Orazbaeva P. Z., Belnyak P.</i> Study of technological and pharmacopean indicators of the medicinal plant raw material <i>Dasiphora parvifolia</i>	147
<i>Anarbayeva R. M., Kamalova N. U., Tashmenov R. S., Toxanbayeva Zh. S., Kaldybekova Zh. B., Baimuratova Zh. A.</i> Comparative analysis of methods of isolation of P-vitamin flavonoids from vegetable raw materials of Japanese sophora.....	153
<i>Solyanov D. A., Loseva I. V.</i> Application of a combinatorial approach in clonogenic assay for plant extract screening.....	159

ORGANIZATION AND ECONOMICS OF HEALTH

<i>Aktayeva L. M.</i> Quality of working life of nursing personnel in the Republic of Kazakhstan: analysis and assessment.....	167
--	-----

CLINICAL CASES

<i>Pak Yu. G., Mukhamedzhanuly A., Bekmuratov E. S., Beisenov K. T., Sharapatov E. A., Abdikhaliyev N. E.</i> Clinical case of a bilateral ureterocele with formation of a large ureteral calculus.....	177
<i>Tussupbekova M. M., Ibraimov B. A., Stabayeva L. M., Shaimardanova G. M., Useeva M. C.</i> Morphogenesis and morphological verification of Wilms tumor.....	184
<i>Anapiya B. B., Sadvakasova A. K., Digay A. K., Yerekesh A. A., Ogizbayeva A. V.</i> Simultaneous breast reconstruction with the application of preventive lymphovenular anastomosis in a patient with breast cancer.....	196

THE IMPACT OF THE DIGITAL ENVIRONMENT AND INFORMATION OVERLOAD ON THE COGNITIVE STATE OF STUDENTS IN THE CONTEXT OF THE «ZHANA KAZAKHSTAN» PROGRAM

¹NC JSC «Karaganda Medical University» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Valeriya Alexeyevna Burmistrova** – NC JSC «Karaganda Medical University»; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: valera_b_2004@mail.ru

Objective. The study seeks to examine how intensive exposure to digital technologies and excessive information flow affect learners' cognitive functioning, particularly attention, memory, and processing efficiency, as well as to evaluate potential risks to academic performance in highly connected learning environments within the context of the educational transformation under the «Zhana Kazakhstan» program.

Materials and methods. An empirical survey was conducted among 54 adolescents (mainly 17-18 years old). Data were collected through an 18-item questionnaire covering patterns of digital device use, distraction frequency, study habits, and self-reported cognitive states (focus, memory, concentration, and fatigue). The results were analyzed using descriptive statistical techniques to identify general tendencies and relationships.

Results and discussion. The findings indicate intensive daily use of digital devices, with a significant proportion of respondents (48.1%) spending more than six hours online. Many participants reported regular interruptions during study sessions and a tendency to switch between tasks. More than half (57.4%) experienced reduced ability to maintain focus, while a notable share (33.4%) indicated difficulties retaining recently learned material. Signs of cognitive strain, including tiredness and perceived overload, were also widespread. These patterns suggest a transformation in cognitive functioning characterized by reduced depth of information processing and increased fragmentation of attention. Within the framework of the «Zhana Kazakhstan» program, this creates a tension between digital advancement and the preservation of stable cognitive functioning.

Conclusion. The results demonstrate that excessive digital exposure is associated with cognitive strain, including weakened concentration and memory efficiency. However, students' awareness of these effects provides an opportunity to promote more conscious and regulated use of technology. Ensuring a balance between digital innovation and cognitive well-being remains a key challenge for modern education.

Key words: digital environment; information overload; cognitive processes; academic performance; university students; learning efficiency

INTRODUCTION

In the conditions of rapid digitalization of the 21st century, the educational environment has undergone fundamental changes. Modern learning is inextricably linked with the use of digital platforms, smartphones, and constant access to global networks. In the context of the implementation of the «Zhana Kazakhstan» program, digital transformation of education is considered a strategic priority aimed at enhancing human capital and ensuring the country's global competitiveness [1]. However, along with the expansion of educational opportunities, the problem of information overload has arisen – a state in which the volume of incoming data exceeds the adaptive capacities of the human brain, as described in contemporary research on cognitive load in digital environments by A. Skulmowski and K. M. Xu [11].

For students, cognitive processes such as attention, memory, and critical thinking are basic tools for mastering a profession. Their stable functioning determines not only academic performance but also the ability of the future specialist for continuous self-education. Within the framework of the «Zhana Kazakhstan» initiative, the development of these competencies becomes especially significant, as it directly relates to the formation of a competitive and intellectually resilient generation [1]. In this regard, studying how the digital environment transforms the cognitive profile of learners becomes a critically important task.

Previous research in the field of cognitive psychology and neurosciences confirms that long-term interaction with digital devices has a dualistic influence on the psyche. A number of authors point

to the phenomenon of «digital dementia» and a decrease in the depth of information processing. Thus, M. Spitzer, based on an analysis of modern scientific publications, introduced the concept of «digital dementia» and showed that excessive use of digital technologies is associated with a decrease in cognitive functions, primarily memory, attention, and thinking. It has been established that excessive consumption of information and active use of social networks can act as a risk factor for the deterioration of cognitive and emotional states, while the key problem is not the digital environment itself, but its irrational use [12].

At the same time, studies of the influence of information overload show that a constant flow of data and work in multitasking conditions lead to changes in cognitive processes. In particular, N. Carr notes that active interaction with the digital environment reduces the ability for long-term concentration and deep analysis of information [3], as supported by empirical findings on media multitasking and cognitive control received by H. T. Y. Yung, M. A. A. Bakar, K. A. Ghani et al. [14]. As a result, thinking acquires a more superficial character, and attention becomes fragmented, which negatively reflects on the efficiency of learning [3].

Despite this, the scientific community recognizes the positive sides of digitalization as well, such as the development of visual-spatial intelligence and skills for rapid information search. In particular, M. Prensky, in his concept of «Digital Natives», emphasizes that modern learners possess a unique ability for parallel processing of heterogeneous data and a high reaction speed [10]. Furthermore, studies by J. R. Flynn indicate that interaction with a complex technological environment is one of the factors of long-term growth in verbal and abstract intelligence indicators, known as the «Flynn effect» [5].

Despite the extensive base of research dedicated to general aspects of digitalization, the mechanisms of the influence of information overload specifically on students in the context of their professional formation remain not fully studied, as highlighted by W. Tafesse, M. P. Aguilar, S. Sayed et al. in recent work on digital overload as a cognitive stressor affecting learning efficiency [13]. This gap is particularly relevant for Kazakhstan, where the «Zhana Kazakhstan» program emphasizes the need for a balanced integration of digital technologies without compromising cognitive development. There is a deficit of data on where the line lies between the effective use of digital resources and the beginning of cognitive degradation under the influence of an excessive data flow.

In addition, adaptive strategies that learners develop to maintain cognitive homeostasis in an oversaturated information environment are insufficiently studied. The need to fill these gaps and determine the current cognitive status of modern students

in the context of the ongoing educational transformation under the «Zhana Kazakhstan» program led to the conducting of this study.

The aim of this work was the identification and analysis of the influence of the digital environment and information overload on key cognitive indicators of learners (attention, memory, information processing speed), as well as an assessment of the risks of decreased learning efficiency in conditions of hyper-connectivity.

MATERIALS AND METHODS

The practical part of the study was conducted using the survey method aimed at studying the influence of the digital environment on the cognitive state of learners. For data collection, a survey was developed, including 18 closed-type questions with answer options.

Adolescent respondents (predominantly 16-18 years old) participated in the study. The sample was formed on the basis of voluntary participation. The survey was conducted in an online format using digital platforms, which allowed for covering participants actively interacting with the digital environment. To assess the influence of information overload, the questionnaire included questions for evaluating the following parameters: the level of digital device use (time, purposes of use), frequency of distractions (notifications, checking the phone), features of study behavior (using the phone while performing tasks), as well as a subjective assessment of cognitive functions – attention, memory, concentration, and the level of mental fatigue. Processing of the obtained data was carried out using methods of descriptive statistics, including analysis of the distribution of answers and identification of trends characterizing the relationship between the intensity of digital technology use and subjective indicators of the cognitive state of learners.

RESULTS

54 respondents took part in the study, the majority of whom (87%) belong to the age group of 17-18 years, which allows for considering the sample representative for students.

An analysis of the time spent in the digital environment showed a high level of involvement: 48.1% of those surveyed use digital devices for 6-8 hours a day, 29.6% for 4-6 hours, and 14.8% for more than 8 hours. This testifies to a significant intensity of interaction with the digital environment (Figure 1).

The main purposes of using devices are social networks (93%) and studies (89%), which indicates a combination of educational and entertainment activity (Figure 2).

The results showed that the digital environment has a noticeable influence on the attention of learners. Thus, 37% of respondents noted that no-

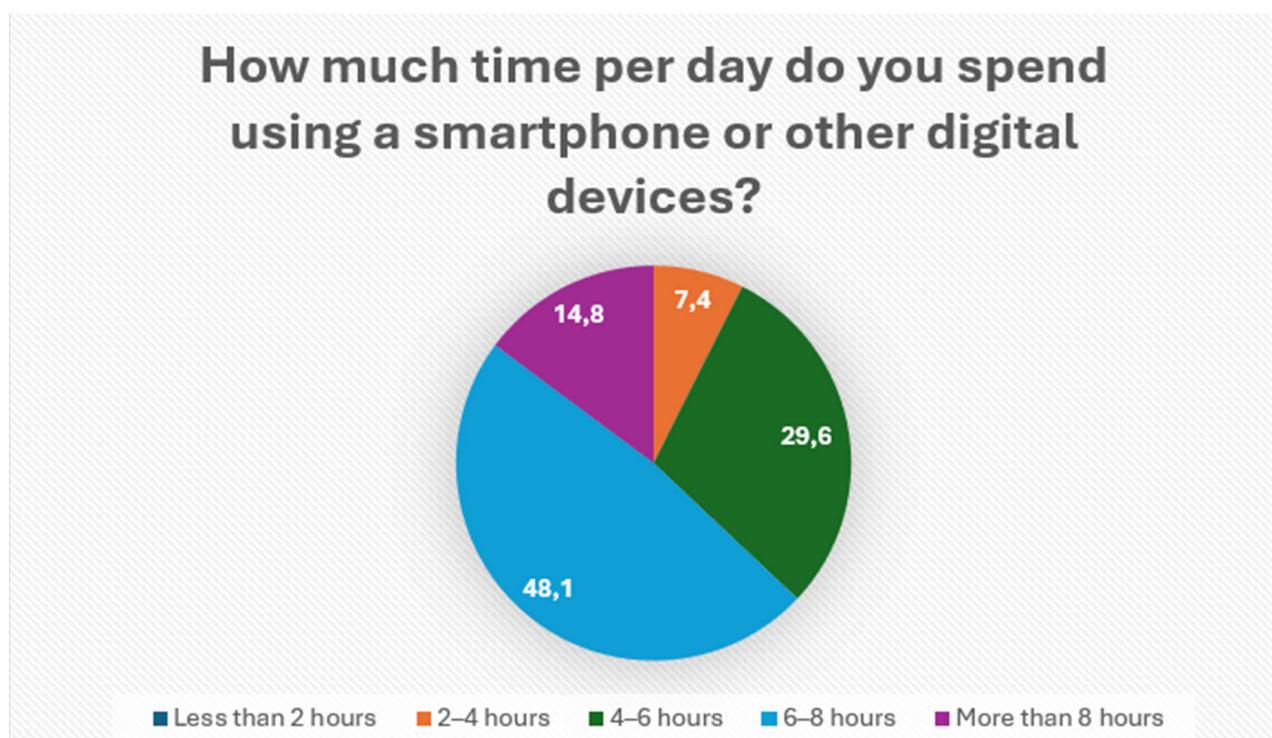


Figure 1 – Time spent on smartphones / digital devices

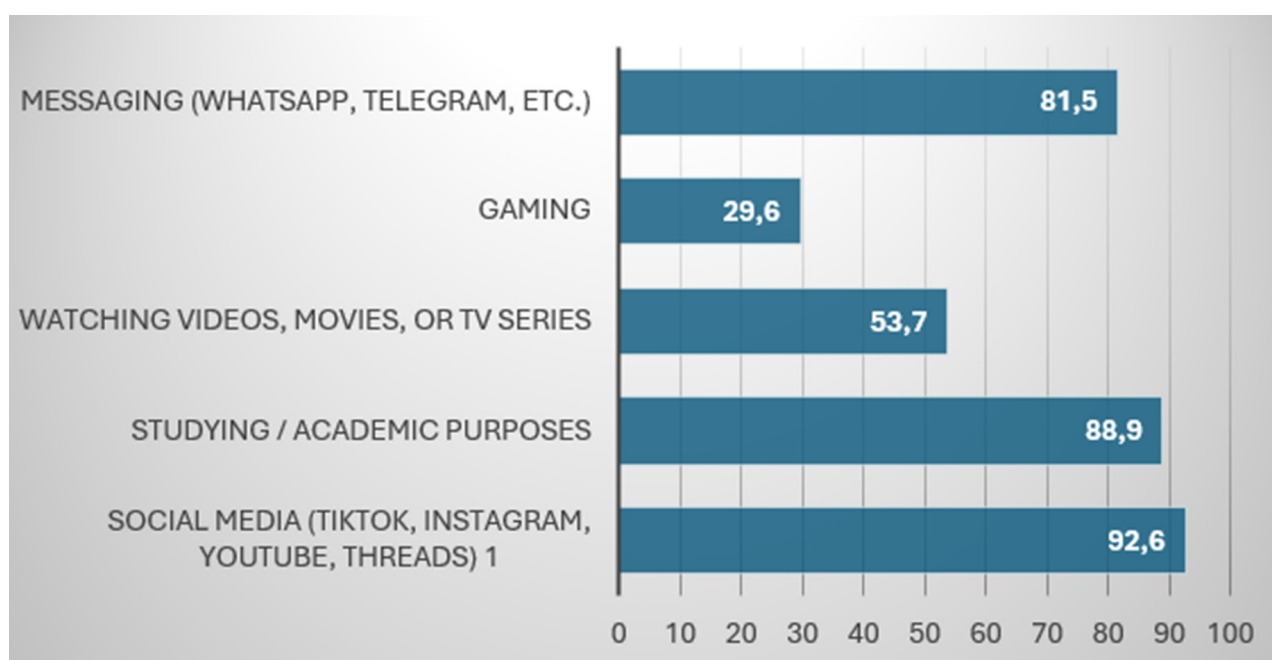


Figure 2 – Purposes of using devices

tifications sometimes distract them during studies, 20.4% – often, and 7.4% – constantly. At the same time, 46.3% of participants sometimes check the phone during studies, and 27.8% do this often, which confirms the prevalence of distracting behavior (Figure 3).

The assessment of concentration showed that 44.4% of respondents experience difficulties with concentration (sometimes difficult), 13% – pronounced difficulties, whereas only 31.5% believe that it is rather easy for them to focus. Despite this, 53.7%

of those surveyed indicated that they can concentrate for more than 40 minutes, however, a significant part (38.9%) – only 20-30 minutes, which may testify to a decrease in attention stability.

A subjective assessment of the influence of digital devices showed that 31.5% of respondents are sure of a worsening of concentration, and another 27.8% lean toward this opinion. An analogous trend is observed regarding memory as well: 16.7% noted a worsening of memorization, 18.5% – rather yes, how-

DO YOU FIND NOTIFICATIONS DISTRACTING WHILE YOU ARE STUDYING?

■ Never ■ Rarely ■ Sometimes ■ often ■ instantly

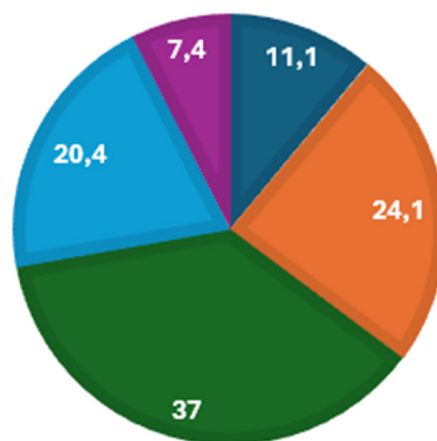


Figure 3 – Attitude towards notifications when studying

HAVE YOU NOTICED A DECLINE IN YOUR CONCENTRATION SPAN DUE TO PHONE USAGE?

■ Yes ■ Rather yes ■ Not sure ■ Rather no ■ No

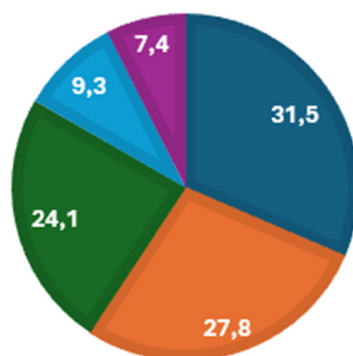


Figure 4 – Connection between phone usage and concentration

ever, 31.5% found it difficult to assess, which indicates the unconscious nature of the changes (Figure 4).

An analysis of the frequency of forgetting information showed that 40% of respondents sometimes forget recently studied material, and 33.4% – often or very often, which may testify to a decrease in memory efficiency.

At the same time, the attitude toward digital technologies remains ambiguous: 68.5% of those surveyed believe that they help memorization (33.3% – significantly, 35.2% – rather yes), however, 22.2% do not note an influence, and 8% believe that technologies interfere.

A significant part of the respondents notes signs of information overload. Thus, 31.5% sometimes experience mental fatigue, 27.8% – often or very often. The feeling of information overload is also common: 42.6% experience it sometimes, and 25.9% – often or very often (Figure 5).

Additionally, difficulties with information perception were identified: 29.6% of respondents sometimes experience difficulties when reading long texts, and 18.6% – constantly. Also, 35.2% of participants often or constantly notice a tendency to switch between different tasks, which indicates the development of multi-tasking and fragmentation of attention (Figure 6).

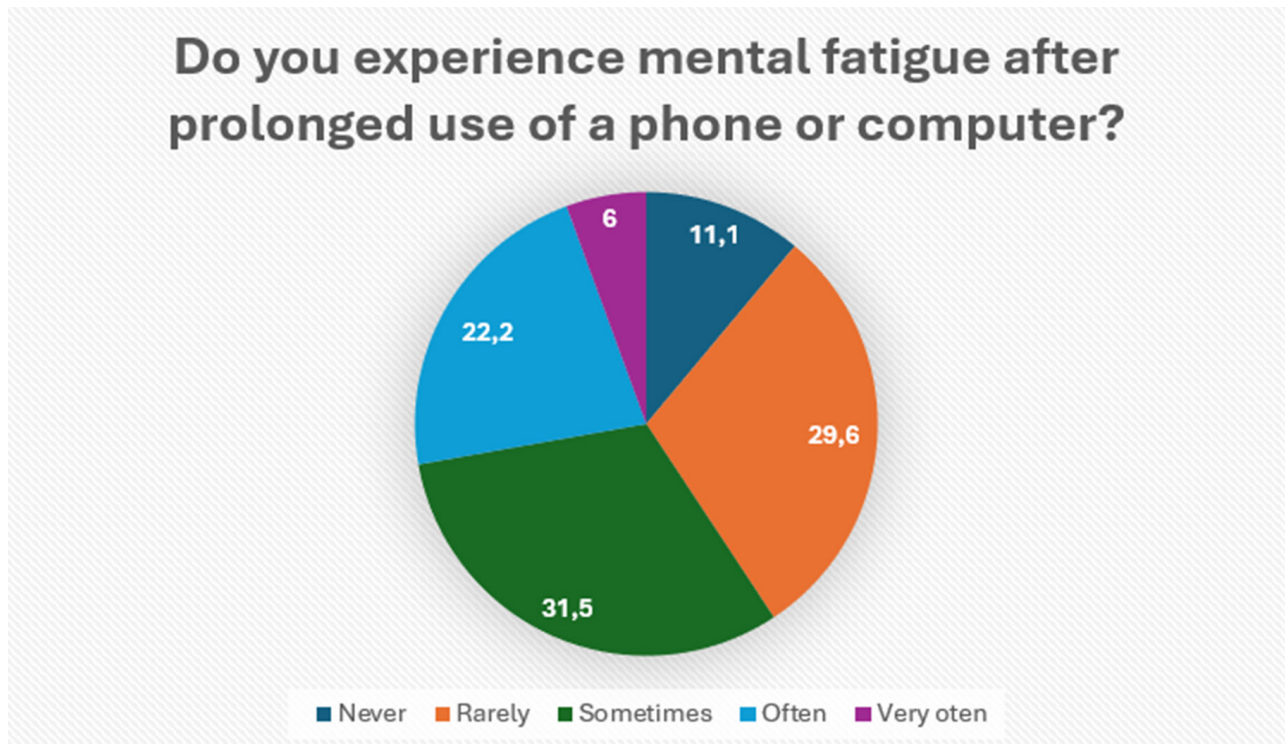


Figure 5 – Connection between phone usage and mental fatigue

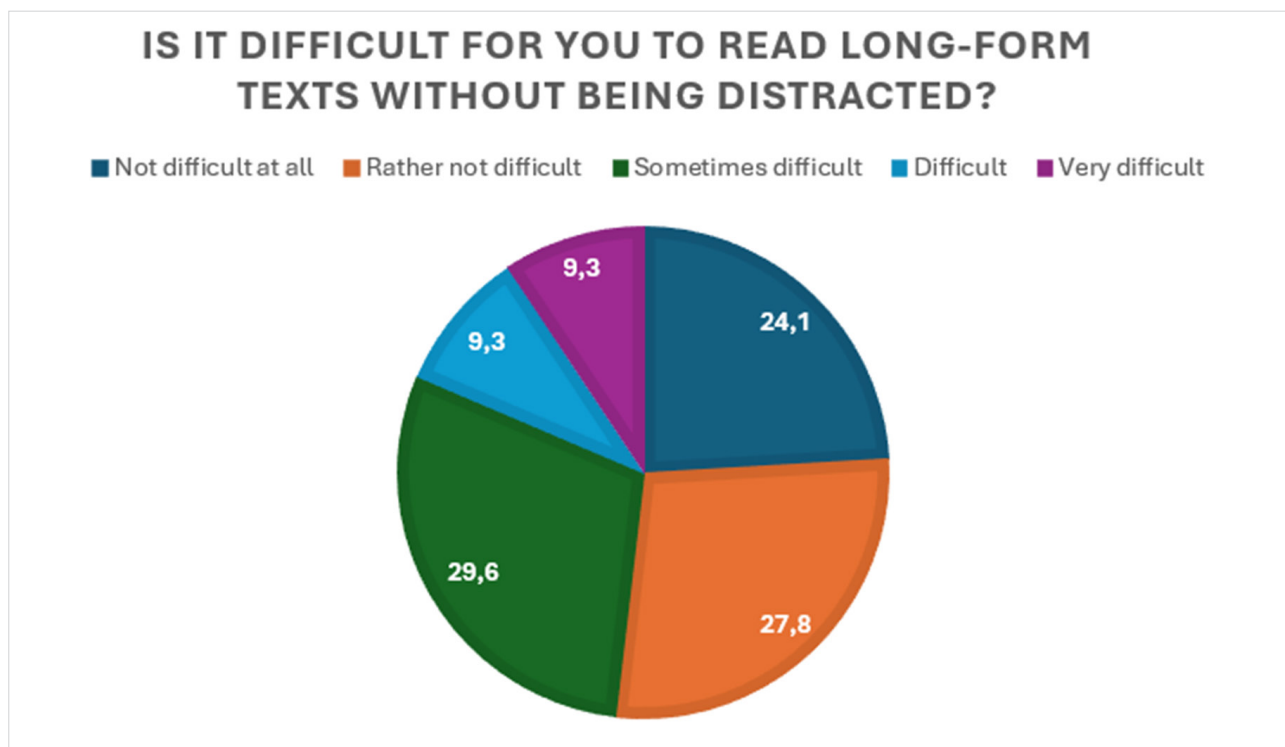


Figure 6 – Reading long-form texts and distraction

Despite this, the majority of respondents realize the problem: 42.6% try to limit device use, and 38.9% do this sometimes. At the same time, 68.5% of those surveyed believe that excessive use of digital technologies affects cognitive abilities (29.6% – yes, strongly, 38.9% – rather yes) (Figure 7).

Thus, the results of the study confirm that a high intensity of digital device use is associated with manifestations of information overload, a decrease in attention concentration, and signs of worsening memory, despite the continuing perception of digital technologies as a useful tool.

DO YOU BELIEVE THAT EXCESSIVE USE OF DIGITAL DEVICES AFFECTS COGNITIVE ABILITIES?

■ Yes, significantly ■ Rather yes ■ Not sure ■ Rather no ■ No

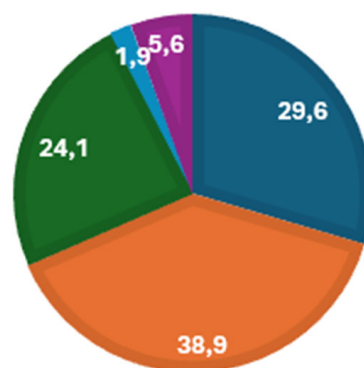


Figure 7 – Influence of excessive digital devices use on cognitive abilities

DISCUSSION

An analysis of the obtained data in the context of modern neurosciences allows for a deeper look at the transformation of the cognitive sphere of learners. Within the framework of the implementation of the «Zhana Kazakhstan» program, such transformations acquire particular significance, as the development of human capital and intellectual potential is defined as a strategic priority [1]. The fact that almost half of the respondents experience difficulties when reading long texts and are often distracted confirms N. Carr's theory of «fragmentation of thinking», as also supported by recent studies on digital reading and reduced deep processing in online environments carried out by R. N. Delgado, D. E. Allen, M. G. Keefe et al. [4]. N. Carr emphasizes that the digital environment accustoms the brain to «fast scanning» and constant search for new stimuli. As a result, neural pathways responsible for deep, focused reading weaken, while pathways responsible for processing scattered data fragments, on the contrary, strengthen [3]. We observe not just «laziness», but a physiological adaptation of the brain to an environment where speed is more important than depth. From the perspective of the «Zhana Kazakhstan» initiative, this shift represents a potential contradiction between the goals of digital modernization and the need to preserve deep analytical thinking skills among future specialists.

Confirmation of this is provided by the results of our survey on the decrease in memory (33% often forget material). Here it is appropriate to mention the study by L. A. Henkel on the «photo-taking impairment effect». She proved that when we delegate the function of fixing information to an external carrier (smartphone), the brain stops spending resources on its consolidation into long-term memory [6]. Our respondents, considering gadgets as helpers in

memorization, actually fall into the trap of «digital amnesia»: information is available in one click, but it is not incorporated into the structure of their personal knowledge. In the context of Kazakhstan's educational transformation, this phenomenon may limit the formation of sustainable professional competencies, which are a key objective of the «Zhana Kazakhstan» program [1].

The relevance of the problem intensifies when analyzing information overload. Studies in the field of cognitive neurobiology (for example, the works of E. Klingberg [7]) show that the volume of our working memory is extremely limited. When the flow of incoming data (notifications, social networks, studies) exceeds this volume, a state of «cognitive inhibition» arises. This explains why 31% of the students surveyed by us experience constant mental fatigue. The brain spends too much energy on filtering information noise, because of which practically no resources remain for high-quality solution of study tasks. For the «Zhana Kazakhstan» program, this indicates that increasing access to digital resources without regulating cognitive load may reduce the overall effectiveness of educational reforms.

In addition, the identified tendency of respondents toward multitasking (35%) causes particular alarm. A study by Stanford University (E. Ophir, C. Nass, A.D. Wagner) showed that people constantly working in multitasking mode actually cope worse with filtering unnecessary information and switch more slowly between real tasks. This confirms our hypothesis that the «digital dexterity» of students is only an appearance, behind which lies a decrease in the quality of cognitive processing [9], as also demonstrated by F. Kong, S. Meng, H. Deng et al. in their recent studies on media multitasking and attention control [8]. Within the strategic framework of the «Zhana

Kazakhstan» initiative, this raises the question of revising educational approaches: from encouraging multitasking toward developing sustained attention and cognitive control.

The novelty of this work lies in fixing the moment when learners begin to realize their vulnerability: 67% recognize the negative influence of technologies. This awareness is particularly valuable in the context of the «Zhana Kazakhstan» program, as it creates a foundation for the implementation of policies aimed at developing digital self-regulation and cognitive resilience, as highlighted in recent studies on digital well-being and self-regulation by M. V. Abeele [2].

In the future, it is necessary to study methods of adaptive learning that could use digital tools without overloading working memory. For Kazakhstan, this means designing educational models that align with the goals of the «Zhana Kazakhstan» initiative – integrating technology while simultaneously protecting cognitive health. The main challenge for modern education is to teach the student not to “absorb” information, but to consciously manage their attention, protecting it from an excessive flow of data to maintain the ability for critical analysis.

CONCLUSION

The findings of this study suggest that the modern educational ecosystem, despite its technological advantages, acts as a powerful catalyst in transforming the cognitive profile of students. Within the framework of the implementation of the “Zhana Kazakhstan” program, which aims to modernize education and strengthen human capital, these transformations represent both an opportunity and a challenge for sustainable cognitive development. The research identifies a critical paradox: while digital tools are perceived by learners as essential resources for development, their high-intensity use – averaging 6 to 8 hours daily – actually leads to the depletion of the brain’s adaptive reserves.

The synthesis of the theoretical concepts of «digital dementia» and the empirical data gathered reveals a qualitative shift in thought processes. There is a documented transition from deep, linear information analysis toward fragmented, superficial scanning. This is evidenced by the fact that nearly half of the respondents experience physical difficulty when engaging with long-form texts, and one-third suffer from a systematic failure to retain recently studied material. These phenomena point to the development of «digital amnesia», where the brain, relying on the instant availability of data, ceases to construct stable neural connections within long-term memory. From the perspective of the «Zhana Kazakhstan» initiative, such cognitive shifts highlight the necessity of balancing digitalization with strategies that preserve deep learning and analytical thinking skills among students.

Furthermore, the identified prevalence of informational fatigue is a significant concern. The states of cognitive inhibition and mental exhaustion reported by a substantial portion of students are direct consequences of irrational content consumption and constant task-switching. However, the high percentage of respondents who recognize the negative impact of gadgets on their cognitive abilities provides a necessary foundation for the development of conscious “digital hygiene”. This awareness is particularly important within the framework of the «Zhana Kazakhstan» program, as it supports the formation of self-regulated and cognitively resilient learners.

Ultimately, this work demonstrates that the primary challenge for the 21st-century student is not a deficit of information, but a deficit of attention. The preservation of a future specialist’s professional competence depends directly on their ability to build cognitive barriers against informational noise. Therefore, in alignment with the goals of the «Zhana Kazakhstan» initiative, the development of attention management skills and the protection of cognitive homeostasis must become an integral component of modern education, alongside the implementation of digital technologies.

Author contributions:

V. A. Burmistrova – concept and design of the study, processing of empirical data, text editing.

A .M. Zhagaltayeva – data collection, manuscript preparation.

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. *Новый Казахстан: путь обновления и модернизации: Послание Президента Республики Казахстан К.-Ж. Токаева, 16 марта 2022 г.* https://adilet.zan.kz/rus/docs/K22002022_1
2. Abeele M.V. Digital Wellbeing as a Dynamic Construct. *Communication Theory*. 2021; 31 (4): 932-955. <https://doi.org/10.1093/ct/qtaa024>
3. Carr, N. *The Shallows: What the Internet Is Doing to Our Brains*. New York: W.W. Norton & Company; 2010: 276.
4. Delgado R.N., Allen D.E., Keefe M.G., Leon W.R.M., Ziffra R.S., Crouch E.E., Alvarez-Buylla A., Nowakowski T.J. Individual human cortical progenitors can produce excitatory and inhibitory neurons. *Nature*. 2022; 601: 397-403. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04230-7>
5. Flynn J.R. *Are We Getting Smarter? Rising IQ in the Twenty-First Century*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009: 1-310. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139235679>
6. Henkel L.A. Point-and-shoot memories: the influence of taking photos on memory for a museum

tour. *Psychol. Sci.* 2014; 25 (2): 396-402. <https://doi.org/10.1177/0956797613504438>

7. Klingberg T. Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn. Sci.* 2010; 14 (7): 317-324. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.05.002>

8. Kong F., Meng S., Deng H., Wang M., Sun X. Cognitive Control in Adolescents and Young Adults with Media Multitasking Experience: a ThreeLevel Metaanalysis. *Educational Psychology Review.* 2023; 35: 22. <https://doi.org/10.1007/s10648-023-09746-0>

9. Ophir E., Nass C., Wagner A.D. Cognitive control in media multitaskers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (37): 15583-15587. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903620106>

10. Prensky M.H. Sapiens Digital: From Digital Immigrants and Digital Natives to Digital Wisdom. *Innovate: Journal of Online Education.* 2009; 5 (3): 1. <https://nsuworks.nova.edu/innovate/vol5/iss3/1/>

11. Skulmowski A., Xu K.M. Understanding Cognitive Load in Digital and Online Learning: A New Perspective on Extraneous Cognitive Load. *Educational Psychology Review.* 2022; 34 (1): 171-196. <https://doi.org/10.1007/s10648-021-09624-7>

12. Spitzer M. *Digitale Demenz: wie wir uns und unsere Kinder um den Verstand bringen.* Stuttgart: Droemer; 2012: 367.

13. Tafesse W., Aguilar M.P., Sayed S., Tariq U. Digital Overload, Coping Mechanisms, and Student Engagement: An Empirical Investigation Based on the S-O-R Framework. *SAGE Open.* 2024; 14 (1): 1-14. <https://doi.org/10.1177/21582440241236087>

14. Yung H.T.Y., Bakar M.A.A., Ghani K.A., Hutasuht I.J. Digital Juggling: How Media Multitasking Affects Working Memory Performance Among University Students. *Journal of Cognitive Sciences and Human Development.* 2024; 10 (2): 73-86. <https://doi.org/10.33736/jcshd.7678.2024>

TRANSLITERATION

1. *Novyj Kazahstan: put' obnovenija i modernizacii: Poslanie Prezidenta Respubliki Kazahstan K.-Zh. Tokaeva, 16 marta 2022 g.* https://adilet.zan.kz/rus/docs/K22002022_1

2. Abeele M.V. Digital Wellbeing as a Dynamic Construct. *Communication Theory.* 2021; 31 (4): 932-955. <https://doi.org/10.1093/ct/qtaa024>

3. Carr, N. *The Shallows: What the Internet Is Doing to Our Brains.* New York: W.W. Norton & Company; 2010: 276.

4. Delgado R.N., Allen D.E., Keefe M.G., Leon W.R.M., Ziffra R.S., Crouch E.E., Alvarez-Buylla A., Nowakowski T.J. Individual human cortical progeni-

tors can produce excitatory and inhibitory neurons. *Nature.* 2022; 601: 397-403. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04230-7>

5. Flynn J.R. *Are We Getting Smarter? Rising IQ in the Twenty-First Century.* Cambridge: Cambridge University Press; 2009: 1-310. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139235679>

6. Henkel L.A. Point-and-shoot memories: the influence of taking photos on memory for a museum tour. *Psychol. Sci.* 2014; 25 (2): 396-402. <https://doi.org/10.1177/0956797613504438>

7. Klingberg T. Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn. Sci.* 2010; 14 (7): 317-324. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.05.002>

8. Kong F., Meng S., Deng H., Wang M., Sun X. Cognitive Control in Adolescents and Young Adults with Media Multitasking Experience: a ThreeLevel Metaanalysis. *Educational Psychology Review.* 2023; 35: 22. <https://doi.org/10.1007/s10648-023-09746-0>

9. Ophir E., Nass C., Wagner A.D. Cognitive control in media multitaskers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (37): 15583-15587. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903620106>

10. Prensky M.H. Sapiens Digital: From Digital Immigrants and Digital Natives to Digital Wisdom. *Innovate: Journal of Online Education.* 2009; 5 (3): 1. <https://nsuworks.nova.edu/innovate/vol5/iss3/1/>

11. Skulmowski A., Xu K.M. Understanding Cognitive Load in Digital and Online Learning: A New Perspective on Extraneous Cognitive Load. *Educational Psychology Review.* 2022; 34 (1): 171-196. <https://doi.org/10.1007/s10648-021-09624-7>

12. Spitzer M. *Digitale Demenz: wie wir uns und unsere Kinder um den Verstand bringen.* Stuttgart: Droemer; 2012: 367.

13. Tafesse W., Aguilar M.P., Sayed S., Tariq U. Digital Overload, Coping Mechanisms, and Student Engagement: An Empirical Investigation Based on the S-O-R Framework. *SAGE Open.* 2024; 14 (1): 1-14. <https://doi.org/10.1177/21582440241236087>

14. Yung H.T.Y., Bakar M.A.A., Ghani K.A., Hutasuht I.J. Digital Juggling: How Media Multitasking Affects Working Memory Performance Among University Students. *Journal of Cognitive Sciences and Human Development.* 2024; 10 (2): 73-86. <https://doi.org/10.33736/jcshd.7678.2024>

Поступила 14.05.2026

Направлена на доработку 28.05.2026

Принята 27.07.2026

Опубликована online 30.09.2026

В. А. Бурмистрова^{1*}, А. М. Жағалтаева¹

ВЛИЯНИЕ ЦИФРОВОЙ СРЕДЫ И ИНФОРМАЦИОННОЙ ПЕРЕГРУЗКИ НА КОГНИТИВНОЕ СОСТОЯНИЕ СТУДЕНТОВ В КОНТЕКСТЕ ПРОГРАММЫ «ЖАНА КАЗАХСТАН»

¹НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Валерия Алексеевна Бурмистрова** – НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: valera_b_2004@mail.ru

Цель. Исследование направлено на изучение того, как интенсивное использование цифровых технологий и избыточный поток информации влияют на когнитивное функционирование обучающихся, в частности на внимание, память и эффективность обработки информации, а также на оценку потенциальных рисков для академической успеваемости в условиях высокой цифровой связанности образовательной среды в контексте трансформации образования в рамках программы «Жана Казахстан».

Материалы и методы. Проведено эмпирическое исследование среди 54 подростков (преимущественно 17-18 лет). Сбор данных осуществлялся с помощью анкеты, включающей в себя 18 вопросов, охватывающих особенности использования цифровых устройств, частоту отвлечений, учебное поведение и субъективную оценку когнитивных состояний (внимание, память, концентрация, утомляемость). Обработка результатов проводилась с применением методов описательной статистики с целью выявления общих тенденций и взаимосвязей.

Результаты и обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о высокой интенсивности использования цифровых устройств: значительная часть респондентов (48,1%) проводит в сети более шести часов в день. Многие участники отмечают регулярные отвлечения в процессе обучения и склонность к переключению между задачами. Более половины (57,4%) испытывают снижение способности к концентрации внимания, тогда как заметная доля (33,4%) указывает на трудности в запоминании недавно изученного материала. Также широко распространены признаки когнитивного напряжения, включая утомляемость и ощущение информационной перегрузки. Выявленные закономерности указывают на трансформацию когнитивных процессов, характеризующуюся снижением глубины обработки информации и усилением фрагментации внимания. В рамках программы «Жана Казахстан» это формирует противоречие между цифровым развитием и сохранением устойчивого когнитивного функционирования подрастающего поколения.

Выводы. Результаты исследования демонстрируют, что чрезмерное воздействие цифровой среды связано с когнитивным напряжением, включая снижение концентрации внимания и эффективности памяти. Вместе с тем осознание студентами данных эффектов создает предпосылки для формирования более осознанного и регулируемого использования технологий. Обеспечение баланса между цифровыми инновациями и когнитивным благополучием остаётся ключевой задачей современной системы образования.

Ключевые слова: цифровая среда; информационная перегрузка; когнитивные процессы; академическая успеваемость; студенты вузов; эффективность обучения

В. А. Бурмистрова^{1*}, Ә. М. Жағалтаева¹

«ЖАҢА ҚАЗАҚСТАН» БАҒДАРЛАМАСЫ АЯСЫНДА СТУДЕНТТЕРДІҢ КОГНИТИВТІК ЖАҒДАЙЫНА ЦИФРЛЫҚ ОРТА МЕН АҚПАРАТТЫҚ АРТЫҚ ЖҮКТЕМЕНІҢ ӘСЕРІ

¹«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ (100008, Қазақстан, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Валерия Алексеевна Бурмистрова** – «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ; 100008, Қазақстан, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: valera_b_2004@mail.ru

Зерттеу мақсаты. Зерттеу цифрлық технологияларды қарқынды пайдалану мен ақпарат ағынының шамадан тыс болуы білім алушылардың когнитивтік қызметіне, атап айтқанда зейінге, жадыға және ақпаратты өңдеу тиімділігіне қалай әсер ететінін анықтауға, сондай-ақ білім беру

ортасының жоғары цифрлануы жағдайында академиялық үлгерімге төнетін ықтимал тәуекелдерді «Жаңа Қазақстан» бағдарламасы аясындағы білім беру трансформациясы контекстінде бағалауға бағытталған.

Материалдар және әдістер. Зерттеу барысында 54 жасөспірім (негізінен 17-18 жаста) арасында эмпирикалық сауалнама жүргізілді. Деректер 18 сұрақтан тұратын сауалнама арқылы жиналды, ол цифрлық құрылғыларды пайдалану ерекшеліктерін, алаңдаушылық жиілігін, оқу мінез-құлқын және когнитивтік жағдайлардың (зейін, жады, шоғырлану, шаршау) субъективті бағасын қамтыды. Алынған нәтижелер сипаттамалық статистика әдістері арқылы өңделіп, жалпы үрдістер мен өзара байланыстар анықталды.

Нәтижелер және талқылау. Алынған нәтижелер цифрлық құрылғыларды пайдаланудың жоғары деңгейін көрсетті: респонденттердің елеулі бөлігі (48,1%) күніне алты сағаттан астам уақытын желіде өткізеді. Қатысушылардың көбі оқу барысында жиі алаңдайтынын және тапсырмалар арасында ауысуға бейім екенін атап өтті. Респонденттердің жартысынан астамы (57,4%) зейінді шоғырландыру қабілетінің төмендегенін сезінеді, ал едәуір бөлігі (33,4%) жаңа меңгерілген материалды есте сақтауда қиындықтарға тап болатынын көрсетті. Сонымен қатар когнитивтік жүктеменің белгілері, соның ішінде шаршау және ақпараттық шамадан тыс жүктелу сезімі кең таралған. Анықталған үрдістер когнитивтік процестердің трансформациясын көрсетеді, ол ақпаратты өңдеу тереңдігінің төмендеуімен және зейіннің фрагментациясының күшеюімен сипатталады. «Жаңа Қазақстан» бағдарламасы аясында бұл цифрлық даму мен өскелең ұрпақтың тұрақты когнитивтік қызметін сақтау арасындағы қайшылықты қалыптастырады.

Қорытынды. Зерттеу нәтижелері цифрлық ортаның шамадан тыс әсері когнитивтік жүктеменің артуымен, соның ішінде зейіннің төмендеуімен және жады тиімділігінің әлсіреуімен байланысты екенін көрсетеді. Сонымен қатар студенттердің бұл әсерлерді түсінуі технологияларды саналы және реттелген түрде пайдалануға мүмкіндік береді. Цифрлық инновациялар мен когнитивтік әл-ауқат арасындағы тепе-теңдікті қамтамасыз ету қазіргі білім беру жүйесінің негізгі міндеттерінің бірі болып қала береді.

Кілт сөздер: цифрлық орта; ақпараттық артық жүктеме; когнитивтік процестер; академиялық үлгерім; жоо студенттері; оқу тиімділігі

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

УДК 616.697:575.113:577.21

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-18-29

Е. А. Шарапатов¹, У. Жанбырбекұлы¹, А. Е. Омарғали², А. Б. Маженов¹, Н. Е. Абдихалиев¹, Р. К. Избасаров¹, Б. С. Ибраев^{1*}

РОЛЬ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ОБРАЗА ЖИЗНИ И ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В РАЗВИТИИ ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ

¹Кафедра урологии и андрологии, НАО «Медицинский университет Астана» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49а; e-mail: mail@amu.kz)

²Департамент развития науки, НАО «Медицинский университет Астана» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49а; e-mail: mail@amu.kz)

*Батыржан Сабырханұлы Ибраев – Кафедра урологии и андрологии, НАО «Медицинский университет Астана»; 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49 а; e-mail: batyrzhan95@gmail.com

Фрагментация ДНК сперматозоидов является значимым функциональным показателем мужской фертильности, который дополняет стандартное исследование эякулята и отражает повреждение генетического материала гамет.

Цель литературного обзора – систематизировать современные данные о биологических, клинических, поведенческих и средовых факторах, ассоциированных с повышением фрагментации ДНК сперматозоидов.

Проанализированы руководства профессиональных обществ, систематические обзоры, метаанализы и ключевые оригинальные исследования, представленные в *PubMed*, *Scopus* и *Web of Science*. Рассмотрены нарушения ремоделирования хроматина, окислительный стресс, апоптоз и дефекты созревания сперматозоидов, а также влияние возраста, варикоцеле, воспаления, инфекций, метаболических расстройств, онкологических заболеваний, лихорадки, курения, алкоголя, ожирения, физической активности, полового воздержания, теплового воздействия и загрязнителей окружающей среды.

Наиболее последовательная связь с повышенной фрагментацией установлена для варикоцеле, выраженного окислительного стресса, курения, возраста и ряда токсических экспозиций. Гетерогенность лабораторных методов и пороговых значений ограничивает прямое сопоставление исследований. Клиническая интерпретация показателя должна учитывать метод анализа, анамнез пациента и совокупность модифицируемых факторов риска. Особое внимание уделено разграничению доказанных ассоциаций, вероятных механизмов и отдельных клинических предположений.

Ключевые слова: мужское бесплодие; фрагментация ДНК сперматозоидов; окислительный стресс; варикоцеле; образ жизни; репродуктивное здоровье

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие остается одной из наиболее распространенных медико-социальных проблем: мужской фактор самостоятельно или совместно с женским выявляется приблизительно у половины пар, обращающихся за репродуктивной помощью [1, 2]. Стандартная спермограмма характеризует концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов, однако не отражает в полной мере функциональной сохранности мужской гаметы [3]. Поэтому у части мужчин с нормозооспермией сохраняются необъяснимое бесплодие, неудачи вспомогательных репродуктивных технологий и репродуктивные потери. В этих клинических ситуациях особое значение приобрела оценка целостности ДНК сперматозоидов [4, 5].

Под фрагментацией ДНК сперматозоидов понимают наличие одноцепочечных или двуцепочечных разрывов молекулы ДНК и связанных с

ними нарушений упаковки хроматина [5]. Индекс фрагментации ДНК выражает долю сперматозоидов с выявляемым повреждением генетического материала. Повышенные значения показателя чаще регистрируются у бесплодных мужчин, ассоциируются со сниженной вероятностью естественного зачатия и могут сопровождаться повышением риска невынашивания беременности [6, 7]. Вместе с тем величина ассоциации зависит от популяции, метода исследования и выбранного порога, поэтому индекс не следует рассматривать как самостоятельный диагноз [6].

Биологическая уязвимость сперматозоидов определяется особенностями их строения. В ходе сперматогенеза гистоны последовательно замещаются переходными белками и протаминами, благодаря чему геном уплотняется и становится устойчивым к повреждающим воздействиям. Ошибки протаминирования, неполное форми-

рование дисульфидных связей и сохранение избыточной доли гистонов делают хроматин менее стабильным [8]. Зрелый сперматозоид имеет минимальный объем цитоплазмы, ограниченный запас антиоксидантных ферментов и почти лишен способности полноценно восстанавливать ДНК. Одновременно его мембрана богата полиненасыщенными жирными кислотами, чувствительными к перекисному окислению [9, 10].

Источники повреждения условно разделяют на тестикулярные и посттестикулярные. В яичке разрывы ДНК могут возникать при нарушении ремоделирования хроматина, незавершенном апоптозе и дефектном сперматогенезе. Во время прохождения через придаток яичка и после эякуляции доминирующее значение приобретает окислительный стресс, обусловленный дисбалансом между продукцией активных форм кислорода и антиоксидантной защитой семенной плазмы [11, 12]. Эти механизмы взаимосвязаны: воспаление, венозный застой, гипертермия, метаболические нарушения и токсические вещества способны одновременно усиливать продукцию свободных радикалов и снижать эффективность созревания сперматозоидов [13].

Клинический интерес к тестированию фрагментации ДНК обусловлен не только диагностической ценностью, но и потенциальной обратимостью части факторов риска. В отличие от возраста или перенесенной гонадотоксичной терапии, курение, избыток массы тела, тепловые воздействия, продолжительность воздержания и некоторые профессиональные экспозиции поддаются коррекции [14, 15]. Варикоцеле, инфекции и эндокринно-метаболические заболевания могут требовать направленного лечения. Следовательно, выявление повышенной фрагментации должно становиться началом этиологического поиска, а не основанием для эмпирического назначения антиоксидантов без оценки причин [16].

Современные рекомендации рассматривают исследование фрагментации как дополнительный тест при повторных потерях беременности, необъяснимом бесплодии, варикоцеле, неудачах вспомогательных репродуктивных технологий и наличии значимых факторов риска, но не поддерживают его универсальное применение у всех мужчин на первичном этапе обследования. Для рационального использования теста необходимо понимать относительный вклад отдельных факторов, качество соответствующих доказательств и вероятность обратимости изменений [17].

Цель литературного обзора – систематизировать и критически оценить современные данные о биологических, клинических, поведенческих, профессиональных и средовых факторах, влияющих на целостность дезоксирибонуклеиновой кислоты сперматозоидов, а также определить

их значение для диагностики, профилактики и персонализированного ведения мужчин с нарушением репродуктивной функции.

Для подготовки обзора выполнен тематический поиск публикаций в электронных базах *PubMed*, *Scopus* и *Web of Science*. Использовали сочетания терминов «sperm DNA fragmentation», «DNA fragmentation index», «sperm chromatin», «oxidative stress», «male infertility», «varicocele», «age», «infection», «microbiome», «smoking», «obesity», «heat», «pollution» и соответствующие русскоязычные термины. Приоритет отдавали документам профессиональных обществ, систематическим обзорам, метаанализам, проспективным исследованиям и работам, посвященным стандартизации лабораторных методов. Временной диапазон поиска охватывал публикации с 2016 по 2026 г., более ранние исследования включали, если они имели основополагающее значение для понимания механизмов или валидации тестов.

Отбор проводили по релевантности темы, прозрачности описания популяции и метода оценки фрагментации, наличию группы сравнения и возможности интерпретировать направление эффекта. Исключали сообщения о единичных наблюдениях, тезисы без полнотекстовой публикации, исследования исключительно на животных без клинической экстраполяции, а также работы, в которых повреждение ДНК не было самостоятельным исходом. В окончательный аналитический корпус вошли международные рекомендации, методические документы, систематические обзоры и ключевые первичные исследования. Для оценки полноты представления факторов дополнительно анализировали библиографические списки отобранных обзоров, ориентируясь на принципы прозрачного представления отбора и оценки систематической ошибки.

Механизмы повреждения ДНК сперматозоидов

Нарушение ремоделирования хроматина.

Во время спермиогенеза большая часть гистонов заменяется протаминами P1 и P2. Поэтому высокий индекс фрагментации иногда отражает не только приобретенное окислительное повреждение, но и первичное нарушение сперматогенеза. В протаминировании сохраняются участки рыхлого хроматина, доступные нуклеазам и активным формам кислорода. Нарушения упаковки могут возникать на фоне генетических и эпигенетических дефектов, дисфункции клеток Сертоли, гипертермии и токсических воздействий [11, 18].

Окислительный стресс. Физиологическая антиоксидантная емкость семенной плазмы исчерпана, однопочечная цитация, гиперактивации и акросомной реакции. Патологическое накопление супероксид-аниона, перекиси водорода и гидроксильных радикалов запускает перекисное

окисление мембранных липидов. Образующиеся реактивные альдегиды распространяют цепную реакцию и повреждают белки, митохондрии и основания ДНК. Особенно уязвим гуанин, окисление которого сопровождается формированием 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина. Если антиоксидантная емкость семенной плазмы исчерпана, одноцепочечные повреждения переходят в множественные разрывы и функциональную несостоятельность сперматозоида [19, 20].

Апоптоз и нуклеазная активность. В норме апоптоз ограничивает количество дефектных герминативных клеток. Эти механизмы наиболее вероятны при выраженном повреждении яичка, гормональных нарушениях, онкологических заболеваниях и воздействии гонадотоксическую асимметрию и повреждение ДНК. Дополнительный вклад вносят эндонуклеазы, активирующиеся при нарушении кальциевого гомеостаза. Эти механизмы наиболее вероятны при выраженном повреждении яичка, гормональных нарушениях, онкологических заболеваниях и воздействии гонадотоксинов [21, 22].

Посттестискулярное повреждение. Во время транзита по придатку яичка завершаются конденсация хроматина и формирование антиоксидантной защиты. Лейкоциты способны генерировать значительно больше свободных радикалов, чем сперматозоиды, поэтому лейкоцитоспермия и воспаление добавочных половых желез могут усиливать повреждение даже при отсутствии выраженной бактериоспермии больше свободных радикалов, чем сперматозоиды, поэтому лейкоцитоспермия и воспаление добавочных половых желез могут усиливать повреждение даже при отсутствии выраженной бактериоспермии [23, 24].

Клинические и биологические факторы

Возраст мужчины. С увеличением возраста накапливаются окислительные повреждения, снижается эффективность антиоксидантных систем, изменяются гормональный профиль и микроокружение семенных канальцев. Систематические обзоры подтверждают возрастное ухудшение ряда параметров эякулята и повышение фрагментации, однако точка перегиба различается между исследованиями [25]. В наиболее крупном объединенном анализе клинически заметное увеличение индекса было особенно выражено после 50 лет [26].

Варикоцеле. Варикоцеле относится к наиболее изученным потенциально обратимым причинам повреждения ДНК сперматозоидов. Венозный рефлюкс и застой повышают температуру мошонки, нарушают микроциркуляцию, способствуют гипоксии и накоплению метаболитов, активируют воспаление и окислительный стресс. Метаанализы демонстрируют более высокий индекс фрагментации у мужчин с варикоцеле и его снижение после хирургической коррекции [27].

Нарушения углеводного обмена. Гипергликемия усиливает образование конечных продуктов гликирования, митохондриальную дисфункцию и продукцию активных форм кислорода. Диабет может сопровождаться гипогонадизмом, нейропатией, нарушением эякуляции и изменением состава семенной плазмы. В метааналитическом синтезе нарушение толерантности к глюкозе было одним из факторов с наиболее выраженной разницей индекса фрагментации [28].

Ожирение и метаболический синдром. Избыточная жировая ткань изменяет соотношение андрогенов и эстрогенов, усиливает системное воспаление, повышает температуру мошонки и способствует окислительному стрессу. Несмотря на биологическую правдоподобность, данные о независимой связи индекса массы тела с фрагментацией неоднородны. Метаанализ показал умеренное ухудшение показателя при ожирении, тогда как более широкий анализ не выявил клинически значимой средней разницы. Возможные причины расхождений — смешение по возрасту, курению, диабету, физической активности и различия в определении ожирения [29].

Онкологические заболевания. Опухоли яичка способны нарушать сперматогенез еще до лечения вследствие локального воспаления, эндокринных изменений и системного окислительного стресса. Повышенная фрагментация также описана при лимфомах и лейкозах, хотя эффект менее устойчив [26]. Химиотерапия и лучевая терапия дополнительно повреждают делящиеся сперматогонии и могут оставлять длительный генотоксический след. Поэтому консультирование по сохранению фертильности и криоконсервация спермы должны проводиться до начала гонадотоксического лечения в соответствии с онкологическими рекомендациями [30].

Лихорадка и системные заболевания. Сперматогенез чувствителен к повышению температуры тела. После эпизода высокой лихорадки возможны временное снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, ухудшение упаковки хроматина и увеличение фрагментации, причем максимум изменений может проявляться через несколько недель в соответствии с продолжительностью сперматогенного цикла. Системное воспаление, тяжелые инфекции, хроническая почечная или печеночная недостаточность также могут действовать через цитокиновый ответ, гормональные нарушения и окислительный стресс [31].

Инфекции, воспаление и микробиом эякулята

Инфекционно-воспалительные процессы мужской репродуктивной системы могут повреждать ДНК через лейкоцитарную продукцию активных форм кислорода, высвобождение цитокинов, прямое взаимодействие микроорганизмов со сперматозоидами и изменение антиоксидантных

свойств семенной плазмы. Наиболее очевидна связь при клиническом простатите, эпидидимите и орхите, однако бессимптомная бактериоспермия встречается часто, а обнаружение микробной ДНК не всегда означает причинную инфекцию [32].

Для *Chlamydia trachomatis*, вируса папилломы человека и других инфекций, передающихся половым путем, результаты неодинаковы. В объединенных анализах средний эффект хламидийной и папилломавирусной инфекции был небольшим или статистически неустойчивым, тогда как совокупность бактериальных инфекций демонстрировала более заметную, но гетерогенную ассоциацию [33]. Различия могут зависеть от активности воспаления, длительности инфекции, сопутствующей лейкоцитоспермии, метода выявления возбудителя и времени между лечением и исследованием эякулята.

Метагеномные методы изменили представление о семенной плазме как о стерильной среде. Эякулят содержит низкобиомассное микробное сообщество, состав которого может быть связан с параметрами спермы. Потенциально неблагоприятные профили характеризуются увеличением относительной представленности некоторых анаэробных и условно-патогенных таксонов, тогда как *Lactobacillus* в ряде исследований ассоциировался с лучшими показателями. [34].

Факторы образа жизни

Курение. Табачный дым содержит никотин, полициклические ароматические углеводороды, тяжелые металлы и многочисленные соединения с прооксидантными и мутагенными свойствами [35]. Вместе с тем результаты отдельных исследований остаются неоднородными: в некоторых популяциях статистически значимой связи между концентрациями котинина и метаболитов полициклических ароматических углеводородов и фрагментацией ДНК не выявлено [36, 37].

Алкоголь. Хроническое употребление алкоголя способно нарушать гипоталамо-гипофизарно-гонадную регуляцию, метаболизм тестостерона и антиоксидантную защиту. Тем не менее объединенные данные по фрагментации менее последовательны, чем для курения: среднее различие между потребителями и непьющими часто невелико, а определения умеренного и чрезмерного употребления существенно различаются [38].

Наркотические вещества и анаболические стероиды. Каннабиноиды, опиоиды, психостимуляторы и анаболические андрогенные стероиды могут нарушать мужскую репродуктивную функцию посредством воздействия на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, митохондриальную активность, окислительно-восстановительный баланс и эпигенетическое состояние сперматозоидов [39]. Употребление каннабиса ассоциировалось с нарушением целостности ДНК, недостаточным про-

таминированием и изменениями метилирования ДНК сперматозоидов [40]. В небольшом исследовании мужчин с героиновой зависимостью индекс фрагментации ДНК был существенно выше, чем в контрольной группе (41,93% против 10,14%), однако ограниченный размер выборки не позволяет считать эти результаты окончательными [41]. Доказательства воздействия психостимуляторов на сперматогенез и геномную целостность сперматозоидов преимущественно основаны на экспериментальных и немногочисленных клинических исследованиях [42]. Анаболические андрогенные стероиды подавляют секрецию гонадотропинов и выработку внутритестикулярного тестостерона, что может приводить к тяжелой олигозооспермии или азооспермии [43].

Питание. Рацион, богатый овощами, фруктами, цельными злаками, рыбой, орехами и источниками ненасыщенных жирных кислот, теоретически поддерживает антиоксидантную защиту. Низкое потребление антиоксидантных нутриентов, избыток переработанного мяса, трансжиров и продуктов с высокой гликемической нагрузкой могут усиливать метаболическое воспаление. Однако исследования питания часто наблюдательные и подвержены ошибкам самоотчета, а данные именно по фрагментации ограничены [44].

Антиоксидантные добавки. Витамины С и Е, коэнзим Q10, карнитин, цинк, селен и другие вещества широко применяются при мужском бесплодии. Некоторые исследования сообщают снижение маркеров окислительного стресса и фрагментации, однако схемы, дозы, длительность и исходные характеристики пациентов различаются. Избыточное подавление активных форм кислорода может вызвать редуцирующий стресс и нарушить физиологические процессы капацитации [45].

Физическая активность. Регулярная умеренная активность улучшает чувствительность к инсулину, массу тела и системный воспалительный профиль. В рандомизированном исследовании высокоинтенсивные интервальные тренировки сопровождались улучшением показателей окислительного стресса и фрагментации у бесплодных мужчин [46]. Вместе с тем чрезмерные нагрузки, перетренированность, обезвоживание, прием анаболических стероидов и длительная езда на велосипеде с локальным перегревом могут оказывать противоположный эффект [47].

Сон и психозмоциональный стресс. Недостаточная продолжительность и низкое качество сна, а также хронический психологический стресс могут нарушать регуляцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, изменять секрецию кортизола и гонадотропинов, усиливать системное воспаление, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию сперматозоидов. Однако данные о непосредственной связи этих факторов

с фрагментацией ДНК сперматозоидов остаются ограниченными и противоречивыми. В частности, выявленная связь продолжительности сна с характеристиками хроматина не всегда распространяется на индекс фрагментации ДНК [48]. Кроме того, наблюдательный характер большинства исследований затрудняет разграничение самостоятельного эффекта сна и стресса от влияния ожирения, курения, сменной работы, депрессии и других сопутствующих факторов [49].

Лекарственные препараты и медицинские вмешательства

Гонадотоксическое действие наиболее убедительно установлено для цитостатической и лучевой терапии. Экзогенный тестостерон и анаболические андрогенные стероиды посредством отрицательной обратной связи подавляют секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, снижают концентрацию внутритестикулярного тестостерона и резерва [50].

Экзогенный тестостерон и анаболические андрогенные стероиды посредством отрицательной обратной связи подавляют секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, снижают концентрацию внутритестикулярного тестостерона и угнетают сперматогенез [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фрагментация ДНК сперматозоидов представляет собой многофакторное нарушение, которое может формироваться на тестикулярном, эпидидимальном и постэякуляторном этапах. К основным патофизиологическим механизмам относятся нарушение ремоделирования и протаминирования хроматина, незавершенный апоптоз герминативных клеток, активация эндонуклеаз и избыточное образование активных форм кислорода. Эти процессы могут быть обусловлены генетическими и врожденными нарушениями, возрастом, варикоцеле, инфекционно-воспалительными заболеваниями, метаболическими расстройствами, приемом лекарственных препаратов, воздействием высокой температуры, токсикантов и других факторов окружающей среды [1, 52]. Общим патофизиологическим звеном большинства приобретенных воздействий является превышение окислительной нагрузки над антиоксидантными возможностями сперматозоидов и семенной плазмы.

Индекс фрагментации ДНК отражает долю сперматозоидов с поврежденным генетическим материалом, но не определяет происхождение повреждения. Одинаковое значение показателя у разных пациентов может быть следствием принципиально различных механизмов: первичного дефекта сперматогенеза, нарушения упаковки хроматина, варикоцеле, воспаления, метаболической дисфункции либо внешнего окислительного воздействия. Следовательно, повышенный

индекс не должен рассматриваться как самостоятельный диагноз или служить основанием для одинаковой эмпирической терапии всем пациентам. Его клиническое значение определяется методом исследования, выбранным пороговым значением, воспроизводимостью результата и конкретной репродуктивной ситуацией пары [52, 53].

Наиболее обоснованным является персонализированный подход к назначению и интерпретации тестирования. Исследование целостности ДНК может быть полезно при необъяснимом или идиопатическом бесплодии, повторных потерях беременности, клиническом варикоцеле, наличии факторов риска, а также после неудачных попыток внутриматочной инсеминации, экстракорпорального оплодотворения или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида [52, 54]. При выявлении повышенного результата целесообразно подтвердить его повторным исследованием с соблюдением одинаковых преаналитических условий, включая продолжительность полового воздержания, сроки доставки образца и отсутствие недавнего эпизода лихорадки.

Таким образом, определение фрагментации ДНК следует использовать не изолированно, а в сочетании с анамнезом, физикальным обследованием, стандартной спермограммой, гормональными и другими клинически обоснованными исследованиями. Репродуктивный прогноз должен оцениваться на уровне пары с учетом возраста и овариального резерва женщины, продолжительности бесплодия и применяемого метода лечения. Современные данные свидетельствуют об ассоциации повышенной фрагментации с менее благоприятными результатами вспомогательных репродуктивных технологий, однако сила этой связи зависит от метода анализа, порогового значения и исследуемой популяции [55].

Вклад авторов:

Е. А. Шарапатов, У. Жанбырбекұлы – концептуализация.

А. Е. Омарғали – обработка материала.

А. Б. Маженов, Н. Е. Абдыхалиев, Р. К. Избасаров – написание текста.

Б. С. Ибраев – редактирование текста.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование:

Исследование финансируется Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ИРН AP26103219 «Изучение влияния микробиомы якулята на фрагментацию ДНК сперматозоидов»).

Прозрачность исследования:

Авторы утверждают, что полностью отвечают за содержание статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal A., Baskaran S., Parekh N., Cho C.L., Henkel R., Vij S. et al. Male infertility. *Lancet*. 2021; 397 (10271): 319-333. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2)
2. Lamb D.J. Is male infertility an early warning of more serious diseases? *Endocrinology*. 2026; 167 (4): bqaf187. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaf187>
3. Pinggera G.M., Sengupta P., Mostafa T., Bahar F., Calogero A.E., Srinivasan S. et al. Reassessing semen analysis: clinical insights beyond sperm count and motility. *Reprod. Med. Biol.* 2026; 25 (1): e70096. <https://doi.org/10.1002/rmb2.70096>
4. Björndahl L., Kirkman Brown J., other Editorial Board Members of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. The sixth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: ensuring quality and standardization in basic examination of human ejaculates. *Fertil. Steril.* 2022; 117 (2): 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.012>
5. Agarwal A., Majzoub A., Baskaran S., Panner Selvam M.K., Cho C.L., Henkel R. et al. Sperm DNA fragmentation: a new guideline for clinicians. *World J. Mens Health.* 2020; 38 (4): 412-471. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200128>
6. Yifu P., Lei Y., Shaoming L., Yujin G., Xingwang Z. Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2020; 49: 101740. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101740>
7. Santi D., Spaggiari G., Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management: meta-analyses. *Reprod. Biomed. Online.* 2018; 37 (3): 315-326. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.06.023>
8. Firouzabadi A.M., Fesahat F., Seifati S.M. Dynamic architecture of mammalian paternal chromatin: histone-to-protamine exchange and post-fertilization reprogramming. *Epigenetics Chromatin.* 2025; 18 (1): 83. <https://doi.org/10.1186/s13072-025-00651-0>
9. Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat. Rev. Urol.* 2017; 14 (8): 470-485. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.69>
10. Rashki Ghaleno L., Alizadeh A., Drevet J.R., Shahverdi A., Valojerdi M. R. Oxidation of sperm DNA and male infertility. *Antioxidants.* 2021; 10 (1): 97. <https://doi.org/10.3390/antiox10010097>
11. Moritz L., Hammoud S.S. The art of packaging the sperm genome: molecular and structural basis of the histone-to-protamine exchange. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 895502. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.895502>
12. Torres-Flores U., Hernández-Hernández A. The interplay between replacement and retention of histones in the sperm genome. *Front. Genet.* 2020; 11: 780. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00780>
13. Dutta S., Sengupta P., Slama P., Roychoudhury S. Oxidative stress, testicular inflammatory pathways, and male reproduction. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (18): 10043. <https://doi.org/10.3390/ijms221810043>
14. Wood G.J.A., Cardoso J.P.G., Paluello D.V., Nunes T.F., Cocuzza M. Varicocele-associated infertility and the role of oxidative stress on sperm DNA fragmentation. *Front. Reprod. Health.* 2021; 3: 695992. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.695992>
15. Barbagallo F., Cannarella R., Crafa A., Manna C., La Vignera S., Condorelli R. A. et al. The impact of a very short abstinence period on conventional sperm parameters and sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (24): 7303. <https://doi.org/10.3390/jcm11247303>
16. Lira Neto F.T., Roque M., Esteves S.C. Effect of varicocele on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2021; 116(3): 696-712. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.003>
17. Agarwal A., Majzoub A., Esteves S.C., Ko E., Ramasamy R., Zini A. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl. Androl. Urol.* 2016; 5 (6): 935-950. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.10.03>
18. Schneider S., Balbach M., Jikeli J.F., Fietz D., Nettersheim D., Jostes S. et al. Re-visiting the Protamine-2 locus: deletion, but not haploinsufficiency, renders male mice infertile. *Sci. Rep.* 2016; 6: 36764. <https://doi.org/10.1038/srep36764>
19. Shi W.H., Ye M.J., Qin N.X., Zhou Z.Y., Zhou X.Y., Xu N.X. et al. Associations of sperm mtDNA copy number, DNA fragmentation index, and reactive oxygen species with clinical outcomes in ART treatments. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 849534. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.849534>
20. Irigoyen P., Mansilla S., Castro L., Cassina A., Sapiro R. Mitochondrial function and reactive oxygen species production during human sperm capacitation: unraveling key players. *FASEB J.* 2024; 38(4): e23486. <https://doi.org/10.1096/fj.202301957RR>
21. Wu S., Yan M., Ge R., Cheng C.Y. Crosstalk between Sertoli and germ cells in male fertility. *Trends Mol. Med.* 2020; 26 (2): 215-231. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.09.006>
22. Delessard M., Saulnier J., Rives A., Dumont L., Rondanino C., Rives N. Exposure to chemotherapy during childhood or adulthood and consequences on spermatogenesis and male fertility. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (4): 1454. <https://doi.org/10.3390/ijms21041454>

23. Chen H., Alves M.B.R., Belleannée C. Contribution of epididymal epithelial cell functions to sperm epigenetic changes and the health of progeny. *Hum. Reprod. Update.* 2022; 28 (1): 51-66. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab029>
24. Eldamnhoury E.M., Elatrash G.A., Rashwan H.M., El-Sakka A.I. Association between leukocytospermia and semen interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in infertile men. *Andrology.* 2018; 6 (5): 775-780. <https://doi.org/10.1111/andr.12513>
25. Gonzalez D.C., Ory J., Blachman-Braun R., Nackeeran S., Best J.C., Ramasamy R. Advanced paternal age and sperm DNA fragmentation: a systematic review. *World J. Mens Health.* 2022; 40 (1): 104-115. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200195>
26. Szabó A., Váncsa S., Hegyi P., Váradi A., Forintos A., Filipov T. et al. Lifestyle-, environmental-, and additional health factors associated with increased sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2023; 21 (1): 5. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01054-0>
27. Birowo P., Rahendra Wijaya J., Atmoko W., Rasyid N. The effects of varicocele on the DNA fragmentation index and other sperm parameters: a meta-analysis. *Basic Clin. Androl.* 2020; 30: 15. <https://doi.org/10.1186/s12610-020-00112-6>
28. Zhong O., Ji L., Wang J., Lei X., Huang H. Association of diabetes and obesity with sperm parameters and testosterone levels: a meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021; 13 (1): 109. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00728-2>
29. Campbell J.M., Lane M., Owens J.A., Bakos H.W. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31 (5): 593-604. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.07.012>
30. Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H., Quinn G.P., Reinecke J., Taylor H. S. et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (19): 1994-2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>
31. Houston B.J., Nixon B., Martin J.H., De Iuliis G.N., Trigg N.A., Bromfield E.G. et al. Heat exposure induces oxidative stress and DNA damage in the male germ line. *Biol. Reprod.* 2018; 98 (4): 593-606. <https://doi.org/10.1093/biolre/iroy009>
32. Berg E., Houska P., Nesheim N., Schuppe H.C., Pilatz A., Fijak M. et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome leads to impaired semen parameters, increased sperm DNA fragmentation and unfavorable changes of sperm protamine mRNA ratio. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (15): 7854. <https://doi.org/10.3390/ijms22157854>
33. Moreno-Sepulveda J., Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2021; 9 (2): 478-502. <https://doi.org/10.1111/andr.12948>
34. Bazzar B., Reshadfar E., Namdar P., Pourbagher D., Bakhtiari Lafmejani R., Soleimanzadeh A. The relationship between seminal microbiome and male reproductive wellness: a systematic review. *Biol. Reprod.* 2026; 114 (4): 1151-1167. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioag003>
35. Osadchuk L., Kleshchev M., Osadchuk A. Effects of cigarette smoking on semen quality, reproductive hormone levels, metabolic profile, zinc and sperm DNA fragmentation in men: results from a population-based study. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1255304. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1255304>
36. Mostafa R.M., Nasrallah Y.S., Hassan M.M., Farrag A.F., Majzoub A., Agarwal A. The effect of cigarette smoking on human seminal parameters, sperm chromatin structure and condensation. *Andrologia.* 2018; 50 (3): e12910. <https://doi.org/10.1111/and.12910>
37. Axelsson J., Lindh C.H., Giwercman A. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and nicotine, and associations with sperm DNA fragmentation. *Andrology.* 2022; 10 (4): 740-748. <https://doi.org/10.1111/andr.13170>
38. Trautman A., Gurumoorthy A., Hansen K.A. Effects of alcohol use on sperm chromatin structure: a retrospective analysis. *Basic Clin. Androl.* 2023; 33(1): 14. <https://doi.org/10.1186/s12610-023-00189-9>
39. Amor H., Ismaeil A., Jankowski P.M., Smadi M.A.A., Zoubi M.S.A., Juhasz-Böss I. et al. Effects of marijuana and tobacco on male fertility and their relationship to genetic variation of mitochondrial cytochrome C oxidase genes. *Sci. Rep.* 2025; 15 (1): 7547. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91894-0>
40. Murphy S.K., Itchon-Ramos N., Visco Z., Huang Z., Grenier C., Schrott R. et al. Cannabinoid exposure and altered DNA methylation in rat and human sperm. *Epigenetics.* 2018; 13 (12): 1208-1221. <https://doi.org/10.1080/15592294.2018.1554521>
41. Nazmara Z., Shirinbayan P., Reza Asgari H., Ahadi R., Asgari F., Maki C. B. et al. The epigenetic alterations of human sperm cells caused by heroin use disorder. *Andrologia.* 2021; 53 (1): e13799. <https://doi.org/10.1111/and.13799>
42. Rodrigues A.C.M.A., Gomes M.L.M., Dias F.C.R. Impact of psychostimulant exposure on male fertility and spermatogenic function. *Andrology.* 2026; 1: 1-14. <https://doi.org/10.1111/andr.70312>
43. Hashimi M.A., Pinggera G.M., Shah R., Agarwal A. Clinician's guide to the management of azoospermia induced by exogenous testosterone or anabolic-androgenic steroids. *Asian J. Androl.* 2025; 27 (3): 330-341. <https://doi.org/10.4103/aja2024104>
44. Ganji M., Eslamian G., Amirjannati N., Noormohammadi M., Amirjannati N. Dietary patterns

and sperm DNA fragmentation in idiopathic infertile men: a case-control study. *Sci. Rep.* 2026; 16 (1): 5982. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-35928-1>

45. Michaelsen M.P., Poulsen M., Bjerregaard A.A., Borgström M., Poulsen L. K., Chortsen M.B. et al. The effect of dietary supplements on male infertility in terms of pregnancy, live birth, and sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2025; 17 (10): 1710. <https://doi.org/10.3390/nu17101710>

46. Maleki B.H., Tartibian B. High-intensity exercise training for improving reproductive function in infertile patients: a randomized controlled trial. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2017; 39 (7): 545-558. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.03.097>

47. Aerts A., Temmerman A., Vanhie A., Vanderschueren D., Antonio L. The effect of endurance exercise on semen quality in male athletes: a systematic review. *Sports Med. Open.* 2024; 10 (1): 72. <https://doi.org/10.1186/s40798-024-00739-z>

48. Wang X., Chen Q., Zou P., Liu T., Mo M., Yang H. et al. Sleep duration is associated with sperm chromatin integrity among young men in Chongqing, China. *J. Sleep Res.* 2018; 27(4): e12615. <https://doi.org/10.1111/jsr.12615>

49. Wang W., Qikai W., Zilin W., Junyan S., Xiaocui J., Qi L. et al. Depression, anxiety, and stress impair sperm quality via dysregulation of the mitochondrial PDK-PDC axis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2025; 23 (1): 127. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01458-0>

50. Jebli L., Gallissian S., Barèges R., Fournier F., Metzler-Guillemain C., Prades S. et al. The impact of common medications on male fertility: an updated systematic review. *Andrology.* 2026; 1: 1-52. <https://doi.org/10.1111/andr.70381>

51. Naelitz B.D., Momtazi-Mar L., Vallabhaneni S., Cannarella R., Vij S.C., Parekh N. V. et al. Testosterone replacement therapy and spermatogenesis in reproductive age men. *Nat. Rev. Urol.* 2025; 22 (10): 703-719. <https://doi.org/10.1038/s41585-025-01032-8>

52. Esteves S.C., Zini A., Coward R.M., Evenson D.P., Gosálvez J., Lewis S. E.M. et al. Sperm DNA fragmentation testing: summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia.* 2021; 53 (2): e13874. <https://doi.org/10.1111/and.13874>

53. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>

54. Schlegel P.N., Sigman M., Collura B., De Jonge C.J., Eisenberg M.L., Lamb D.J. et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil. Steril.* 2021; 115 (1): 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.015>

55. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L., Capogrosso P., Carvalho J., Cilesiz N. C. et al. European Association of Urology guidelines on male

sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur. Urol.* 2021; 80 (5): 603-620. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Agarwal A., Baskaran S., Parekh N., Cho C.L., Henkel R., Vij S. et al. Male infertility. *Lancet.* 2021; 397 (10271): 319-333. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2)

2. Lamb D.J. Is male infertility an early warning of more serious diseases? *Endocrinology.* 2026; 167 (4): bqaf187. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaf187>

3. Pinggera G.M., Sengupta P., Mostafa T., Bahar F., Calogero A.E., Srinivasan S. et al. Reassessing semen analysis: clinical insights beyond sperm count and motility. *Reprod. Med. Biol.* 2026; 25 (1): e70096. <https://doi.org/10.1002/rmb2.70096>

4. Björndahl L., Kirkman Brown J., other Editorial Board Members of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. The sixth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: ensuring quality and standardization in basic examination of human ejaculates. *Fertil. Steril.* 2022; 117 (2): 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.012>

5. Agarwal A., Majzoub A., Baskaran S., Panner Selvam M.K., Cho C.L., Henkel R. et al. Sperm DNA fragmentation: a new guideline for clinicians. *World J. Mens Health.* 2020; 38 (4): 412-471. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200128>

6. Yifu P., Lei Y., Shaoming L., Yujin G., Xingwang Z. Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2020; 49: 101740. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101740>

7. Santi D., Spaggiari G., Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management: meta-analyses. *Reprod. Biomed. Online.* 2018; 37 (3): 315-326. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.06.023>

8. Firouzabadi A.M., Fesahat F., Seifati S.M. Dynamic architecture of mammalian paternal chromatin: histone-to-protamine exchange and post-fertilization reprogramming. *Epigenetics Chromatin.* 2025; 18 (1): 83. <https://doi.org/10.1186/s13072-025-00651-0>

9. Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat. Rev. Urol.* 2017; 14 (8): 470-485. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.69>

10. Rashki Ghaleno L., Alizadeh A., Drevet J.R., Shahverdi A., Valojerdi M. R. Oxidation of sperm DNA and male infertility. *Antioxidants.* 2021; 10 (1): 97. <https://doi.org/10.3390/antiox10010097>

11. Moritz L., Hammoud S.S. The art of packaging the sperm genome: molecular and structural basis of the histone-to-protamine exchange.

- Front. Endocrinol.* 2022; 13: 895502. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.895502>
12. Torres-Flores U., Hernández-Hernández A. The interplay between replacement and retention of histones in the sperm genome. *Front. Genet.* 2020; 11: 780. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00780>
13. Dutta S., Sengupta P., Slama P., Roychoudhury S. Oxidative stress, testicular inflammatory pathways, and male reproduction. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (18): 10043. <https://doi.org/10.3390/ijms221810043>
14. Wood G.J.A., Cardoso J.P.G., Paluello D.V., Nunes T.F., Cocuzza M. Varicocele-associated infertility and the role of oxidative stress on sperm DNA fragmentation. *Front. Reprod. Health.* 2021; 3: 695992. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.695992>
15. Barbagallo F., Cannarella R., Crafa A., Manna C., La Vignera S., Condorelli R. A. et al. The impact of a very short abstinence period on conventional sperm parameters and sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (24): 7303. <https://doi.org/10.3390/jcm11247303>
16. Lira Neto F.T., Roque M., Esteves S.C. Effect of varicocele on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2021; 116(3): 696-712. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.003>
17. Agarwal A., Majzoub A., Esteves S.C., Ko E., Ramasamy R., Zini A. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl. Androl. Urol.* 2016; 5 (6): 935-950. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.10.03>
18. Schneider S., Balbach M., Jikeli J.F., Fietz D., Nettersheim D., Jostes S. et al. Re-visiting the Protamine-2 locus: deletion, but not haploinsufficiency, renders male mice infertile. *Sci. Rep.* 2016; 6: 36764. <https://doi.org/10.1038/srep36764>
19. Shi W.H., Ye M.J., Qin N.X., Zhou Z.Y., Zhou X.Y., Xu N.X. et al. Associations of sperm mtDNA copy number, DNA fragmentation index, and reactive oxygen species with clinical outcomes in ART treatments. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 849534. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.849534>
20. Irigoyen P., Mansilla S., Castro L., Cassina A., Sapiro R. Mitochondrial function and reactive oxygen species production during human sperm capacitation: unraveling key players. *FASEB J.* 2024; 38(4): e23486. <https://doi.org/10.1096/fj.202301957RR>
21. Wu S., Yan M., Ge R., Cheng C.Y. Crosstalk between Sertoli and germ cells in male fertility. *Trends Mol. Med.* 2020; 26 (2): 215-231. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.09.006>
22. Delessard M., Saulnier J., Rives A., Dumont L., Rondanino C., Rives N. Exposure to chemotherapy during childhood or adulthood and consequences on spermatogenesis and male fertility. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (4): 1454. <https://doi.org/10.3390/ijms21041454>
23. Chen H., Alves M.B.R., Belleannée C. Contribution of epididymal epithelial cell functions to sperm epigenetic changes and the health of progeny. *Hum. Reprod. Update.* 2022; 28 (1): 51-66. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab029>
24. Eldamhury E.M., Elatrash G.A., Rashwan H.M., El-Sakka A.I. Association between leukocytospermia and semen interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in infertile men. *Andrology.* 2018; 6 (5): 775-780. <https://doi.org/10.1111/andr.12513>
25. Gonzalez D.C., Ory J., Blachman-Braun R., Nackeeran S., Best J.C., Ramasamy R. Advanced paternal age and sperm DNA fragmentation: a systematic review. *World J. Mens Health.* 2022; 40 (1): 104-115. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200195>
26. Szabó A., Váncsa S., Hegyi P., Váradi A., Forintos A., Filipov T. et al. Lifestyle-, environmental-, and additional health factors associated with increased sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2023; 21 (1): 5. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01054-0>
27. Birowo P., Rahendra Wijaya J., Atmoko W., Rasyid N. The effects of varicocele on the DNA fragmentation index and other sperm parameters: a meta-analysis. *Basic Clin. Androl.* 2020; 30: 15. <https://doi.org/10.1186/s12610-020-00112-6>
28. Zhong O., Ji L., Wang J., Lei X., Huang H. Association of diabetes and obesity with sperm parameters and testosterone levels: a meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021; 13 (1): 109. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00728-2>
29. Campbell J.M., Lane M., Owens J.A., Bakos H.W. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31 (5): 593-604. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.07.012>
30. Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H., Quinn G.P., Reinecke J., Taylor H. S. et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (19): 1994-2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>
31. Houston B.J., Nixon B., Martin J.H., De luliis G.N., Trigg N.A., Bromfield E.G. et al. Heat exposure induces oxidative stress and DNA damage in the male germ line. *Biol. Reprod.* 2018; 98 (4): 593-606. <https://doi.org/10.1093/biolre/iory009>
32. Berg E., Houska P., Nesheim N., Schuppe H.C., Pilatz A., Fijak M. et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome leads to impaired semen parameters, increased sperm DNA fragmentation and unfavorable changes of sperm protamine mRNA ratio. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (15): 7854. <https://doi.org/10.3390/ijms22157854>

33. Moreno-Sepulveda J., Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021; 9 (2): 478-502. <https://doi.org/10.1111/andr.12948>
34. Bazzar B., Reshadfar E., Namdar P., Pourbagher D., Bakhtiari Lafmejani R., Soleimanzadeh A. The relationship between seminal microbiome and male reproductive wellness: a systematic review. *Biol. Reprod.* 2026; 114 (4): 1151-1167. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioag003>
35. Osadchuk L., Kleshchev M., Osadchuk A. Effects of cigarette smoking on semen quality, reproductive hormone levels, metabolic profile, zinc and sperm DNA fragmentation in men: results from a population-based study. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1255304. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1255304>
36. Mostafa R.M., Nasrallah Y.S., Hassan M.M., Farrag A.F., Majzoub A., Agarwal A. The effect of cigarette smoking on human seminal parameters, sperm chromatin structure and condensation. *Andrologia*. 2018; 50 (3): e12910. <https://doi.org/10.1111/and.12910>
37. Axelsson J., Lindh C.H., Giwercman A. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and nicotine, and associations with sperm DNA fragmentation. *Andrology*. 2022; 10 (4): 740-748. <https://doi.org/10.1111/andr.13170>
38. Trautman A., Gurumoorthy A., Hansen K.A. Effects of alcohol use on sperm chromatin structure: a retrospective analysis. *Basic Clin. Androl.* 2023; 33(1): 14. <https://doi.org/10.1186/s12610-023-00189-9>
39. Amor H., Ismaeil A., Jankowski P.M., Smadi M.A.A., Zoubi M.S.A., Juhasz-Böss I. et al. Effects of marijuana and tobacco on male fertility and their relationship to genetic variation of mitochondrial cytochrome C oxidase genes. *Sci. Rep.* 2025; 15 (1): 7547. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91894-0>
40. Murphy S.K., Itchon-Ramos N., Visco Z., Huang Z., Grenier C., Schrott R. et al. Cannabinoid exposure and altered DNA methylation in rat and human sperm. *Epigenetics*. 2018; 13 (12): 1208-1221. <https://doi.org/10.1080/15592294.2018.1554521>
41. Nazmara Z., Shirinbayan P., Reza Asgari H., Ahadi R., Asgari F., Maki C. B. et al. The epigenetic alterations of human sperm cells caused by heroin use disorder. *Andrologia*. 2021; 53 (1): e13799. <https://doi.org/10.1111/and.13799>
42. Rodrigues A.C.M.A., Gomes M.L.M., Dias F.C.R. Impact of psychostimulant exposure on male fertility and spermatogenic function. *Andrology*. 2026; 1: 1-14. <https://doi.org/10.1111/andr.70312>
43. Hashimi M.A., Pinggera G.M., Shah R., Agarwal A. Clinician's guide to the management of azoospermia induced by exogenous testosterone or anabolic-androgenic steroids. *Asian J. Androl.* 2025; 27 (3): 330-341. <https://doi.org/10.4103/aja2024104>
44. Ganji M., Eslamian G., Amirjannati N., Noormohammadi M., Amirjannati N. Dietary patterns and sperm DNA fragmentation in idiopathic infertile men: a case-control study. *Sci. Rep.* 2026; 16 (1): 5982. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-35928-1>
45. Michaelsen M.P., Poulsen M., Bjerregaard A.A., Borgstrøm M., Poulsen L. K., Chortsen M.B. et al. The effect of dietary supplements on male infertility in terms of pregnancy, live birth, and sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2025; 17 (10): 1710. <https://doi.org/10.3390/nu17101710>
46. Maleki B.H., Tartibian B. High-intensity exercise training for improving reproductive function in infertile patients: a randomized controlled trial. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2017; 39 (7): 545-558. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.03.097>
47. Aerts A., Temmerman A., Vanhie A., Vanderschueren D., Antonio L. The effect of endurance exercise on semen quality in male athletes: a systematic review. *Sports Med. Open.* 2024; 10 (1): 72. <https://doi.org/10.1186/s40798-024-00739-z>
48. Wang X., Chen Q., Zou P., Liu T., Mo M., Yang H. et al. Sleep duration is associated with sperm chromatin integrity among young men in Chongqing, China. *J. Sleep Res.* 2018; 27(4): e12615. <https://doi.org/10.1111/jsr.12615>
49. Wang W., Qikai W., Zilin W., Junyan S., Xiaocui J., Qi L. et al. Depression, anxiety, and stress impair sperm quality via dysregulation of the mitochondrial PDK-PDC axis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2025; 23 (1): 127. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01458-0>
50. Jebli L., Gallissian S., Barèges R., Fournier F., Metzler-Guillemain C., Prades S. et al. The impact of common medications on male fertility: an updated systematic review. *Andrology*. 2026; 1: 1-52. <https://doi.org/10.1111/andr.70381>
51. Naelitz B.D., Momtazi-Mar L., Vallabhaneni S., Cannarella R., Vij S.C., Parekh N. V. et al. Testosterone replacement therapy and spermatogenesis in reproductive age men. *Nat. Rev. Urol.* 2025; 22 (10): 703-719. <https://doi.org/10.1038/s41585-025-01032-8>
52. Esteves S.C., Zini A., Coward R.M., Evenson D.P., Gosálvez J., Lewis S. E.M. et al. Sperm DNA fragmentation testing: summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia*. 2021; 53 (2): e13874. <https://doi.org/10.1111/and.13874>
53. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>
54. Schlegel P.N., Sigman M., Collura B., De Jonge C.J., Eisenberg M.L., Lamb D.J. et al.

Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil. Steril.* 2021; 115 (1): 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.015>

55. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L., Capogrosso P., Carvalho J., Cilesiz N. C. et al. European Association of Urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male

infertility. *Eur. Urol.* 2021; 80 (5): 603-620. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014>

Поступила 11.01.2026

Направлена на доработку 24.03.2026,
02.09.2026

Принята 11.09.2026

Опубликована online 30.09.2026

Y. A. Sharapatov¹, U. Zhanbyrbekuly¹, A. E. Omargali², A. B. Mazhenov¹, N. E. Abdikhaliyev¹, R. K. Izbasarov¹, B. S. Ibrayev^{1*}

THE ROLE OF CLINICAL FACTORS, LIFESTYLE, AND THE ENVIRONMENT IN THE DEVELOPMENT OF SPERM DNA FRAGMENTATION

¹Department of Urology and Andrology, NC JSC «Astana Medical University» (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Beibitshilik str., 49a; e-mail: mail@amu.kz)

²Department of Science Development, NC JSC «Astana Medical University» (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Beibitshilik str., 49a; e-mail: mail@amu.kz)

***Batyrzhan Sabyrkhanuly Ibrayev** – Department of Urology and Andrology, NC JSC «Astana Medical University»; 010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Beibitshilik str., 49a; e-mail: batyrzhan95@gmail.com

Sperm DNA fragmentation is an important functional marker of male fertility that complements conventional semen analysis and reflects damage to gamete genetic material.

This review aimed to summarize current evidence on biological, clinical, behavioral, and environmental factors associated with increased sperm DNA fragmentation. Professional guidelines, systematic reviews, meta-analyses, and key original studies indexed in *PubMed*, *Scopus*, and *Web of Science* were analyzed. Chromatin remodeling disorders, oxidative stress, apoptosis, impaired sperm maturation, and the effects of age, varicocele, inflammation, infections, metabolic disorders, cancer, fever, smoking, alcohol consumption, obesity, physical activity, sexual abstinence, heat exposure, and environmental pollutants were considered.

The most consistent associations were identified for varicocele, severe oxidative stress, smoking, advanced age, and certain toxic exposures. Laboratory and threshold heterogeneity limits direct comparisons. Clinical interpretation should consider the analytical method, patient history, and modifiable risk factors.

Key words: male infertility; sperm DNA fragmentation; oxidative stress; varicocele; lifestyle; reproductive health

Е. А. Шарapatov¹, У. Жанбырбекұлы¹, А. Е. Омарғали², А. Б. Маженов¹, Н. Е. Абдихалиев¹, Р. К. Избасаров¹, Б. С. Ибраев^{1*}

СПЕРМАТОЗОИДТАР ДНҚ ФРАГМЕНТАЦИЯСЫ ДАМУЫНДАҒЫ КЛИНИКАЛЫҚ ФАКТОРЛАРДЫҢ, ӨМІР САЛТЫ МЕН ҚОРШАҒАН ОРТАНЫҢ РӨЛІ

¹Урология және андрология кафедрасы, «Астана медицина университеті» КеАҚ (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі, 49а; e-mail: mail@amu.kz)

²Ғылымды дамыту департаменті, «Астана медицина университеті» КеАҚ (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі, 49а; e-mail: mail@amu.kz)

***Батыржан Сабырханұлы Ибраев** – Урология және андрология кафедрасы, «Астана медицина университеті» КеАҚ (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі, 49а; e-mail: batyrzhan95@gmail.com)

Сперматозоидтар ДНҚ фрагментациясы – эякуляттың стандартты зерттеуін толықтыратын және гаметалардың генетикалық материалының зақымдануын көрсететін ерлер фертильділігінің маңызды функционалдық көрсеткіші.

Шолудың мақсаты – сперматозоидтар ДНҚ фрагментациясының жоғарылауымен байланысты биологиялық, клиникалық, мінез-құлықтық және қоршаған орта факторлары жөніндегі заманауи деректерді жүйелеу. PubMed, Scopus және Web of Science базаларындағы кәсіби ұсынымдар, жүйелі шолулар, мета-талдаулар және негізгі түпнұсқалық зерттеулер талданды. Хроматин ремоделденуінің

бұзылыстары, тотығу стрессі, апоптоз, сперматозоидтардың жетілу ақаулары, сондай-ақ жас, варикоцеле, қабыну, инфекциялар, метаболизмдік бұзылыстар, онкологиялық аурулар, қызба, темекі шегу, алкоголь, семіздік, дене белсенділігі, жыныстық қатынастан тежелу, жылу әсері және қоршаған орта ластағыштарының ықпалы қарастырылды.

Ең тұрақты байланыстар варикоцеле, айқын тотығу стрессі, темекі шегу, жас ұлғаюы және кейбір уытты әсерлер үшін анықталды. Клиникалық интерпретацияда талдау әдісі, пациент анамнезі және өзгертілетін қауіп факторлары ескерілуі тиіс.

Кілт сөздер: ерлер бедеулігі; сперматозоидтар ДНҚ фрагментациясы; тотығу стрессі; варикоцеле; өмір салты; репродуктивтік денсаулық

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

УДК 616.831-009.11

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-30-41

Д. Б. Курманова^{1*}, С. Т. Туруспекова¹, В. С. Лисник², Г. А. Мухамбетова¹, М. Р. Рабандияров³,
А. А. Жайлганов³, Г. Н. Касенова³

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ СЕЛЕКТИВНОЙ ДОРСАЛЬНОЙ РИЗОТОМИИ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ: МИРОВОЙ ОПЫТ

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова» (050012, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, 94; e-mail: info@kaznmu.kz)

²Государственный университет медицины и фармации им. Николая Тестемицану (MD-2004, Молдова, г. Кишинев, Б. Стефана Великого, 165; e-mail: contact@usmf.md)

³Детская городская клиническая больница №2 г. Алматы (050062, Республика Казахстан, г. Алматы, м-он 2, д. 54; e-mail: dgkb2_dgkb2@med.mail.kz)

***Динара Батыржановна Курманова** – НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова»; 050012, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, 94; e-mail: d.kurmanova368@gmail.com

Одним из методов коррекции спастичности мышц при церебральном параличе (ЦП) является оперативный метод – селективная дорсальная ризотомия (СДР). Эффективность данного метода зависит от индивидуальной программы пациента (ИПР), своевременности, качества и длительности реабилитационных мероприятий. В обзоре представлена историческая справка развития СДР, показан мировой опыт проведения реабилитации пациентам с ЦП после СДР, а также выделены важные факторы, которые влияют на эффективность реабилитации пациентов. Эффективность СДР напрямую зависит от правильно подобранной индивидуальной программы реабилитации, включающей в себя раннее начало физической терапии, оптимальную интенсивность нагрузок и междисциплинарный подход. Также отражены основные этапы становления и развития метода, анализируются современные подходы к восстановительному лечению, приведены примеры международных протоколов, определяющих частоту, длительность и последовательность реабилитационных мероприятий. Особое внимание уделено значению послеоперационной кинезиотерапии, физиотерапии, нейроразвивающих методик и психологической поддержки семьи. Показана необходимость стандартизации реабилитационных программ и повышения приверженности пациентов к длительному лечению. Проведенный анализ подтверждает, что сочетание хирургической коррекции и комплексной реабилитации обеспечивает наилучшие функциональные исходы, способствует восстановлению самостоятельности, устойчивому повышению качества жизни и формированию доказательной базы для совершенствования национальных протоколов реабилитации.

Ключевые слова: церебральный паралич; селективная дорсальная ризотомия; физическая медицина; реабилитация; нейрохирургия

Селективная дорсальная ризотомия

Селективная дорсальная ризотомия (СДР) – нейрохирургический метод коррекции спастичности у пациентов с церебральным параличом (ЦП). Суть метода заключается в селективном иссечении чувствительных корешков спинного мозга для снижения интенсивности эфферентного ответа определенной группы мышц, что в следствии приводит к снижению мышечного тонуса [3, 4, 9, 31, 53]. СДР может быть применена как на шейном, так и на пояснично-крестцовом отделе спинного мозга, но чаще всего операцию проводят на корешках пояснично-крестцового отдела спинного мозга для снижения тонуса мышц нижних конеч-

ностей [4]. Снижение спастичности мышц нижних конечностей способствует улучшению основных моторных функций, особенно ходьбы, что в конечном итоге повышает общий уровень качества жизни пациента [23, 24, 32, 47, 52]. Исследование К. Tedroff показало, что через 17 лет после операции СДР сохраняется устойчивое снижение мышечного тонуса, но вопрос совершенствования и сохранения моторных и функций остается дискуссионным [48]. В. Veerbeek в своей работе говорит об относительной сохранности показателей повседневной активности и функциональной мобильности пациентов перенесших СДР 25 лет назад [50].

История СДР берет начало с конца XIX в., когда было впервые сказано об эффективности дорсальной ризотомии. В 1889 г. R. Abbe и W. H. Bennett опубликовали результаты проведенных операций, где иссечение корешков спинного мозга приводило к редукции болевого синдрома. Позже, в 1913 г. O. Foerster опубликовал результаты 159 операций на пациентах со спастичными формами ЦП. O. Foerster провел тотальную резекцию чувствительных корешков спинного мозга на уровне L1 – L3, L5 и S1. Осложнениями, с которыми столкнулись пациенты, были нестойкое снижение спастичности, выраженное нарушение чувствительности, потеря опорной функции нижних конечностей [13]. Другой метод предложил C. Gros. Суть метода заключалась в неселективной резекции 80% волокон каждого нервного корешка на уровне с L1 – S1 под контролем интраоперационного электромиографа. Автор впервые высказался о супрасегментарных изменениях, которые наблюдались после операции (снижение тонуса мышц верхних конечностей, улучшение речи и акта глотания) [4, 13, 21]. Новый поворот в развитии СДР связан с именем V. Fasano, который впервые стал использовать интраоперационный нейромониторинг для определения уровня и объема резекции нервного корешка [4]. W. J. Reasock и L. J. Agens изменили уровень операционного доступа, спустившись на уровень конского хвоста, и тем самым избежали таких осложнений, как нарушение функций кишечника и мочевого пузыря. Данная методика остается одной из самых распространенных в мире и сегодня. T. Park и J. M. Johnston в свою очередь предложили сократить операционный доступ до уровня 1 позвонка. Операционный доступ к дорсальным корешкам проходит на уровне тораколюмбального перехода. Для этого открывается интерламбарное пространство на уровне Th XII – L I или L I – L II [2, 4, 19].

Доказано, что СДР эффективно уменьшает мышечный тонус, но при этом не оказывает влияния на уже существующие ортопедические деформации и контрактуры [2, 3, 36]. Одномоментное проведение СДР и многоуровневых мягкотканых ортопедических коррекций не зарекомендовали себя с положительной стороны, так как это затрудняет и нарушает ход реабилитации. Анализ литературных данных показал различные программы и методы реабилитации пациентов после операции. Задачи и методы реабилитации при СДР и ортопедических операциях не согласуются между собой, что приводит к отсрочке реабилитационных мероприятий на продолжительный срок. В качестве исключения может быть операция коррекции эквинусного положения стопы, так как эквинусная стопа значительно ограничивает возможности реабилитации после СДР (нарушает опорность нижних конечностей) [3]. Распространены случаи

проведения ортопедических операций после СДР, но исследования показали, что проведение СДР в младшем возрасте значительно сокращает количество ортопедических манипуляций и более того переносит их на более дальний срок. Это подтверждается исследованием, в котором наблюдали за двумя группами пациентов с спастическим тетрапарезом в течение 5-9 лет после СДР (1 группа – 2-5 лет, 2 группа – 6-12 лет). В результате количество ортопедических операций было больше в старшей группе участников (70%), тогда как в младшей группе это число равнялось 34% [2, 3].

В систематическом обзоре метод СДР был отнесен к методам с высокой эффективностью и доказательной базой при лечении ЦП [10, 36]. Современный опыт зарубежных коллег подтверждает эффективность СДР при ЦП как в долгосрочной, так и в краткосрочной перспективе [3, 39, 44]. Однако реабилитация является неотъемлемым компонентом в комплексе лечения пациентов с после СДР. Так как целью операции СДР является не прямое воздействие на мышечную систему, а воздействие на нервную регуляцию мышечного тонуса и мышечную функцию [2, 10, 32, 47]. Несмотря на доказанную эффективность СДР в отношении снижения спастичности и улучшения функциональных показателей, операция не отменяет риска развития ранних и отдаленных осложнений. В систематическом обзоре, состоящем из 30 исследований, наиболее часто встречаются структурные изменения позвоночника (сколиоз, гиперлордоз, спондилолиз, кифоз), а также неврологические и функциональные осложнения [31].

Еще в начале XIX в. O. Foerster отметил, что за спастичностью при ЦП скрывается мышечная слабость, которая после проведения дорсальной ризотомии становится более выраженной [2]. Современная литература предполагает, что для достижения наилучших функциональных результатов СДР следует сочетать с курсами интенсивной реабилитации в послеоперационный период для амбулаторных пациентов GMFCS I – III [10, 22, 33, 36, 39]. По данным Health Technology Assessment, СДР в сочетании с физической терапией статистически значимо улучшает уровень общей двигательной активности по сравнению с изолированным применением методов физической терапии [42]. Физическая реабилитация после операции СДР является неотъемлемым компонентом и направлена на использование функциональных возможностей, раскрывшихся после снижения спастичности [10].

На сегодняшний день в мировой литературе опубликованы различные рекомендации введения реабилитационных мероприятий пациентам, перенесшим операцию СДР. Индивидуальные программы реабилитации различаются по времени ее начала, комплексного подхода, методов,

кратности, продолжительности процедур и длительности активного процесса.

Реабилитация

В 2000 г. С. Graubert et al. в рамках рандомизированного проспективного исследования применили протокол физической реабилитации пациентов после СДР. Согласно которому первые 4 нед. интенсивность физической реабилитации составляла 10 часов в неделю. Последующие 5 месяцев количество часов уменьшили до 4-5 часов в неделю и заключительные 6 месяцев реабилитационные мероприятия проводились не менее 1-3 часов в неделю. Данный реабилитационный протокол характеризуется интенсивными физическими мероприятиями в раннем послеоперационном периоде с дальнейшим снижением интенсивности физических нагрузок в течение 1 года после операции. Реабилитационная программа направлена на оценку кинематических параметров ходьбы и совершенствование навыков ходьбы [25, 45]. Другой вариант реабилитации после СДР был представлен P. van Schie в котором рекомендуют проводить занятия по 5 часов в неделю в первые 3 месяца после операции и начинать занятия с 1 дня послеоперационного периода. С 3 по 6 месяц занятий следует снизить нагрузку до 4 часов в неделю и с 6 по 12 месяц реабилитации физическая терапия проводить по 30 минут 3 раза в неделю. Программа направлена на улучшение навыков самообслуживания и тренировку ходьбы [45, 49].

По рекомендациям J. R. Engsborg физические упражнения следует проводить 4 часа в неделю с 5 дня послеоперационного периода до 8 месяца восстановительного периода. J. R. Engsborg акцентировал внимание не только на восстановлении ходьбы, но и на когнитивных способностях пациента. Реабилитационными задачами данного протокола являются улучшение навыков самообслуживания и создание правильного прототипа походки пациента [20, 45].

Комбинацию методов реабилитации физическая терапия + трудотерапия использует С. Вископ, однако рекомендуют начинать терапию с 4 дня послеоперационного периода. За время пребывания пациента в стационаре физическая терапия проводится 2 раза в день, эрготерапия – 1 раз в день. После выписки занятия физической терапии проводят 3-4 раза в неделю, 1-2 раза в неделю рекомендовано заниматься с эрготерапевтом в течение первых 6 месяцев [12, 45].

Исследование 2015 г. представило программу реабилитационных мероприятий с 1 дня после операции. В первые 6 месяцев физическая терапия проводится 2 раза в неделю по 60 минут. Далее физические упражнения выполняются 1 раз в неделю на протяжении еще 18 месяцев. Авторы акцентируют внимание на работе над постураль-

ным контролем и балансом в различных положениях тела (сидя, лежа, стоя) [28].

Физическая реабилитация начинается с 3 дня после СДР, по данным S. Sawser, и включает в себя активные движения, тренировку сидения и вертикализацию. С 4 дня большинство пациентов переходят в зап. физической активности. Далее программа подбирается индивидуально согласно реабилитационным целям пациента [18].

В исследовании S. H. Chan физическую реабилитацию начинают на 2 день послеоперационного периода. Занятия включают в себя не только физические упражнения, но и эрготерапию [14].

E. Bower et al. продемонстрировали, что кратковременная (2-3 недели) интенсивная терапия приводит к кратковременному восстановлению двигательной функции в возрасте от 3 до 12 лет, в то время как в течение шестимесячного периода не было заметной разницы между более высокой (5 раз в неделю, 1-часовой сеанс) и более низкой интенсивностью. физиотерапевтических процедур [11, 45].

В работе A. Abd-Elmonem после СДР применялась программа функциональной силовой тренировки в комбинации с ортезированием. Участники исследования проходили физическую терапию по 60 минут 3 раза в неделю в течение 6 месяцев [5].

Согласно данным опубликованных исследований, пациентам после СДР требуется интенсивная физиотерапевтическая реабилитация, которая начинается в первые дни после операции и может продолжаться до одного года. Продолжительность стационарного этапа реабилитации варьирует в зависимости от протокола и составляет от 6 дней до 6 недель [33]. В исследовании С. Niedzwecki дети после СДР статистически значимо ($p \leq 0,015$) более длительно находились в отделении стационарной реабилитации по сравнению с пациентами после одномоментной многоуровневой ортопедической операции и имплантации интратекальной баклофеновой помпы [34].

Кинезиотерапия после операции должна быть тщательно подобрана, выбран адекватный режим длительности физических нагрузок и включать в себя методы, позволяющие изменить привычный двигательный режим пациента [10]. Кинезиотерапия после СДР начинается в ранний послеоперационный период и включает в себя раннюю мобилизацию нижних конечностей, упражнения для поддержания объема движений и позиционирование. В течение первой недели используются различные положения тела, включая положение лежа на спине, животе, боку и сидя с разогнутыми нижними конечностями. По мере восстановления двигательного контроля программа дополняется упражнениями для укрепления мышц, тренировкой вертикализации и формиро-

ванием правильных паттернов стояния и ходьбы. Первоначально физические упражнения направлены на тренировку и совершенствование пострального контроля тела и только после 2-3 недель, когда будут отмечены совершенные навыки контроля тела в пространстве, приступают к стимуляции ходьбы. Для формирования правильного стереотипа шага комплекс физических упражнений направлен на укрепление и активацию следующих мышц: четырехглавая мышца бедра, подколенная мышца, отводящие и приводящие мышцы бедра. Также в период тренировки активно применяют дополнительные средства реабилитации, такие как наколенники, KAFO, AFO (ортезы), корсеты, подвесные системы, ходунки, параподиум и др. [33]. Ношение ортеза KAFO на протяжении 16 часов совершенствует качество шага и снижает частоту хождения на носках к 5 месяцу реабилитации [45].

Ранний реабилитационный период начинается сразу на 1 сутки после операции. Как правило, 1-2 сутки пациент находится в кровати, положение зависит от рекомендации оперирующего врача (положение на животе, боку, спине). На 3 сутки при отсутствии противопоказаний рекомендована смена положения в пределах кровати – повороты и ранняя пассивная кинезиотерапия. С 4-7 суток послеоперационного периода следует постепенно наращивать интенсивность физических упражнений, разрешено присаживать пациента на край кровати, стул, коляску, производить выход в четвереньки, кратковременная вертикализация с поддержкой и опорой, активная тренировка баланса тела и пострального контроля. Начиная со 2-3 недели работа специалистов направлена на обучение правильному паттерну ходьбы и совершенствованию навыков самообслуживания [2].

Коллеги из университетской клиники Любляны (Словения) рекомендуют начать реабилитацию с 10-дневного курса сразу после операции. Затем 90 дней проводить восстановительное лечение в условиях реабилитационного круглосуточного стационара в течение 1 года. Причем 90 дней не проводят одним разом, курсы делят на несколько месяцев. Начиная со второго года после СДР курс реабилитации в год должен составлять 60 дней [46].

В Китае реабилитационная программа, направленная на укрепление силы мышц нижних конечностей, начинается на 3 сутки после операции. На 8 день добавляются упражнения для коррекции и улучшения координации и баланса. Авторы не указывают продолжительность реабилитации в ранний послеоперационный период, но отмечают, что амбулаторный этап реабилитационной программы начинается через 3 месяца после операции с периодичностью 1 раз в 3 месяца в течение года. В целом курс реабилитации длится 18 месяцев [27].

В Казахстане было проведено исследование с участием четырех участников, которым проводили реабилитацию после СДР. В программу реабилитации входили комплекс физических упражнений начиная со вторых суток после операции, позиционирование в корсете в положении сидя на третьи послеоперационные сутки. Вертикализация пациента с помощью дополнительных средств реабилитации проводилась на втором месяце после СДР [1]. В работе не отражены данные по дальнейшей нейрореабилитации в течение первого и второго года после операции.

Вопрос о необходимости проведения предоперационной реабилитации является актуальным и сегодня. Предоперационная реабилитация заключается не только в физической подготовке мышечной системы, но и в психологической готовности к предстоящим изменениям как пациента, так и лиц, которые будут ухаживать за пациентом после проведения СДР. Физическая подготовка заключается в тренировке мышц-разгибателей нижних конечностей, растяжении и расслаблении мышц-сгибателей и приводящих мышц бедра, мышц сгибателей коленного и голеностопного суставов, а также мышц тела, обеспечивающих постральный контроль и баланс тела в пространстве [2].

Кроме физических упражнений описаны случаи применения дополнительных методов реабилитации: массаж, эрготерапия, гидротерапия, иглотерапия, электростимуляция мышц, вибрационные платформы. Однако, недостаточность доказательной базы применения данных средств реабилитации позволяет лишь рекомендовать их только в качестве дополнительных инструментов к основным физическим занятиям [2, 4, 10]. По данным исследования K. Blatt доминирующим методом реабилитации после СДР является физическая терапия (46%), далее следует методика нервно-мышечного перевоспитания мышц (21%) и тренировка ходьбы (8%) [10].

Комбинация оперативной методики с долгосрочными реабилитационными мероприятиями значительно улучшает мышечный тонус с усовершенствованием моторных навыков. Так, исследование показало значительные изменения по шкале GMFCS пациента после СДР с V уровня на II после 8 месяцев активной реабилитации. Также было замечено увеличение объема движений в коленных и голеностопных суставах нижних конечностей. К примеру, объем дефицита движения (акт сгибания) в коленном суставе составил всего 10° после 8 месяцев физической терапии, тогда как на 1 день реабилитационного лечения дефицит сгибания составил 40° [45]. Другая группа ученых также подтвердила утверждение об эффективности СДР в комплексе с продолжительной интенсивной реабилитацией. Участники исследования на протяжении 10 лет демонстрировали

повышение уровня функциональных показателей и самостоятельности в повседневной деятельности [28]. Т. Park провел опрос пациентов, которым была проведена СДР 20-28 лет назад. По результатам опроса 91% участников отметили положительное влияние СДР на качество жизни, у 42% улучшились моторные навыки [40].

Эффективность СДР и физической терапии были подтверждены и у пациентов более младшей возрастной группы (2-3 года). По данным исследования 91% участников отметили улучшение навыков ходьбы, 92% – стали лучше стоять, 89% – лучше сидеть, 65% – смогли ходить без дополнительной помощи, а 43% – освоили бег [41].

Комплексная коррекция спастичности в сочетании СДР и продолженной нейрореабилитации уменьшает боль, увеличивает амплитуду движений в суставах [9]. У амбулаторных пациентов (GMFCS I – III) отмечалось улучшение походки в долгосрочной перспективе [7, 8, 15, 41]. Достоверное прогрессирование 5 компонентов качества движения (выравнивание, координация, диссоциированные движения, стабильность и перенос веса) по шкале Quality Function Measure было зафиксировано у пациентов GMFCS II – III через 1 год после СДР и интенсивной реабилитации [16]. У более тяжелых пациентов (GMFCS IV – V) после СДР отмечалось улучшение показателей, связанных с уходом, позиционированием, одеванием, снижением болевой чувствительности, что сопровождалось улучшением отдельных аспектов качества жизни [30, 43].

Роль анальгезии в реабилитации после СДР

Пациенты, перенесшие СДР, в ранний послеоперационный период часто жалуются на выраженную боль и чувство дискомфорта. Послеоперационная боль связана с мышечным спазмом, раздражением нервных корешков и фактом самой операции [6]. Интенсивная боль значительно снижает эффективность ранней реабилитации, откладывает ее на более поздний срок, а также может привести к развитию послеоперационных осложнений [6, 26, 29, 35, 38]. Имеются данные об эффективности применения интратекального и эпидурального морфина после СДР для контроля послеоперационной боли [37]. Литературные данные показали, что непрерывные инфузии опиоидов являются предпочтительным методом купирования послеоперационной боли в подавляющем большинстве центров, проводящих СДР по всему миру. J. Nafez представил мультимодальную эпидуральную анестезию как альтернативу непрерывному внутривенному введению инфузии опиоидов у детей с ЦП после перенесенного СДР [26]. Мультимодальная анальгезия обладает следующими свойствами: купирует послеоперационную боль, снижает дозировку употребления опиои-

дов, тем самым способствует сокращению частоты побочных эффектов от опиоидной терапии и продолжительность пребывания в стационаре. В когортном исследовании 2024 г. в качестве послеоперационной борьбы применяли внутривенную инфузию опиоидов (морфин, фентанил, оксидон) и инфузии кетамина. Во время исследования пациенты получали реабилитационное лечение: на 3 день они сидели в постели под углом 30°, на 7 день им удалось провести занятия в зале ЛФК. Общая доза опиоидов и кетамина достигла максимума на 2 послеоперационные сутки и сводилась на минимум на 6 сутки. Данное исследование показало, что мультимодальный подход к анальгезии позволяет как можно раньше начать послеоперационную реабилитацию, справиться с болью и избежать серьезных побочных эффектов [6].

Отношение пациентов к реабилитации

Одним из критериев при выборе кандидата на СДР является готовность родителей или опекунов обеспечить полноценный курс реабилитационных мероприятий после СДР [33]. Рекомендации специалистов разнятся относительно продолжительности реабилитации от 12-24 месяцев. Исследование K. Blatt показало насколько ответственно пациенты (опекуны/родители) относятся к врачебным рекомендациям касательно реабилитационного лечения после СДР при ЦП. Так, по данным этого исследования, 91,7% участников прошли минимальные рекомендованные часы физической терапии для стационарной части реабилитации. В исследовании не было зафиксировано участников, которые получили рекомендованное количество часов физической терапии для амбулаторного этапа реабилитации в период 0-6 месяцев после операции или общую рекомендованную дозу ко второму году после СДР. И только 16,7% участников провели рекомендованное количество часов физической терапии в период 6-12 месяцев и через 12-24 месяца после СДР [10]. Низкая приверженность пациента и его родителей к реабилитации как на стационарном, так и на амбулаторном уровне обусловлена многими факторами и требует дальнейшего изучения вопроса.

В Швейцарии провели опрос пациентов через 2 года после проведенной СДР. Одним из вопросов был: «Считаете ли Вы, что послеоперационная реабилитация играет важную роль в успехе проведенной операции?». Большинство участников (86%) согласились с данным суждением [43].

Исследование опыта детей и родителей после СДР выявило необходимость информирования и вовлечения их в процесс принятия решений, а также важности учитывать психосоциальные потребности в период подготовки к операции и последующей длительной реабилитации [17, 51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Селективная дорсальная ризотомия является высокоэффективным методом хирургической коррекции спастичности у пациентов с церебральным параличом. Ее применение способствует значительному снижению мышечного тонуса, улучшению двигательных функций и качества жизни пациентов, что подтверждается данными многочисленных исследований. Доказана эффективность и безопасность метода. СДР демонстрирует длительный терапевтический эффект, снижая спастичность без значительных негативных последствий для опорно-двигательного аппарата. Однако эффективность метода во многом зависит от строго индивидуального подхода при отборе пациентов и их функциональных возможностей. Длительная и интенсивная реабилитация является ключевым компонентом успеха СДР. Раннее начало физической терапии, адаптированной под особенности пациента, позволяет минимизировать осложнения и максимально улучшить функциональные результаты в долгосрочном периоде. Исследования демонстрируют положительное влияние СДР на функциональные способности пациентов даже через десятилетия после операции. Улучшаются показатели ходьбы, самообслуживания и мобильности. Несмотря на доказанную эффективность, отсутствует единый протокол реабилитации после СДР, что затрудняет создание оптимальных программ лечения. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку стандартизированных подходов к интенсивности, продолжительности и методам реабилитации. Сочетание СДР с нейрореабилитацией, психологической подготовкой пациентов и их окружения, а также использование современных методов физической терапии позволяет достичь наиболее благоприятных результатов и снизить риск осложнений. Актуальным является поддержание комплаенса пациентов к кинезиотерапии.

Таким образом, СДР является значимым компонентом комплексного лечения церебрального паралича, обеспечивающим улучшение качества жизни пациентов при условии соблюдения индивидуального и междисциплинарного подходов.

Вклад авторов:

Д. Б. Курманова – поиск и анализ литературы, интерпретация данных, написание статьи, обсуждение.

С. Т. Турусбекова, В. С. Лисник – разработка концепции, обсуждение, коррекция.

Г. А. Мухамбетова – обсуждение и коррекция статьи.

М. Р. Рабандияров, А. А. Жайлганов, Г. Н. Касенова – обсуждение.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акижанова И.В., Кожанова А.М., Кариева Э.Қ., Шакинова А.Б., Сайлибаева Ш.Е. Анализ эффективности селективной дорсальной ризотомии в сочетании с послеоперационной реабилитацией у пациентов со спастической формой ЦП с позиции МКФ (пилотный проект). *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2021; 1: 115-122.
2. Ключкова О.А., Колесникова Е.П., Бердичевская Е.М., Зиненко Д.Ю., Комарова М.И. *Селективная дорсальная ризотомия при ДЦП: практическое руководство по отбору пациентов и реабилитации*. М.: БФ «Весна»; 2022: 115.
3. Ключкова О.А., Колесникова Е.П., Зиненко Д.Ю., Бердичевская Е.М. Селективная дорсальная ризотомия в лечении спастичности у пациентов с детским церебральным параличом. *Вопросы современной педиатрии*. 2022; 21: 19-28. <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2382>
4. Комфорт А.Б., Семенова Ж.Б. Селективная дорсальная ризотомия в коррекции спастического синдрома у больных ДЦП: исторические аспекты (обзор литературы). *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2016; 3 (16): 75-86.
5. Abd-Elmonem A.M., Ali H.A., Saad-Eldien S.S. et al. Effect of physical training on motor function of ambulant children with diplegia after selective dorsal rhizotomy: a randomized controlled study. *NeuroRehabilitation*. 2023; 53 (4): 547-556. <https://doi.org/10.3233/NRE-230098>
6. Adams I.G., Jayaweera R., Lewis J., Badawi N. et al. postoperative pain and pain management following selective dorsal rhizotomy. *BMJ Paediatrics Open*. 2024; 8: 1-7. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002381>
7. Ailon T., Beauchamp R., Miller S., Mortenson P., Kerr J.M., Hengel A.R., et al. Long-term outcome after selective dorsal rhizotomy in children with spastic cerebral palsy. *Childs Nerv. Syst.* 2015; 31: 415-423. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2614-9>
8. Archer J., Yaacoub A.P., Angulo-Parker F. et al. Pre- and Postoperative gait analysis and video for selective dorsal rhizotomy in spastic diplegia: 2-dimensional operative video. *Operative Neurosurgery*. 2019; 17 (3): 103-104. <https://doi.org/10.1093/ons/opy392>
9. Ates F., Brandenburg J.E., Kaufman K.R. Effects of selective dorsal rhizotomy on ankle joint function patients with cerebral palsy. *Frontiers in Pediatrics*. 2020; 8: 75. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00075>
10. Blatt K., Lewis J., Bican R., Leonard J. Selective Dorsal Rhizotomy: patient demographics

and postoperative physical therapy. *Pediatric Neurology*. 2023; 147: 56-62. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.07.006>

11. Bower E., Michell D., Burnett M., Campbell M.J., McLellan D.L. Randomized Controlled Trial of Physiotherapy in 56 Children with Cerebral Palsy Followed for 18 Months. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2001; 43: 4-15. <https://doi.org/10.1017/s0012162201000020>

12. Buckon C.E., Thomas S.S., Harris G.E., Piatt J.H., Aiona M.D., Sussman M.D. Objective Measurement of Muscle Strength in Children with Spastic Diplegia after Selective Dorsal Rhizotomy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2002; 83: 454-460. <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.31202>

13. Cespedes J., Vidarte OA, Uparela MJ. et al. History and evolution of surgical treatment for spasticity: a journey from neurotomy to selective dorsal rhizotomy. *Neurological focus*. 2024; 56: 1-10. <https://doi.org/10.3171/2024.3.FOCUS2452>

14. Chan S.H., Yam K.Y., Yiu-Lau B.P., Poon C.Y., Chan N.N., Cheung, H.M., Wu M., Chak W.K. Selective Dorsal Rhizotomy in Hong Kong: Multidimensional Outcome Measures. *Pediatr. Neurol.* 2008; 39: 22-32. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.03.017>

15. Chen B.P., Wang K.K., Novacheck T.F. Selective dorsal rhizotomy for the treatment of gait dysfunction in cerebral palsy: a critical analysis review. *JBJS. Rev.* 2019; 7 (11): e3. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.19.00020>

16. Chugh D., Cawker S.P., Katchburian L., Carr L.J., Aquilina K., Morgan S., Harding C. Quality of Movement Changes in Ambulatory Children with Cerebral Palsy 1 Year after Selective Dorsal Rhizotomy. *Physiother. Can.* 2025; 77 (1): 113-121. <https://doi.org/10.3138/ptc-2023-002013>

17. Chugh D., Waite G., Harniess P. et al. «I didn't know was going to happen»: children's and young people's experiences and their involvement before and after selective dorsal rhizotomy. *Physical & occupation therapy in pediatrics*. 2024; 44 (5): 733-747. <https://doi.org/10.1080/01942638.2024.2323192>

18. Cowker S., Aquilina K. Selective dorsal rhizotomy the perspective of neurosurgeon and physiotherapist. *Paediatrics and Child Health*. 2016; 26 (9): 395-399. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2016.04.018>

19. De Vloo P., Huttunen T.J., Forte D. et al. Intraoperative electrophysiology during single-level selective dorsal rhizotomy: technique, stimulation, threshold, and response data in a series of 145 patients. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2020; 25 (6): 597-606. <https://doi.org/10.3171/2019.12.PEDS19372>

20. Engsberg J.R., Ross S.A., Collins D.R., Park T.S. Predicting Functional Change from Preintervention Measures in Selective Dorsal Rhizotomy. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2007; 106: 282-287. <https://doi.org/10.3171/ped.2007.106.4.282>

21. Enslin J.M.N., Langerak N.G., Fieggen A.G. The evolution of selective dorsal rhizotomy for the management of spasticity. *Neurotherapeutics*. 2019; 16 (1): 3-8. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00690-4>

22. Franki I., Bar-On L., Molenaers G., et al. Tone reduction and physical therapy: strengthening partners in treatment of children with spastic cerebral palsy. *Neuropediatrics*. 2020; 51: 89-104. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400987>

23. Garriz-Luis M., Sanchez-Carpintero R., Alegre M., Tejada S. Selective dorsal rhizotomy: a review of the literature on this technique for the treatment of spasticity in infantile cerebral palsy. *Revista de Neurologia*. 2018; 66 (11): 387-394.

24. Graham D., Aquilina K., Mankad K., Wimalasundera N. Selective dorsal rhizotomy: current state of practice and the role of imaging. *Quant Imaging Med. Surg.* 2018; 8 (2): P. 209-218. <https://doi.org/10.21037/qims.2018.01.08>

25. Graubert C., Song K.M., McLaughlin J.F., Bjornson K.F. Changes in Gait at 1 Year Post-Selective Dorsal Rhizotomy: Results of a Prospective Randomized Study. *J. Pediatr. Orthop.* 2000; 20 (4): 496-500.

26. Hatef J., Smith L.G.F., Veneziano G.C., et al. Postoperative pain protocol in children after selective dorsal rhizotomy. *Pediatr. Neurosurg.* 2020; 55: 181-187.

27. Jiang W., Shuyun Jiang S., Yu Y., Zhan Q. et al. Improvement of the gait pattern after selective dorsal rhizotomy derives from changes of kinematic parameters in the sagittal plane. *Frontiers in Pediatrics*. 2022. 23; 10: 1047227. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1047227>

28. Josenby A.L., Wagner P., Jarnlo G.B., Westbom L., Nordmark E. Functional performance in self-care and mobility after selective dorsal rhizotomy: a 10-year practice-based follow-up study. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2015; 57: 286-293. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12610>

29. Lynch M.E., Daniels D.J., Brandenburg J. Gabapentin as part of a multimodal pain control for selective dorsal rhizotomy does not impact percentage of rootlets transected. *Child's nervous system*. 2024; 40 (2): 487-494. <https://doi.org/10.1007/s00381-023-06124-7>

30. Meyer-Sauvage J., Krouma M., Klovian C. et al. The effect of selective dorsal rhizotomy on the improvement of the quality of life of children with stage GMFCS IV and V cerebral palsy: pain, nursing, positioning, and dressing. *Child's nervous system*. 2024; 40 (4): 987-995. <https://doi.org/10.1007/s00381-024-06321-y>

31. Mishraa D., Barikb S., Rajb V., Kandwalc. P. A systematic review of complications following selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy. *Neurochirurgie*. 2023; 69: 8. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2023.101425>

32. *Clinical commissioning policy statement: selective dorsal rhizotomy for spasticity in children with cerebral palsy*. <https://jcc.nhs.wales/policies-resources/policies/neurosciences/selective-dorsal-rhizotomy-sdr-for-the-treatment-of-spasticity-in-cerebral-palsy-in-children-aged-3-9-years-policy-position-statement-pp245-march-2024-pdf/>
33. Nicolini-Panisson R.D., Tedesco A.P., Folle M.R., Donadio M.V.F. Selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy: selection criteria and postoperative physical therapy protocols. *Rev. Paul. Pediatr.* 2018; 36: 100-108.
34. Niedzwecki C., Barbuto A., Mitchell K. et al. Comparison of outcomes following surgical intervention and inpatient rehabilitation stays in children with cerebral palsy. *PM&R.* 2023; 16 (5): 449-461. <https://doi.org/10.1002/pmrj.13075>
35. Nimmo S.M., Foo I.T.H., Paterson H.M. Enhanced recovery after surgery: pain management. *J. Surg. Oncol.* 2017; 116: 583-591.
36. Novak I., Morgan C., Fahey M., et al. State of the evidence traffic lights 2019: systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2020; 20 (3): 1-21. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>
37. Ostojic K., Paget S.P., Morrow A.M. Management of pain in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2019; 61: 315-321.
38. Pao L.P., Zhu L., Tariq S. et al. Reducing opioid usage: a pilot study comparing postoperative selective dorsal rhizotomy protocols. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2020; 25: 303-310. <https://doi.org/10.3171/2019.9.PEDS19398>
39. Park T.S., Dobbs M.B., Cho J. Evidence Supporting Selective Dorsal Rhizotomy for Treatment of Spastic Cerebral Palsy. *Cureus.* 2018; 10 (10): e3466. <https://doi.org/10.7759/cureus.3466>
40. Park T., Liu J.L., Edwards C. et al. Functional outcomes of childhood selective dorsal rhizotomy 20 to 28 Years Later. *Cureus.* 2017; 9 (5): e1256. <https://doi.org/10.7759/cureus.1256>
41. Park T.S., Joh S., Walter D.M., Meyer N.I. Parent-reported outcomes of early childhood selective dorsal rhizotomy for the treatment of spastic diplegia. *Cureus.* 2021; 13 (6): e15530. <https://doi.org/10.7759/cureus.15530>
42. Pron G., Chan B., Ha T. et al. Lumbosacral dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy: a health technology assessment. *Ontario health technology assessment series.* 2017; 17 (10): 1-186.
43. Rasaduraia A., Frankc N., Greuterc L., Maria Licia M. et al. Patient- and caregiver-reported outcome measures after single-level selective dorsal rhizotomy in pediatric and young adult patients with spastic cerebral palsy. *Pediatr. Neurosurg.* 2023; 58: 128-135. <https://doi.org/10.1159/000530748>
44. Sargut T.A., Haberl H., Wolter S. et al. Motor and functional outcome of selective dorsal rhizotomy in children with spastic diplegia at 12 and 24 months of follow-up. *Acta Neurochirurgica.* 2021; 163: 2837-2844. <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04954-5>
45. Shahid J., Kashif, A., Kashif Shahid M. Enhancing post-operative recovery in spastic diplegia through physical therapy rehabilitation following selective dorsal rhizotomy: a case report and thorough literature analysis. *Children (Basel).* 2023; 10 (5): 2-14.
46. Spazzapan P., Bosnjak R., Rodi Z., Kos N. et al. Selective dorsal rhizotomy: short-term results and early experiences with a newly established surgical treatment in Slovenia. *J. Integr. Neurosci.* 2022; 21 (3): 90. <https://doi.org/10.31083/j.jin2103090>
47. Summers J., Coker B., Eddy S. et al. Selective dorsal rhizotomy in ambulant children with cerebral palsy: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2019; 3: 455-462.
48. Tedroff K., Löwing K., Åström E. A prospective cohort study investigating gross motor function, pain, and health-related quality of life 17 years after selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2015; 57 (5): 484-490. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12665>
49. van Schie P.E.M., Vermeulen R.J., van Ouwerkerk W.J.R., Kwakkel G., Becher J.G. Selective Dorsal Rhizotomy in Cerebral Palsy to Improve Functional Abilities: Evaluation of Criteria for Selection. *Child's Nerv. Syst.* 2005; 21: 451-457. <https://doi.org/10.1007/s00381-004-1105-1>
50. Veerbeek B.E., Lamberts R.P., Fieggen A.G., Verkoeijen P., Langerak N.G. Daily activities, participation, satisfaction, and functional mobility of adults with cerebral palsy more than 25 years after selective dorsal rhizotomy: a long-term follow-up during adulthood. *Disabil. Rehabil.* 2019; 9: 1-9. <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1695001>
51. Waite G., Chugh D., Cawker S. et al. 'Wanting no regrets': parental decision making around selective dorsal rhizotomy. *Child: care, health and development.* 2023; 49 (2): 382-391. <https://doi.org/10.1111/cch.13056>
52. Weinbrecht-Mischkewitz M., Wittmack E., Hentschel F. et al. Predictors of outcome in patients with cerebral palsy following selective dorsal rhizotomy. *Early Human Development.* 2024; 200: 106154. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2024.106154>
53. Xiao B., Constatntini S., Browd S., Zhan Q., Jiang W., Mei R. The role of intraoperative neuroelectrophysiological monitoring in single-level approach selective dorsal rhizotomy. *Childs Nerv. Syst.* 2020; 36 (9): 1925-1933. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04408-5>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Akizhanova I.V., Kozhanova A.M., Karieva Je.Қ., Shakenova A.B., Sajlibaeva Sh.E. Analiz jeffektivnosti selektivnoj dorsal'noj rizotomii v sochetanii s posleoperacionnoj reabilitaciej u pacientov so spasticheskoj formoj CP s pozicii MKF (pilotnyj proekt). *Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta*. 2021; 1: 115-122.
2. Klochkova O.A., Kolesnikova E.P., Berdichevskaja E.M., Zinenko D.Ju., Komarova M.I. *Selektivnaja dorsal'naja rizotomija pri DCP: praktičeskoe rukovodstvo po otboru pacientov i reabilitacii*. M.: BF «Vesna»; 2022: 115.
3. Klochkova O.A., Kolesnikova E.P., Zinenko D.Ju., Berdichevskaja E.M. Selektivnaja dorzal'naja rizotomija v lechenii spastichnosti u pacientov s detskim cerebral'nyh paralichom. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2022; 21: 19-28. <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2382>
4. Komfort A.B., Semenova Zh.B. Selektivnaja dorsal'naja rizotomija v korrekcii spasticheskogo sindroma u bol'nyh DCP: istoricheskie aspekty (obzor literatury). *Nejrohirurgija i nevrologija detskogo vozrasta*. 2016; 3 (16): 75-86.
5. Abd-Elmonem A.M., Ali H.A., Saad-Eldien S.S. et al. Effect of physical training on motor function of ambulant children with diplegia after selective dorsal rhizotomy: a randomized controlled study. *NeuroRehabilitation*. 2023; 53 (4): 547-556. <https://doi.org/10.3233/NRE-230098>
6. Adams I.G., Jayaweera R., Lewis J., Badawi N. et al. postoperative pain and pain management following selective dorsal rhizotomy. *BMJ Paediatrics Open*. 2024; 8: 1-7. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002381>
7. Ailon T., Beauchamp R., Miller S., Mortenson P., Kerr J.M., Hengel A.R., et al. Long-term outcome after selective dorsal rhizotomy in children with spastic cerebral palsy. *Childs Nerv. Syst*. 2015; 31: 415-423. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2614-9>
8. Archer J., Yaacoub A.P., Angulo-Parker F. et al. Pre- and Postoperative gait analysis and video for selective dorsal rhizotomy in spastic diplegia: 2-dimensional operative video. *Operative Neurosurgery*. 2019; 17 (3): 103-104. <https://doi.org/10.1093/ons/opy392>
9. Ates F., Brandenburg J.E., Kaufman K.R. Effects of selective dorsal rhizotomy on ankle joint function patients with cerebral palsy. *Frontiers in Pediatrics*. 2020; 8: 75. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00075>
10. Blatt K., Lewis J., Bican R., Leonard J. Selective Dorsal Rhizotomy: patient demographics and postoperative physical therapy. *Pediatric Neurology*. 2023; 147: 56-62. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.07.006>
11. Bower E., Michell D., Burnett M., Campbell M.J., McLellan D.L. Randomized Controlled Trial of Physiotherapy in 56 Children with Cerebral Palsy Followed for 18 Months. *Dev. Med. Child. Neurol*. 2001; 43: 4-15. <https://doi.org/10.1017/s0012162201000020>
12. Buckon C.E., Thomas S.S., Harris G.E., Piatt J.H., Aiona M.D., Sussman M.D. Objective Measurement of Muscle Strength in Children with Spastic Diplegia after Selective Dorsal Rhizotomy. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2002; 83: 454-460. <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.31202>
13. Cespedes J., Vidarte OA, Uparela MJ. et al. History and evolution of surgical treatment for spasticity: a journey from neurotomy to selective dorsal rhizotomy. *Neurological focus*. 2024; 56: 1-10. <https://doi.org/10.3171/2024.3.FOCUS2452>
14. Chan S.H., Yam K.Y., Yiu-Lau B.P., Poon C.Y., Chan N.N., Cheung, H.M., Wu M., Chak W.K. Selective Dorsal Rhizotomy in Hong Kong: Multidimensional Outcome Measures. *Pediatr. Neurol*. 2008; 39: 22-32. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.03.017>
15. Chen B.P., Wang K.K., Novacheck T.F. Selective dorsal rhizotomy for the treatment of gait dysfunction in cerebral palsy: a critical analysis review. *JBJS. Rev*. 2019; 7 (11): e3. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.19.00020>
16. Chugh D., Cawker S.P., Katchburian L., Carr L.J., Aquilina K., Morgan S., Harding C. Quality of Movement Changes in Ambulatory Children with Cerebral Palsy 1 Year after Selective Dorsal Rhizotomy. *Physiother. Can*. 2025; 77 (1): 113-121. <https://doi.org/10.3138/ptc-2023-002013>
17. Chugh D., Waite G., Harniess P. et al. «I didn't know was going to happen»: children's and young people's experiences and their involvement before and after selective dorsal rhizotomy. *Physical & occupation therapy in pediatrics*. 2024; 44 (5): 733-747. <https://doi.org/10.1080/01942638.2024.2323192>
18. Cowker S., Aquilina K. Selective dorsal rhizotomy the perspective of neurosurgeon and physiotherapist. *Paediatrics and Child Health*. 2016; 26 (9): 395-399. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2016.04.018>
19. De Vloo P., Huttunen T.J., Forte D. et al. Intraoperative electrophysiology during single-level selective dorsal rhizotomy: technique, stimulation, threshold, and response data in a series of 145 patients. *J. Neurosurg. Pediatr*. 2020; 25 (6): 597-606. <https://doi.org/10.3171/2019.12.PEDS19372>
20. Engsberg J.R., Ross S.A., Collins D.R., Park T.S. Predicting Functional Change from Preintervention Measures in Selective Dorsal Rhizotomy. *J. Neurosurg. Pediatr*. 2007; 106: 282-287. <https://doi.org/10.3171/ped.2007.106.4.282>
21. Enslin J.M.N., Langerak N.G., Fieggen A.G. The evolution of selective dorsal rhizotomy for the management of spasticity. *Neurotherapeutics*. 2019; 16 (1): 3-8. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00690-4>

22. Franki I., Bar-On L., Molenaers G., et al. Tone reduction and physical therapy: strengthening partners in treatment of children with spastic cerebral palsy. *Neuropediatrics*. 2020; 51: 89-104. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400987>
23. Garriz-Luis M., Sanchez-Carpintero R., Alegre M., Tejada S. Selective dorsal rhizotomy: a review of the literature on this technique for the treatment of spasticity in infantile cerebral palsy. *Revista de Neurologia*. 2018; 66 (11): 387-394.
24. Graham D., Aquilina K., Mankad K., Wimalasundera N. Selective dorsal rhizotomy: current state of practice and the role of imaging. *Quant Imaging Med. Surg.* 2018; 8 (2): P. 209-218. <https://doi.org/10.21037/qims.2018.01.08>
25. Graubert C., Song K.M., McLaughlin J.F., Bjornson K.F. Changes in Gait at 1 Year Post-Selective Dorsal Rhizotomy: Results of a Prospective Randomized Study. *J. Pediatr. Orthop.* 2000; 20 (4): 496-500.
26. Hatef J., Smith L.G.F., Veneziano G.C., et al. Postoperative pain protocol in children after selective dorsal rhizotomy. *Pediatr. Neurosurg.* 2020; 55: 181-187.
27. Jiang W., Shuyun Jiang S., Yu Y., Zhan Q. et al. Improvement of the gait pattern after selective dorsal rhizotomy derives from changes of kinematic parameters in the sagittal plane. *Frontiers in Pediatrics*. 2022. 23; 10: 1047227. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1047227>.
28. Josenby A.L., Wagner P., Jarnlo G.B., Westbom L., Nordmark E. Functional performance in self-care and mobility after selective dorsal rhizotomy: a 10-year practice-based follow-up study. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2015; 57: 286-293. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12610>
29. Lynch M.E., Daniels D.J., Brandenburg J. Gabapentin as part of a multimodal pain control for selective dorsal rhizotomy does not impact percentage of rootlets transected. *Child's nervous system*. 2024; 40 (2): 487-494. <https://doi.org/10.1007/s00381-023-06124-7>
30. Meyer-Sauvage J., Krouma M., Klovian C. et al. The effect of selective dorsal rhizotomy on the improvement of the quality of life of children with stage GMFCS IV and V cerebral palsy: pain, nursing, positioning, and dressing. *Child's nervous system*. 2024; 40 (4): 987-995. <https://doi.org/10.1007/s00381-024-06321-y>
31. Mishraa D., Barikb S., Rajb V., Kandwalc. P. A systematic review of complications following selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy. *Neurochirurgie*. 2023; 69: 8. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2023.101425>
32. *Clinical commissioning policy statement: selective dorsal rhizotomy for spasticity in children with cerebral palsy*. <https://jcc.nhs.wales/policies-resources/policies/neurosciences/selective-dorsal-rhizotomy-sdr-for-the-treatment-of-spasticity-in-cerebral-palsy-in-children-aged-3-9-years-policy-position-statement-pp245-march-2024-pdf/>
33. Nicolini-Panisson R.D., Tedesco A.P., Folle M.R., Donadio M.V.F. Selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy: selection criteria and postoperative physical therapy protocols. *Rev. Paul. Pediatr.* 2018; 36: 100-108.
34. Niedzwecki C., Barbuto A., Mitchell K. et al. Comparison of outcomes following surgical intervention and inpatient rehabilitation stays in children with cerebral palsy. *PM&R*. 2023; 16 (5): 449-461. <https://doi.org/10.1002/pmrj.13075>
35. Nimmo S.M., Foo I.T.H., Paterson H.M. Enhanced recovery after surgery: pain management. *J. Surg. Oncol.* 2017; 116: 583-591.
36. Novak I., Morgan C., Fahey M., et al. State of the evidence traffic lights 2019: systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2020; 20 (3): 1-21. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>
37. Ostojic K., Paget S.P., Morrow A.M. Management of pain in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2019; 61: 315-321.
38. Pao L.P., Zhu L., Tariq S. et al. Reducing opioid usage: a pilot study comparing postoperative selective dorsal rhizotomy protocols. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2020; 25: 303-310. <https://doi.org/10.3171/2019.9.PEDS19398>
39. Park T.S., Dobbs M.B., Cho J. Evidence Supporting Selective Dorsal Rhizotomy for Treatment of Spastic Cerebral Palsy. *Cureus*. 2018; 10 (10): e3466. <https://doi.org/10.7759/cureus.3466>
40. Park T., Liu J.L., Edwards C. et al. Functional outcomes of childhood selective dorsal rhizotomy 20 to 28 Years Later. *Cureus*. 2017; 9 (5): e1256. <https://doi.org/10.7759/cureus.1256>
41. Park T.S., Joh S., Walter D.M., Meyer N.I. Parent-reported outcomes of early childhood selective dorsal rhizotomy for the treatment of spastic diplegia. *Cureus*. 2021; 13 (6): e15530. <https://doi.org/10.7759/cureus.15530>
42. Pron G., Chan B., Ha T. et al. Lumbosacral dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy: a health technology assessment. *Ontario health technology assessment series*. 2017; 17 (10): 1-186.
43. Rasaduraia A., Frankc N., Greuterc L., Maria Licia M. et al. Patient- and caregiver-reported outcome measures after single-level selective dorsal rhizotomy in pediatric and young adult patients with spastic cerebral palsy. *Pediatr. Neurosurg.* 2023; 58: 128-135. <https://doi.org/10.1159/000530748>
44. Sargut T.A., Haberl H., Wolter S. et al. Motor and functional outcome of selective dorsal rhizotomy in children with spastic diplegia at 12 and 24 months of follow-up. *Acta Neurochirurgica*. 2021;

163: 2837-2844. <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04954-5>

45. Shahid J., Kashif, A., Kashif Shahid M. Enhancing post-operative recovery in spastic diplegia through physical therapy rehabilitation following selective dorsal rhizotomy: a case report and thorough literature analysis. *Children (Basel)*. 2023; 10 (5): 2-14.

46. Spazzapan P., Bosnjak R., Rodi Z., Kos N. et al. Selective dorsal rhizotomy: short-term results and early experiences with a newly established surgical treatment in Slovenia. *J. Integr. Neurosci.* 2022; 21 (3): 90. <https://doi.org/10.31083/j.jin2103090>

47. Summers J., Coker B., Eddy S. et al. Selective dorsal rhizotomy in ambulant children with cerebral palsy: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2019; 3: 455-462.

48. Tedroff K., Löwing K., Åström E. A prospective cohort study investigating gross motor function, pain, and health-related quality of life 17 years after selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2015; 57 (5): 484-490. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12665>

49. van Schie P.E.M., Vermeulen R.J., van Ouwkerk W.J.R., Kwakkel G., Becher J.G. Selective Dorsal Rhizotomy in Cerebral Palsy to Improve Functional Abilities: Evaluation of Criteria for Selection. *Child's Nerv. Syst.* 2005; 21: 451-457. <https://doi.org/10.1007/s00381-004-1105-1>

50. Veerbeek B.E., Lamberts R.P., Fieggen A.G., Verkoeijen P., Langerak N.G. Daily activities, participation, satisfaction, and functional mobility of adults with cerebral palsy more than 25 years after selective dorsal rhizotomy: a long-term follow-up during adulthood. *Disabil. Rehabil.* 2019; 9: 1-9. <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1695001>

51. Waite G., Chugh D., Cawker S. et al. 'Wanting no regrets': parental decision making around selective dorsal rhizotomy. *Child: care, health and development*. 2023; 49 (2): 382-391. <https://doi.org/10.1111/cch.13056>

52. Weinbrecht-Mischkewitz M., Wittmack E., Hentschel F. et al. Predictors of outcome in patients with cerebral palsy following selective dorsal rhizotomy. *Early Human Development*. 2024; 200: 106154. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2024.106154>

53. Xiao B., Constatntini S., Browd S., Zhan Q., Jiang W., Mei R. The role of intraoperative neuroelectrophysiological monitoring in single-level approach selective dorsal rhizotomy. *Childs Nerv. Syst.* 2020; 36 (9): 1925-1933. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04408-5>

Поступила 21.11.2025

Направлена на доработку 13.01.2026

Принята 06.03.2026

Опубликована online 30.09.2026

D. B. Kurmanova^{1*}, S. T. Turuspekova¹, V. S. Lisnic², G. A. Mukhambetova¹, M. R. Rabandiyarov³, A. A. Zhailganov³, G. N. Kasenova³

REHABILITATION AFTER SELECTIVE DORSAL RHIZOTOMY IN CEREBRAL PALSY: WORLD EXPERIENCE IN LITERATURE REVIEW

¹NC JSC «Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov» (050012, Republic of Kazakhstan, Almaty c., Tole bi str., 94; e-mail: info@kaznmu.kz)

²State University of Medicine and Pharmacy named after Nicolae Testemitanu (MD-2004, Moldova, Chisinau c., B. Stephen the Great, 165; e-mail: contact@usmf.md)

³Children's City Clinical Hospital No. 2 (050062, Republic of Kazakhstan, Almaty c., distr. 2, 54; e-mail: dgkb2_dgkb2@med.mail.kz)

***Dinara Batyrzhanovna Kurmanova** – NC JSC «Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov»; 050012, Republic of Kazakhstan, Almaty c., Tole bi str., 94; e-mail: d.kurmanova368@gmail.com

One of the surgical methods used to correct muscle spasticity in cerebral palsy (CP) is selective dorsal rhizotomy (SDR). The effectiveness of this method depends on the patient's individual rehabilitation program (IRP), as well as on the timeliness, quality, and duration of rehabilitation interventions. This review presents a historical overview of SDR development, summarizes global experience in post-SDR rehabilitation for patients with CP, and highlights the key factors influencing its effectiveness. The success of SDR largely relies on a well-designed rehabilitation program that includes early initiation of physical therapy, optimal training intensity, and a multidisciplinary approach. The paper outlines the main stages of SDR evolution, analyzes current rehabilitation strategies, and provides examples of international protocols defining the frequency, duration, and sequence of therapeutic interventions. Special attention is given to postoperative

kinesiotherapy, physiotherapy, neurodevelopmental techniques, and psychological support for families. The review emphasizes the need for standardization of rehabilitation programs and increased patient adherence to long-term therapy. The analysis confirms that combining surgical correction with comprehensive rehabilitation ensures optimal functional outcomes, promotes independence, improves quality of life, and strengthens the evidence base for developing national rehabilitation protocols.

Key words: cerebral palsy; selective dorsal rhizotomy; physical medicine; rehabilitation, neurosurgery

Д. Б. Курманова^{1*}, С. Т. Турусбекова¹, В. С. Лисник², Г. А. Мұхамбетова¹, М. Р. Рабандияров³,
А. А. Жайлғанов³, Г. Н. Касенова³

ЦЕРЕБРАЛЬДЫ САЛ АУРУЫ ҮШІН СЕЛЕКТИВТІ ДОРСАЛЬДЫ РИЗОТОМИЯДАН КЕЙІН ПАЦИЕНТТЕРДІ ОҢАЛТУ: ӘДЕБИЕТТЕРДІ ШОЛУДАҒЫ ӘЛЕМДІК ТӘЖІРИБЕ

¹«С. Д. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» (050012, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Төле би к-сі, 94; e-mail: info@kaznmu.kz)

²Николай Тестемицану атындағы мемлекеттік медицина және фармация университеті (MD-2004, Молдова, Кишинев қ., Стефан Ұлы б., 165; e-mail: contact@usmf.md)

³Алматы қ. №2 балалар қалалық клиникалық ауруханасы (050062, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., 2 шағын аудан, 54; e-mail: dgkb2_dgkb2@med.mail.kz)

***Динара Батыржанқызы Құрманова** – «С. Д. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті»; 050012, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Төле би к-сі, 94; e-mail: d.kurmanova368@gmail.com

Церебралды сал ауруында (ЦСА) бұлшықет спастикасын түзету үшін қолданылатын хирургиялық әдістердің бірі – селективті дорсальды ризотомия (СДР) болып табылады. Бұл әдістің тиімділігі науқастың жеке оңалту бағдарламасына (ЖОБ), сондай-ақ оңалту шараларының уақтылығына, сапасына және ұзақтығына байланысты. Шолуда СДР әдісінің даму тарихы, ЦСА-мен ауыратын пациенттерге операциядан кейінгі оңалтудың әлемдік тәжірибесі және оңалту тиімділігіне әсер ететін негізгі факторлар қарастырылған. СДР-дың табысты болуы ерте басталған физикалық терапияны, оңтайлы жүктеме қарқындылығын және мультидисциплинарлық тәсілді қамтитын жеке оңалту бағдарламасына тікелей байланысты. Мақалада СДР әдісінің қалыптасу кезеңдері мен қазіргі оңалту стратегиялары талданып, емдік шаралардың жиілігі, ұзақтығы мен кезеңділігін анықтайтын халықаралық хаттамалардың мысалдары келтірілген. Операциядан кейінгі кинезиотерапияның, физиотерапияның, нейродаму әдістерінің және отбасы мүшелеріне психологиялық қолдаудың маңызы атап өтіледі. Сондай-ақ оңалту бағдарламаларын стандарттау мен науқастардың ұзақ мерзімді емге бейілділігін арттыру қажеттілігі көрсетілген. Жүргізілген талдау хирургиялық түзету мен кешенді оңалтуды біріктіру ең жақсы функционалдық нәтижелерге қол жеткізуге, тәуелсіздікті қалпына келтіруге және өмір сапасын арттыруға мүмкіндік беретінін дәлелдейді.

Кілт сөздер: церебральды сал ауруы; селективті дорсальды ризотомия; физикалық медицина; оңалту; нейрохирургия

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

UDC 616.5-018:615.262-092-07

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-42-54

L. M. Stabayeva¹, X. D. Besplemyannaya^{2*}, R. Zh. Nygyzbayeva¹, O. V. Edi³, M. K. Panova⁴

HISTOLOGICAL EVALUATION OF SYSTEMIC ISOTRETINOIN'S EFFECT ON THE SKIN

¹MSE «Regional clinical hospital» (100012, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Yerubayeva str., 43, e-mail: okb@okbkar.kz)

²NC JSC «Karaganda Medical University» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

³MSE «Kh. Zh. Makazhanov Multidisciplinary Hospital» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Mukanova str., 5/3; e mail: mbmak@maqajanov.kz)

⁴MSE «Regional Children's Clinical Hospital» (100024, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Shakhtyorov ave., 83; e-mai: kgp_odkb@mail.ru)

***Xeniya Dmitrievna Besplemyannaya** – NC JSC «Karaganda Medical University»; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: xenia.besplemyannaya@mail.ru

The presented literature review contains data on histomorphological changes in the dermis when using isotretinoin. The systematic search was conducted for the results of scientific studies published between January 1980 and January 2026. The analysis included original researches, clinical and morphological work, experimental studies and review publications on morphological changes in the skin during systemic isotretinoin therapy. The result of the relevant search turned out to be 409 articles, of which, after the initial study, 25 articles were selected for final analysis: 19 articles were devoted to the anti-acne effect, the remaining 6 articles – to the involution of signs of photoaging against the background of the use of isotretinoin. Based on the literature analysis, data were collected on histological changes in the skin during the systemic use of isotretinoin from both the sebaceous glands and the dermis.

Systemic use of isotretinoin caused a number of changes in the skin, confirmed clinically and histologically. In particular, sebaceous glands were significantly reduced (up to 90%), and sebocyte differentiation was inhibited. The structure of the glands became elongated, «cellular» with a small number of sebocytes remaining in the center, on the basal plate. The amount of cytoplasm decreased by 35% compared to the size of the nucleus. There was a noticeable decrease in the number of immature cells and there was no mitotic numbers. The number of partially differentiated cells was very small, most of the cells were mature and full of lipid droplets. Desmosome destruction and disruption of links between keratinized keratinocytes were recorded, therefore, microcomedones regressed, and sebaceous filaments significantly decreased clinically. Follicular keratinization decreased by 55-70%. The amount of sebum and bacteria in comedones decreased markedly.

In the context of the effect of isotretinoin on photoaging, the following histological changes were identified: the significant increase in epidermal thickness, the decrease in elastosis, the decrease in epidermal p53, the straightening of the papillae of the dermis, the trophism improvement, the decrease in inflammatory infiltrate and in the degree of basophil degeneration of collagen, the increase in its density and concentration. There was the decrease in the number and changes in elastic fibers: elastic fibers were more tangled and fragmented before treatment, and more fibrillar and whole after treatment.

Key words: acne, isotretinoin, retinoids, skin biopsy, sebaceous glands, epidermis, sebocytes, keratinocytes

INTRODUCTION

Systemic use of isotretinoin is by far the most effective method of acne treatment [1]. Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) differs from other drugs for systemic acne therapy in its ability to influence all major factors in the pathogenesis of the disease, which is a unique property. The history of the use of systemic retinoids in the treatment of acne begins in 1909 with the discovery of vitamin A. It was soon proved that vi-

tamin A is necessary to maintain vision, reproductive function, growth process, immune status and homeostasis, as well as to stimulate cell differentiation [2]. In the 1940s, the effect of vitamin A on acne was first documented, and in 1947, the first synthetic retinol was obtained. In 1962, trans-retinoic acid (tretinoin) was discovered. The task of reducing the toxicity of therapeutic (effective) dosages of the first systemic retinoids was solved together with the discovery of

13-cis-retinoic acid (isotretinoin) in 1969, which reduced the therapeutic index by 2.5 times compared with the use of fully trans-retinoic acid. The first large clinical trial led by G. Plevig with the participation of 19 dermatological centers and 136 patients was conducted in 1981. Isotretinoin itself was registered for the treatment of severe forms of acne in the USA in 1982, in Europe in 1983, which was a major breakthrough in treatment and gave hope to patients against whom medicine had been powerless until that moment [3].

The widespread use of isotretinoin in world practice began in the 80s of the 20th century, in the CIS countries – only since the late 90s, and in Kazakhstan the first steps in the use of isotretinoin began only in the 21st century (the first isotretinoin was registered in the territory of the Republic of Kazakhstan on November 25, 2016). Despite the extensive experience of foreign colleagues and the official registration of the drug, the prescriptions were modest and were accompanied by phobias of side effects on the part of both patients and doctors. Fortunately, in recent years, doctors have become much bolder and patients more aware of systemic retinoids, which has significantly increased the frequency of use of this modern and effective therapy.

The aim of the study was to analyze and systematize the available data on histomorphological changes in the epidermis, dermis and appendages of the skin during systemic therapy with isotretinoin.

MATERIALS AND METHODS

The systematic search was conducted for the results of scientific research in the international and national electronic databases PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library, eLibrary and Google Scholar, published from January 1980 to January 2026. The analysis included original research, clinical and morphological work, experimental studies, and review publications on morphological changes in the skin during systemic isotretinoin therapy. The following search queries were used: isotretinoin, 13-cis-retinoic acid, histology, biopsy, acne. The inclusion criteria were as follows: original articles with data on histological examination of the skin against the background of the use of isotretinoin. The exclusion criteria were considered to be the absence of histological data, animal studies and *in vitro* cultures. The result of the relevant search turned out to be 409 articles, of which, after the initial study, 25 articles were selected for final analysis: 19 articles were devoted to the anti-acne effect, the remaining 6 articles – to the involution of signs of photoaging against the background of the use of isotretinoin.

The object of the study was scientific publications devoted to the study of morphohistological changes in the skin against the background of the use of systemic isotretinoin.

RESULTS

In 1982, J. A. Goldstein published the first study of isotretinoin on 7 male patients, during which he revealed noticeable histological changes in all patients in the form of changes in the structure of the sebaceous glands: before the start of treatment, the sebaceous glands were well developed with typical lobules and cells of the sebaceous glands. After 16 weeks of therapy, there was the absence or marked atrophy of the sebaceous glands. On average, the decrease was up to 90%, and the amount of cytoplasm decreased by 35% compared to the size of the nucleus. Clinically, this was expressed in the significant decrease in sebum production (by 88.4%) [4].

G. L. Peck et al. confirmed the significant reduction in the size of sebaceous glands and an obvious inhibition of sebocyte differentiation, however, histological examination was performed in only 3 out of 33 subjects [5]. K. Dalziel, T. Kingston and R. Marks noted that the glands became elongated and «cellular» with a small number of sebocytes, remaining in the center. The authors did not confirm the theory of isotretinoin's anti-inflammatory properties, although this effect was later proven. In the publication by the same group of scientists 3 years later, in addition to monitoring the size of sebocytes, emphasis was placed on studying changes in enzymatic activity, but no significant changes were detected [6]. A. S. Zelickson (1986) stated that, in addition to the decrease in the size of the sebaceous glands, there was the noticeable decrease in the number of immature cells and no mitotic numbers on the basal plate during treatment with isotretinoin. The number of partially differentiated cells was very small, most of the cells were mature and full of lipid droplets. This work is valuable because it considered different daily and therefore cumulative dosages of the drug. Thus, it was confirmed that with low daily dosages (0.1 mg/kg), the restoration of the structure and activity of sebocytes occurred faster than with high dosages (1 mg/kg) [7]. There was also the perceptible decrease in sebum and bacteria in the gums. The destruction of desmosomes was recorded, therefore, the connection between the keratinized cells was disrupted [8].

G. Plevig investigated combination therapy with topical tretinoin and systemic isotretinoin in different dosages. During the observation of morphological changes in the skin of patients with conglobate and papulopustular acne (16 cases), G. Plevig recorded the decrease in the area and circumference of sebaceous glands by 35-58%, follicular keratinization – by 55-70%, the decrease in the density of active sebaceous glands – by 1 cm², as well as the complete regression of microcomedones and the significant decrease in sebaceous filaments [9].

The search for a less toxic impact of isotretinoin led to the search for an answer to the question

Table 1 – Data from publications studying the effect of isotretinoin on acne skin

Authors	Title	Year of issue	Number of patients	Frequency and time of tissue sampling	Morphological changes
Goldstein J. A. et al.	Isotretinoin in the Treatment of Acne. Histologic Changes, Sebum Production, and Clinical Observations	1982	7	Before treatment, at week 16 of treatment	The significant decrease in the size of sebaceous glands, the decrease in sebum production ($\approx 88\%$) after 16 weeks of treatment. Partial restoration of sebaceous glands 32 weeks after the end of therapy; classic evidence of SG atrophy under the action of isotretinoin
Goldstein J. A. et al.	The effects of isotretinoin on follicular and sebaceous cell differentiation	1982	3 biopsies, 33 patients in total	Before treatment, after 6 months, during the repeat course	The noticeable decrease in the size of the sebaceous glands and the clear suppression of sebaceous gland differentiation: the increase in the number of peripheral sebaceous cells, which lack typical cytoplasmic droplets
Dalziel K. et al.	The effects of isotretinoin on follicular and sebaceous cell differentiation	1987	17	Before treatment, at week 4, at week 8 of treatment	The significant decrease in the volume of sebaceous glands in the dermis at both weeks 4 and 8, the glands become elongated and «cellular» with a small number of sebocytes remaining in the center
Zelickson A. S. et al.	Ultrastructural Changes in Sebaceous Glands. Following Treatment of Cystic Acne with Isotretinoin	1986	15	Before, after 20 weeks, and 2 months after the end of treatment	The noticeable decrease in the number of immature cells and no mitotic numbers. The number of partially differentiated cells was very small, most of the cells were mature and full of lipid droplets. A noticeable decrease in the amount of sebum and bacteria was recorded in comedones. Desmosome destruction was noted – the connection between the keratinized cells was disrupted
Plewig G. et al.	Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne	2004	16	Before treatment and at the end of the 6-month therapy	The decrease in the size (area) and circumference of sebaceous glands, the decrease in the number of active sebaceous glands per 1 cm ² , the complete regression of microcomedones and the significant decrease in sebaceous filaments
Tschan T., Steffen H., Supersaxo A.	Sebaceous-gland deposition of isotretinoin after topical application: an in vitro study using human facial skin	1997	Model <i>in vitro</i> from the skin of the women parotid zone	Before and 16 hours after application	The concentration of isotretinoin in the sebaceous glands ranged from 0.17 to 1.57 ng/mg of tissue
Vahlquist A. Rollman O., Holland D. B. Cunliffe W. J.	Isotretinoin treatment of severe acne affects the endogenous concentrations of vitamin A in sebaceous glands	1990	22	Before treatment, after 2, 4 and 7 – 11 months of treatment	Sebaceous glands contain higher amounts of both retinol and dihydroretinol than the epidermis and dermis
Amanda G., Nelson M., Zhao W., Gilliland K. L.	Isotretinoin temporally regulates distinct sets of genes in patient skin	2009	8	Before and 8 weeks after the start of treatment	The size of the sebaceous glands decreased by 76% (4.17 times) compared to the baseline level ($P=0.009$). After a week, the size of the glands decreased by about 49%

of why topical forms are not effective in severe forms. The answer to it was given by T. Tschan, H. Steffen, and A. Supersaxo in 1997 [10]. Histological examination revealed that the concentration of isotretinoin in the sebaceous glands ranged from 0.17 to 1.57 ng/mg of tissue. Autoradiography and *in vitro* fluorescence microscopy have shown that when applied topically, a significant amount of isotretinoin enters the sebaceous glands via the follicular pathway, while the effectiveness of the ethanol gel is not inferior to that of liposomal or mixed micellar gel. In comparison with the data of A. Vahlquist, O. Rollman, D. B. Holland, and W. J. Cunliffe, [11] who measured the concentration of isotretinoin in the sebaceous glands with oral administration and obtained values of 0.28-0.44 ng/mg, depending on the duration of treatment, the results were comparable or even higher, which is at odds with the clinical effects. The authors explain this discrepancy by the difference in vascular clearance in the model *in vitro*, nuances in the calculation of isotretinoin isomers, and the fact that the distribution of isotretinoin in the sebaceous glands remains in the lipophilic center of the sebaceous glands during topical use and is not transferred to basal sebocytes (target cells), which are actively affected by systemic isotretinoin, penetrating through the microcirculation system.

In 2009, G. Amanda, M. Nelson, W. Zhao, and K. L. Gilliland studied the regulation of the activity of individual groups of genes in the patient's skin with isotretinoin and confirmed the change in the size of the sebaceous glands: it decreased by 76% (4.17 times) compared with the baseline level ($p=0.009$). After a week, the size of the glands decreased by about 49% [12].

The described above data are summarized in table 1.

The occurred changes are recorded by observing histological changes in the skin, while molecular biology helps to understand the processes. Indeed, despite its undeniable effectiveness in acne and seborrhea, the molecular basis of the unique sebostatic activity of this compound is still not fully understood. Thus, in the works of R. K. Randolph and M. Simon, the ability of dermal fibroblasts to metabolize exogenous retinoic acid was proved, thereby regulating its concentration in the skin. At the same time, fibroblasts practically do not metabolize retinol itself, which indicates a difference in the processing pathways of different forms of retinoids. These studies mean that there is a local mechanism in the dermis to control the activity of retinoic acid, which can limit or modulate its biological effects [13].

J. M. Baron, R. Heise, and W. S. Blaner analyzed the functional activity of fully trans-, 9-cis-, and 13-cis-retinoic acid and their 4-oxo metabolites in normal human epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts using gene and protein expression profiling methods. The study showed that retinol 4-oxometab-

olites have strong and isomer-specific regulatory activity in relation to transcription, and do not represent only inert end products of catabolism, as previously thought. Microarray and proteomic analysis have identified a number of new genes and gene products that are affected by retinol treatment of keratinocytes or fibroblasts, including genes for enzymes that catalyze the biotransformation of retinoids, corticosteroids and antioxidants, as well as genes for structural and transport proteins that are known to be necessary for maintaining homeostasis. The results of the study showed the significant decrease in the expression of keratins 1, 10, 14 and 17, as well as matrix metalloproteinase-10, vascular endothelial growth factor C, thrombospondin-1, plasminogen activator inhibitor-2, cyclooxygenase-2, psoriasis-associated fatty acid binding protein, filaggrin. Incubation of dermal fibroblasts with retinoic acid isomers for 24 hours revealed more significant changes than those observed with NHEK, including the decrease in the activity of p-450-dependent enzymes involved in xenobiotic/endogenous biotransformation, including cytochrome P450 (CYP)2D, CYP3A7, CYP4A1, corticosteroid 11b dehydrogenase, prostaglandin-endoperoxide synthase-1, phosphatase-11 with dual specificity, glutathione S-transferase M1, and transport proteins such as solute transporter family 16 member 1 (SLC16A1) [14].

A. M. Nelson and K. L. Gilliland confirmed *in vitro* the previously described antiproliferative effect of isotretinoin on human sebocytes. These authors attributed part of this decrease to cell cycle arrest and found sebocyte apoptosis, which was not reproduced by alitretinoin or tretinoin. These events were specific to sebocytes because isotretinoin failed to induce apoptosis in keratinocytes. Isotretinoin-induced apoptosis was shown to be a mechanism that was independent of RAR [15]. In 2009, the same group of authors conducted a transcription analysis and found that the lipocaine 2 gene (involved in innate immunity) is among the genes whose expression is most strongly increased by exposure to 13-cis-retinoic acid, and also confirmed sebaceous gland apoptosis by TUNEL staining [16].

Isotretinoin affected the expression of many other genes, which can be roughly divided into three categories: tumor suppressor genes, genes involved in protein synthesis, and genes involved in the transfer or binding of ions, amino acids, lipids, or retinoids. In addition to genes, the role of dissolved substance carrier proteins is also important in skin biology. The study revealed the increase in the expression of proteins of the S100 family, which regulate cell differentiation, energy metabolism, interaction of the cytoskeleton with the membrane, and the cell cycle. The increased activity of S100 proteins is induced by oxidative or inflammatory stress, which suggests that the initial activation of S100 13-cis proteins is respon-

Table 2 – Data from publications studying the effect of isotretinoin on the skin at the cellular, gene, and molecular levels

Authors	Title	Year of issue	Material	Morphological changes
Randolph R. K., Simon M.	Dermal Fibroblasts Actively Metabolize Retinoic Acid but not Retinol.	1988	Fibroblast culture	Dermal fibroblasts metabolize exogenous retinoic acid, thereby regulating its concentration in the skin.
Baron J. M., Heise R., Blaner W. S.	Retinoic Acid and its 4-Oxo Metabolites are Functionally Active in Human Skin Cells In Vitro	2005	Culture of human epidermal keratinocytes (NHEK) and dermal fibroblasts	The significant decrease in the expression of keratins, matrix metalloproteinase-10, vascular endothelial growth factor-C, thrombospondin-1, plasminogen activator inhibitor-2, cyclooxygenase-2, psoriasis-associated fatty acid binding protein, filaggrin.
Nelson A. M., Gilliland K. L., Cong Z., Thiboutot D. M.	13-cis-retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes	2006	Sebocyte culture	13-cis-retinoic acid causes cell cycle arrest and apoptosis in SEB-1 sebocytes by a mechanism independent of RAR, which corresponds to sebosuppression
Schroeder M., Zouboulis C. C.	All-trans-retinoic acid and 13-cis-retinoic acid: pharmacokinetics and biological activity in different cell culture models of human keratinocytes	2007	Keratinocyte culture with high and low density	Retinoic acid isomers enhanced proliferation At low cell density, but at high density, they showed an antiproliferative effect in normal keratinocytes, and stimulating effect in HaCaT keratinocytes.
Amanda G., Nelson M., Zhao W., Gilliland K. L., Zaenglein A. L.	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells	2008	Sebocyte culture	Increased levels of lipocalin 2, which encodes the protein lipocalin associated with neutrophilic gelatinase (NGAL).
Amanda G., Nelson M., Zhao W., Gilliland K. L., et al.	Early gene changes induced by isotretinoin in the skin provide clues to its mechanism of action	2009	7 patients before and one week after the start of therapy	Increased expression of S100 family proteins.
Amanda G., Nelson M., Zhao W., Gilliland K. L.	Temporal changes in gene expression in the skin of patients treated with isotretinoin provide insight into its mechanism of action.	2009	8 patients before and 8 weeks after	197 genes were significantly activated, 587 were significantly suppressed.
Lumsden K. R., Nelson A. M., Dispenza M. C., Gilliland K. L., et al.	Isotretinoin increases skin-surface levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients treated for severe acne.	2011	15 patients with acne and 15 people in the control group (1-4-8 weeks)	The level of NGAL protein increased, which triggered apoptosis in sebocytes, but did not directly affect <i>P. acnes</i>
Dispenza M. C., Wolpert E. B., Gilliland K. L.	Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients	2012	27 subjects, the control group (23 persons). Blood before treatment and at 1-4-8-20 weeks, as well as 6 months after the end of treatment	Isotretinoin caused acne remission by normalizing the innate immune response to the commensal bacterium <i>Propionibacterium acnes</i> by reducing TLR-2 expression in monocytes
Agamia N. F., Hussein O. M., Abdelmaksoud R. E., Abdalla D. M., et al.	Effect of oral isotretinoin on the nucleo-cytoplasmic distribution of FoxO1 and FoxO3 proteins in sebaceous glands of patients with acne vulgaris	2018	14 patients, control group (10 persons). Puncture biopsy before and after 6 weeks	FoxO expression was activated by isotretinoin.
Agamia N. F., El Mulla K. F., Alsayed N. M., Ghazala R. M., et al.	Isotretinoin treatment upregulates the expression of p53 in the skin and sebaceous glands of patients with acne vulgaris	2023	25 patients, control group (15 persons). Biopsy with immunohistochemistry, ELISA and PCR	Increased nuclear expression of p53 in sebaceous glands

sible for the «acne outbreak» reaction observed in some patients receiving oral or topical retinoids for the treatment of acne [17].

After the initial start of apoptosis and the cell cycle stops in the sebaceous glands, genes characteristic of wound healing are expressed in the skin, followed by significant regeneration and remodeling, as evidenced by increased expression of extracellular matrix proteins. A total of 197 genes were significantly activated, 587 genes were significantly suppressed. Most of the genes whose activity decreased after 8 weeks are associated with the metabolism of steroids, cholesterol, and fatty acids, which is consistent with the well-known fact that sebum production decreases under the influence of 13-cis-retinoic acid. The genes activated at week 8 encode structural proteins such as collagens and fibronectin, which is consistent with the known effect of retinoids on extracellular matrix repair [18].

The level of NGAL protein in the skin of patients taking isotretinoin increases, and this increase precedes a decrease in sebum production and the amount of *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). These data indicate a temporal relationship in which an increase in NGAL triggers apoptosis in sebocytes, which leads to a decrease in sebum production and *P. acnes* levels. However, the antibacterial effect of NGAL against *P. acnes* has not been confirmed. Consequently, *P. acnes* decrease a second time during isotretinoin treatment after a decrease in sebum secretion, which is a source of nutrients for *P. acnes* [19].

M. C. Dispenza et al. demonstrated the decrease in TLR-2 expression in monocytes and the subsequent inflammatory response to *P. acnes* after a week of isotretinoin therapy. This effect persisted for 6 months after discontinuation of therapy, indicating that TLR-2 modulation may be associated with the long-term therapeutic effect of isotretinoin. This proves that isotretinoin has an immunomodulatory effect on patients [20].

N. F. Agamia et al. analyzed the distribution of proapoptotic transcription factors FoxO1 and FoxO3 in the nuclear and cytoplasmic compartments of human sebocytes *in vivo* before and during acne treatment with isotretinoin (6 weeks after initiation of isotretinoin therapy). The results showed a significant increase in the nuclear-cytoplasmic ratio of nonphosphorylated FoxO1 and FoxO3 in the treatment of acne with isotretinoin, which is involved in proapoptotic signaling, caused by isotretinoin in sebocytes and confirms the scientific hypothesis of activation of FoxO expression under the action of isotretinoin [21].

Against the background of isotretinoin treatment, the expression of the protein and the p53 gene in the skin significantly increased. The amount of p53 expression was inversely correlated with the severity of acne and body mass index. In clinical settings, isotretinoin stimulated the expression of p53, which

controls many transcription factors involved in the pathogenesis of acne vulgaris, including FoxO1, the androgen receptor, and critical genes involved in the induction of autophagy and apoptosis. The enhancement of the p53-FoxO1 signaling pathway caused by systemic isotretinoin administration explains the underlying transcript changes that lead to suppression of sebum production, as well as side effects associated with systemic isotretinoin therapy [22].

M. Schroeder and C. C. Zouboulis studied the effect of retinoic acid isomers on keratinocyte proliferation at low and high densities (imitation of hyperkeratotic diseases and age-related skin or skin exposed to steroids). The results of the study proved that at low cell density, retinoic acid isomers enhanced proliferation, but at high density, they showed an antiproliferative effect in normal keratinocytes, and stimulating effect in HaCaT keratinocytes. The absence of the effect of retinoids on cell proliferation at a high seeding density of normal keratinocytes may indicate that the normalizing effect of retinoids in hyperkeratotic diseases such as acne or psoriasis is most likely due to the modulation of cell differentiation rather than their growth. On the other hand, induced keratinocyte proliferation at low seeding density may serve as an explanation for acanthosis caused by topical application of retinoids to age-related and steroid-damaged skin [23].

The described above data from publications studying the effect of isotretinoin on the skin at the cellular, gene, and molecular levels are summarized in table 2.

The active use of isotretinoin continued, and in addition to its sebostatic and anti-acne effects on the skin, dermatologists observed other changes. So, in 2000, S. Maddin et al. published the study on the effect of topical isotretinoin on the signs of photoaging. The study involved 20 dermatology centers with a total sample of 800 patients. Histological examination was performed among 120 patients and revealed the significant increase in the thickness of the epidermis. There were no obvious changes in skin elastosis, dermis thickness, melanin content in the epidermis, fibroblast count, melanocyte dysplasia, or keratinocyte atypia. At the same time, the absence of significant histological changes in the dermis did not exclude the possibility of remodeling of its fine structure. It is worth noting that the clinical changes were more expressed and manifested themselves in improving the appearance of the photo-damaged skin. Significant reduction of fine and coarse wrinkles, improvement of texture and pronounced pigmentation were observed after 12 weeks of daily use of isotretinoin. And within 36 weeks, the effect of the treatment was further enhanced [24].

C. L. Kalil investigated the effect of systemic isotretinoin in the treatment of photoaging. 50 women aged 40-60 years received 20 mg of isotretinoin 3 times a week for 3 months. The decrease in the signs of photoaging was recorded: straightening of

Table 3 – Data from publications studying the effect of isotretinoin on skin at photoaging

Authors	Year of issue	Title	Number of patients	Frequency and time of tissue sampling	Morphological changes
Maddin S. et al.	2000	Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: Results of a 36-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial	120 biopsies from 800 patients	Before therapy and after 36 weeks	Reduction of signs of photoaging, thickening of the epidermis
Kalil C. L. et al.	2008	Use of Oral Isotretinoin in Photoaging Therapy	30	Before therapy, a week after the end	Straightening of the papillae of the dermis, improvement of trophism and reduction of collagen degeneration
Rabello-Fonseca R. M. et al.	2009	Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication	30	Before and after 3 months of therapy	The decrease in inflammatory infiltrate, the decrease in the degree of basophilic collagen degeneration, the decrease in the number of elastic fibers. Elastic fibers were more tangled and fragmented before treatment, and more fibrillar and whole after treatment. The concentration of collagen has increased significantly
Bagatin E. et al.	2014	Low-dose oral isotretinoin versus topical retinoic acid for photoaging: a randomized, comparative study	22 completed observations out of 24	Before and after 6 months of therapy	The increase in the thickness of the epidermis, the decrease in elastosis and the decrease in epidermal p53, the increase in the amount of type 1 surface dermal collagen
Bravo B. S. et al.	2015	Oral isotretinoin in photoaging: objective histological evidence of efficacy and durability*	20	Before therapy, at the end of the 12-week therapy, and after 12 weeks of therapy	Increased density of collagen and elastic fibers, matrix remodeling
Weiss J. S., Ellis C. N., Headington J. T.	1988	Topical tretinoin improves photoaged skin. A double-blind vehicle-controlled study	30	Before and after 16-week therapy	The epidermis thickened by 273%, the granular layer became homogeneous and more dense by 118%, the number of mitotic figures increased, hypertrophy and hyperplasia of melanocytes decreased

the papillae of the dermis, improvement of trophic tissue and reduction of collagen degeneration in 20 patients. The condition of 10 patients has not changed. It should be noted that clinical improvement was noted in 79.99% of the subjects. The question remains whether a longer intake will lead to more pronounced changes [25].

R. M. Rabello-Fonseca et al. observed 30 patients with signs of photoaging and registered the following morphological changes against the background of oral isotretinoin intake: the decrease in inflammatory infiltrate and the decrease in the degree of basophilic degeneration of collagen, the decrease in the number of elastic fibers and elastic material. Elastic fibers were more tangled and fragmented before treatment, and more fibrillar and whole after treatment, and there was the significant increase in collagen concentration [26].

E. Bagatin compared topical and systemic retinol in the context of effects on photoaging. Histological analysis revealed the statistically significant increase in epidermal thickness, the decrease in elastosis and the decrease in epidermal p53, and the increase in the amount of type 1 surface dermal collagen in both groups. No significant differences were found between the groups [27].

B. S. Bravo studied 20 patients with signs of photoaging using systemic isotretinoin at the dosage of 20 mg/day 3 days a week. In 65% of patients, there was the change in the distribution and thickness of elastic fibers, which can be interpreted as the improvement in skin condition. The increase in collagen density was recorded in 60% of patients from 51.2 to 57.4% ($p=0.004$). By the end of the 12-week follow-up period, collagen density decreased to 54.7% ($p=0.050$). The density of elastic fibers increased from 26.5 to 31.3% ($p=0.02$), and decreased to 27.5% by the end of the 12-week follow-up period [28].

In 1988, J. S. Weiss, C. N. Ellis, and J. T. Headington conducted the study on the impact of topical tretinoin on photoaging symptoms and found the following changes. The mean thickness of the epidermis rose by 273%, while the mean thickness of the granular layer in patients using tretinoin increased by 118%. The count of mitotic figures in seven adjacent high-power fields was notably higher on the skin of patients treated with tretinoin. The stratum corneum appeared denser and more uniform, with an enhanced appearance of the shiny layer, reduced hypertrophy and hyperplasia of melanocytes, and less severe epidermal atypia and dysplasia compared to before therapy. The papillary layer of the dermis exhibited wider vascular lumens relative to biopsies from untreated areas. However, the thickness of the papillary layer of the dermis did not show a significant increase [29].

Data on morphological changes in the skin during photoaging with the use of isotretinoin are shown in Table 3.

DISCUSSION

Observations of morphological changes in tissues are very scarce: the number of studies is small, and the samples average 20-30 subjects. Perhaps this is due to the high injury rate during the sampling of the material for the study, followed by the formation of a skin defect, which is especially difficult for patients with acne. Another factor that reduces the need for histological data is that only observation (with the naked eye) and photo documentation are sufficient to verify the effectiveness of therapy. Nevertheless, research in this direction continues. However, the format has changed in recent years. Scientists are moving from classical histological observations, which were carried out in the 1970-2000s, to the *in vitro* cell biology stage on cultures of sebocytes, keratinocytes and immune cells (1990-2010), and in the last decade they have been actively moving to the genomic and transcriptomic stage. Modern discoveries and opportunities allow switching to the molecular level, while it is worth noting that the work is mainly carried out outside the human body, in *in vitro* conditions. This is very important for understanding the therapeutic mechanisms of isotretinoin. However, the issue of variability of daily and cumulative dosages in different population groups, long-term morphological changes years after completion of treatment, correlation of different dosages and duration of morphological changes in tissues remains equally important.

CONCLUSION

The use of isotretinoin systemically causes a number of changes in the skin, confirmed clinically and histologically. In particular, sebaceous glands are significantly reduced (up to 90%), and sebocyte differentiation is inhibited. The structure of the glands becomes elongated, «cellular» with a small number of sebocytes remaining in the center, on the basal plate. The amount of cytoplasm decreases by 35% compared to the size of the nucleus, there was the noticeable decrease in the number of immature cells and there was no mitotic numbers. The number of partially differentiated cells was very small; most of the cells were mature and full of lipid droplets. Desmosome destruction and disruption of communication between keratinized keratinocytes were recorded, therefore, microcomedones regressed, and sebaceous filaments significantly decreased. Follicular keratinization decreased by 55-70%. The amount of sebum and bacteria in comedones decreased markedly. It has been confirmed that when using low daily dosages (0.1 mg/kg), the restoration of the structure and activity of sebocytes after the end of treatment occurs faster than when using high dosages (1 mg/kg).

The following histological changes were identified in the context of the effect on photo-aging: the significant increase in the thickness of the epidermis, the decrease in elastosis, the decrease in epidermal p53,

straightening of the papillae of the dermis, improvement of trophism, less inflammatory infiltrate and the decrease in the degree of basophil degeneration of collagen, an increase in its density and concentration. There was the decrease in the number and changes in elastic fibers: elastic fibers were more tangled and fragmented before treatment, and more fibrillar and whole after treatment.

Histological changes in the skin when using systemic isotretinoin are a clear and indicative criterion of the effectiveness of therapy. Given the tendency to increase cumulative dosages in recent years, monitoring histological changes *in vivo* against the background of isotretinoin use is a promising and necessary vector for drug research in particular and acne therapy in general.

Authors' contributions:

X. D. Besplemyannaya, M. K. Panova – research concept and design.

X. D. Besplemyannaya, R. Zh. Nygyzbayeva – data collection and processing.

X. D. Besplemyannaya – text writing.

L. M. Stabayeva, O. V. Edi – editing.

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Bagatin E., Costa C.S. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2020; 13 (8): 885-897. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1796637>
2. Semba R.D. On the 'discovery' of vitamin A. *Ann. Nutr. Metab.* 2012; 61(3): 192-198. <https://doi.org/10.1159/000343124>
3. Hartmann D., Bollag W. Historical aspects of the oral use of retinoids in acne. *J. Dermatol.* 1993; 20 (11): 674-678. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1993.tb01362.x>
4. Goldstein J.A., Comite H., Mescon H., Pochi P.E. Isotretinoin in the treatment of acne: histologic changes, sebum production, and clinical observations. *Arch. Dermatol.* 1982; 118 (8): 555-558.
5. Peck G.L., Olsen T.G., Butkus D., Pandya M., Arnaud-Battandier J., Gross E.G., Windhorst D.B., Cheripko J. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1982; 6 (4): 735-745. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(82\)70063-5](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(82)70063-5)
6. Dalziel K., Kingston T., Marks R., The effects of isotretinoin on the pathology of early acne papules. *Clinical and Experimental Dermatology.* 1985; 10 (4): 365-370. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1985.tb00583.x>
7. Zelickson A.S., Strauss J.S., Mottaz J. Ultrastructural changes in sebaceous glands following treatment of cystic acne with isotretinoin. *Am. J. Dermatopathol.* 1986; 8 (2): 139-143. <https://doi.org/10.1097/00000372-198604000-00008>
8. Zelickson A.S., Strauss J.S., Mottaz J. Ultrastructural changes in open comedones following treatment of cystic acne with isotretinoin. *Am. J. Dermatopathol.* 1985; 7 (3): 241-244. <https://doi.org/10.1097/00000372-198506000-00005>
9. Plewig G., Dressel H., Pfleger M., Michelsen S., Kligman A.M. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2004; 2 (1): 31-45. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0353.2004.03739.x>
10. Tschan T., Steffen H., Supersaxo A. Sebaceous-gland deposition of isotretinoin after topical application: an in vitro study using human facial skin. *Skin Pharmacol.* 1997; 10 (3): 126-134. <https://doi.org/10.1159/000211477>
11. Vahlquist A., Rollman O., Holland D.B., Cunliffe W.J. Isotretinoin treatment of severe acne affects the endogenous concentration of vitamin A in sebaceous glands. *J. Invest. Dermatol.* 1990; 94 (4): 496-498. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12874677>
12. Nelson A.M., Zhao W., Gilliland K.L., Zaenglein A.L., Liu W., Thiboutot D.M. Isotretinoin temporally regulates distinct sets of genes in patient skin. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129 (4): 1038-1042. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.338>
13. Randolph R.K., Simon M. Dermal fibroblasts actively metabolize retinoic acid but not retinol. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111 (3): 478-484. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00307.x>
14. Baron J.M., Heise R., Blaner W.S., Neis M., Joussen S., Dreuw A., Marquardt Y., Saurat J.H., Merk H.F., Bickers D.R., Jugert F.K. Retinoic acid and its 4-oxo metabolites are functionally active in human skin cells in vitro. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125 (1): 143-153. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23791.x>
15. Nelson A.M., Gilliland K.L., Cong Z., Thiboutot D.M. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126 (10): 2178-2189. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700289>
16. Nelson A.M., Zhao W., Gilliland K.L., Zaenglein A.L., Liu W., Thiboutot D.M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *J. Clin. Invest.* 2008; 118 (4): 1468-1478. <https://doi.org/10.1172/JCI33869>
17. Nelson A.M., Zhao W., Gilliland K.L., Zaenglein A.L., Liu W., Thiboutot D.M. Early gene changes induced by isotretinoin in the skin provide clues to its mechanism of action. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1 (2): 100-101. <https://doi.org/10.4161/derm.1.2.8107>
18. Nelson A.M., Zhao W., Gilliland K.L., Zaenglein A.L., Liu W., Thiboutot D.M. Temporal changes in gene expression in the skin of patients

treated with isotretinoin provide insight into its mechanism of action. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1 (3): 177-187. <https://doi.org/10.4161/derm.1.3.8258>

19. Dispenza M.C., Wolpert E.B., Gilliland K.L., Dai J.P., Cong Z., Nelson A.M., Thiboutot D.M. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132 (9): 2198-2205. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.111>

20. Lumsden K.R., Nelson A.M., Dispenza M.C., Gilliland K.L., Cong Z., Zaenglein A.L., Thiboutot D.M. Isotretinoin increases skin-surface levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients treated for severe acne. *Br. J. Dermatol.* 2011; 165 (2): 302-310. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10362.x>

21. Agamia N.F., Hussein O.M., Abdelmaksoud R.E., Abdalla D.M., Talaat I.M., Zaki E.I., El Tawdy A., Melnik B.C. Effect of oral isotretinoin on the nucleo-cytoplasmic distribution of FoxO1 and FoxO3 proteins in sebaceous glands of patients with acne vulgaris. *Exp. Dermatol.* 2018; 27 (12): 1344-1351. <https://doi.org/10.1111/exd.13787>

22. Agamia N.F., El Mulla K.F., Alsayed N.M., Ghazala R.M., El Maksoud R.E.A., Abdelmeniem I.M., Talaat I.M., Zaki I.I., Sabah R.M., Melnik B.C. Isotretinoin treatment upregulates the expression of p53 in the skin and sebaceous glands of patients with acne vulgaris. *Arch. Dermatol. Res.* 2023; 315 (5): 1355-1365. <https://doi.org/10.1007/s00403-022-02508-y>

23. Schroeder M., Zouboulis C.C. All-trans-retinoic acid and 13-cis-retinoic acid: pharmacokinetics and biological activity in different cell culture models of human keratinocytes. *Horm. Metab. Res.* 2007; 39 (2): 136-140. <https://doi.org/10.1055/s-2007-961813>

24. Maddin S., Lauharanta J., Agache P., Burrows L., Zultak M., Bulger L. Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: results of a 36-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 42 (1): 56-63. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(00\)90009-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(00)90009-4)

25. Kalil C.L., Fachinello F.Z., Lamb F.M., Comunello L.N. Use of oral isotretinoin in photoaging therapy. *Skinmed.* 2008; 7 (1): 10-14. <https://doi.org/10.1111/j.1540-9740.2007.07145.x>

26. Rabello-Fonseca R.M., Azulay D.R., Luiz R.R., Mandarim-de-Lacerda C.A., Cuzzi T., Mane-la-Azulay M. Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23 (2): 115-123. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02947.x>

27. Bagatin E., Guadanhim L.R., Enokihara M.M., Sanudo A., Talarico S., Miot H.A., Gibson L. Low-dose oral isotretinoin versus topical retinoic acid for photoaging: a randomized, comparative study. *Int. J. Dermatol.* 2014; 53 (1): 114-122. <https://doi.org/10.1111/ijd.12191>

28. Bravo B.S., Azulay D.R., Luiz R.R., Mandarim-De-Lacerda C.A., Cuzzi T., Azulay M.M. Oral isotretinoin in photoaging: objective histological evidence of efficacy and durability. *An. Bras. Dermatol.* 2015; 90 (4): 479-486. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153703>

29. Weiss J.S., Ellis C.N., Headington J.T., Tincoff T., Hamilton T.A., Voorhees J.J. Topical tretinoin improves photoaged skin. A double-blind vehicle-controlled study. *JAMA.* 1988; 259 (4): 527-532.

TRANSLITERATION

1. Bagatin E., Costa C.S. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2020; 13 (8): 885-897. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1796637>

2. Semba R.D. On the 'discovery' of vitamin A. *Ann. Nutr. Metab.* 2012; 61(3): 192-198. <https://doi.org/10.1159/000343124>

3. Hartmann D., Bollag W. Historical aspects of the oral use of retinoids in acne. *J. Dermatol.* 1993; 20 (11): 674-678. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1993.tb01362.x>

4. Goldstein J.A., Comite H., Mescon H., Pochi P.E. Isotretinoin in the treatment of acne: histologic changes, sebum production, and clinical observations. *Arch. Dermatol.* 1982; 118 (8): 555-558.

5. Peck G.L., Olsen T.G., Butkus D., Pandya M., Arnaud-Battandier J., Gross E.G., Windhorst D.B., Cheripko J. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1982; 6 (4): 735-745. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(82\)70063-5](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(82)70063-5)

6. Dalziel K., Kingston T., Marks R., The effects of isotretinoin on the pathology of early acne papules. *Clinical and Experimental Dermatology.* 1985; 10 (4): 365-370. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1985.tb00583.x>

7. Zelickson A.S., Strauss J.S., Mottaz J. Ultrastructural changes in sebaceous glands following treatment of cystic acne with isotretinoin. *Am. J. Dermatopathol.* 1986; 8 (2): 139-143. <https://doi.org/10.1097/00000372-198604000-00008>

8. Zelickson A.S., Strauss J.S., Mottaz J. Ultrastructural changes in open comedones following treatment of cystic acne with isotretinoin. *Am. J. Dermatopathol.* 1985; 7 (3): 241-244. <https://doi.org/10.1097/00000372-198506000-00005>

9. Plewig G., Dressel H., Pflieger M., Michelsen S., Kligman A.M. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2004; 2 (1): 31-45. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0353.2004.03739.x>

10. Tschan T., Steffen H., Supersaxo A. Sebaceous-gland deposition of isotretinoin after topical application: an in vitro study using human facial skin. *Skin Pharmacol.* 1997; 10 (3): 126-134. <https://doi.org/10.1159/000211477>

11. Vahlquist A., Rollman O., Holland D.B., Cunliffe W.J. Isotretinoin treatment of severe acne affects the endogenous concentration of vitamin A in sebaceous glands. *J. Invest. Dermatol.* 1990; 94 (4): 496-498. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12874677>
12. Nelson A.M., Zhao W., Gilliland K.L., Zaenglein A.L., Liu W., Thiboutot D.M. Isotretinoin temporally regulates distinct sets of genes in patient skin. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129 (4): 1038-1042. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.338>
13. Randolph R.K., Simon M. Dermal fibroblasts actively metabolize retinoic acid but not retinol. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111 (3): 478-484. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00307.x>
14. Baron J.M., Heise R., Blaner W.S., Neis M., Joussen S., Dreuw A., Marquardt Y., Saurat J.H., Merk H.F., Bickers D.R., Jugert F.K. Retinoic acid and its 4-oxo metabolites are functionally active in human skin cells in vitro. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125 (1): 143-153. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23791.x>
15. Nelson A.M., Gilliland K.L., Cong Z., Thiboutot D.M. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126 (10): 2178-2189. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700289>
16. Nelson A.M., Zhao W., Gilliland K.L., Zaenglein A.L., Liu W., Thiboutot D.M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *J. Clin. Invest.* 2008; 118 (4): 1468-1478. <https://doi.org/10.1172/JCI33869>
17. Nelson A.M., Zhao W., Gilliland K.L., Zaenglein A.L., Liu W., Thiboutot D.M. Early gene changes induced by isotretinoin in the skin provide clues to its mechanism of action. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1 (2): 100-101. <https://doi.org/10.4161/derm.1.2.8107>
18. Nelson A.M., Zhao W., Gilliland K.L., Zaenglein A.L., Liu W., Thiboutot D.M. Temporal changes in gene expression in the skin of patients treated with isotretinoin provide insight into its mechanism of action. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1 (3): 177-187. <https://doi.org/10.4161/derm.1.3.8258>
19. Dispenza M.C., Wolpert E.B., Gilliland K.L., Dai J.P., Cong Z., Nelson A.M., Thiboutot D.M. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132 (9): 2198-2205. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.111>
20. Lumsden K.R., Nelson A.M., Dispenza M.C., Gilliland K.L., Cong Z., Zaenglein A.L., Thiboutot D.M. Isotretinoin increases skin-surface levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients treated for severe acne. *Br. J. Dermatol.* 2011; 165 (2): 302-310. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10362.x>
21. Agamia N.F., Hussein O.M., Abdelmaksoud R.E., Abdalla D.M., Talaat I.M., Zaki E.I., El Tawdy A., Melnik B.C. Effect of oral isotretinoin on the nucleo-cytoplasmic distribution of FoxO1 and FoxO3 proteins in sebaceous glands of patients with acne vulgaris. *Exp. Dermatol.* 2018; 27 (12): 1344-1351. <https://doi.org/10.1111/exd.13787>
22. Agamia N.F., El Mulla K.F., Alsayed N.M., Ghazala R.M., El Maksoud R.E.A., Abdelmeniem I.M., Talaat I.M., Zaki I.I., Sabah R.M., Melnik B.C. Isotretinoin treatment upregulates the expression of p53 in the skin and sebaceous glands of patients with acne vulgaris. *Arch. Dermatol. Res.* 2023; 315 (5): 1355-1365. <https://doi.org/10.1007/s00403-022-02508-y>
23. Schroeder M., Zouboulis C.C. All-trans-retinoic acid and 13-cis-retinoic acid: pharmacokinetics and biological activity in different cell culture models of human keratinocytes. *Horm. Metab. Res.* 2007; 39 (2): 136-140. <https://doi.org/10.1055/s-2007-961813>
24. Maddin S., Lauharanta J., Agache P., Burrows L., Zultak M., Bulger L. Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: results of a 36-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 42 (1): 56-63. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(00\)90009-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(00)90009-4)
25. Kalil C.L., Fachinello F.Z., Lamb F.M., Comunello L.N. Use of oral isotretinoin in photoaging therapy. *Skinmed.* 2008; 7 (1): 10-14. <https://doi.org/10.1111/j.1540-9740.2007.07145.x>
26. Rabello-Fonseca R.M., Azulay D.R., Luiz R.R., Mandarim-de-Lacerda C.A., Cuzzi T., Manella-Azulay M. Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23 (2): 115-123. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02947.x>
27. Bagatin E., Guadanhim L.R., Enokihara M.M., Sanudo A., Talarico S., Miot H.A., Gibson L. Low-dose oral isotretinoin versus topical retinoic acid for photoaging: a randomized, comparative study. *Int. J. Dermatol.* 2014; 53 (1): 114-122. <https://doi.org/10.1111/ijd.12191>
28. Bravo B.S., Azulay D.R., Luiz R.R., Mandarim-De-Lacerda C.A., Cuzzi T., Azulay M.M. Oral isotretinoin in photoaging: objective histological evidence of efficacy and durability. *An. Bras. Dermatol.* 2015; 90 (4): 479-486. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153703>
29. Weiss J.S., Ellis C.N., Headington J.T., Tincoff T., Hamilton T.A., Voorhees J.J. Topical tretinoin improves photoaged skin. A double-blind vehicle-controlled study. *JAMA.* 1988; 259 (4): 527-532.

Received 30.11.2025

Sent for revision 23.01.2026

Accepted 18.03.2026

Published online 30.09.2026

Л. М. Стабаева¹, К. Д. Бесплемянная^{2*}, Р. Ж. Ныгызбаева¹, О. В. Эди³, М. К. Панова⁴

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СИСТЕМНОГО ИЗОТРЕТИНОИНА НА КОЖУ

¹КГП «Областная клиническая больница» (100000, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Ерубаева, 43; e-mail: okb@okbkar.kz)

²НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

³КГП «Многопрофильная больница им. проф. Х. Ж. Макажанова» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Муканова, 5/3; e-mail: mbmak@maqajanov.kz)

⁴КГП «Областная детская клиническая больница» (100024, Республика Казахстан, г. Караганда, пр-т Шахтеров, 83; e-mail: kgr_odkb@mail.ru)

***Ксения Дмитриевна Бесплемянная** – НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: e-mail: xenia.besplemyannaya@mail.ru

В представленном обзоре собраны данные о гистоморфологических изменениях дермы на фоне применения изотретиноина. Проведен систематизированный поиск научных публикаций в период с января 1980 по январь 2026 г. В анализ включались оригинальные исследования, клинико-морфологические работы, экспериментальные исследования и обзорные публикации, посвященные морфологическим изменениям кожи при системной терапии изотретиноином. Релевантный поиск выдал 409 статьи, после первичного изучения для итогового анализа было отобрано 25 статей, 19 из которых направлены на изучение анти-акне эффекта и еще 6 наблюдали инволюцию признаков фотостарения на фоне применения изотретиноина. На основании анализа литературы собраны данные о гистологических изменениях кожи на фоне применения системного изотретиноина как со стороны сальных желез, так и со стороны дермы. Данные упорядочены и оформлены в единую таблицу.

Применение изотретиноина системно вызывает целый ряд изменений в коже, подтвержденных клинически и гистологически. В частности, сальные железы значительно редуцируются (до 90 %), происходит ингибирование дифференциации себоцитов. Структура желез становится удлинённой, «ячеистой» с небольшим количеством себоцитов, остающихся в центре, на базальной пластинке. Количество цитоплазмы по сравнению с размерами ядра уменьшается на 35 %, наблюдается заметное уменьшение количества незрелых клеток и никаких митотических цифр. Количество частично дифференцированных клеток очень малое, а большинство клеток зрелые и полные липидных капель. Было зафиксировано разрушение десмосом, нарушение связи между ороговевшими кератиноцитами, следовательно, микрокомедоны регрессировали, а сальные нити значительно уменьшались клинически. Фолликулярная кератинизация снизилась на 55-70 %. В комедонах заметно уменьшалось количество кожного сала и бактерий.

В контексте влияния на фотостарение были выявлены следующие гистологические изменения: значительное увеличение толщины эпидермиса, уменьшение эластола, снижение эпидермального p53, выпрямление сосочков дермы, улучшение трофики, уменьшение воспалительного инфильтрата и снижение степени базофильной дегенерации коллагена, увеличение его плотности и концентрации. Уменьшение количества и изменения эластичных волокон: эластические волокна до лечения были более спутанными и фрагментированными, после – более фибриллярными и цельными.

Ключевые слова: акне; изотретиноин; ретиноиды; биопсия кожи; сальные железы; эпидермис; себоциты; кератиноциты

Л. М. Стабаева^{1*}, К. Д. Бесплемянная², Р. Ж. Ныгызбаева¹, О. В. Эди³, М. К. Панова⁴

ЖҮЙЕЛІК ИЗОТРЕТИНОИННЫҢ ТЕРІГЕ ӨСЕРІН ГИСТОЛОГИЯЛЫҚ БАҒАЛАУ

¹«Облыстық клиникалық аурухана» КМК (100000, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Ерубав к-сі, 43; e-mail: okb@okbkar.kz)

²«Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

³«Профессор Х. Ж. Мақажанов атындағы көпбейінді ауруханасы» КМК (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Мұқанов к-сі, 5/3; e-mail: mbmak@maqajanov.kz)

⁴«Облыстық балалар клиникалық ауруханасы» КМК (100024, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Шахтеров даңғ., 83; e-mail: kgr_odkb@mail.ru)

***Ксения Дмитриевна Бесплемянная** – «Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: xenia.besplemyannaya@mail.ru

Ұсынылған әдеби шолу изотретиноинді қолдану кезінде дермадағы гистоморфологиялық өзгерістер туралы деректерді қамтиды. Жүйелі іздеу 1980 жылғы қаңтардан 2026 жылғы қаңтарға дейін жарияланған ғылыми зерттеулер нәтижелері бойынша жүргізілді. Талдауға жүйелік изотретиноин терапиясы кезінде терідегі морфологиялық өзгерістерге арналған түпнұсқа зерттеулер, клиникалық-морфологиялық жұмыстар, эксперименттік зерттеулер және шолу мақалалар енгізілді. Іздеу нәтижесінде 409 мақала анықталды, олардың ішінен бастапқы іріктеуден кейін соңғы талдауға 25 мақала алынды: олардың 19-еуі безеуге қарсы әсерге, қалған 6-еуі – изотретиноин қолдану аясында фотокартаю белгілерінің кері дамуына арналды. Әдебиеттерді талдау негізінде жүйелік изотретиноинді қолдану кезінде май бездері мен дерма тарапынан терідегі гистологиялық өзгерістер туралы деректер жинақталды.

Жүйелік изотретиноинді қолдану теріде клиникалық және гистологиялық тұрғыдан дәлелденген бірқатар өзгерістерге әкеледі. Атап айтқанда, май бездері айтарлықтай кішірейді (90%-ға дейін), ал себоциттердің дифференциациясы тежеледі. Бездердің құрылымы созылық, «жасушалық» сипатқа ие болып, ортасында базальды пластинада орналасқан аздаған себоциттер ғана сақталады. Цитоплазма мөлшері ядро көлемімен салыстырғанда 35%-ға азаяды. Жетілмеген жасушалар саны айқын төмендейді, митоздар байқалмайды. Жартылай дифференцияланған жасушалар өте аз, жасушалардың көпшілігі жетілген және липид тамшыларымен толы болады. Десмосомалардың бұзылуы және кератинденген кератиноциттер арасындағы байланыстардың әлсіреуі тіркеледі, соның нәтижесінде микрокомедондар регрессияға ұшырайды, ал май жіпшелері клиникалық тұрғыдан айқын азаяды. Фолликулярлық кератинизация 55-70%-ға төмендейді. Комедондардағы тері шел майы мен бактериялар мөлшері айтарлықтай азаяды.

Изотретиноиннің фотокартаюға әсері тұрғысынан келесі гистологиялық өзгерістер анықталды: эпидермис қалыңдығының едәуір артуы, эластоздың азаюы, эпидермальды р53 деңгейінің төмендеуі, дерманың емізікшелерінің тегістелуі, трофиканың жақсаруы, қабыну инфильтратының және коллагеннің базофильді дегенерация дәрежесінің азаюы, оның тығыздығы мен концентрациясының артуы. Сонымен қатар, эластикалық талшықтардың саны азайып, құрылымы өзгерді: емге дейін олар шатасқан және фрагменттелген болса, емнен кейін неғұрлым фибриллярлы және тұтас күйге келген.

Кілт сөздер: безеу; изотретиноин; ретиноидтар; тері биопсиясы; май бездері; эпидермис; себоциттер; кератиноциттер

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

ӨЖ 616.12:612.393.1-07-085

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-55-61

І. Ә. Әбдімаулен¹, Ж. А. Сейлханова¹, Ф. М. Шайзадина¹, А. А. Мамытов¹, Н. О. Алышева¹,
С. Т. Меңдібай¹, М. М. Бейсекова¹

ЭНЕРГЕТИКАЛЫҚ СУСЫНДАРДЫ ТҰТЫНУДЫҢ ЖҮРЕК-ҚАН ТАМЫРЛАР ЖҮЙЕСІНЕ ӘСЕРІН БАҒАЛАУ

¹Қоғамдық денсаулық сақтау мектебі, «Қарағанды қаласының медициналық университеті» КеАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Жанар Алпысбаевна Сейлханова** – Қоғамдық денсаулық сақтау мектебі, «Қарағанды қаласының медициналық университеті» КеАҚ; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к., 40. e-mail:Zhanar75s@mail

Зерттеудің мақсаты. Студент жастар арасында энергетикалық сусындарды тұтынудың жүрек-қан тамырлар жүйесіне тигізетін ықтимал әсерін бағалау.

Материалдар және әдістер. Зерттеуге жоғары оқу орындарында оқитын 200 студент ерікті түрде қатысты. Жиналған деректер Statistica v.10 бағдарламасында талданды. Қатысушылар жас ерекшеліктеріне қарай 18 – 22 жас аралығы (1-ші топ) және 23 – 27 жас аралығы (2-ші топ). Үлгілердің өзара тәуелсіз сипаты мен деректердің қалыпты таралмауын ескере отырып, топтар арасындағы айырмашылықтарды салыстыру үшін Mann – Whitney U тесті және Cramér's V коэффициенті қолданылды.

Нәтижелер және талқылау. Нәтижелер энергетикалық сусындарды тұтыну жиілігі мен жас топтары арасында статистикалық тұрғыдан маңызды байланыс бар екенін көрсетті ($\chi^2(3)=24,96$; $p<0,001$). Крамердің V көрсеткіші 0,39 болды, бұл қалыпты қатынасты және жас топтары арасындағы тұтыну әдеттерінің айырмашылығын көрсетеді. 18 – 22 жас аралығындағы студенттер 23 – 27 жастағы топпен салыстырғанда энергетикалық сусындарды көбірек тұтынатыны анықталды. Энергетикалық сусындарды жиі тұтынатын студенттердің 30%-ы жүрек соғысының жиілеуінің белгілерін айтқан. Яғни, сирек пайдаланатын немесе мүлде қолданбағандар арасында мұндай шағымдар тек 10% ($p<0,01$) байқалды. Кіші жастағы студенттер арасында тахикардия 2,78 есе жиі кездеседі. Мүмкіндік коэффициентін есептеу ($OR=3,5$) 18 – 22 жас аралығындағы студенттерде тахикардияны дамыту қаупі ересек жастағы студенттерге қарағанда 3,5 есе жоғары екенін көрсетті. $\chi^2=4,48$ және критикалық мән 3,84 ($p<0,05$) статистикалық маңызды болып саналады.

Қорытынды. Нәтижелер энергетикалық сусындарды шамадан тыс және бақылаусыз тұтыну студенттердің, әсіресе 18 – 22 жас аралығындағылардың жүрек-қан тамыр жүйесіне теріс әсер ететінін көрсетеді.

Кілт сөздер: сауалнама; энергетикалық сусындар; жүрек-қан тамыр жүйесі; тахикардия; жас топтары

КІРІСПЕ

Энергетикалық сусындар құрамында кофеин, қант, таурин, витаминдер сияқты стимуляторлар бар алкогольсіз сусындар тобына жатады. Жастар мен жасөспірімдер арасында ұйқы ашу, сергектік беру мақсатында энергетикалық сусындарды (ЭС) тұтыну соңғы онжылдықта кең таралуда. Кейбір зерттеулерге сәйкес, АҚШ жасөспірімдерінің шамамен 30%-ы және Еуропадағы жасөспірімдердің 70%-ға дейіні энергетикалық сусындарды тұрақты түрде пайдаланады [1, 5, 7, 8]. Қантты сусындарды, соның ішінде ЭС, шамадан тыс тұтыну семіздік, қант диабеті, жүрек-қан тамыр аурулары секілді созылмалы дерттердің дамуына ықпал етеді [2, 10]. Энергетикалық сусындарды

жиі қолдану ұйқысыздық, бас ауруы, артериялық қан қысымының жоғарылауы сияқты жағымсыз әсерлеріне байланысты көптеген елдерде жастардың энергетикалық сусындарды пайдалануына шектеулер енгізілуде [3, 4]. Бұл өнімдер құрамында кофеин, таурин, гуарана, қант және басқа да стимуляторлар жоғары мөлшерде кездесетіндіктен, олар адамның жүрек-қан тамырлар жүйесіне тікелей әсер етуі мүмкін. Жастардың денсаулығын сақтау қоғамның маңызды міндеттерінің бірі болып табылады, өйткені дәл осы жаста болашақта өмір сүру сапасына әсер ететін көптеген әдеттер қалыптасады. Дегенмен, энергетикалық сусындардың нақты физиологиялық әсерлері туралы ғылыми деректер Қазақстан жағдайында аз зерт-

телген, ал жастардың өздері бұл сусындардың ықтимал зиянын ескере бермейді. Осыған байланысты, энергетикалық сусындарды тұтыну мен жүрек-қан тамырлар жүйесі арасындағы байланысты зерттеу өзекті мәселе болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – студент жастар арасында энергетикалық сусындарды тұтыну жиілігінің жүрек-қан тамырлар жүйесіне тигізетін ықтимал әсерін бағалау.

МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ӘДІСТЕР

Көлденең қималы сипаттамалы зерттеу (сауалнамаға негізделген). Зерттеу барысында сауалнама жүргізу, физиологиялық өлшеулер және алынған мәліметтерге статистикалық талдау қолданылды. Қарағанды қаласындағы жоғарғы оқу орындарында оқитын 200 студент (жасы 18 – 27) ерікті түрде зерттеуге қатысты. Зерттеу 2024/2025 оқу жылының қазан-сәуір аралығында этикалық талаптарға сай жүргізілді: барлық қатысушыға зерттеу мақсаты түсіндіріліп, жазбаша келісім алынды.

Қатысушылар жас ерекшеліктеріне қарай екі топқа бөлінді: Студенттік кезеңнің физиологиялық, психоэмоционалдық және өмір салтына тән ерекшеліктерді ескеру мақсатында 18 – 22 жас (1-ші топ) және 23 – 27 жас (2-ші топ) арасында жүргізілді. 18 – 22 жас аралығы ерте студенттік кезеңді сипаттайды, бұл уақытта ағзаның жаңа оқу жүктемесіне бейімделуі, психоэмоционалдық күйзелістің артуы, ұйқы режимінің тұрақсыздығы және стимуляторларды, соның ішінде энергетикалық сусындарды тұтынуға бейімділіктің жоғары болуы байқалады. Ал 23 – 27 жас аралығы кеш студенттік кезеңді немесе ересектікке өтпелі кезеңді қамтиды, бұл жаста жүйке және жүрек-қан тамыр жүйесінің функционалдық реактивтілігі, сондай-ақ денсаулыққа жауапкершілік деңгейі өзгеше сипат алады. Энергетикалық сусындарды тұтыну ерекшеліктері мен олардың ағзаға ықтимал әсерлерін салыстырмалы түрде талдауда энергетикалық сусындарды тұтыну жиілігі мен олардың әсерін бағалау үшін аталған жас аралықтары оңтайлы деп танылды.

Сауалнама: сауалнама сұрақтары студенттердің энергетикалық сусынды тұтыну жиілігін (күнделікті, аптасына бірнеше рет, аптасына 1 рет, айына 1 – 2 рет не мүлде ішпейді), бір ретте орташа қанша мөлшерде ішетінін, қай маркадағы сусынды жиі таңдайтынын (Flash, Red Bull, Monster, Gorilla және т. б.), тұтыну себептерін (ұйқыны сергіту, күш-қуат жинау, әдетке айналуды, дәмінің ұнауы) қамтыды. Сонымен қатар, энергетикалық сусынды тұтынғаннан кейін сезінетін әсерлер (жүрек қағуының жиілеуі, бас айналу, көңіл-күйдің өзгеруі және т.б.) және осы сусындардың денсаулыққа зияны туралы хабардарлық деңгейі (білетіні/білмейтіні) сұралды.

Медициналық тексеру: әр қатысушының негізгі жүрек-қан тамыр жүйесі көрсеткіштері өл-

шенді: қалыпты жағдайдағы (тыныштық күйіндегі) жүрек соғу жиілігі (ЖСЖ, соғ/мин) және артериялық қан қысымы. Сондай-ақ, анамнездік мәліметтер мен шағымдар жинақталды: студенттерден жиі бас ауруы, кеуде тұсында ауырсыну, жүрек соғысының сезілуі сияқты симптомдардың бар-жоғы сұралды.

Сапалық әдістер: андық мәліметтермен қатар, студентпен құрылымдалған сұхбат өткізілді. Сапалық сұхбаттар энергетикалық сусындарға қатысты студенттердің көзқарасын, тұтыну себептерін тереңірек түсінуге және олардың осы сусындарға байланысты қандай қауіптерді сезінетінін анықтауға бағытталды.

Статистикалық талдау: жиналған деректер Statistica v.10 статистикалық бағдарламасына енгізіліп талданды. Сипаттамалы статистика әдістері қолданылып, сандық өзгермелілер орташа мән $\pm$ стандартты ауытқу түрінде, ал категориялық көрсеткіштер пайызбен берілді. Таралудың қалыптылығы Колмогоров – Смирнов және Шапиро – Вилк критерийлері арқылы бағаланды. 2 топты салыстыру үшін үлгілердің тәуелсіз сипатын және олардағы деректердің таралуының қалыпты еместігін ескере отырып, Mann – Whitney U тесті, Cramér's V коэффициенті қолданылды.

НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУ

Зерттеу нәтижесінде Flash және Gorilla сынды маркалар студенттер арасында ең танымал болып шықты. Аталған маркаларды сәйкесінше студент жастардың 30% және 25% таңдаған. Red Bull сусынды тұтынушылар 20%-ды, Monster – 15%-ды құрады. «Басқа» санатына (10%) Burn, Adrenaline Rush, Dizzy сияқты өнімдерді таңдаған респонденттер кірді. Зерттеуге қатысқан студенттердің 80,5%-ы энергетикалық сусындарды тұрақты түрде және оқтын-оқтын тұтынады, ал қалған 19,5% мүлде ішпейді (1 кесте).

Яғни, зерттеу нәтижелері көрсеткендей, студенттердің айтарлықтай бөлігі (80,5%) энергетикалық сусындарды тұтынатынын және оның жүрек-қан тамыр жүйесіне теріс әсерлерін көрсетті. Еуропадағы жасөспірім жастардың 70%-ға дейінгі бөлігі энергетикалық сусындарды тұрақты тұтынатыны хабарланған [2], яғни еліміздегі жағдай жаһандық үрдістен тыс емес – студенттер қауымы энергетикалық сусындарды жиі пайдаланатын және олардың қолжетімділігі жоғары топ ретінде сипатталады.

Респонденттердің 17,5%-ы энергетикалық сусынды аптасына бір реттен сирек тұтынса, 38,5%-ы аптасына 2–3 рет, 24,5%-ы күн сайын (аптасына 5 – 6 күн) тұтынады. Жас ерекшеліктері бойынша талдағанда сауалнамаға жауап берген студенттердің 70,7%-ы 18 – 22 жас аралығында, 29%-ы 23 – 27 жас аралығында болды. Сұраунаманың келесі сұрақтары бойынша тұтыну себеп-

1 кесте – Зерттеу топтарының құрамы және жас топтары бойынша энергетикалық сусындарды тұтыну жиілігі

Жасы	18 – 22 (I тобы)		23 – 27 (II тобы)		Абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
N/саны Қабылдау жиілігі	143	70,7	57	29	49	24,5
Үнемі	28	19,5	21	36,8	77	38,5
Аптасына 2-3 рет	62	43,4	15	26,3	35	17,5
Айына 2 рет	26	18,2	9	15,7	39	19,5
Мүлдем ішпейді	27	18,9	12	21,1	–	–

2 кесте – Энергетикалық сусындарды тұтыну себептері

Тұтыну себептері	Жас топтары				Абс.	%
	18 – 22 жас аралығы		23 – 27 жас аралығы			
	абс.	%	абс.	%		
	116	72,1	45	27,9		
Шаршауды басу үшін	53	45,6	18	37,5	71	43,2
Дәмі ұнайды	39	33,6	12	31,25	51	32,9
Үйреншікті әдет	16	13,7	9	20	25	15,2
Түрлі себептер	8	6,9	6	12,5	14	8,5

3 кесте – Энергетикалық сусын ішкенде алатын әсері

Сұраунама сұрақтары	Жастары				Барлығы	
	18 – 22		23 – 27			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Энергияның көптігін сезінеді	35	30,2	15	31,25	50	30,5
Жүрек соғуы жиілейді	31	26,7	12	26,6	43	28,04
Қан қысымы көтерілді	23	19,8	13	27,1	36	21,9
Ешқандай әсер байқамады	27	23,3	5	10,4	32	19,5

терін талқылағанда басым бөлігі шаршауды басу үшін ішетінін (43,2%), дәмі ұнайтынын (32,9%), үйреншікті әдет ретінде тұтынатынын (15,2%) және басқа себептерді (8,5%) атады (2 кесте).

Бұл нәтижелер энергетикалық сусындарды тұтынуды реттеу және жастар арасында денсаулықты қорғау шараларын күшейту қажеттігін көрсетеді. Энергетикалық сусын ішкенде қандай әсер алатыны туралы сұраққа респонденттердің 30,5% энергияның көптігін сезінеді, 19,5% ешқандай әсер байқамайды, 28,04% жүрек соғуының жиілегенін, 21,9% кейде қан қысымының көтерілуін байқаған (3 кесте).

Жалпы 161 респондентті қамтыған талдау нәтижесінде субъективті физиологиялық әсерлердің көпшілігінде ең жиі тіркелген әсер- энергияның көптігін сезіну, ал ең сирек - ешқандай

әсердің болмауы ($\chi^2=6,21$; $df=3$; $p<0,05$). χ^2 тесті әсерлердің таралуы статистикалық тұрғыдан біркелкі емес екенін көрсетті, бұл зерттелетін фактордың физиологиялық жауаптардың сипатына ықпал ететінін айғақтайды. Жүрек-қан тамырлар жүйесіне әсерін бағалау үшін тыныштық күйіндегі ЖСЖ мен артериялық қан қысымы өлшенді. Артериялық қан қысымы жиі тұтынушыларда статистикалық маңызды түрде жоғары болды (орташа систолалық 130 ± 15 , диастолалық 85 ± 12 мм сын. бағ., ал тұтынбайтындарда систолалық 118 ± 11 , диастолалық 76 ± 10 мм сын. бағ.). Бұл көрсеткіштер энергетикалық сусындардың жүрек-қан тамырлар жүйесіне белсенді әсер ететінін растайды. Студенттердің 28%-ында энергетикалық сусындардан кейін жүрек қағысының жиілеуі, 15%-ында бас ауруы, 10%-ында ұйқының бұзылуы сияқты

4 кесте – Жүрек соғысының жиілігі анықталды

ЭС тұтыну жиілігі	Саны		ЖС жиілеуі байқалды		ЖС жиілеуі байқалған жоқ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Үнемі тұтынады	49	24,5	14	28,6%	35	71,4
Мүлдем тұтынбайды	39	19,5	4	10,2%	35	89,7

жағымсыз әсерлер тіркелді. Сонымен қатар, сауалнамаға қатысушылардың 35%-ы сусындардың мүмкін зияны туралы жеткілікті ақпаратқа ие емес екендігін көрсетті. Зерттеу барысында респонденттердің ішінде энергетикалық сусынды үнемі тұтынатын студенттердің 28,6%-ында тыныштық кезіндегі жүрек соғу жиілігі минутына 100 соғудан жоғары тахикардия анықталды, ал энергетикалық сусындарды мүлде қолданбайтын студенттер арасында тахикардия небәрі 10,2%-ында анықталды ($p=0,003$) (4 кесте).

Жүрек соғысының жиілігімен энергетикалық сусындарды тұтыну реттілігі бойынша статистикалық маңызды айырмашылық анықталды ($\chi^2=4,48$). Энергетикалық сусын үнемі ішетіндер тобында жүрек соғысы жиілігі айтарлықтай жоғары болды, ал айына 2 рет және мүлдем ішпейтіндерде жүрек соғысы байқалмады. Бұл нәтижелер энергетикалық сусындарды тұтыну деңгейі мен жүрек соғысының пайда болуы арасында тығыз байланыстың бар екенін көрсетті. Яғни, үнемі энергетикалық сусындар тұтынатын адамдарда жүрек соғуының жиілеу қаупі 2,8 есе жоғары ($OR=3,5$). ($\chi^2=4,48$; $p=0,034$). Осылайша, энергетикалық сусындарды үнемі тұтыну жүрек соғуы жиілеуі сияқты жағымсыз әсерлердің пайда болу қаупін арттыруы мүмкін. Сонымен, энергетикалық сусындарды көп тұтыну қан қысымы мен жүрек соғу жиілігін тұрақты жоғарылатып, жүрек-қан тамыр жүйесіне түсетін жүктемені күшейтетінін сандық тұрғыда дәлелдейді. Әлемдік деректерге сүйенсек, энергетикалық сусындарды шамадан тыс тұтынғаннан кейін ең жиі байқалған белгілерге жүрек соғысының жиілеуі, жүйкелік қозу, аяқ-қолдың треморы және асқазан-ішек жолының бұзылыстары жатады [6, 9]. Біздің зерттеу нәтижелерімізден де энергетикалық сусындарды тұрақты түрде тұтынатын студенттердің жүрек-қан тамыр жүйесінде аталған кейбір жағымсыз өзгерістерді әкелгені байқалды.

Жас бойынша энергетикалық сусынды тұтынудан кейін анықталған зерттеулердің нәтижесінде Mann–Whitney U тесті статистикалық маңызды айырмашылықты көрсетті. ($U=1968$; $p<0,05$). Бұл көрсеткіш жас ерекшеліктеріне байланысты энергетикалық сусындардың ағзаға әсер ету сипатының айырмашылығын көрсетеді. Cramér's V коэффициентін есептеу нәтижесінде жас топтары мен энергетикалық сусын әсерлері арасындағы байла-

ныс орташа деңгейде екені анықталды ($V=0,39$). Бұл нәтиже энергетикалық сусындарды тұтыну әсерлерінің пайда болуында жастық факторының белгілі бір рөл атқаратынын көрсетеді. Атап айтқанда, 23 – 27 жастағы студенттерде жүрек-қан тамыр жүйесіне байланысты жағымсыз әсерлер, соның ішінде қан қысымының жоғарылауы жиірек байқалса, 18 – 22 жастағы студенттерде энергетикалық сусын қабылдағаннан кейін айқын әсер байқамағандардың үлесі жоғары болды.

ҚОРЫТЫНДЫ

Сауалнама нәтижелері энергетикалық сусындардың денсаулыққа тигізетін ықтимал теріс әсерлері туралы хабардарлық деңгейінің жеткіліксіз екенін көрсетті. Студент жастар арасында энергетикалық сусындарды тұтыну кең таралған, және олар көбінесе сергектік деңгейін арттыру мен шаршауды төмендету мақсатында қолданылады. Жүргізілген зерттеу көрсеткендей, энергетикалық сусындарды тұрақты тұтыну жүрек соғу жиілігінің және артериялық қан қысымының жоғарылауына әкеліп, жүрек-қан тамырлар жүйесінің жүктемесін арттыруы мүмкін. Жүрек соғысының жиілігімен энергетикалық сусындарды тұтыну реттілігі бойынша статистикалық маңызды айырмашылық анықталды ($\chi^2=4,48$). Яғни, үнемі энергетикалық сусындар тұтынатын адамдарда жүрек соғуының жиілеу қаупі 2,8 есе жоғары. ($OR=3,5$). ($\chi^2=4,48$; $p=0,034$). Денсаулық сақтау органдары мен білім беру мекемелері энергетикалық сусындардың құрамындағы стимуляторлардың ықтимал зияндары туралы кең көлемді ақпараттық жұмыстар жүргізуі және тұтынуды реттеу шараларын қолға алуы қажет. Алынған мәліметтер энергетикалық сусындардың жүрек қызметіне ықтималды әсерін көрсетеді және болашақ зерттеулерде жүрек-қан тамырлары жүйесіне ықпалын одан әрі зерттеу қажеттілігін негіздейді. Бұл нәтижелер жас ерекшеліктерін, тұтыну жиілігін және басқа ықпал етуші факторларды ескеретін профилактикалық шараларды әзірлеуге ғылыми негіз болып табылады.

Автордың үлесі:

Ж. А. Сейлханова, І. Ө. Әбдімаулен – зерттеудің тұжырымдамасы мен дизайны.

І. Ө. Әбдімаулен, А. А. Мамытов, Н. О. Алышева – материалдарды жинау және өңдеу.

С. Т. Меңдібай, М. М. Бейсекова – статисти-
калық өңдеу.

Ж. А. Сейлханова, Ф. М. Шайзадина,
І. Ә.Әбдімаулен – мақаланы жазу.

Ж. А. Сейлханова, Ф. М. Шайзадина,
С. Т. Меңдібай – редакциялау.

Мүдделер қақтығысы:

Авторлар мүдделер қақтығысының орын ал-
мағандығын мәлімдейді.

ӘДЕБИЕТТЕР

1. Ерицян К.Ю., Колпакова О.И. Современ-
ные подходы к изучению употребления энергетиче-
ских напитков. *Петербургская социология се-
годня*. 2017; 8: 137-149.

2. Трофимов Н.С., Кутя С.А., Кривенцов М.А.
Влияние энергетических напитков на здоровье че-
ловека. *Крымский журнал экспериментальной и
клинической медицины*. 2019; 9 (3): 75-82.

3. Застрожин М.С., Дрожжина Н.А. Эпиде-
миологические аспекты потребления энергетиче-
ских напитков на территории Российской Федера-
ции. *Вопросы питания*. 2015; 84 (2): 19-24.

4. Mandato J., Kola R., Tyson T., Laffin L., Bales
R. The Effects of Energy Drinks on the Cardiovascular
System: A Systematic Review. *Curr. Cardiol Rep.*
2025; 27 (1): 156. <https://doi.org/10.1007/s11886-025-02293-w>

5. Higgins J.P., Yarlagadda S., Yang B.
Cardiovascular complications of energy drinks.
Beverages. 2015; (1): 104-126. <https://doi.org/10.3390/BEVERAGES1020104>

6. Ludwig I.A., Mena P., Calani L., Cid C., Del
Rio D., Lean M.E., Crozier A. Variations in caffeine
and chlorogenic acid contents of coffees: what are
we drinking? *Food Funct.* 2014; 5: 1718-1726. <https://doi.org/10.1039/C4FO00290C>

7. Tunnicliffe J.M., Erdman K.A., Reimer R.A.
Lun V., Shearer J. Consumption of dietary caffeine and
coffee in physically active populations: physiological
interactions. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2008; 33:
1301-1310. <https://doi.org/10.1139/H08-124>

8. Finnegan D. The health effects of stimulant
drinks. *Nutr. Bull.* 2003; 28: 147-155. <https://doi.org/10.1046/J.14673010.2003.00345.X>

9. Ali F., Rehman H., Babayan Z. Energy drinks
and their adverse health effects: a systematic review of
the current evidence. *Postgrad. Med.* 2015; 127: 308-
322. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1001712>

10. Sankararaman S., Syed W., Medici V.,
Sferra Th. Impact of energy drinks on health and

well-being. *Current Nutrition Reports*. 2018; 7 (3):
121-130. <https://doi.org/10.1007/S13668-018-0231-4>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Ericjan K.Ju., Kolpakova O.I. Sovremennye
podhody k izucheniju upotreblenija jenergeticheskikh
napitkov. *Peterburgskaja sociologija segodnja*. 2017;
8: 137-149.

2. Trofimov N.S., Kutja S.A., Krivencov M.A.
Vlijanie jenergeticheskikh napitkov na zdorov'e
cheloveka. *Krymskij zhurnal jeksperimental'noj i
klinicheskoy mediciny*. 2019; 9 (3): 75-82.

3. Zastrozhin M.S., Drozhzhina N.A.
Jepidemiologicheskie aspekty potreblenija
jenergeticheskikh napitkov na territorii Rossijskoj
Federacii. *Voprosy pitaniya*. 2015; 84 (2): 19-24.

4. Mandato J., Kola R., Tyson T., Laffin L., Bales
R. The Effects of Energy Drinks on the Cardiovascular
System: A Systematic Review. *Curr. Cardiol Rep.*
2025; 27 (1): 156. <https://doi.org/10.1007/s11886-025-02293-w>

5. Higgins J.P., Yarlagadda S., Yang B.
Cardiovascular complications of energy drinks.
Beverages. 2015; (1): 104-126. <https://doi.org/10.3390/BEVERAGES1020104>

6. Ludwig I.A., Mena P., Calani L., Cid C., Del
Rio D., Lean M.E., Crozier A. Variations in caffeine
and chlorogenic acid contents of coffees: what are
we drinking? *Food Funct.* 2014; 5: 1718-1726. <https://doi.org/10.1039/C4FO00290C>

7. Tunnicliffe J.M., Erdman K.A., Reimer R.A.
Lun V., Shearer J. Consumption of dietary caffeine and
coffee in physically active populations: physiological
interactions. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2008; 33:
1301-1310. <https://doi.org/10.1139/H08-124>

8. Finnegan D. The health effects of stimulant
drinks. *Nutr. Bull.* 2003; 28: 147-155. <https://doi.org/10.1046/J.14673010.2003.00345.X>

9. Ali F., Rehman H., Babayan Z. Energy
drinks and their adverse health effects: a systematic
review of the current evidence. *Postgrad. Med.* 2015;
127: 308-322. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1001712>

10. Sankararaman S., Syed W., Medici V.,
Sferra Th. Impact of energy drinks on health and
well-being. *Current Nutrition Reports*. 2018; 7 (3):
121-130. <https://doi.org/10.1007/S13668-018-0231-4>

26.12.2025 келіп түсті

11.02.2026 пысықтауға бағытталған

08.03.2026 қабылданды

30.09.2026 online жариялады

I. A. Abdimaulen¹, Zh. A. Seilkhanova¹, F. M. Shaizadina¹, A. A. Mamytov¹, N. O. Alysheva¹, S. T. Mendibai¹, M. M. Beisekova¹

ASSESSMENT OF THE IMPACT OF ENERGY DRINK CONSUMPTION ON STUDENTS' CARDIOVASCULAR SYSTEM HEALTH

¹School of Public Health, NC JSC «Karaganda Medical University» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Zhanar Alpysbaevna Seilkhanova** – School of Public Health, NC JSC «Karaganda Medical University» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: Zhanar75s@mail.ru)

Aim. To evaluate the potential effects of energy drink consumption on the cardiovascular system among university students.

Materials and methods. The study voluntarily involved 200 students enrolled in higher educational institutions of Karaganda city. All participants were divided into two age groups: 18 – 22 years (group 1) and 23 – 27 years (group 2). Data were collected using a questionnaire survey. Statistical analysis was performed using Statistica v.10. Given the independent nature of the samples and the non-normal distribution of the data, the Mann – Whitney U test and Cramér's V coefficient were used for group comparisons.

Results and discussion. A statistically significant association was found between the frequency of energy drink consumption and students' age ($\chi^2(3)=24.96$; $p<0.001$). Cramér's V coefficient was 0.39, indicating a moderate strength of association. Students aged 18 – 22 years consumed energy drinks more frequently than those aged 23 – 27 years. Among frequent consumers of energy drinks, 30% reported symptoms of palpitations, whereas among rare or non-consumers this figure was 10% ($p<0.01$). Tachycardia occurred 2.78 times more often in the younger age group. The odds ratio (OR=3.5) showed that the risk of developing tachycardia in students aged 18 – 22 years was 3.5 times higher compared with the older group. The differences were statistically significant ($\chi^2=4.48$; $p<0.05$).

Conclusions. The obtained data indicate that excessive and unregulated consumption of energy drinks has a negative effect on the cardiovascular system of students, especially those aged 18 – 22 years.

Key words: questionnaire; energy drinks; cardiovascular system; student; tachycardia; age groups

И. А. Абдимаулен¹, Ж. А. Сейлханова¹, Ф. М. Шайзадина¹, А. А. Мамытов¹, Н. О. Алышева¹, С. Т. Мендибай¹, М. М. Бейсекова¹

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ НАПИТКОВ НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СТУДЕНТОВ

¹Школа общественного здоровья, НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Жанар Алпысбаевна Сейлханова** – НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: Zhanar75s@mail.ru

Цель. Оценить влияние энергетических напитков на состояние сердечно-сосудистой системы студентов молодого возраста.

Материалы и методы. В исследовании добровольно приняли участие 200 студентов, обучающихся в вузах г. Караганды. Все участники были разделены на две возрастные группы: 18 – 22 года (1 группа) и 23 – 27 лет (2 группа). Сбор данных осуществлялся с помощью анкетирования. Обработка результатов была проведена с использованием программы Statistica v.10. Учитывая независимый характер выборок и ненормальное распределение данных, для сравнения групп были использованы U-критерий Манна – Уитни и коэффициент ассоциации V Крамера.

Результаты и обсуждение. Установлена статистически значимая зависимость между частотой употребления энергетических напитков и возрастом студентов ($\chi^2(3)=24,96$; $p<0,001$). Коэффициент Крамера V составил 0,39, что указывает на умеренную степень связи. Студенты в возрасте 18 – 22 лет употребляли энергетические напитки чаще, чем лица 23 – 27 лет. Среди часто употреблявших энергетики 30% отметили симптомы учащенного сердцебиения, тогда как среди редко или не употреблявших подобные симптомы были зарегистрированы у 10% ($p<0,01$). Тахикардия в младшей возрастной группе

встречалась в 2,78 раза чаще. Отношение шансов ($OR=3,5$) показало, что риск развития тахикардии у студентов 18 – 22 лет был в 3,5 раза выше по сравнению со старшей группой. Различия являлись статистически значимыми ($\chi^2=4,48$; $p<0,05$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что чрезмерное и нерегулируемое употребление энергетических напитков оказывает негативное влияние на сердечно-сосудистую систему студентов, особенно в возрастной группе 18 – 22 лет.

Ключевые слова: анкета; энергетические напитки; сердечно-сосудистая система; студенты; тахикардия; возрастные группы

Е. Ж. Отаров¹, А. Ж. Шадетова¹, О. В. Гребенева¹, С. А. Каиргельдина², А. В. Алексеев¹, Р. С. Досмагамбетова², А. У. Аманбекова⁴, Ж. Б. Сабиров¹, Д. Х. Рыбалкина³, М. В. Русяев¹, Д. Б. Окасов^{1*}, С. К. Коккузова¹

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ АНКЕТЫ ДЛЯ ЗДОРОВЫХ ШАХТЕРОВ-УГОЛЬЩИКОВ

¹НАО «Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний» (100012, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Мустафина, 15; e-mail: priemnaya@ncgtpz.kz)

²РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт курортологии и медицинской реабилитации» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Достык, 13/3; e-mail: sanborovoe@mail.kz)

³НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

⁴НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет» (050004, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Торекулова, 71; e-mail: info@medkrmu.kz)

***Дидар Бекежанович Окасов** – НАО «Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний»; 100012, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Мустафина, 15; e-mail: okassovdb@gmail.com

Цель. Разработать, валидировать и апробировать анкету для выявления факторов риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и связанных состояний у здоровых шахтеров угольной промышленности.

Материалы и методы. Анкета состояла из 5 блоков (71 вопрос): социально-демографические и жилищно-бытовые условия (16), вредные привычки (5), состояние здоровья и его изменения в процессе труда (19), характер рабочей деятельности и вредные производственные факторы (19), тяжесть и напряженность трудового процесса (12). Дополнительно были использованы стандартизированные шкалы: WHOQOL-BREF, PHQ-9, тест Айзенка, индекс Войтенко, тест Мюнстерберга. Была проведена языковая адаптация, экспертная оценка, пилотное тестирование на 102 здоровых шахтерах-угольщиках мужского пола (средний возраст 37,2±6,0 лет). Конструктивная валидность оценивалась методом главных компонент, надежность – коэффициентом α Кронбаха. Статистическая обработка была выполнена в IBM SPSS Statistics 13 и STATISTICA 10.

Результаты и обсуждение. Среднее время заполнения анкеты составило 7-8 мин. Вопросы были понятны большинству респондентов; лишь 5% из них потребовалось разъяснение. Факторные нагрузки блоков находились в диапазоне 0,639-0,871. Значения α Кронбаха по блокам составило 0,520 (социально-демографический), 0,855 (вредные привычки), 0,785 (состояние здоровья), 0,757 (условия труда), 0,657 (тяжесть и напряженность труда). Показатели свидетельствуют об удовлетворительной конструктивной валидности и приемлемой/хорошей внутренней согласованности большинства блоков.

Выводы. Разработанная анкета демонстрирует достаточную надежность и валидность для использования в научных и эпидемиологических исследованиях, а также в практической профилактической работе среди шахтеров-угольщиков. Полученные данные позволяют выявлять группы повышенного риска развития ХОБЛ и планировать целевые профилактические мероприятия.

Ключевые слова: шахтеры-угольщики; ХОБЛ; факторы риска; анкета; валидация; коэффициент α Кронбаха; пылевые заболевания легких; профессиональная патология

ВВЕДЕНИЕ

Пылевые заболевания легких в Казахстане широко распространены в регионах с развитыми горнодобывающей, угольной и металлургической промышленностями [1]. Угольные шахты Карагандинского региона характеризуются добычей угля с высокой глубиной (до 820 м) и метанообиль-

ностью, и в процессе эксплуатации активно загрязняют атмосферу мелкодисперсной угольной пылью. Вдыхание мелкодисперсной пыли при добыче угля приводит к рубцеванию легочной ткани и развитию профессиональных болезней, таких как ХОБЛ [2, 3, 4]. Для эффективной борьбы с пылевыми заболеваниями легких необходимо

объединение усилий глобальных и местных стратегий, использование современных медицинских технологий и методов профилактики, а также постоянное внимание к улучшению условий труда и здоровья шахтеров угольщиков [5].

Влияние комплекса вредных и опасных производственных факторов вместе с неблагоприятными социальными факторами приводят к снижению здоровья и возникновению заболеваний. Роль воздействия данных факторов может быть установлена по данным анкетного опроса, на основании которых возможна разработка профилактических мероприятий [3, 6].

Цель работы – разработка, валидация и апробация анкеты для выявления факторов риска развития ХОБЛ и связанных с этим состояний у здоровых шахтеров угольщиков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анкета разработана авторами на основе изучения факторов риска развития ХОБЛ и связанных с этим состояний у здоровых шахтеров угольщиков и сформирована из основных 5 блоков: 1 блок – социально-демографические (паспортные) данные и жилищно-бытовые условия (16 вопросов); 2 блок – вредные привычки (5 вопросов); 3 блок – оценка состояния здоровья и изменение состояния здоровья в процессе трудовой деятельности (19 вопросов); 4 блок – оценка характера рабочей деятельности и вредные производственные факторы рабочей среды (вопросов); 5 блок – оценка тяжести и напряженности трудового процесса (12 вопросов).

Кроме того, к анкете были прикреплены стандартные опросники для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF), оценки депрессивности (PHQ-9), оценки типа нервной системы (тест Айзенка), оценки темпа старения (по Войтенко) и оценки сохранности когнитивных функций (по Мюнстербергу).

Процедура исследования включала в себя проведение интервьюирования здоровых шахтеров.

Исследование было одобрено Решением Локальной комиссии по биоэтике (протокол №10-2024 от 18.10.2024 г.) Республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Научно-исследовательский институт курортологии и медицинской реабилитации».

Все респонденты были ознакомлены с целью, порядком и сроками проведения исследования, подписали письменные согласия на добровольное участие и использование информации, полученной в ходе исследования. До проведения статистического анализа проводилось обезличивание данных.

Валидация анкеты включала в себя языковую адаптацию, экспертизу, пилотное тестирова-

ние и формирование окончательной версии. Был проведен систематический обзор литературы в базах данных медицинских и биологических публикаций за 2021 – 2025 гг., благодаря которому была дополнена и расширена структура анкеты.

Процесс лингвистической адаптации опросника состоял из следующих этапов: 1 этап – создание промежуточной версии анкеты, в результате была создана промежуточная версия анкеты (версия 1). На 2 этапе экспертной группой были рассмотрены 1 версия анкеты и оценена по семантической, идиоматической, экспериментальной и концептуальной эквивалентности. Экспертами был достигнут консенсус по всем пунктам анкеты и представлена версия 2. Следующим этапом валидации анкеты явилось пилотное тестирование – проведено анкетирование 102 здоровых шахтеров-угольщиков мужского пола. К каждой анкете было прикреплено информированное согласие респондента с указанием цели анкетирования и согласия добровольного участия. Задачей 3 этапа являлась оценка понимания вопросов анкеты, выявление недостатков формулирования вопросов. По результатам 3 этапа было проведено устранение ошибок и внесение необходимых правок в формулировку вопросов анкеты. Конструктивная валидность была определена при помощи анализа факторной структуры анкеты методом главных компонент [7].

Надежность анкеты основывалась на оценке внутренней согласованности, которая рассчитывалась на основе вычисления коэффициента α Кронбаха, который считается приемлемым при значении выше 0,7, что соответствует хорошему уровню внутреннего постоянства [8, 9]. Содержательная валидность оценивалась на основании оценок экспертной комиссии и мнений респондентов при тестировании. Статистический анализ проводился с использованием программных пакетов IBM SPSS Statistics 13 и STATISTICA 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лингвистическая адаптация не выявила существенных различий в первой версии анкеты. Несущественные корректировки были внесены экспертной комиссией в формулировки вопросов для облегчения понимания вопросов.

При анкетировании было установлено, что респондент в среднем тратит 7-8 мин на заполнение опросника. Также респондентами была отмечена простота и понятность формулировок вопросов. Лишь 5 (10%) респондентам потребовалось разъяснение значения нескольких вопросов анкеты. Разъяснение вопросов потребовалось шахтерам, занятым на вспомогательных рабочих профессиях, чей стаж работы составил более 15 лет в подземных условиях. Средний возраст респондентов составил $37,2 \pm 6,0$ лет (ДИ 36,0 – 38,4).

Таблица 1 – Показатели надежности анкеты

Показатель (блок)	n	Факторная нагрузка	α Кронбаха
Социально-демографические(паспортные) данные и жилищно-бытовые условия	16	0,746	0,520
Вредные привычки	5	0,639	0,855
Оценка состояния здоровья и изменение состояния здоровья в процессе трудовой деятельности	19	0,769	0,785
Оценка характера рабочей деятельности и вредные производственные факторы рабочей среды	19	0,743	0,757
Оценка тяжести и напряженности трудового процесса	12	0,871	0,657

Были проанализированы результаты факторного анализа анкет, в пилотном тестировании приняли участие 50 здоровых шахтеров-угольщиков. Коэффициент α Кронбаха был рассчитан для каждого блока исследования и варьировался от 0,520 до 0,855 (табл. 1).

Согласно табл. 1 блок, включающий в себя социально-демографические показатели и характеристики жилищно-бытовых условий, продемонстрировал очень хорошую факторную нагрузку (0,746), что подтверждает его вклад в структуру выявленного фактора социально-средовых условий. Для блока социально-демографических и жилищно-бытовых показателей внутренняя согласованность шкалы характеризовалась как умеренная (α Кронбаха = 0,52), что может отражать многокомпонентный характер оцениваемого показателя.

Значение факторной нагрузки 0,639 свидетельствует о том, что показатели, отражающие вредные привычки, формируют общий латентный конструкт, при умеренной степени взаимосвязи между отдельными формами поведения. Для блока «Вредные привычки» было получено значение α Кронбаха 0,855, что указывает на высокую внутреннюю согласованность и надежность шкалы при оценке поведенческих факторов риска для здоровья (табл. 1).

Факторный анализ показал, что блок «Оценка состояния здоровья и изменение состояния здоровья в процессе трудовой деятельности» имел высокую факторную нагрузку (0,769), что свидетельствует о тесной связи показателей с выделенным латентным фактором и подтверждает конструктивную валидность данного раздела анкеты (табл. 1). Блок «Оценка состояния здоровья и изменение состояния здоровья в процессе трудовой деятельности» продемонстрировал приемлемую внутреннюю согласованность: коэффициент α Кронбаха составил 0,785, что свидетельствует о надежности шкалы и согласованности включенных в нее показателей.

Значение факторной нагрузки 0,743 подтверждает, что показатели, описывающие характер труда и воздействие вредных производственных факторов, формируют единый латентный конструкт и обладают хорошей конструктивной ва-

лидностью. Для раздела, оценивающего характер рабочей деятельности и воздействие вредных производственных факторов, было получено значение α Кронбаха 0,757, что соответствует приемлемому уровню надежности при изучении комплексной характеристики условий труда (табл. 1).

Значение факторной нагрузки (0,871) подтверждает, что вопросы, характеризующие тяжесть и напряженность трудового процесса, формируют единый латентный фактор и обладают высокой конструктивной валидностью. Блок «Оценка тяжести и напряженности трудового процесса» продемонстрировал умеренную внутреннюю согласованность (α Кронбаха = 0,657), что отражает разнородность включенных в него показателей, характеризующих различные аспекты трудовой нагрузки (табл. 1).

Пилотное тестирование позволило оценить понимание вопросов анкеты респондентами, последовательность и согласованность вопросов, актуальность и практическую значимость данной анкеты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проанализированные результаты факторного анализа анкеты свидетельствовали о хорошей обоснованности и факторизируемости матрицы корреляции. Коэффициент α Кронбаха указывает на достаточный уровень внутренней согласованности выбранных факторов. Это свидетельствует о том, что включенные в анкету вопросы взаимосвязаны и в совокупности надежно отражают влияние условий труда, социальных и поведенческих факторов риска на здоровье шахтеров – угольщиков. Данный уровень надежности считается приемлемым для научных и эпидемиологических исследований, а шкала может использоваться для анализа групповых различий и выявления общих тенденций.

Вклад авторов:

А. В. Алексеев, Р. С. Досмагамбетова, Ж. Б. Сабиров, Д. Б. Окасов – концепция, редактирование.

О. В. Гребенева, А. Ж. Шадетова, М. В. Русяев, С. К. Коккузова – сбор материала.

Д. Х. Рыбалкина, Е. Ж. Отаров, С. А. Каиргельдина, А. У. Аманбекова – анализ источников, написание текста.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование:

Исследование выполнено при поддержке программно-целевого финансирования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан в рамках проекта BR27199517 «Комплексный подход к медицинской профилактике и реабилитации профессиональных заболеваний бронхолегочной системы пылевой этиологии», реализуемого в 2024 – 2026 годах.

Авторы заявляют, что материалы, представленные в статье, являются оригинальными, ранее не публиковались и не были направлены на рассмотрение в другие научные журналы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аманбекова А.У., Омаркулов Б.К. Состояние службы медицины труда в Республике Казахстан. *Перспективы развития медицины труда и медицинской экологии*. Караганда; 2023: 23-25.
2. World Health Organization. *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Fact sheet*. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
3. Тихонова Г.И., Пиктушанская Т.Е., Горчакова Т.Ю., Серебряков П.В. Продолжительность жизни шахтёров-угольщиков с установленным диагнозом профзаболевания. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62 (6): 419-426. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-6-419-426>
4. Фомин А.И., Грунсконой Т.В. (). Сравнительный анализ профессиональной заболеваемости на предприятиях добывающих отраслей промышленности Кемеровской области – Кузбасса и Республики Коми. *Вестник научного центра по безопасности работ в угольной промышленности*. 2021; 1: 51-56.
5. Жученко Л.А., Касимовская Н.А., Якушина Ирина Ивановна. Медико-генетическое консультирование и профилактика врожденной и наследственной патологии в Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2015; 23 (6): 38-40.
6. Товстий М.А., Маженов С.А., Зибарев Е.В., Кравченко О.К., Никонова С.М. Использование анкетного опроса для выявления влияния производственных факторов на функциональное состояние работников. *Гигиена и санитария*. 2025; 104 (12): 1686-1693. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-12-1686-1693>
7. Hayton J.C., Allen D.G., Scarpello V. Factor Retention Decisions in Exploratory Factor Analysis: A Tutorial on Parallel Analysis. *Organization Research Methods*. 2004; 7: 191-205. <http://dx.doi.org/10.1177/1094428104263675>

Research Methods. 2004; 7: 191-205. <http://dx.doi.org/10.1177/1094428104263675>

8. Cronbach L. J. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951; 16: 297-334.

9. Streiner D.L., Norman G.R. *Health measurement scales a practical guide to their development and use*. Oxford; 2008: 345.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Amanbekova A.U., Omarkulov B.K. Sostojanie sluzhby mediciny truda v Respublike Kazakhstan. *Perspektivy razvitiya mediciny truda i medicinskoj jekologii*. Karaganda; 2023: 23-25.
2. World Health Organization. *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Fact sheet*. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
3. Tihonova G.I., Piktushanskaja T.E., Gorchakova T.Ju., Serebrjakov P.V. Prodolzhitel'nost' zhizni shahtjorov-ugol'shnikov s ustanovlennym diagnozom profzabolevanija. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2022; 62 (6): 419-426. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-6-419-426>
4. Fomin A.I., Grunskoj T.V. (). Sravnitel'nyj analiz professional'noj zabolevaemosti na predpriyatijah dobyvajushhih otraslej promyshlennosti Kemerovskoj oblasti – Kuzbassa i Respubliki Komi. *Vestnik nauchnogo centra po bezopasnosti rabot v ugoľnoj promyshlennosti*. 2021; 1: 51-56.
5. Zhuchenko L.A., Kasimovskaja N.A., Jakushina Irina Ivanovna. Mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie i profilaktika vrozhdennoj i nasledstvennoj patologii v Rossijskoj Federacii. *Problemy social'noj gigieny, zdravooohranenija i istorii mediciny*. 2015; 23 (6): 38-40.
6. Tovstij M.A., Mazhkenov S.A., Zibarev E.V., Kravchenko O.K., Nikonova S.M. Ispol'zovanie anketnogo oprosa dlja vyjavlenija vlijanija proizvodstvennyh faktorov na funkcional'noe sostojanie rabotnikov. *Gigiena i sanitarija*. 2025; 104 (12): 1686-1693. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-12-1686-1693>
7. Hayton J.C., Allen D.G., Scarpello V. Factor Retention Decisions in Exploratory Factor Analysis: A Tutorial on Parallel Analysis. *Organization Research Methods*. 2004; 7: 191-205. <http://dx.doi.org/10.1177/1094428104263675>
8. Cronbach L. J. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951; 16: 297-334.
9. Streiner D.L., Norman G.R. *Health measurement scales a practical guide to their development and use*. Oxford; 2008: 345.

Поступила 11.02.2026

Направлена на доработку 28.02.2026

Принята 05.05.2026

Опубликована online 30.09.2026

Y. Zh. Otarov¹, A. Zh. Shadetova¹, O. V. Grebenyova¹, S. A. Kairgeldina², A. V. Alekseev¹, R. S. Dosmagambetova², A. U. Amanbekova⁴, Zh. B. Sabirov¹, D. Kh. Rybalkina³, M. V. Rusyaev¹, D. B. Okassov^{1*}, S. K. Kokkuzova¹

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A QUESTIONNAIRE FOR HEALTHY COAL MINERS

¹NC JSC «National Center for Occupational Health and Diseases» (100012, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Mustafina str., 15; e-mail: priemnaya@ncgtpz.kz)

²Republican State Enterprise on the Right of Economic Management «Research Institute of Balneology and Medical Rehabilitation» (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Dostyk str., 13/3; e-mail: sanborovoe@mail.kz)

³NC JSC «Karaganda Medical University» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

⁴NEI «Kazakhstan-Russian Medical University» (050004, Republic of Kazakhstan, Almaty c., Torekulova str., 71, e-mail: info@medkrmu.kz)

***Didar Bekezhonovich Okassov** – NC JSC «National Center for Occupational Health and Diseases»; 100012, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Mustafina str., 15; e-mail: okassovdb@gmail.com

Aim. To develop, validate, and pilot-test a questionnaire for identifying risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and associated conditions among healthy coal miners.

Materials and methods. The questionnaire consists of 5 sections (71 questions in total): socio-demographic and living conditions (16 questions), harmful habits (5 questions), health status and its changes during occupational activity (19 questions), nature of work and harmful occupational factors (19 questions), and assessment of the severity and intensity of the labor process (12 questions). Additionally, the following standardized instruments were attached: WHOQOL-BREF (quality of life), PHQ-9 (depression), Eysenck Personality Questionnaire (type of nervous system), Vaytenko aging index, and Münsterberg test (cognitive functions). Linguistic adaptation, expert review, and pilot testing were conducted on 102 healthy male coal miners (mean age 37.2±6.0 years). Construct validity was assessed using principal component analysis, and reliability was evaluated by Cronbach's alpha coefficient. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 13 and STATISTICA 10 software.

Results and discussion. The average time to complete the questionnaire was 7–8 minutes. The questions were understandable to the majority of respondents; only 5% required clarification of certain items. Factor loadings across the sections ranged from 0.639 to 0.871. Cronbach's alpha values by section were as follows: 0.520 (socio-demographic and living conditions), 0.855 (harmful habits), 0.785 (health status), 0.757 (working conditions and occupational hazards), and 0.657 (severity and intensity of labor). These results indicate satisfactory construct validity and acceptable to good internal consistency for most sections.

Conclusions. The developed questionnaire demonstrates sufficient reliability and validity for use in scientific and epidemiological studies as well as in practical preventive work among coal miners. The obtained data enable the identification of groups at increased risk of developing COPD and the planning of targeted preventive measures.

Key words: coal miners; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); risk factors; questionnaire; validation; Cronbach's alpha; dust-related lung diseases; occupational pathology

Е. Ж. Отаров¹, А. Ж. Шадетова¹, О. В. Гребенева¹, С. А. Каиргельдина², А. В. Алексеев¹, Р. С. Досмагамбетова², А. У. Аманбекова⁴, Ж. Б. Сабиров¹, Д. Х. Рыбалкина³, М. В. Русяев¹, Д. Б. Окасов¹, С. К. Коккузова¹

ДЕНІ САУ КӨМІР ӨНДІРУШІЛЕРГЕ АРНАЛҒАН САУАЛНАМАНЫ ӨЗІРЛЕУ ЖӘНЕ ВАЛИДАЦИЯЛАУ

¹«Еңбек гигиенасы және кәсіби аурулар ұлттық орталығы» КеАҚ (100012, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Мұстафин к-сі, 15; e-mail: priemnaya@ncgtpz.kz)

²«Курортология және медициналық оңалту ғылыми-зерттеу институты» шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Достық к-сі, 13/3; e-mail: sanborovoe@mail.kz)

³«Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

⁴МЕББМ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» (050004, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Төреқұлов к-сі, 71; e-mail: info@medkrmu.kz)

***Дидар Бекежанович Окасов** – «Еңбек гигиенасы және кәсіби аурулар ұлттық орталығы» КеАҚ; 100012, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Мұстафин к-сі, 15; e-mail: okassovdb@gmail.com

Зерттеудің мақсаты. Көмір өнеркәсібінің сау кеншілерінде өкпенің созылмалы обструктивті ауруының (ӨСОА) және онымен байланысты жағдайлардың даму қаупінің факторларын анықтау үшін сауалнаманы өзірлеу, валидациялау және сынақтан өткізу.

Материалдар және әдістер. Сауалнама 5 блоктан тұрады (71 сұрақ): әлеуметтік-демографиялық және тұрғын үй-тұрмыстық жағдайлар (16), жаман әдеттер (5), денсаулық жағдайы және оның еңбек процесіндегі өзгерістері (19), жұмыс қызметінің сипаты және зиянды өндірістік факторлар (19), еңбек процесінің ауырлығы мен шиеленісі (12). Сонымен қатар стандартталған шкалалар қолданылды: WHOQOL-BREF, PHQ-9, Айзенк тесті, Войтенко индексі, Мюнстерберг тесті. Тілдік бейімделу, сараптамалық бағалау, 102 сау ер көмір өндірушілерде пилоттық тестілеу жүргізілді (орташа жасы 37,2±6,0). Құрылымдық жарамдылық негізгі компоненттер әдісімен бағаланды, сенімділік α кронбах коэффициентімен бағаланды. Статистикалық өңдеу IBM SPSS Statistics 13 және STATISTICA 10 жүйелерінде орындалды.

Нәтижелер және талқылау. Сауалнаманы толтырудың орташа уақыты 7-8 минутты құрады. Сұрақтар респонденттердің көпшілігіне түсінікті болды; тек 5%-ы түсіндіруді қажет етті. Блоктардың факторлық жүктемелері 0,639-0,871 аралығында болды. Кронбахтың α мәндері блоктар бойынша: 0,520 (әлеуметтік-демографиялық), 0,855 (жаман әдеттер), 0,785 (денсаулық жағдайы), 0,757 (еңбек жағдайлары), 0,657 (еңбек ауырлығы мен шиеленісі). Көрсеткіштер қанағаттанарлық құрылымдық жарамдылықты және қолайлы-көптеген блоктардың жақсы ішкі үйлесімділігін көрсетті.

Қорытындылар. Өзірленген Сауалнама Ғылыми және эпидемиологиялық зерттеулерде, сондай-ақ көмір өндірушілер арасындағы практикалық профилактикалық жұмыстарда пайдалану үшін жеткілікті сенімділік пен жарамдылықты көрсетеді. Нәтижелер ӨСОА даму қаупі жоғары топтарды анықтауға және мақсатты алдын алу шараларын жоспарлауға мүмкіндік береді.

Кілт сөздер. көмір өндірушілер; COPD; қауіп факторлары; сауалнама; валидация; α кронбах коэффициенті; өкпенің шаң аурулары; кәсіби патология

ACE2-CENTERED LONGITUDINAL DYNAMICS OF COMPLEMENT AND HYPOXIA-RELATED BIOMARKERS IN LONG COVID

¹NC JSC «Karaganda Medical University» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²International College, Hunan University of Arts and Science (415000, People's Republic of China, Hunan Province, Changde c., Dongting Road, 3150; e-mail: service@sicas.cn)

***Liya Nurlanovna Vajdi** – NC JSC «Karaganda Medical University»; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: liya.vajdi.neurologist@gmail.com

Aim. To characterize the longitudinal relationships of baseline ACE2 and within-patient ACE2 change with complement components C3 and C4 and the hypoxia-related biomarker HIF-1 α between 3 and 6 months after SARS-CoV-2 infection.

Materials and methods. This prospective longitudinal observational study included 69 patients with paired plasma samples collected at 3 and 6 months after COVID-19. Plasma concentrations of ACE2, C3, C4, and HIF-1 α were quantified using enzyme-linked immunosorbent assays. Longitudinal changes were evaluated using paired analyses and random-intercept mixed-effects models. Secondary analyses included baseline-adjusted regression, change-score associations, Pearson and Spearman correlations, and ACE2 trajectory evaluation. Robustness was assessed using raw and log-transformed variables, influential-observation analyses, alternative trajectory thresholds, and exploratory nonlinear ACE2 models. False-discovery-rate correction was applied to prespecified hypothesis families.

Results and discussion. ACE2, C3, C4, and HIF-1 α showed distinct longitudinal patterns between 3 and 6 months. Time-by-baseline-ACE2 interactions differed across the three biomarkers, with C4 showing the strongest ACE2-related signal, followed by C3 and HIF-1 α . Although the linear interaction terms did not remain statistically significant after false-discovery-rate correction, complementary baseline-adjusted and change-score analyses indicated differentiated complement and hypoxia-related responses. Sensitivity analyses identified C4 as the leading candidate for a complex ACE2-associated longitudinal pattern, including evidence of nonlinearity, whereas HIF-1 α showed pronounced temporal change with comparatively limited ACE2-centered association.

Conclusions. Complement and hypoxia-related biomarkers displayed distinct longitudinal behavior in relation to ACE2 during long COVID recovery. C4 showed the most prominent evidence of a potentially complex ACE2-associated pattern, while C3 and HIF-1 α demonstrated different longitudinal profiles. These findings indicate that post-COVID biomarker evolution is pathway specific and cannot be fully represented by a single uniform linear ACE2-centered mechanism.

Key words: ACE2; C3; C4; HIF-1 α ; complement system; hypoxia signaling; long COVID; longitudinal analysis; mixed-effects model; biomarker dynamics

INTRODUCTION

Long COVID, characterized by the persistence or development of symptoms beyond the acute phase of SARS-CoV-2 infection, represents a major challenge for global healthcare systems due to its heterogeneous clinical manifestations and complex biological mechanisms [1, 2]. Although many patients gradually recover after acute infection, a substantial proportion experience persistent clinical and biological abnormalities, highlighting the need to identify biomarkers that reflect underlying recovery trajectories and disease heterogeneity [3, 4].

Accumulating evidence indicates that long COVID involves persistent endothelial dysfunction, immune dysregulation, complement activation, and altered metabolic responses [5, 6, 7, 8]. The renin-angiotensin system, particularly angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), has attracted considerable attention because of its dual role as the cellular receptor for SARS-CoV-2 entry and as a critical regulator of vascular homeostasis, inflammation, and tissue repair [9, 10]. During SARS-CoV-2 infection, ACE2 dysregulation may contribute to endothelial injury, inflammatory imbalance, and persistent pathological

signaling through disruption of the ACE2/angiotensin-(1–7)/Mas receptor axis [11, 12]. However, the longitudinal behavior of ACE2 levels during recovery and its relationship with downstream immune and stress-response pathways remain incompletely understood.

The complement system is a key component of innate immunity and has been implicated in persistent inflammatory activation, endothelial injury, and thromboinflammatory responses following COVID-19 [13, 14]. Complement components C3 and C4 represent central elements of complement activation and regulation, with altered levels reflecting changes in immune homeostasis and inflammatory status [15]. In parallel, hypoxia-inducible factor 1- α (HIF-1 α) functions as a major regulator of cellular adaptation to hypoxic and metabolic stress and interacts with inflammatory pathways involved in persistent immune activation [16, 17]. The biological connections between ACE2, complement regulation, and hypoxia-related signaling suggest that these biomarkers may represent interconnected components of long-term post-COVID recovery.

Previous studies have demonstrated persistent inflammatory abnormalities, complement dysregulation, and heterogeneous biomarker signatures in long COVID; however, the longitudinal relationships between interconnected biological pathways remain incompletely characterized [18, 19, 20]. Individual biomarker analyses are valuable for identifying concentration changes but may not fully characterize whether different biological pathways follow coordinated or distinct recovery patterns. Therefore, investigating ACE2-centered longitudinal relationships with complement and hypoxia-related biomarkers may provide additional insight into the biological organization of long COVID recovery.

In this study, we hypothesized that ACE2 levels is associated with distinct longitudinal patterns of complement and hypoxia-related biomarkers during the recovery phase of COVID-19.

We aimed to characterize the longitudinal dynamics of ACE2, C3, C4, and HIF-1 α between 3 and 6 months after SARS-CoV-2 infection and to evaluate whether baseline ACE2 levels and ACE2 changes were associated with subsequent biomarker trajectories. Understanding these pathway-specific longitudinal patterns may provide a foundation for more comprehensive systems-level approaches to investigate persistent biological remodeling in long COVID.

MATERIALS AND METHODS

Study design and participants

This prospective longitudinal observational study included adults who had recovered from PCR-confirmed COVID-19 and were evaluated at two predefined follow-up points: 3 and 6 months after infection. Participants were recruited in Karaganda, Re-

public of Kazakhstan, between May and August 2021 after discharge from infectious disease hospitals.

The present investigation was derived from the same longitudinal post-COVID cohort previously examined through a broad multilayer analysis of biological and clinical interaction networks [21]. Whereas that study characterized system-wide correlation structures, conditional dependencies, and temporal network remodeling, the current study addressed a distinct and more focused question: whether baseline ACE2 and longitudinal ACE2 change were associated with the trajectories of complement components C3 and C4 and the hypoxia-related marker HIF-1 α . This targeted analysis was designed to characterize pathway-specific ACE2-centered dynamics as a foundation for broader systems-level interpretation.

The final analytical cohort consisted of 69 participants with complete paired measurements of ACE2, C3, C4, and HIF-1 α at both follow-up points. Eligible participants were adults older than 18 years who had recovered from mild, moderate, or severe COVID-19. Exclusion criteria included pregnancy or lactation, immunocompromised status, including HIV infection, and active malignancy. No healthy control group was included because the study was designed to evaluate within-patient biomarker changes and longitudinal associations during post-COVID recovery.

Clinical data

Clinical information related to the acute phase of COVID-19 was obtained from electronic medical records. Acute COVID-19 severity was classified according to World Health Organization clinical guidance as mild, moderate, or severe [22]. These data were used to characterize the clinical background of the cohort but were not included as primary predictors in the present ACE2-centered analysis.

Blood sampling and biomarker measurement

Venous blood was collected at the 3- and 6-month follow-up visits into EDTA-containing tubes. Samples were centrifuged at 1500–2000 $\times g$ for 10–15 min at 4° C, and the separated plasma was aliquoted and stored at –80° C until laboratory analysis.

Plasma concentrations of ACE2, C3, C4, and HIF-1 α were measured using commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits according to the manufacturers' instructions. Optical density was measured at 450 nm, with reference-wavelength correction where required, and concentrations were calculated using four-parameter logistic standard curves. Standard calibrators and control samples were included in each assay, and the available intra-assay and inter-assay coefficients of variation did not exceed 10%.

Data preparation

The 3-month assessment was defined as baseline and the 6-month assessment as longitudinal follow-up. Within-patient change was calculated as the 6-month value minus the corresponding 3-month value.

Table 1 – Longitudinal characteristics of ACE2, C3, C4, and HIF-1 α in the paired cohort (n=69)

Biomarker	3 months, mean $\pm$ SD	6 months, mean $\pm$ SD	Mean change	Median change	Effect size	FDR- adjusted p	Direction across participants
ACE2 (U/L)	0.639 $\pm$ 0.251	14.307 $\pm$ 8.270	+13.668	+9.047	1.000	<0.001	69 increased; 0 decreased
C3 (mg/dL)	1.371 $\pm$ 0.516	50.568 $\pm$ 23.183	+49.198	+44.197	2.170	<0.001	69 increased; 0 decreased
C4 (mg/dL)	1.413 $\pm$ 0.440	0.613 $\pm$ 0.421	-0.800	-0.686	-0.936	<0.001	10 increased; 59 decreased
HIF-1 α (pg/mL)	0.042 $\pm$ 0.164	0.095 $\pm$ 0.287	+0.052	+0.037	1.000	<0.001	69 increased; 0 decreased

Note: Values are presented in original laboratory units. ACE2 and HIF-1 α were compared using Wilcoxon signed-rank tests; C3 and C4 were compared using paired t-tests. Effect sizes are those reported by the analytical pipeline. FDR adjustment was applied across the four paired longitudinal comparisons

Original laboratory values were retained for descriptive summaries and paired longitudinal comparisons. Baseline ACE2 was standardized before inclusion as the principal predictor in the longitudinal models, allowing its coefficient to represent the expected outcome difference associated with a one-standard-deviation higher ACE2 level at baseline. C3, C4, and HIF-1 α were treated as the prespecified outcome biomarkers.

Statistical analysis

Continuous variables were summarized using means and standard deviations and medians and interquartile ranges, as appropriate. Longitudinal changes between 3 and 6 months were evaluated using paired-samples t-tests when within-patient differences were approximately normally distributed and Wilcoxon signed-rank tests when the normality assumption was not satisfied.

The primary analysis used random-intercept linear mixed-effects models to determine whether standardized baseline ACE2 was associated with different longitudinal trajectories of C3, C4, and HIF-1 α . Separate models were fitted for each outcome and included time, standardized baseline ACE2, and the time-by-baseline-ACE2 interaction. The interaction term was the principal parameter of interest because it evaluated whether biomarker changes between 3 and 6 months differed according to baseline ACE2 level.

Secondary analyses included baseline-adjusted regression models, associations between ACE2 change and changes in C3, C4, and HIF-1 α , and Pearson and Spearman correlation analyses. Heteroscedasticity-consistent HC3 standard errors were used for the secondary regression models. Sensitivity analyses examined raw and log-transformed values,

influential observations, alternative ACE2 trajectory thresholds, and exploratory nonlinear ACE2 terms.

The Benjamini – Hochberg false discovery rate procedure was applied separately within prespecified hypothesis families to account for multiple testing [23]. All statistical tests were two-sided, with $p < 0.05$ considered nominally significant. Principal interpretation was based on FDR-adjusted results, while unadjusted results were used to characterize exploratory signals. Analyses were conducted using Python 3.10.12 with pandas, NumPy, SciPy, statsmodels, scikit-learn, and Matplotlib.

Ethical statement

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki [24] and was approved by the Bioethics Committee of Karaganda Medical University, Republic of Kazakhstan, Protocol No. 18 dated 14 April 2021. Written informed consent was obtained from all participants before enrollment.

RESULTS

Longitudinal Changes in ACE2, C3, C4, and HIF-1 α

The longitudinal analysis included 69 participants with complete paired measurements at both 3 and 6 months after COVID-19. The four biomarkers followed clearly differentiated temporal patterns, indicating that endothelial/RAS, complement, and hypoxia-related pathways did not evolve uniformly during follow-up.

ACE2 increased markedly from 0.639 $\pm$ 0.251 U/L at 3 months to 14.307 $\pm$ 8.270 U/L at 6 months. C3 also increased substantially, from 1.371 $\pm$ 0.516 to 50.568 $\pm$ 23.183 mg/dL. In contrast, C4 decreased from 1.413 $\pm$ 0.440 to 0.613 $\pm$ 0.421 mg/dL. HIF-1 α in-

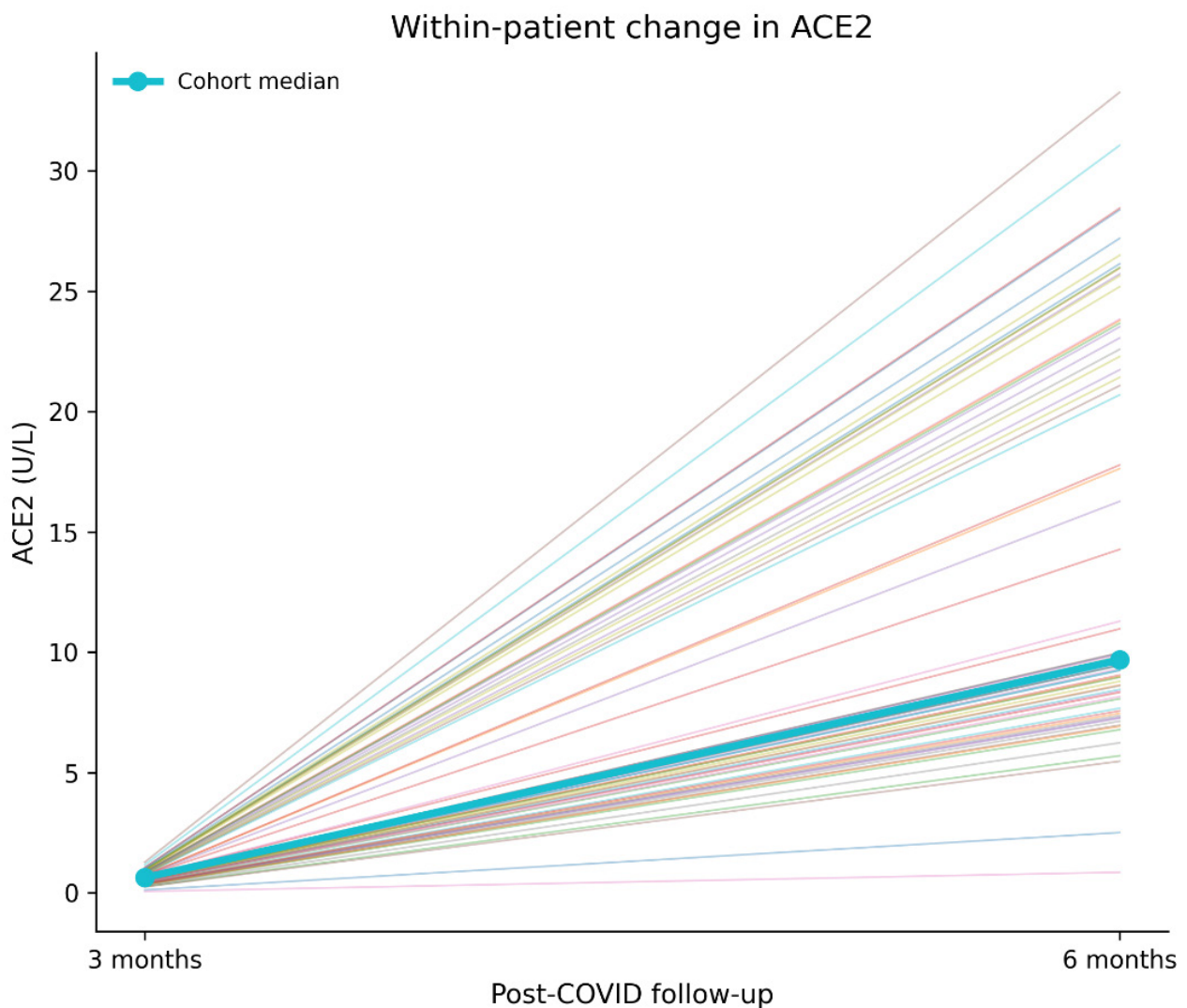


Figure 1 – Within-patient ACE2 trajectories between 3 and 6 months after COVID-19. Individual lines represent paired observations for each participant

Table 2 – Primary mixed-effects models for the time-by-baseline-ACE2 interaction

Outcome	Interaction coefficient (β)	SE	95% CI	Nominal p	FDR-adjusted p	Result pattern
C3	-3.514	2.726	-8.856 to 1.829	0.197	0.296	Weak negative interaction estimate
C4	-0.158	0.073	-0.301 to -0.016	0.030	0.089	Strongest primary ACE2-related signal
HIF-1 α	0.011	0.015	-0.019 to 0.040	0.482	0.482	Limited interaction estimate

Note: Separate random-intercept models were fitted for each outcome. Baseline ACE2 was standardized. The coefficient shown corresponds to the time [T.short] $\times$ baseline ACE2 contrast used in the primary output; therefore, its sign must be interpreted according to that coding. FDR correction was applied across the three prespecified interaction tests

creased from 0.042 ± 0.164 to 0.095 ± 0.287 pg/mL. All four longitudinal changes remained statistically significant after false-discovery-rate correction (Table 1).

The direction-of-change analysis showed that ACE2, C3, and HIF-1 α increased in all 69 participants. C4 decreased in 59 participants and increased

in 10. Thus, the observed group-level differences reflected broadly distributed within-patient changes rather than differences between unrelated cross-sectional samples. The individual ACE2 trajectories are shown in Figure 1, while Figure 2 presents the paired changes in all four biomarkers.

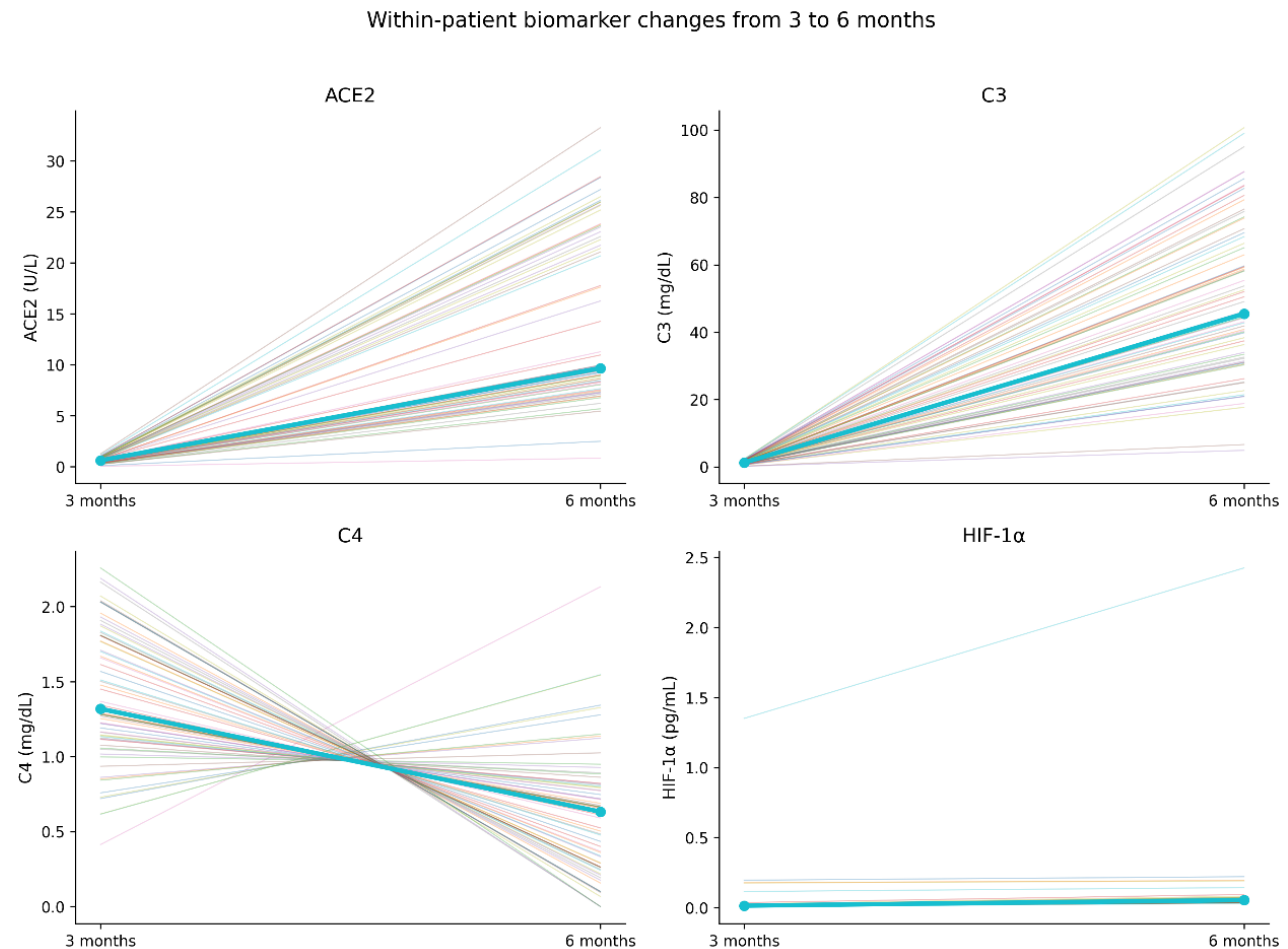


Figure 2 – Paired longitudinal changes in ACE2, C3, C4, and HIF-1α between 3 and 6 months after COVID-19

Table 3 – Integrated secondary ACE2-centered findings

Outcome	Baseline ACE2 β	FDR p	ACE2-change β	FDR p	Pearson r	Spearman ρ	Comparative pattern
C3	-1.077	0.234	1.525	0.092	0.132	0.153	Strongest baseline-adjusted ACE2-change signal
C4	-0.037	0.234	0.053	0.107	0.220	0.158	Strongest direct change-to-change correlation
HIF-1α	0.006	0.581	-0.013	0.428	-0.092	-0.143	Distinct, comparatively weak ACE2-centered pattern

Note: Baseline-adjusted models included the corresponding 3-month outcome, standardized baseline ACE2, and standardized ACE2 change, with HC3 robust standard errors. FDR values for baseline ACE2 and ACE2 change were calculated within separate hypothesis families. Correlations are based on within-patient change scores

Baseline ACE2 and longitudinal biomarker trajectories

The primary mixed-effects analysis examined whether the longitudinal trajectories of C3, C4, and HIF-1α differed according to baseline ACE2. Separate random-intercept models were fitted for each

outcome, and the time-by-baseline-ACE2 interaction was the principal parameter of interest.

The interaction estimates differed across the three biomarkers (Table 2). For C3, the interaction coefficient was -3.514 (95% CI: -8.856 to 1.829), indicating a weaker longitudinal increase at high-

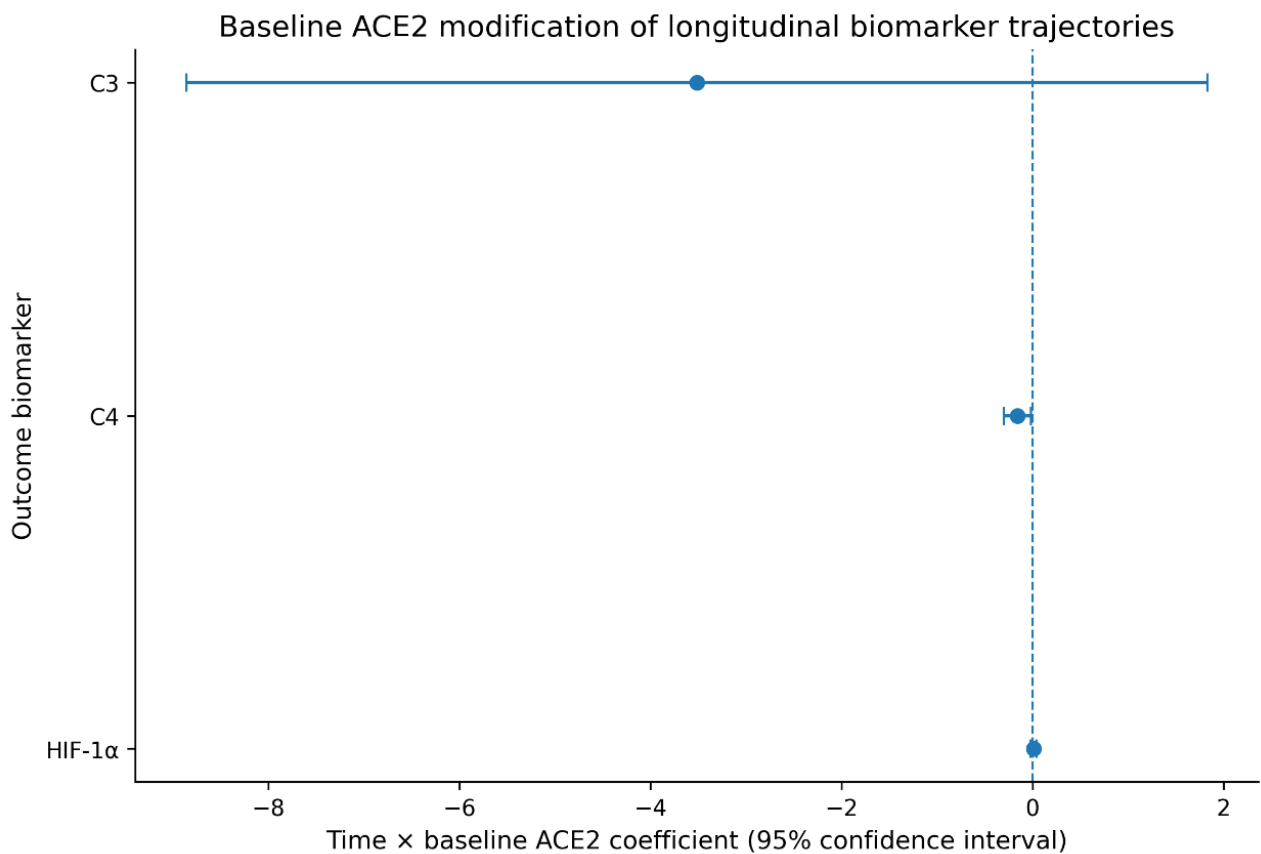


Figure 3 – Forest plot of the time-by-baseline-ACE2 interaction estimates for C3, C4, and HIF-1α

Table 4 – Robustness and model-form comparison

Outcome	Primary linear FDR p	Raw-scale β (p)	Log-scale β (p)	Influential-case result	Quadratic β (p)	Integrated result pattern
C3	0.296	3.514 (0.197)	–0.001 (0.953)	Unchanged; no exclusions	4.359 (0.036)	Weak linear evidence; exploratory nonlinear signal
C4	0.089	0.158 (0.030)	0.048 (0.677)	Unchanged; no exclusions	0.198 (<0.001)	Strongest but scale-sensitive complex pattern
HIF-1α	0.482	–0.011 (0.482)	–0.035 (0.236)	Unchanged; no exclusions	–0.005 (0.653)	Limited linear and nonlinear ACE2-centered evidence

Note: Raw- and log-scale sensitivity coefficients use the long-minus-short contrast and therefore have the opposite sign from the primary table, which reports the short-minus-long contrast. Nonlinear models were exploratory and were not used to replace the prespecified primary linear models

er baseline ACE2 values under the model contrast; however, the confidence interval included zero and the FDR-adjusted p-value was 0.296. HIF-1α showed a small positive interaction coefficient of 0.011 (95% CI: –0.019 to 0.040; FDR-adjusted p=0.482), indicating comparatively limited differentiation of its trajectory by baseline ACE2.

C4 produced the strongest primary ACE2-related signal. Its interaction coefficient was –0.158 (95% CI: –0.301 to –0.016), with a nominal p-value of 0.030

and an FDR-adjusted p-value of 0.089. Although this result did not cross the prespecified FDR threshold, its magnitude and narrower confidence interval distinguished C4 from C3 and HIF-1α. The estimates and their uncertainty are visualized in Figure 3.

Complementary ACE2-Centered Associations

Secondary baseline-adjusted models evaluated whether baseline ACE2 and within-patient ACE2 change were associated with 6-month C3, C4, and HIF-1α after accounting for the corresponding

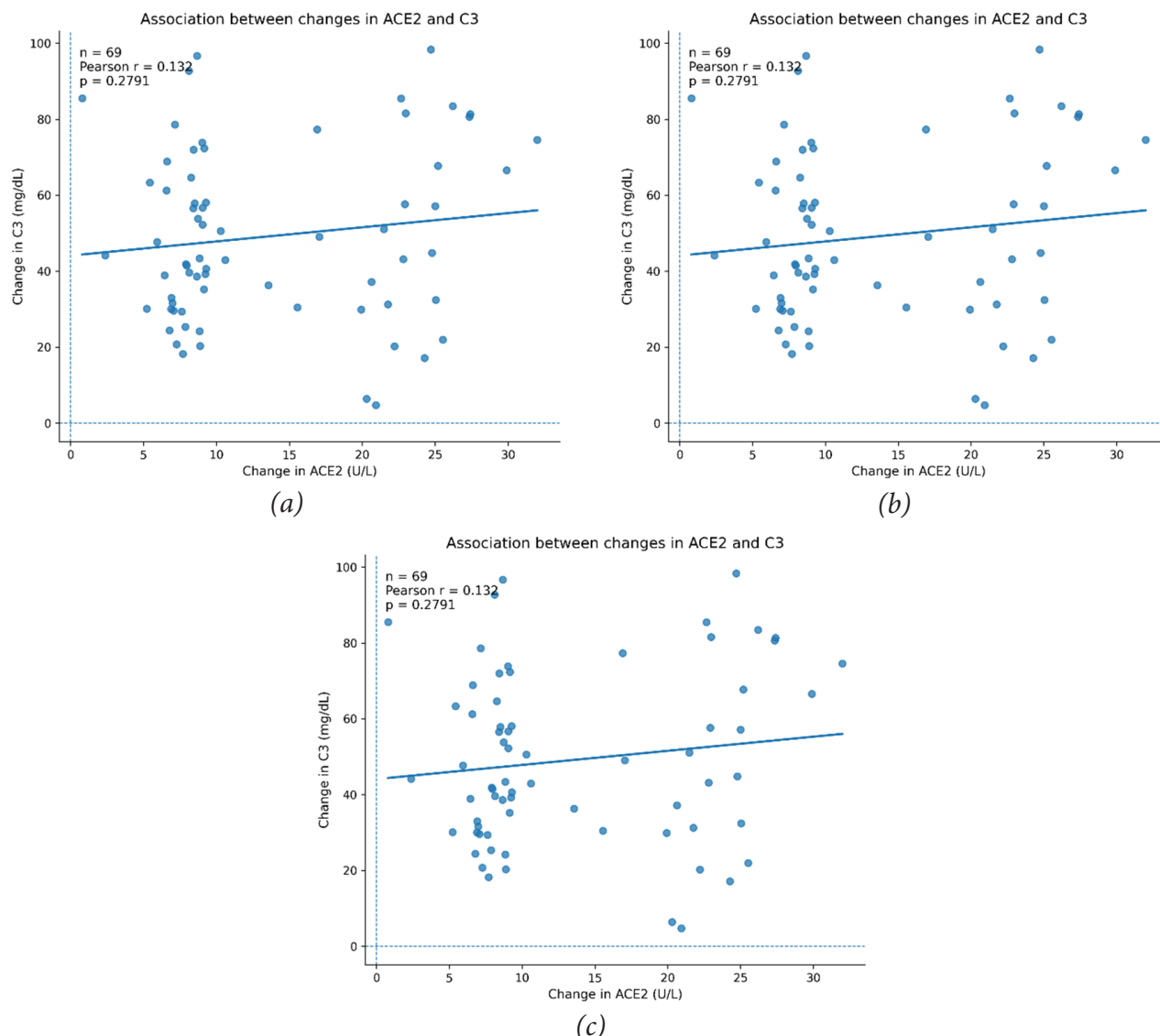


Figure 4 – Associations between changes in ACE2 and changes in (a) C3, (b) C4, and (c) HIF-1 α between 3 and 6 months after COVID-19. Solid lines represent linear regression fits, and dotted horizontal and vertical lines indicate zero change

3-month biomarker value. This analysis separated the potential contribution of the initial ACE2 state from the contribution of ACE2 evolution during follow-up. These findings are summarized in Table 3.

Baseline ACE2 showed negative coefficients for C3 and C4 and a small positive coefficient for HIF-1 α , but none remained significant after FDR correction. ACE2 change produced more prominent positive coefficients for both complement components. The strongest baseline-adjusted change signal was observed for C3 ($\beta=1.525$; FDR-adjusted $p=0.092$), followed by C4 ($\beta=0.053$; FDR-adjusted $p=0.107$). HIF-1 α showed a small negative coefficient for ACE2 change ($\beta= -0.013$; FDR-adjusted $p=0.428$).

Direct change-score correlations showed the same pathway distinction. ACE2 change was positively correlated with changes in C3 and C4, with the largest Pearson correlation observed for C4 ($r=0.220$),

whereas the relationship with HIF-1 α change was weakly negative ($r= -0.092$). Pearson and Spearman estimates were similar in direction, suggesting that the overall pattern was not dependent on a single correlation method. The three change-score relationships are illustrated in Figure 4.

Robustness and Exploratory Nonlinear Patterns

Sensitivity analyses assessed whether the primary findings depended on measurement scale, influential observations, or model form (Table 4). The influential-observation analysis identified no participants requiring exclusion; consequently, estimates from the complete-cohort and exclusion models were identical.

Transformation sensitivity was most evident for C4. In the raw-scale model using the long-minus-short contrast, the time-by-baseline-ACE2 coefficient was 0.158 ($p=0.030$), whereas the corresponding log-scale coefficient was 0.048 ($p=0.677$). C3 and

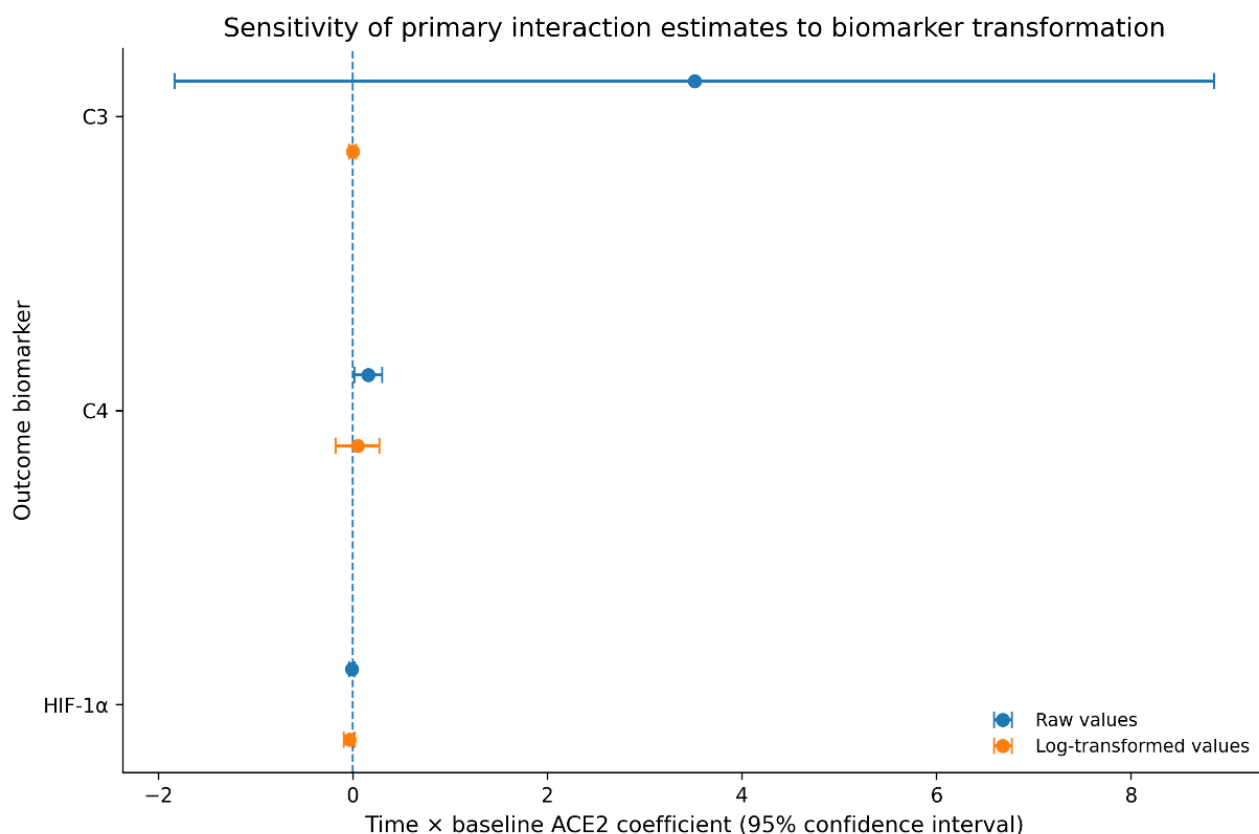


Figure 5 – Sensitivity of the time-by-baseline-ACE2 interaction estimates to raw and log-transformed biomarker values

HIF-1 α also showed attenuation or changes in magnitude after logarithmic transformation. These results indicate that the strength of the simple linear association depended partly on the analytical scale, particularly for C4.

Exploratory nonlinear models provided a complementary pattern. Significant quadratic time-by-baseline-ACE2 terms were observed for C3 ($\beta=4.359$; $p=0.036$) and C4 ($\beta=0.198$; $p<0.001$), with the strongest evidence again observed for C4. No comparable nonlinear pattern was identified for HIF-1 α ($p=0.653$). These exploratory results suggest that complement-related longitudinal behavior may vary across the baseline ACE2 distribution rather than following one uniform straight-line relationship. Figure 5 summarizes transformation sensitivity.

DISCUSSION

The present study delineates a heterogeneous pattern of longitudinal biomarker remodeling during post-COVID recovery. Although ACE2, C3, and HIF-1 α increased between 3 and 6 months whereas C4 decreased, the principal finding extends beyond these temporal shifts: the relationships of C3, C4, and HIF-1 α with ACE2 were not concordant across the analytical framework. C4 was distinguished by the time-by-baseline-ACE2 interaction and by the exploratory nonlinear analysis; C3 was distinguished in

the baseline-adjusted analysis of ACE2 change; and HIF-1 α exhibited substantial temporal variation with comparatively limited ACE2-centered association. Taken together, these findings indicate that post-COVID biomarker evolution is organized in a pathway-specific manner rather than according to a single uniform ACE2-centered trajectory.

The longitudinal increase in circulating ACE2 is relevant to the persistent involvement of the renin–angiotensin system and vascular endothelium after acute SARS-CoV-2 infection. ACE2 occupies a central position at the interface of viral entry, vascular homeostasis, and inflammatory regulation, while contemporary evidence continues to implicate endothelial dysfunction and endothelial inflammatory signaling in long COVID and post-COVID organ injury [25,26]. In the present cohort, however, the increase in ACE2 was accompanied by divergent responses in complement and hypoxia-related biomarkers. This dissociation argues against interpreting circulating ACE2 as a uniform index of biological recovery and instead supports its evaluation within the context of specific downstream pathways.

The complement findings further underscore the heterogeneity of post-COVID biomarker remodeling. C3 and C4 evolved in opposite directions during follow-up, demonstrating that individual complement components need not exhibit parallel longitudinal be-

havior within the same participants. The divergent longitudinal behavior of C3 and C4 is concordant with the growing body of evidence implicating persistent complement dysregulation in long COVID. Activation of classical, alternative, and terminal complement pathways in association with thromboinflammatory abnormalities has been documented in active long COVID [27], and complement-associated inflammatory signatures have also been identified across distinct clinical phenotypes [28, 29]. At the same time, systematic evidence indicates substantial heterogeneity across studies evaluating complement-related biomarkers [30]. The present paired longitudinal data add to this literature by demonstrating that C3 and C4 can follow divergent trajectories during the same interval of post-COVID recovery.

C4 showed the clearest evidence of a baseline-ACE2-related longitudinal pattern. In the primary mixed-effects analysis, C4 was the only outcome for which the time-by-baseline-ACE2 interaction reached nominal statistical significance, although the association did not remain significant after FDR correction. The sensitivity analyses further demonstrated attenuation of the linear signal after logarithmic transformation, whereas the exploratory quadratic model identified a significant nonlinear time-by-ACE2 term. This combination of findings indicates that the ACE2–C4 relationship is not adequately represented by a single scale-independent linear effect. The appropriate interpretation is therefore not one of established ACE2–C4 coupling, but of an analytical pattern that warrants further investigation of nonlinear endothelial/RAS–complement relationships.

C3 exhibited a different pattern. In the baseline-adjusted secondary analysis, the ACE2-change term for C3 yielded the lowest FDR-adjusted *p* value within the corresponding prespecified hypothesis family, whereas the direct change-score analysis showed a positive ACE2–C3 relationship and the largest Pearson correlation was observed for C4. These results distinguish the information contained in baseline ACE2 from that contained in its within-patient change. For C3, the analytical pattern places greater emphasis on concurrent ACE2 evolution than on the ACE2 concentration measured at the beginning of follow-up. Although the secondary association did not satisfy the FDR-adjusted significance criterion, it provides a coherent change-related signal that complements the baseline-ACE2 findings observed for C4.

HIF-1 α was differentiated from both complement components. Despite a significant longitudinal increase, neither baseline ACE2 nor ACE2 change showed a substantial association with its trajectory. The dissociation between the marked temporal increase in HIF-1 α and its limited association with ACE2 indicates that temporal biomarker evolution and ACE2-centered organization represent distinct biological dimensions. HIF-1 α is positioned at the

intersection of hypoxic, metabolic, and inflammatory signaling, and its temporal behavior therefore reflects a biological dimension that is at least partly distinct from the endothelial/RAS axis. The weak negative change-score relationship for HIF-1 α , in contrast to the positive directions observed for C3 and C4, further reinforces this separation.

Viewed collectively, the findings support a model of post-COVID recovery characterized by differentiated, time-dependent organization across interconnected biological pathways. The contribution of the present analysis lies not solely in documenting longitudinal concentration changes, but in demonstrating that the relationship of each outcome biomarker with ACE2 depends on both the biological pathway and the analytical dimension examined. This interpretation is concordant with the broader systems-level analysis of the same cohort, which demonstrated temporal reorganization of immune, endothelial/RAS, oxidative-redox, and hypoxia-related interactions, together with relative stability of the psychometric–autonomic cluster and marked changes in C3–C4 and ACE2–C4 relationships [21]. Together, these complementary analyses support an integrated view of long COVID in which recovery is defined by evolving interrelationships among biological systems rather than by isolated biomarker trajectories or a single common linear mechanism.

Limitations. The findings should be interpreted within the scope of the present longitudinal observational design. The study focused on circulating biomarker dynamics and ACE2-centered associations during post-COVID recovery; therefore, mechanistic interpretation remains limited to the biological pathways represented by the measured variables. Further studies incorporating additional molecular and clinical dimensions would help extend and validate these longitudinal patterns.

Novelty of the study. The principal novelty of this study lies in its analytical design, which evaluates ACE2 simultaneously as a baseline modifier of longitudinal biomarker trajectories and as a dynamic within-patient variable. By integrating paired biomarker change, time-by-baseline-ACE2 interactions, and associations between ACE2 change and subsequent biomarker behavior, the study provides a focused framework for distinguishing pathway-specific longitudinal relationships that are not captured by conventional cross-sectional or single-time-point analyses. An additional contribution is the direct comparison of baseline-dependent and change-dependent ACE2 relationships within the same cohort and follow-up interval, allowing these two dimensions of biological variation to be evaluated separately rather than treated as interchangeable. The inclusion of sensitivity analyses and exploratory nonlinear modeling further extends the framework by testing whether observed ACE2-centered patterns remain consistent across

alternative model specifications. Together, this design provides a more refined longitudinal approach for investigating heterogeneous biomarker regulation during post-COVID recovery.

Translational significance. From a translational perspective, the findings support further evaluation of longitudinal endothelial/RAS-complement interactions in long COVID. Complement-related pathways remain clinically relevant because complement activation markers have been associated with active long COVID and have been investigated as potential therapeutic targets [27, 29, 31]. However, the present findings are not sufficient to support diagnostic, prognostic, or treatment-selection use of ACE2, C3, C4, or HIF-1 α . Future studies should determine whether these longitudinal patterns improve clinical phenotyping, prognostic stratification, or identification of biologically defined patient subgroups.

CONCLUSIONS

The present study demonstrates that longitudinal post-COVID biomarker dynamics are characterized by differentiated relationships between ACE2, complement components, and HIF-1 α rather than by a uniform pattern of change. The findings distinguish baseline-dependent and within-patient ACE2-related effects across these pathways and indicate that complement and hypoxia-associated responses evolve according to different biological trajectories during follow-up.

The results further emphasize the importance of analytical context in interpreting longitudinal biomarker behavior. The C4 pattern indicates that ACE2-related complement dynamics are not adequately represented by a simple linear relationship, while the C3 findings highlight the relevance of within-patient ACE2 change. In contrast, HIF-1 α follows a more distinct temporal course with limited ACE2-centered association. These differences reinforce the concept that post-COVID recovery involves pathway-specific biological remodeling rather than synchronized evolution across all measured systems.

Collectively, the study refines the understanding of ACE2-centered post-COVID biology by demonstrating that the biological significance of ACE2 depends on both the pathway examined and the longitudinal dimension considered. This framework provides a more precise basis for interpreting post-COVID biomarker evolution and for identifying biologically distinct patterns that may not be evident from single-time-point measurements alone. Further longitudinal studies should extend these findings across broader patient populations, incorporate additional clinical and molecular dimensions, and evaluate their prognostic and translational relevance over longer periods of follow-up.

Authors' contributions:

L. N. Vajdi – conceptualization, writing – original draft preparation.

O. A. Ponamareva – methodology.

D. A. Klyuyev – validation, resources, supervision, project administration.

L. N. Vajdi, A. M. Vajdi – formal analysis, visualization.

D. A. Klyuyev, L. N. Vajdi – investigation.

L. N. Vajdi, D. A. Klyuyev, O. A. Ponamareva, A. M. Vajdi – data curation.

D. A. Klyuyev, O. A. Ponamareva – writing – review and editing.

Conflict of interests:

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

REFERENCES

1. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
2. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*. 2023; 21 (3): 133-146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
3. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2023; 401 (10393): e21-e33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00810-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00810-3)
4. Thaweethai T., Donohue S.E., Martin J.N., et al. Long COVID trajectories in the prospectively followed RECOVER-Adult US cohort. *Nature Communications*. 2025; 16 (1): 9557. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-65239-4>
5. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M., et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021; 9 (11): 1275-1287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0)
6. Lowenstein C.J., Solomon S.D. Severe COVID-19 is a microvascular disease. *Circulation*. 2020; 142 (17): 1609-1611. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354>
7. Nehme M., Braillard O., Chappuis F., et al. The chronification of post-COVID condition associated with neurocognitive symptoms, functional impairment and increased healthcare utilization. *Scientific Reports*. 2022; 12: 14505. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18673-z>
8. Aid M., Boero-Teyssier V., McMahan K., et al. Long COVID involves activation of proinflammatory and immune exhaustion pathways. *Nature Immunology*.

nology. 2026; 27 (1): 61-71. <https://doi.org/10.1038/s41590-025-02353-x>

9. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2): 271-280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

10. Camargo S.M.R., Vuille-dit-Bille R.N., Meier C.F., Verrey F. ACE2 and gut amino acid transport. *Clinical Science*. 2020; 134 (21): 2823-2833. <https://doi.org/10.1042/CS20200477>

11. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

12. Santos R.A.S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological Reviews*. 2018; 98 (1): 505-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>

13. Java A., Apicelli A.J., Liszewski M.K., et al. The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight*. 2020; 5 (15): e140711. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140711>

14. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., et al. Complement as a target in COVID-19? *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20: 343-344. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0320-7>

15. Ricklin D., Reis E.S., Lambris J.D. Complement in disease: a defence system turning offensive. *Nature Reviews Nephrology*. 2016; 12 (7): 383-401. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.70>

16. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012; 148 (3): 399-408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>

17. Palazón A., Goldrath A.W., Nizet V., Johnson R.S. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity*. 2014; 41 (4): 518-528. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.09.008>

18. Su Y., Yuan D., Chen D.G., et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022; 185 (5): 881-895. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014>

19. Doykov I., Hällqvist J., Gilmour K.C., et al. 'The long tail of COVID-19' – the detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Research*. 2021; 9: 1349. <https://doi.org/10.12688/f1000research.27287.2>

20. Gao Y., Cai C., Adamo S., et al. Identification of soluble biomarkers that associate with distinct manifestations of long COVID. *Nature Immunology*. 2025; 26 (5): 692-705. <https://doi.org/10.1038/s41590-025-02135-5>

21. Vajdi L., Klyuyev D., Ponamareva O., Kulbayeva Z., Vajdi A., Hu B. Dynamic Neuroimmune-Endothelial Network Remodeling in Long COVID: A Longitudinal Multilayer Graph Analysis. *COVID*. 2026; 6: 120. <https://doi.org/10.3390/covid6070120>

22. World Health Organization. *Clinical management of COVID-19: living guideline*, 18 August 2023. – Geneva: World Health Organization; 2023: 186.

23. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1995; 57 (1): 289-300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>

24. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013; 310 (20): 2191-2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

25. Yanai H., Adachi H., Hakoshima M., Katsuyama H., Sako A. The significance of endothelial dysfunction in long COVID-19 for the possible future pandemic of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Biomolecules*. 2024; 14 (8): 965. <https://doi.org/10.3390/biom14080965>

26. Thomas D., Noishiki C., Gaddam S., et al. CCL2-mediated endothelial injury drives cardiac dysfunction in long COVID. *Nature Cardiovascular Research*. 2024; 3 (10): 1249-1265. <https://doi.org/10.1038/s44161-024-00543-8>

27. Cervia-Hasler C., Brüningk S.C., Hoch T., et al. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. *Science*. 2024; 383 (6680): eadg7942. <https://doi.org/10.1126/science.adg7942>

28. Liew F., Efstathiou C., Fontanella S., et al. Large-scale phenotyping of patients with long COVID post-hospitalization reveals mechanistic subtypes of disease. *Nature Immunology*. 2024; 25 (4): 607-621. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01778-0>

29. Ceglarek L., Boyman O. Immune dysregulation in long COVID. *Nature Immunology*. 2024; 25: 587-589. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01795-z>

30. Notarte K.I., Catahay J.A., Velasco J.V., et al. Complement system dysregulation in the immunopathogenesis of long COVID: systematic evidence synthesis. *Biomedicine*. 2026; 14 (2): 439. <https://doi.org/10.3390/biomedicine14020439>

31. Baillie K., Davies H.E., Keat S.B.K., et al. Complement dysregulation is a prevalent and therapeutically amenable feature of long COVID. *Med*. 2024; 5 (3): 239-253. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.01.011>

TRANSLITERATION

1. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med*. 2021; 27 (4): 601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

2. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiol*

- ogy. 2023; 21 (3): 133-146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
3. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2023; 401 (10393): e21-e33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00810-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00810-3)
 4. Thaweethai T., Donohue S.E., Martin J.N., et al. Long COVID trajectories in the prospectively followed RECOVER-Adult US cohort. *Nature Communications*. 2025; 16 (1): 9557. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-65239-4>
 5. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M., et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021; 9 (11): 1275-1287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0)
 6. Lowenstein C.J., Solomon S.D. Severe COVID-19 is a microvascular disease. *Circulation*. 2020; 142 (17): 1609-1611. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354>
 7. Nehme M., Brailard O., Chappuis F., et al. The chronification of post-COVID condition associated with neurocognitive symptoms, functional impairment and increased healthcare utilization. *Scientific Reports*. 2022; 12: 14505. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18673-z>
 8. Aid M., Boero-Teyssier V., McMahan K., et al. Long COVID involves activation of proinflammatory and immune exhaustion pathways. *Nature Immunology*. 2026; 27 (1): 61-71. <https://doi.org/10.1038/s41590-025-02353-x>
 9. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2): 271-280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
 10. Camargo S.M.R., Vuille-dit-Bille R.N., Meier C.F., Verrey F. ACE2 and gut amino acid transport. *Clinical Science*. 2020; 134 (21): 2823-2833. <https://doi.org/10.1042/CS20200477>
 11. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
 12. Santos R.A.S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological Reviews*. 2018; 98 (1): 505-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
 13. Java A., Apicelli A.J., Liszewski M.K., et al. The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight*. 2020; 5 (15): e140711. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140711>
 14. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., et al. Complement as a target in COVID-19? *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20: 343-344. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0320-7>
 15. Ricklin D., Reis E.S., Lambris J.D. Complement in disease: a defence system turning offensive. *Nature Reviews Nephrology*. 2016; 12 (7): 383-401. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.70>
 16. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012; 148 (3): 399-408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
 17. Palazón A., Goldrath A.W., Nizet V., Johnson R.S. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity*. 2014; 41 (4): 518-528. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.09.008>
 18. Su Y., Yuan D., Chen D.G., et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022; 185 (5): 881-895. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014>
 19. Doykov I., Hällqvist J., Gilmour K.C., et al. 'The long tail of COVID-19' – the detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Research*. 2021; 9: 1349. <https://doi.org/10.12688/f1000research.27287.2>
 20. Gao Y., Cai C., Adamo S., et al. Identification of soluble biomarkers that associate with distinct manifestations of long COVID. *Nature Immunology*. 2025; 26 (5): 692-705. <https://doi.org/10.1038/s41590-025-02135-5>
 21. Vajdi L., Klyuyev D., Ponamareva O., Kulbayeva Z., Vajdi A., Hu B. Dynamic Neuroimmune-Endothelial Network Remodeling in Long COVID: A Longitudinal Multilayer Graph Analysis. *COVID*. 2026; 6: 120. <https://doi.org/10.3390/covid6070120>
 22. World Health Organization. *Clinical management of COVID-19: living guideline, 18 August 2023*. – Geneva: World Health Organization; 2023: 186.
 23. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1995; 57 (1): 289-300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
 24. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013; 310 (20): 2191-2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
 25. Yanai H., Adachi H., Hakoshima M., Katsuyama H., Sako A. The significance of endothelial dysfunction in long COVID-19 for the possible future pandemic of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Biomolecules*. 2024; 14 (8): 965. <https://doi.org/10.3390/biom14080965>
 26. Thomas D., Noishiki C., Gaddam S., et al. CCL2-mediated endothelial injury drives cardiac dysfunction in long COVID. *Nature Cardiovascular Research*. 2024; 3 (10): 1249-1265. <https://doi.org/10.1038/s44161-024-00543-8>
 27. Cervia-Hasler C., Brüningk S.C., Hoch T., et al. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. *Science*. 2024; 383 (6680): eadg7942. <https://doi.org/10.1126/science.adg7942>
 28. Liew F., Efstathiou C., Fontanella S., et al. Large-scale phenotyping of patients with long COVID post-hospitalization reveals mechanistic subtypes of disease. *Nature Immunology*. 2024; 25 (4): 607-621. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01778-0>

29. Ceglarek L., Boyman O. Immune dysregulation in long COVID. *Nature Immunology*. 2024; 25: 587-589. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01795-z>

30. Notarte K.I., Catahay J.A., Velasco J.V., et al. Complement system dysregulation in the immunopathogenesis of long COVID: systematic evidence synthesis. *Biomedicine*. 2026; 14 (2): 439. <https://doi.org/10.3390/biomedicine14020439>

31. Baillie K., Davies H.E., Keat S.B.K., et al. Complement dysregulation is a prevalent and therapeutically amenable feature of long COVID. *Med*. 2024; 5 (3): 239-253. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.01.011>

Received 18.11.2025

Sent for revision 25.12.2026

Accepted 05.05.2026

Published online 30.09.2026

Л. Н. Ваджди*, Д. А. Ключев¹, О. А. Понамарёва¹, А. М. Ваджди²

АСЕ2-ЦЕНТРИРОВАННАЯ ПРОДОЛЬНАЯ ДИНАМИКА КОМПОНЕНТОВ КОМПЛЕМЕНТА И ГИПОКСИЯ-АССОЦИИРОВАННЫХ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ COVID

¹НАО «Медицинский университет Караганды» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Международный колледж Хунаньского университета искусств и наук (415000, Китайская Народная Республика, провинция Хунань, г. Чандэ, Дорога Дунтин, 3150; e-mail: service@sicac.cn)

***Ли́я Нурлановна Ваджди** – НАО «Медицинский университет Караганды» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: liya.vajdi.neurologist@gmail.com)

Цель исследования. Изучить связь исходного уровня ACE2 и его изменений в динамике с изменениями уровней компонентов комплемента C3 и C4 и гипоксия-ассоциированного биомаркера HIF-1α в период с 3 по 6 месяц после инфекции SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В проспективное продольное наблюдательное исследование были включены 69 пациентов, у которых образцы плазмы крови были получены через 3 и 6 мес. после COVID-19. Концентрации ACE2, C3, C4 и HIF-1α в плазме определяли методом иммуноферментного анализа. Изменения показателей в динамике оценивали с использованием методов анализа парных данных и моделей смешанных эффектов со случайным интерсептом. Дополнительный анализ включал в себя регрессионные модели с поправкой на исходные значения, анализ взаимосвязей между изменениями показателей, корреляционный анализ Пирсона и Спирмена, а также оценку траекторий ACE2. Устойчивость результатов проверяли с использованием исходных и логарифмически преобразованных значений, анализа влиятельных наблюдений, альтернативных пороговых значений траекторий и исследовательских нелинейных моделей ACE2. Для заранее определенных групп гипотез применяли коррекцию на множественные сравнения с контролем частоты ложных открытий (FDR).

Результаты и обсуждение. В период с 3 по 6 месяц ACE2, C3, C4 и HIF-1α демонстрировали различную динамику. Характер взаимодействия времени и исходного уровня ACE2 различался для трех биомаркеров: наиболее выраженный сигнал связи с ACE2 наблюдался для C4, затем для C3 и HIF-1α. Хотя после FDR-коррекции линейные эффекты взаимодействия не сохраняли статистической значимости, дополнительные анализы с поправкой на исходные значения и анализ изменений показателей указывали на различия между динамикой компонентов системы комплемента и гипоксия-ассоциированного биомаркера. Анализ чувствительности показал, что наиболее выраженные признаки сложной, в том числе нелинейной, связи с ACE2 характерны для C4, тогда как HIF-1α демонстрировал выраженные изменения во времени при сравнительно слабой связи с ACE2.

Выводы. Компоненты системы комплемента и гипоксия-ассоциированный биомаркер HIF-1α характеризовались различной динамикой и неодинаковой связью с ACE2 в период восстановления после длительного COVID. Наиболее выраженные признаки потенциально сложной связи с ACE2 были выявлены для C4, тогда как C3 и HIF-1α демонстрировали иные варианты динамики. Результаты свидетельствуют о том, что изменения биомаркеров в постковидный период зависят от конкретного биологического пути и не могут быть полностью объяснены единым линейным ACE2-центрированным механизмом.

Ключевые слова: ACE2; C3; C4; HIF-1α; система комплемента; гипоксический сигналинг; длительный COVID; продольный анализ; модель смешанных эффектов; динамика биомаркеров

Л. Н. Ваджди^{1*}, Д. А. Ключев¹, О. А. Понамарева¹, А. М. Ваджди²

ҰЗАҚ COVID КЕЗІНДЕГІ КОМПЛЕМЕНТ КОМПОНЕНТТЕРІ МЕН ГИПОКСИЯҒА БАЙЛАНЫСТЫ БИОМАРКЕРЛЕРДІҢ ACE2-ОРТАЛЫҚТАНДЫРЫЛҒАН БОЙЛЫҚ ДИНАМИКАСЫ

¹«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Хунань өнер және ғылым университетінің халықаралық колледжі (415000, Қытай Халық Республикасы, Хунань провинциясы, Чанге қаласы, Дунтин жолы, 3150; e-mail: service@sicas.cn)

***Лиә Нурлановна Ваджди** – «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: liya.vajdi.neurologist@gmail.com)

Зерттеудің мақсаты. SARS-CoV-2 инфекциясынан кейінгі 3–6 ай аралығында ACE2-нің бастапқы деңгейі мен оның өзгерістерінің комплементтің C3 және C4 компоненттері және гипоксиямен байланысты HIF-1α биомаркері деңгейлерінің өзгеруімен байланысын зерттеу.

Материалдар және әдістер. Проспективті бойлық бақылаулық зерттеуге COVID-19-дан кейін 3 және 6 айда плазма үлгілері алынған 69 пациент енгізілді. Плазмадағы ACE2, C3, C4 және HIF-1α концентрациялары иммуноферменттік талдау әдісімен анықталды. Көрсеткіштердің уақыт бойынша өзгерістері жұпталған деректерді талдау әдістері және кездейсоқ интерсепті бар аралас әсерлер модельдері арқылы бағаланды. Қосымша талдау бастапқы мәндерге түзетілген регрессиялық модельдерді, көрсеткіштер өзгерістерінің өзара байланысын бағалауды, Пирсон және Спирмен корреляциялық талдауын, сондай-ақ ACE2 траекторияларын бағалауды қамтыды. Нәтижелердің тұрақтылығы бастапқы және логарифмдік түрлендірілген мәндерді, ықпалды бақылауларды талдауды, траекториялардың баламалы шекті мәндерін және ACE2-нің зерттеушілік сызықтық емес модельдерін қолдану арқылы тексерілді. Алдын ала белгіленген гипотезалар топтары үшін жалған ашылымдар жиілігін бақылау (FDR) әдісімен көптік салыстыруларға түзету енгізілді.

Нәтижелер және талқылау. 3 және 6 ай аралығында ACE2, C3, C4 және HIF-1α көрсеткіштерінің динамикасы әртүрлі болды. Уақыт пен ACE2-нің бастапқы деңгейінің өзара әсері үш биомаркер үшін ерекшеленді: ACE2-мен байланысты ең айқын белгі C4 үшін, одан кейін C3 және HIF-1α үшін байқалды. FDR-түзетуінен кейін сызықтық өзара әсерлер статистикалық маңыздылығын сақтамағанымен, бастапқы мәндерге түзетілген қосымша талдаулар мен көрсеткіштер өзгерістерін бағалау комплемент жүйесі мен гипоксияға байланысты биомаркер динамикасының ерекшеленетінін көрсетті. Сезімталдық талдауы C4 үшін ACE2-мен күрделі, соның ішінде сызықтық емес байланыстың ең айқын белгілерін анықтады, ал HIF-1α уақыт бойынша айқын өзгергенімен, оның ACE2-мен байланысы салыстырмалы түрде әлсіз болды.

Қорытынды. Комплемент компоненттері мен гипоксияға байланысты HIF-1α биомаркері ұзақ COVID-тен кейінгі қалпына келу кезеңінде әртүрлі динамика және ACE2-мен әртүрлі байланыс көрсетті. ACE2-мен ықтимал күрделі байланыстың ең айқын белгілері C4 үшін анықталды, ал C3 пен HIF-1α басқа динамикалық ерекшеліктермен сипатталды. Нәтижелер постковидтік кезеңдегі биомаркерлер өзгерістерінің нақты биологиялық жолға байланысты екенін және оларды бірыңғай сызықтық ACE2-орталықтандырылған механизммен толық түсіндіру мүмкін еместігін көрсетеді.

Кілт сөздер: ACE2; C3; C4; HIF-1α; комплемент жүйесі; гипоксиялық сигнал беру; ұзақ COVID; бойлық талдау; аралас әсерлер моделі; биомаркерлер динамикасы

М. А. Мусульманова^{1*}, Л. А. Пак², А. М. Рахманкулова¹, Ж. Б. Мусажанова³, А. Бауржан⁴,
С. О. Болсынбекова², А. А. Дюсупов¹, С. З. Танатаров⁴, Л. Т. Зейнелова⁴, Х. Т. Умурзаков⁵

КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ

¹НАО «Медицинский университет Семей» (071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103; e-mail: smu@smu.edu.kz)

²Национальный научный онкологический центр (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Керей и Жанибек хандар, 3/2; e-mail: nntsot@mail.ru)

³Казахский национальный университет им. Аль-Фараби (050040, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 71; e-mail: info@kaznu.edu.kz)

⁴Центр ядерной медицины и онкологии (071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Кутжанова, 3; e-mail: mail@semeyonko.kz)

⁵Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (050022, Республика Казахстан, г. Алматы, пр-т Абая, 91; e-mail: kazoncology2012@gmail.com)

***Мадина Азиятовна Мусульманова** – НАО «Медицинский университет Семей»; 071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103; e-mail: 87madina87@mail.ru

Цель. Оценить клинико-патологические и молекулярные факторы, ассоциированные с рецидивом папиллярного рака щитовидной железы у подростков и молодых взрослых пациентов.

Материалы и методы. Дизайн исследования – мультицентровое ретроспективное исследование. В исследование были включены 246 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, разделенных на две возрастные группы: подростки и молодые взрослые (15 – 39 лет) и пациенты старше 39 лет.

Результаты и обсуждение. У подростков и молодых взрослых отмечались большой размер первичной опухоли, более высокая частота метастазов в лимфатические узлы (43,8 против 23,4%; $p=0,007$) и рецидивов (8,9 против 2,0%; $p=0,035$). Мутация BRAF V600E встречалась реже у подростков и молодых взрослых (52,6 против 76,1%; $p=0,001$). В группе подростков и молодых взрослых рецидив был ассоциирован с метастазами в лимфатические узлы, более высокой категорией Т, мутацией TERT-р и сочетанием BRAF V600E/TERT-р.

Выводы. Результаты свидетельствуют, что у подростков и молодых взрослых папиллярный рак щитовидной железы характеризуется более агрессивным локорегионарным течением, что обосновывает необходимость комплексной клинико-молекулярной оценки риска рецидива.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы; подростки и молодые взрослые; рецидив; стратификация риска; TERTp

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием эндокринной системы, при этом на долю папиллярной формы (ПРЩЖ) приходится до 85% всех диагностируемых случаев. Несмотря на благоприятный прогноз, заболеваемость раком щитовидной железы продолжает увеличиваться во многих странах мира [1, 2]. Особое значение данная тенденция приобретает среди подростков и молодых взрослых (ПМВ) с ПРЩЖ. Согласно анализу Global Burden of Disease 2021, число новых случаев рака щитовидной железы среди молодых взрослых пациентов во всем мире увеличилось на 150% (с 19 268 случаев в 1990 г.

до 48 203 в 2021 г.), причем у женщин уровень заболеваемости в три раза выше, чем у мужчин [1].

Несмотря на высокую общую выживаемость пациентов молодого возраста, развитие рецидива заболевания остается одной из основных проблем при ПРЩЖ [3, 4]. Риск рецидива заболевания определяется совокупностью клинических и морфологических характеристик, включая размер и распространенность первичной опухоли, экстрагистереоидную инвазию, лимфоваскулярную инвазию, наличие и распространенность метастатического поражения лимфатических узлов, а также молекулярный профиль опухоли [5].

Одним из наиболее распространенных молекулярных изменений при ПРЩЖ является на-

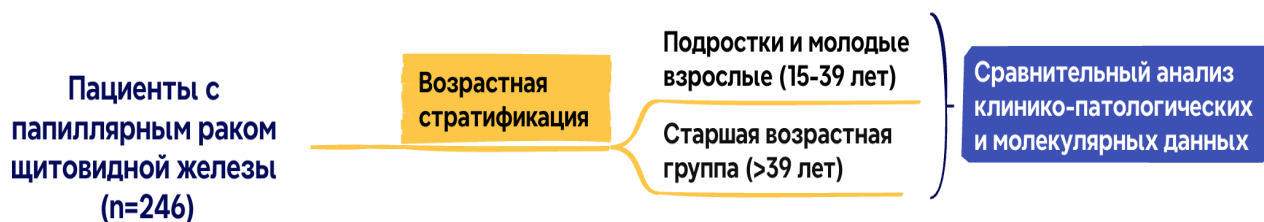


Рисунок 1 – Схема распределения пациентов с ПРЩЖ по возрастным группам

Таблица 1 – Сравнительная характеристика клинико-патологических и молекулярных особенностей ПРЩЖ по группам

Показатель	Группа		p
	I	II	
Медиана размера опухоли, мм (МКР)	19,5 [14,0 – 30,0]	15,0 [10,0 – 20,0]	0,024
Размер опухоли >20 мм	31/80 (38,8%)	37/165 (22,4%)	0,012
Метастазы в лимфатические узлы	28/64 (43,8%)	29/124 (23,4%)	0,007
Рецидив	7/79 (8,9%)	3/150 (2,0%)	0,035
BRAF	41/78 (52,6%)	124/163 (76,1%)	0,001
TERT-p	4/75 (5,3%)	12/155 (7,7%)	0,591
BRAF/TERT-p	3/36 (8,3%)	9/43 (20,9%)	0,207

Примечание: МКР – межквартильный размах; BRAF – мутация BRAF V600E независимо от наличия мутации промотора TERT; TERT-p – мутация промотора TERT независимо от статуса BRAF V600E; BRAF/TERT-p – сочетание мутации BRAF V600E и мутации промотора TERT

личие мутации BRAF V600E и мутации промотора гена TERT (TERTp). Активация теломеразы способствует поддержанию длины теломер и приобретению опухолевыми клетками потенциала неограниченной пролиферации.

Комплексная оценка традиционных клинико-патологических факторов совместно с молекулярными маркерами BRAFV600E и TERTp может способствовать более точной стратификации риска рецидива ПРЩЖ у подростков и молодых взрослых [6, 7]. Изучение этих взаимосвязей в Казахстанской популяции представляется особенно актуальным ввиду недостаточной представленности Центральной Азии в международных исследованиях и потенциальных региональных особенностей молекулярного профиля ПРЩЖ у подростков и молодых взрослых пациентов.

Цель исследования – оценить клинико-патологические и молекулярные факторы, ассоциированные с рецидивом ПРЩЖ у подростков и молодых взрослых пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мультицентровое ретроспективное исследование было проведено среди пациентов с подтвержденным диагнозом ПРЩЖ. Для проведения анализа были использованы клинико-патологические и молекулярные данные, которые были получены из образцов опухолевой ткани 246 пациентов. Образцы были собраны за период 2016 – 2020 гг.

из трех онкологических больниц Республики Казахстан: Казахстанский национальный исследовательский институт онкологии и радиологии (г. Алматы), Центр ядерной медицины и онкологии УЗ Области Абай (г. Семей) и Многопрофильный центр онкологии и хирургии (г. Усть-Каменогорск). Статистический анализ был проведен с использованием программы R software (версия 4.5.1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены данные клинико-патологического и молекулярного исследования 246 пациентов с ПРЩЖ. Пациенты были распределены на две возрастные группы: I – подростки и молодые взрослые (ПМВ) в возрасте 15 – 39 лет; II – пациенты старшей возрастной группы (>39 лет).

Клинико-патологические и молекулярные характеристики пациентов подросткового и молодого взрослого возраста и пациентов старшей возрастной группы

Несмотря на более молодой возраст, у пациентов группы I отмечались признаки более агрессивного локального течения заболевания по сравнению с пациентами группы II. Медиана размера опухоли у пациентов группы I была статистически значимо больше и составила 19,5 мм [14,0 – 30,0] против 15,0 мм [10,0 – 20,0] у пациентов группы II (p=0,024). Аналогично, опухоли размером более 20 мм статистически значимо чаще выявлялись в группе I: 38,8% против 22,4% соответственно (p=0,012) (табл. 1).

Таблица 2 – Клинико-патологические и молекулярные характеристики, ассоциированные с развитием рецидива у пациентов группы I

Показатель	С рецидивом	Без рецидива	p
Мужской пол	3/7 (42,9%)	10/72 (13,9%)	0,083
Медиана размера опухоли, мм (МКР)	22,0 [17,5 – 37,5]	17,5 [12,8 – 30,0]	0,161
Размер опухоли >20 мм	4/7 (57,1%)	26/72 (36,1%)	0,417
Метастазы в лимфатические узлы	6/7 (85,7%)	21/56 (37,5%)	0,036
Патологическая категория Т	2,0 [2,0 – 3,0]	1,0 [1,0 – 2,0]	0,018
BRAF	4/7 (57,1%)	37/70 (52,9%)	1,000
TERT-p	3/7 (42,9%)	1/67 (1,5%)	0,002
BRAF/TERT-p	2/4 (50,0%)	1/31 (3,2%)	0,029
Ki-67, %, медиана (МКР)	3,0 [1,0 – 9,0]	4,0 [3,0 – 7,0]	0,525
Аутоиммунный тиреоидит	1/6 (16,7%)	16/28 (57,1%)	0,175
Сосудистая инвазия	0/6 (0,0%)	18/71 (25,4%)	0,326

Примечание: МКР – межквартильный размах; патологическая категория Т – категория первичной опухоли в соответствии с классификацией TNM; BRAF – мутация BRAF V600E независимо от статуса TERT-p; TERT-p – мутация промотора TERT независимо от статуса BRAF V600E; BRAF/TERT-p – сочетание мутации BRAF V600E и мутации промотора TERT; Ki-67 – индекс пролиферативной активности Ki-67; АИТ – аутоиммунный тиреоидит

Метастатическое поражение лимфатических узлов у пациентов группы I выявлялось почти в два раза чаще, чем у пациентов группы II (43,8% против 23,4%; $p=0,007$). Рецидив заболевания также наблюдался более чем в четыре раза чаще среди пациентов группы I: 8,9% против 2,0% соответственно ($p=0,035$).

Клинико-патологические и молекулярные предикторы рецидива у пациентов подросткового и молодого взрослого возраста

С целью выявления факторов, ассоциированных с развитием рецидива у пациентов молодого возраста, были сопоставлены клинико-патологические и молекулярные характеристики пациентов с рецидивом и без рецидива в группе I (табл. 2).

У пациентов группы I с рецидивом заболевания отмечались признаки более распространенного местно-регионарного опухолевого процесса по сравнению с пациентами без рецидива. Метастазы в лимфатические узлы выявлялись у 85,7% пациентов с рецидивом и у 37,5% пациентов без рецидива ($p=0,036$). Кроме того, у пациентов с рецидивом отмечалась статистически значимо более высокая патологическая категория Т ($p=0,018$).

Среди молекулярных маркеров наиболее выраженная ассоциация с рецидивом была выявлена для мутаций промотора TERT: они определялись у 42,9% пациентов с рецидивом и только у 1,5% пациентов без рецидива ($p=0,002$). Сочетание мутаций BRAF V600E и TERT-p также встречалось статистически значимо чаще у пациентов с рецидивом заболевания (50,0% против 3,2%; $p=0,029$).

В то же время наличие изолированной мутации BRAF V600E не позволяло дифференцировать пациентов с рецидивом и без рецидива

(57,1% против 52,9%; $p=1,000$). Мужской пол и размер опухоли более 20 мм несколько чаще отмечались у пациентов с рецидивом, однако различия не достигали статистической значимости. Статистически значимых ассоциаций с индексом Ki-67, аутоиммунным тиреоидитом и сосудистой инвазией также выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о значительных возрастных различиях в клинико-патологических и молекулярных характеристиках папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ). Несмотря на более молодой возраст, у подростков и молодых взрослых наблюдалось более выраженное локорегиональное распространение заболевания: медиана размера первичной опухоли была статистически значимо выше, опухоли размером более 20 мм встречались чаще, а частота метастазов в лимфатические узлы была почти в два раза выше, чем у пациентов старшего возраста. Эти характеристики указывают на то, что молодой возраст при папиллярном раке щитовидной железы, несмотря на его традиционно благоприятную прогностическую роль в отношении выживаемости, связанной с опухолью, не исключает клинически более агрессивного локально-регионарного течения заболевания.

Нужно отметить, что наши данные согласуются с результатами исследования V. P. T. Nguyen и др., в котором было проанализировано 1 677 пациентов с ПРЩЖ, в том числе 400 пациентов в возрасте от 15 до 39 лет. У пациентов с ПРЩЖ статистически значимо чаще наблюдались опухоли размером более 2 см (27,0% против 18,9%), лимфатическая инвазия, а также клинически выявля-

емые и морфологически подтвержденные метастазы в регионарные лимфатические узлы. Авторы также отметили значимые возрастные различия в молекулярном профиле опухолей. Таким образом, сочетание большего размера первичной опухоли и более высокой частоты метастазирования в лимфатические узлы, наблюдаемое в исследовании, согласуется с данными крупной когорты пациентов той же возрастной категории [2].

Аналогичные результаты были получены L. Wang и др. при сравнении 463 пациентов с ПМБ и ПРЩЖ и 489 пациентов в возрасте старше 39 лет. У более молодых пациентов отмечались большие размеры первичной опухоли, более высокая частота инвазии в капсулу щитовидной железы, метастазы в центральные лимфатические узлы, а также большее количество пораженных центральных лимфатических узлов. Авторы пришли к выводу, что ПРЩЖ при ПМБ имеет более выраженную склонность к инвазии первичной опухоли и метастазированию в шейные лимфатические узлы [5]. Этот результат согласуется с результатами проведенного исследования, согласно которым метастазы в лимфатические узлы были выявлены у 43,8% пациентов с ПМБ по сравнению с 23,4% пациентов в старшей возрастной группе ($p=0,007$).

Однако важно проводить различие между локально-региональной агрессивностью ПРЩЖ и ее влиянием на долгосрочный прогноз. У молодых пациентов более высокая частота поражения регионарных лимфатических узлов не обязательно сопровождается пропорциональным увеличением опухолеспецифической смертности. Кроме того, данные недавних исследований указывают на нелинейную зависимость между возрастом и риском рецидива. H. Huang и др., проведя анализ обширной когорты пациентов с ПРЩЖ, продемонстрировали U-образную зависимость между возрастом на момент постановки диагноза и вероятностью рецидива, причем неблагоприятные показатели выживаемости без рецидива наблюдались не только в старших, но и в самых молодых возрастных группах [8].

При внутригрупповом анализе ПМБ наиболее выраженные клиничко-патологические различия между пациентами с рецидивом и без него были связаны с распространенностью первичного опухолевого процесса. Метастазы в лимфатические узлы наблюдались у 85,7% пациентов с рецидивом по сравнению с 37,5% пациентов без рецидива ($p=0,036$), а патологическая категория Т была статистически значимо выше в группе с рецидивом ($p=0,018$). Эти данные подтверждают прогностическое значение регионарных метастазов у молодых пациентов с ПРЩЖ. В исследовании M. Tian и др., посвященном детям, подросткам и молодым взрослым, наличие метастазов в лимфатических узлах являлось независимым

фактором риска послеоперационного рецидива ($\text{Exp}[B] = 6,818$; $p=0,009$). Более того, наличие метастазов, поражение пяти и более лимфатических узлов, а также их латеральная локализация были связаны с худшей выживаемостью без рецидива [9]. Таким образом, наличие метастазов и степень поражения регионарного лимфатического коллектора могут иметь принципиальное значение для оценки риска рецидива у молодых пациентов.

Наиболее значимые различия между пациентами с рецидивирующим и нерецидивирующим ПРЩЖ в нашем исследовании были выявлены при анализе TERT-р. Мутации промотора TERT были обнаружены у 42,9% пациентов с рецидивом и лишь у 1,5% пациентов без рецидива ($p=0,002$). Несмотря на небольшое абсолютное число TERT-р-положительных опухолей, масштаб различий указывает на высокую потенциальную прогностическую значимость этого молекулярного события в исследуемой группе. Эта картина согласуется с современными данными о неблагоприятном прогностическом значении мутаций промотора TERT при ПРЩЖ. В исследовании M. J. Kim и др., которое охватило более 10 000 пациентов с доступными данными молекулярного профилирования, TERT-р встречался редко; однако его наличие ассоциировалось с более низкой частотой положительного ответа на лечение, более высокой частотой структурно неполного ответа, рецидивами и худшей выживаемостью без прогрессирования заболевания. Связь с неблагоприятным исходом сохранялась даже после сопоставления пациентов на основе исходных клиничко-патологических характеристик [10]. Таким образом, низкая распространенность TERT-р в общей популяции пациентов с ПРЩЖ не исключает его высокой прогностической ценности у отдельных пациентов.

В проведенном исследовании была выявлена ещё более выраженная связь при сочетании мутаций BRAF V600E и TERT-р: двойная мутация была обнаружена у 50,0% пациентов с ПМБ, у которых наблюдался рецидив, и лишь у 3,2% пациентов без рецидива ($p=0,029$). Современные данные подтверждают неблагоприятное биологическое значение сочетания этих молекулярных изменений. C. Deng и др. в ходе анализа 756 пациентов показали, что опухоли с одновременным наличием мутаций BRAF V600E и TERT-р характеризовались большими размерами, значительно более высокой частотой экстрагитреоидного распространения, высокой метастатической нагрузкой на лимфатические узлы и значительно худшей выживаемостью без рецидива. Более того, статус двойной мутации оказался самым сильным независимым фактором, связанным с внещитовидным распространением и массивным поражением регионарных лимфатических узлов [7].

Анализ выявил характерные клинические и молекулярные особенности ПРЩЖ у подростков и молодых взрослых. Полученные данные подтверждают целесообразность комплексной оценки клинических, патологических и молекулярных характеристик ПРЩЖ у подростков и молодых взрослых пациентов и обосновывают необходимость дальнейшего изучения TERT-р в качестве потенциального маркера неблагоприятного течения заболевания в этой возрастной группе.

ВЫВОДЫ

На основании проведенного анализа можно заключить, что у подростков и молодых взрослых ПРЩЖ характеризовался более выраженным локально-региональным распространением и более высокой частотой рецидивов по сравнению с пациентами старшего возраста. Наиболее значимыми предикторами рецидива были метастазы в лимфатические узлы, более высокая категория T, мутация промотора TERT и комбинация BRAF V600E/TERT-р, тогда как сама по себе мутация BRAF V600E не была связана с рецидивом. Эти данные подтверждают целесообразность применения комплексной клинической и молекулярной стратификации риска у подростков и молодых взрослых пациентов.

Вклад авторов:

М. А. Мусульманова, Л. А. Пак, Ж. Б. Мусажанова – концепция и дизайн исследования.

А. М. Рахманкулова, А. Бауржан, С. З. Танатаров, Л. Т. Зейнелова – сбор и обработка материала.

Ж. Б. Мусажанова – статистическая обработка

М. А. Мусульманова, А. М. Рахманкулова, С. О. Болсынбекова, А. А. Дюсупов – написание текста.

А. А. Дюсупов, Л. А. Пак, С. З. Танатаров, Х. Т. Умурзаков – редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Этические вопросы:

Проведение исследования было одобрено Локальной этической комиссией НАО «Медицинский университет Семей» (выписка из протокола заседания №46 от 10 марта 2022 г.). Перед поступлением в стационар пациенты подписывали письменное «Информированное согласие пациента» на обезличенное распространение его медицинской информации.

Источник финансирования:

Исследование было выполнено при финансовой поддержке Института Атомной Бомбардировки при Университете Нагасаки и Программы

сетевого центра совместного использования и исследований в области медицины радиационных катастроф.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jia M.J., Wang S., Li Y., Liu X.N., Jiang F., Li H.L. Global burden of thyroid cancer among adolescents and young adults, 1990-2021, and projections to 2050: an analysis based on the GBD 2021. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16: 1503144. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1503144>

2. Nguyen V.P.T., Kurohama H., Akazawa Y., Nguyen T.N.A., Matsuda K., Matsuoka Y., Mussazhanova Z., Yokota K., Satoh S., Yamashita H., Nguyen T.N., Sailaubekova Y., Nakashima M. Clinicopathological and molecular characteristics of papillary thyroid carcinoma in adolescent and young adult patients. *Endocr. J.* 2025; 72 (2): 221-227. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ24-0504>

3. Guo K., Qian K., Shi Y., Sun T., Chen L., Mei D., Dong K., Gu S., Liu J., Lv Z., Wang Z. Clinical and Molecular Characterizations of Papillary Thyroid Cancer in Children and Young Adults: A Multicenter Retrospective Study. *Thyroid*. 2021; 31 (11): 1693-1706. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0003>

4. Gui Y., Huang D., Hou Y., Wei X., Zhang J., Wang J. Predictive Factors for Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents. *Front Oncol.* 2022; 12: 833775. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.833775>

5. Wang L., Zheng Y., Ye Y., Jiang Z., Lu J., Chen G. Association between different regional lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma in adolescents and young adults. *Oncol. Lett.* 2024; 27 (5): 204. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2024.14337>

6. Staubitz J.I., Müller C., Heymans A., Merten C., Roos B., Poplawski A., Ludt A., Strobl S., Springer E., Schad A., Roth W., Musholt T.J., Hartmann N. Approach to risk stratification for papillary thyroid carcinoma based on molecular profiling: institutional analysis. *BJS Open*. 2023; 7 (3): zrad029. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrad029>

7. Deng C., Cao Y., Deng Y., Chun L., Xinliang S. Preoperative Co-Mutation of BRAF^{V600E} and TERT Promoter Predicts Tumor Aggressiveness and Recurrence-Free Survival in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Med.* 2026; 15 (6): e72029. <https://doi.org/10.1002/cam4.72029>

8. Huang H., Liu Y., Yan D., Liu W., Liu S. The U-shaped association between age at diagnosis and recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma: A retrospective single-institution cohort study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2024; 50 (11): 108626. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.108626>

9. Tian M., Wan X., Hu C., Zhi J., Hu L., Ruan X., Gao M., Zhao J., Zheng X. Risk factors for postoperative recurrence of thyroid cancer patients in children, adolescents, and young adults. *Transl. Pediatr.* 2026; 15 (3): 69. <https://doi.org/10.21037/tp-2025-1-871>

10. Kim M.J., Kim D., Lee H.S., Park S.H., Kim E.J., Kim J.K., Kang S.W., Lee J., Jeong J.J., Chung W.Y., Nam K.H. Value of TERT promoter mutations for early outcomes in papillary thyroid cancer. *Endo-*

cr. Relat. Cancer. 2026; 33 (8): e250424. <https://doi.org/10.1530/ERC-25-0424>

TRANSLITERATION

1. Jia M.J., Wang S., Li Y., Liu X.N., Jiang F., Li H.L. Global burden of thyroid cancer among adolescents and young adults, 1990-2021, and projections to 2050: an analysis based on the GBD 2021. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16: 1503144. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1503144>
2. Nguyen V.P.T., Kurohama H., Akazawa Y., Nguyen T.N.A., Matsuda K., Matsuoka Y., Mussazhanova Z., Yokota K., Satoh S., Yamashita H., Nguyen T.N., Sailaubekova Y., Nakashima M. Clinicopathological and molecular characteristics of papillary thyroid carcinoma in adolescent and young adult patients. *Endocr. J.* 2025; 72 (2): 221-227. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ24-0504>
3. Guo K., Qian K., Shi Y., Sun T., Chen L., Mei D., Dong K., Gu S., Liu J., Lv Z., Wang Z. Clinical and Molecular Characterizations of Papillary Thyroid Cancer in Children and Young Adults: A Multicenter Retrospective Study. *Thyroid*. 2021; 31 (11): 1693-1706. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0003>
4. Gui Y., Huang D., Hou Y., Wei X., Zhang J., Wang J. Predictive Factors for Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents. *Front Oncol.* 2022; 12: 833775. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.833775>
5. Wang L., Zheng Y., Ye Y., Jiang Z., Lu J., Chen G. Association between different regional lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma in adolescents and young adults. *Oncol. Lett.* 2024; 27 (5): 204. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2024.14337>

6. Staubitz J.I., Müller C., Heymans A., Merten C., Roos B., Poplawski A., Ludt A., Strobl S., Springer E., Schad A., Roth W., Musholt T.J., Hartmann N. Approach to risk stratification for papillary thyroid carcinoma based on molecular profiling: institutional analysis. *BJS Open*. 2023; 7 (3): zrad029. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrad029>

7. Deng C., Cao Y., Deng Y., Chun L., Xinliang S. Preoperative Co-Mutation of BRAF^{V600E} and TERT Promoter Predicts Tumor Aggressiveness and Recurrence-Free Survival in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Med.* 2026; 15 (6): e72029. <https://doi.org/10.1002/cam4.72029>

8. Huang H., Liu Y., Yan D., Liu W., Liu S. The U-shaped association between age at diagnosis and recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma: A retrospective single-institution cohort study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2024; 50 (11): 108626. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.108626>

9. Tian M., Wan X., Hu C., Zhi J., Hu L., Ruan X., Gao M., Zhao J., Zheng X. Risk factors for postoperative recurrence of thyroid cancer patients in children, adolescents, and young adults. *Transl. Pediatr.* 2026; 15 (3): 69. <https://doi.org/10.21037/tp-2025-1-871>

10. Kim M.J., Kim D., Lee H.S., Park S.H., Kim E.J., Kim J.K., Kang S.W., Lee J., Jeong J.J., Chung W.Y., Nam K.H. Value of TERT promoter mutations for early outcomes in papillary thyroid cancer. *Endocr. Relat. Cancer*. 2026; 33 (8): e250424. <https://doi.org/10.1530/ERC-25-0424>

Поступила 21.01.2026

Направлена на доработку 18.02.2026

Принята 15.03.2026

Опубликована online 30.09.2026

M. A. Mussulmanova^{1*}, L. A. Pak², A. M. Rakhmankulova¹, Zh. B. Mussazhanova³, A. Baurzhan⁴, S. O. Bolsynbekova², A. A. Dyussupov¹, S. Z. Tanatarov⁴, L. T. Zeynelova⁴, Kh. T. Umurzakov⁵

CLINICAL, PATHOLOGICAL AND MOLECULAR PREDICTORS OF RECURRENCE IN PAPILLARY THYROID CANCER IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

¹NC JSC «Semey Medical University» (071400, Republic of Kazakhstan, Semey c., Abay str., 103; e-mail: smu@smu.edu.kz)

²National Research Oncology Center (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Kerey and Zhanibek khans str., 3/2; e-mail: nnstot@mail.ru)

³Al-Farabi Kazakh National University (050040, Republic of Kazakhstan, Almaty c., Al-Farabi ave., 71; e-mail: info@kaznu.edu.kz)

⁴Center for Nuclear Medicine and Oncology (071400, Republic of Kazakhstan, Semey c., Kutzhanov str., 3; e-mail: mail@semeyonko.kz)

⁵Kazakh Institute of Oncology and Radiology (050022, Republic of Kazakhstan, Almaty c., Abai ave., 91; e-mail: kazoncology2012@gmail.com)

***Madina Aziyatovna Mussulmanova** – NC JSC «Semey Medical University»; 071400, Republic of Kazakhstan, Semey c., Abay str., 103; e-mail: 87madina87@mail.ru

Aim. To evaluate the clinical, pathological and molecular factors associated with recurrence of papillary thyroid carcinoma in adolescents and young adults.

Materials and methods. The study design was a multicentre retrospective study. The study included 246 patients with papillary thyroid carcinoma, divided into two age groups: adolescents and young adults (aged 15 – 39 years) and patients over 39 years of age.

Results and discussion. Adolescents and young adults were found to have larger primary tumours, a

higher incidence of lymph node metastases (43.8% versus 23.4%; $p=0.007$) and a higher rate of recurrence (8.9% versus 2.0%; $p=0.035$). The BRAF V600E mutation was less common in adolescents and young adults (52.6% versus 76.1%; $p=0.001$). In the group of adolescents and young adults, recurrence was associated with lymph node metastases, a higher T stage, the TERT-p mutation, and the BRAF V600E/TERT-p combination.

Conclusions. The obtained results indicate that in adolescents and young adults, papillary thyroid carcinoma is characterized by a more aggressive locoregional course, which justifies the need for a comprehensive clinical and molecular assessment of the risk of relapse.

Key words: papillary thyroid carcinoma; adolescents and young adults; recurrence; risk stratification; TERTp

М. А. Мусульманова^{1*}, Л. А. Пак², А. М. Рахманкулова¹, Ж. Б. Мусажанова³, А. Бауржан⁴,
С. О. Болсынбекова², А. А. Дюсупов¹, С. З. Танатаров⁴, Л. Т. Зейнелова⁴, Х. Т. Умурзаков⁵

ЖАСӨСПІРІМДЕР МЕН ЖАС ЕРЕСЕКТЕРДЕГІ ПАПИЛЛЯРЛЫ ҚАЛҚАНША БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ РЕЦИДИВІНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ, ПАТОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ МОЛЕКУЛЯРЛЫҚ ПРЕДИКТОРЛАРЫ

¹КеАҚ «Семей Медицина Университеті» (071400, Қазақстан Республикасы, Семей қ., Абай к-сі, 103; e-mail: smu@smu.edu.kz)

²Ұлттық ғылыми онкология орталығы (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Керей және Жәнібек хандар к-сі, 3/2; e-mail: nntsot@mail.ru)

³Өл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті (050040, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Өл-Фараби пр-сі, 71; e-mail: info@kaznu.edu.kz)

⁴Ядролық медицина және онкология орталығы (071400, Қазақстан Республикасы, Семей қ., Құтжанов к-сі, 3; e-mail: mail@semeyonko.kz)

⁵Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты (050022, Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы, Абай даңғ., 91; e-mail: kazoncology2012@gmail.com)

***Мадина Азиятовна Мусульманова** – КеАҚ «Семей Медицина Университеті»; 071400, Қазақстан Республикасы, Семей қ., Абай к-сі, 103; e-mail: 87madina87@mail.ru

Зерттеу мақсаты. Жасөспірімдер мен жас ересектерде папиллярлы қалқанша безінің қатерлі ісігінің қайталануымен байланысты клиникалық, патологиялық және молекулярлық факторларды бағалау.

Материалдар және әдістер. Зерттеу дизайны: көп орталықты ретроспективті зерттеу. Зерттеуге папиллярлы қалқанша безінің қатерлі ісігі бар 246 науқас енгізілді, олар екі жас тобына бөлінді: жасөспірімдер мен жас ересектер (15 – 39 жас) және 39 жастан асқан науқастар.

Нәтижелер және талқылау. Жасөспірімдер мен жас ересектерде бастапқы ісіктердің үлкен көлемі, лимфа түйіндеріне метастаз тарауының жиілігі жоғары (43,8% қарсы 23,4%; $p=0,007$) және рецидивтің пайда болу жиілігі жоғары (8,9% қарсы 2,0%; $p=0,035$) екені анықталды. BRAF V600E мутациясы жасөспірімдер мен жас ересектерде сирек кездесті (52,6% қарсы 76,1%; $p=0,001$). Жасөспірімдер мен жас ересектер тобында рецидив лимфа түйіндерінің метастаздарымен, жоғары Т сатысымен, TERTp мутациясымен және BRAF V600E/TERT-p комбинациясымен байланысты болды.

Қорытынды. Алынған нәтижелер жасөспірімдер мен жас ересектерде қалқанша безінің папиллярлы обыры агрессивті жергілікті аймақтық таралуға бейім ағыммен сипатталатынын көрсетеді, бұл рецидивтің пайда болу қаупін кешенді түрде клиникалық және молекулалық бағалау қажеттілігін негіздейді.

Кілт сөздер: папиллярлы қалқанша безінің қатерлі ісігі; жасөспірімдер мен жас ересектер; рецидив; тәуекелдерді стратификациялау; TERTp

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

UDC 616.72-002.77:616-097

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-89-99

O. A. Pokrashenko^{1*}, D. Zh. Taizhanova¹, Y. A. Drobchenko², A. A. Shalygina¹**ASSOCIATION BETWEEN DISEASE ACTIVITY AND ANTI-CCP STATUS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: A CROSS-SECTIONAL STUDY**

¹Department of Internal Diseases, NC JSC «Karaganda medical university» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu)

²Department of Informatics and Biostatistics, NC JSC «Karaganda medical university» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu)

***Olga Alexandrovna Pokrashenko** – Department of Internal Diseases, NC JSC «Karaganda medical university»; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: Vasilchenko@qmu.kz

Introduction. Rheumatoid arthritis is a prevalent, disabling disease in which early diagnosis is crucial. The onset of the disease is generally associated with multiple risk factors; however, its etiology remains not fully understood. Currently, increased patient awareness and broad access to laboratory diagnostics for this condition enable timely detection and subsequent administration of appropriate treatment in accordance with clinical guidelines.

Aim. To evaluate patterns of rheumatoid arthritis manifestation based on clinical presentation in patients at an early stage of the disease, and to determine the association between risk factors, the status of antibodies to cyclic citrullinated peptide, disease activity (Disease Activity Score 28).

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted on 48 patients with early-stage rheumatoid arthritis between 2025 and 2026 to identify patterns in the manifestation of the disease. Patients were surveyed, including identification of affected joint groups and associated risk factors. Disease activity was assessed using the DAS28, and patients were divided into groups with low, moderate, and high. Spearman's correlation was used to determine the relationship between anti-CCP status and DAS28 scores.

Results and discussion. Disease activity was low in 10.42% of cases, moderate in 68.75%, and high in 20.83%. Patients with a positive anti-citrullinated peptide (anti-CCP) antibody test had lower DAS28 scores compared to those with a negative anti-CCP antibody test. Spearman's correlation analysis demonstrated a statistically significant weak negative correlation between anti-CCP status and DAS28 scores ($r_s = -0.28$; $p = 0.048$).

Conclusion. Thus, in this study of 48 patients, most individuals with early-stage rheumatoid arthritis exhibited moderate disease activity, which was associated with a high prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody positivity. Laboratory testing for the presence of antibodies to cyclic citrullinated peptides in patients with manifestation of articular syndrome may have potential clinical value in the preclinical stages of rheumatoid arthritis.

Key words: arthritis, rheumatoid; risk factors; anti-citrullinated protein antibodies, DAS-28, early rheumatoid arthritis

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a multifactorial, systemic disease reflecting the autoimmune nature of its progression in the clinical presentation. To date, substantial evidence has been accumulated, allowing for an expanded understanding of the pathogenesis of this condition as well as the development of various therapeutic approaches. In the clinical presentation of this disease, manifestations are predominantly characterized by articular syndrome, as well as musculoskeletal features such as stiffness in muscles and ligaments, reflecting impaired function of affected joints. However, a preclinical phase has been identified by researchers and described in 2012 by the European Alliance of Associations for Rheumatology

(EULAR), representing an important stage in understanding disease development. During this phase, alterations in RA-related serum markers occur long before the appearance of initial clinical signs [1]. In the pathogenesis of the disease, a key role is attributed to autoimmune mechanisms, particularly involving macrophages and neutrophils.

Recent studies increasingly highlight the interplay not only of genetic predictors, environmental factors, and lifestyle, but also of the gut microbiota [2, 3, 4, 5] and oral microbiota [6, 7, 8]. In this context, probiotics and dietary interventions are being considered among contemporary therapeutic approaches. At the same time, an important research focus is the variability in disease prevalence, with a predomi-

nance observed in women. Accordingly, the influence of female sex hormones on the development of the pathological process must be taken into account, as supported by numerous studies and reviews [9, 10]. It is also important to recognize that this disease leads to a reduced quality of life and an increased risk of cardiovascular diseases [11]. Evidence suggests that patients with anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP)-negative status tend to exhibit less pronounced clinical manifestations than those with anti-CCP-positive status [12].

Current research trends emphasize the distinct identification of a preclinical stage characterized by laboratory abnormalities in blood markers (anti-CCP, rheumatoid factor (RF), and C-reactive protein (CRP)). During this stage, the clinical presentation is typically oligosymptomatic, which complicates early diagnosis. This contributes to the «blurred» nature of the true clinical picture and disease activity, often resulting in delayed initiation of pathogenetic therapy, including the use of alternative treatments. Antibodies to the anti-cyclic citrullinated peptide are a standard diagnostic test for RA and often indicate a more severe course of the disease. However, data regarding the early stages of the disease and its association with serological and clinical status remain controversial.

In the clinical presentation of the disease, involvement of peripheral joints predominates, characterized by swelling and the presence of morning stiffness. Until 2010, the 1987 classification criteria for rheumatoid arthritis were used, which included key parameters such as morning stiffness, arthritis affecting three or more joints, arthritis of the hand joints, symmetry, the presence of rheumatoid nodules, a positive rheumatoid factor test, and characteristic erosive radiographic changes. The diagnosis was considered confirmed if at least four of these criteria were present for a duration of at least six weeks [13]. However, under these criteria, rheumatoid arthritis was often diagnosed at a later stage, when erosive changes and rheumatoid nodules had already developed, which is typical of established and advanced disease. In 2010, the classification criteria were revised, placing particular emphasis on the number and size of affected joints (large or small joints), laboratory findings (anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP), disease duration (at least six weeks), as well as the specification of joints excluded from assessment [14].

Timely diagnosis and treatment allow patients to slow disease progression and improve quality of life, including both physical and psychological health outcomes. Studies have demonstrated an association between rheumatoid arthritis and an increased prevalence of depression and anxiety, which may exacerbate the course of the underlying disease [15]. Modification of risk factors in individuals with genetic

a predisposition (particularly smoking cessation and adherence to dietary recommendations) can contribute to improved treatment outcomes [16, 17].

Aim of the study was to evaluate patterns of rheumatoid arthritis manifestation based on clinical presentation in patients at an early stage of the disease, and to determine the association between risk factors, the status of antibodies to cyclic citrullinated peptide, disease activity (Disease Activity Score 28).

MATERIALS AND METHODS

A cross-sectional study design was conducted in patients with early rheumatoid arthritis between 2025 and 2026. Data were collected through in-person interviews with patients. Before the survey, respondents were informed about the purpose of the study and data confidentiality. Informed consent was obtained. The first phase involved a questionnaire. The second phase involved assessing Anti-CCP status and disease activity (Disease Activity Score 28). A standardized questionnaire, adapted based on literature data on risk factors, was used for data collection. The questionnaire included 7 questions with binary «YES» or «NO» responses. Laboratory results (Anti-CCP status) and clinical indicators (disease activity as measured by DAS 28) were then assessed. The questionnaire was not validated and was developed based on the scientific literature. The contents of the questionnaire are provided in Appendix 1. Based on laboratory test data, the laboratory indicator (anti-CCP) was assessed according to medical records. Disease activity was assessed using DAS 28 and patients were divided into groups with low (≤ 3.2), moderate (3.2-5.1), and high (>5.1). The study involved 48 patients from Karaganda region.

Inclusion criteria. The study included patients diagnosed with rheumatoid arthritis (RA) in accordance with the 2010 classification criteria of the American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR). The age of the participants ranged from 20 to 60 years. Patients with a disease duration of up to one year were enrolled, corresponding to the early stage of RA.

Exclusion criteria comprised: RA diagnosis not confirmed by laboratory data, rheumatic diseases, disease duration exceeding one year, absence of acute conditions (heart failure, renal failure, liver failure, decompensated psychiatric or neurological conditions), history of oncological diseases, pregnancy and lactation.

Clinical history was assessed to identify patterns of disease manifestation, the nature of joint involvement, and associated risk factors.

The relationship between risk factors, anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies, and disease activity was evaluated using the Disease Activity Score 28 (DAS28), including an assessment

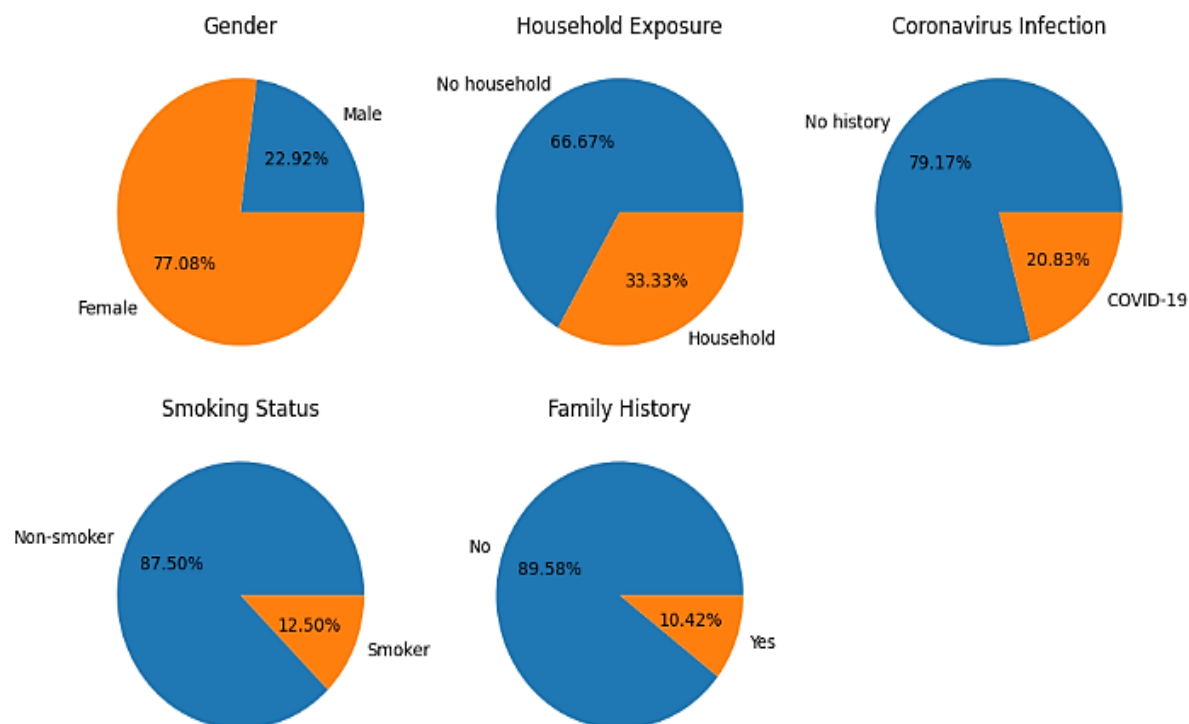


Figure 1 – Characteristics of the study sample by risk factors

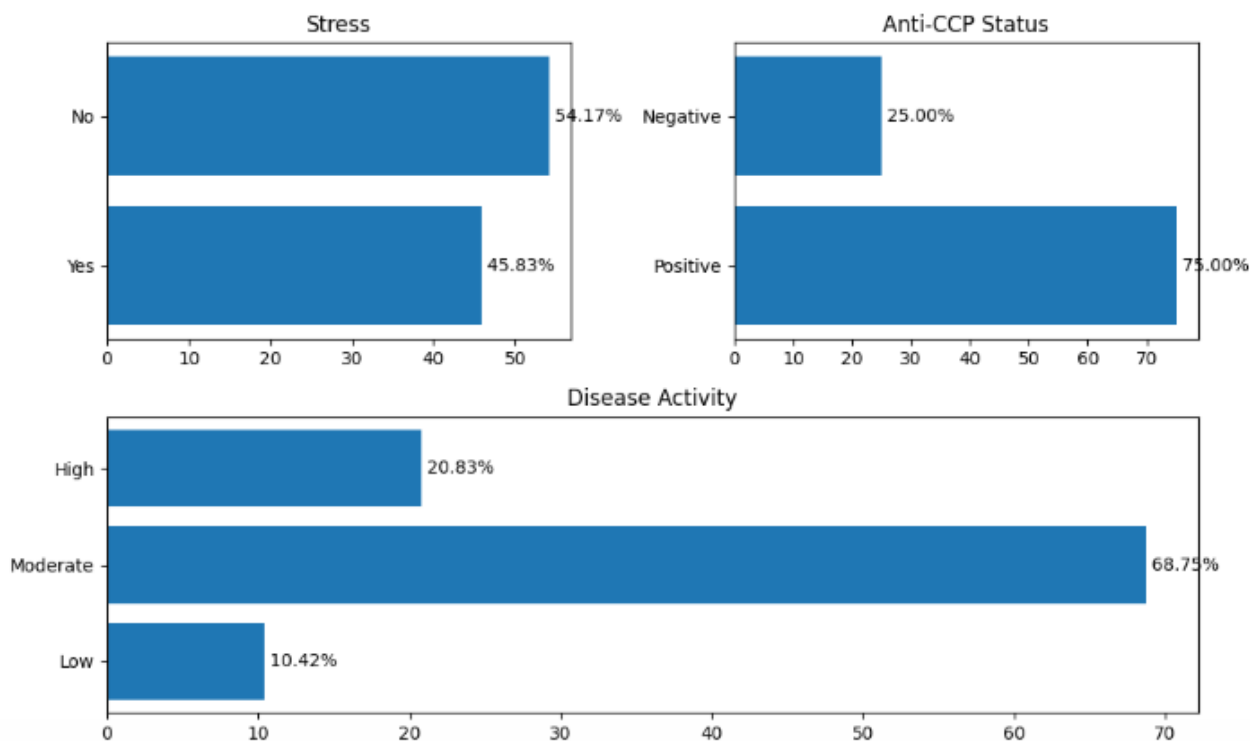


Figure 2 – Psychosocial and immunological factors

of the number of painful and swollen joints. Informed consent was obtained from all participants. At the time of enrollment in the study, some patients were

receiving standard antirheumatic therapy, primarily methotrexate at a dose of 10-12.5 mg per week lasting no more than 3 months.

Table 1 – Assessment of disease activity according to risk factors

Factors	n	%	95% CI	n	%	95% CI	n	%	95% CI
	I (low) (n=5)			II (moderate) (n=33)			III (high) (n=10)		
Anti-CCP									
Negative	–	–	–	8	24,24	11,09 – 42,26	4	40,00	12,16 – 73,76
Positive	5	100,00	47,82 – 100	25	75,76	57,74 – 88,91	6	60,00	26,24 – 87,84
Stress									
No	3	60,00	14,66 – 94,73	16	48,48	30,80 – 66,46	7	70,00	34,75 – 93,33
Yes	2	40,00	5,27 – 85,34	17	51,52	33,54 – 69,20	3	30,00	6,67 – 65,25
Household exposure									
No household	5	100,00	47,82 – 100	23	69,70	51,29 – 84,41	4	40,00	12,16 – 73,76
Household	–	–	–	10	30,30	15,59 – 48,71	6	60,00	26,24 – 87,84
Smoking status									
Non-smoker	5	100,00	47,82 – 100	27	81,82	64,54 – 93,02	10	100,00	69,15 – 100,00
Smoker	–	–	–	6	18,18	6,98 – 35,46	–	–	–
Coronavirus infection									
No history	4	80,00	28,36-99,49	27	81,82	64,54 – 93,02	7	70,00	34,75 – 93,33
History of infection	1	20,00	0,51-71,64	6	18,18	6,98 – 35,46	3	30,00	6,67 – 65,25
Sex									
Male	–	–	–	8	24,24	11,09 – 42,26	3	30,00	6,67 – 65,25
Female	5	100,00	47,82 – 100	25	75,76	57,74 – 88,91	7	70,00	34,75 – 93,33
Family history									
No	4	80,00	28,6 – 99,49	30	91,91	75,67 – 98,08	9	90,00	55,50 – 99,75
Yes	1	20,00	0,51 – 71,64	3	9,09	1,92 – 24,33	1	10,00	0,25 – 44,50
Inflections									
No	5	100,00	47,82-100	31	93,94	79,77 – 99,26	10	100,00	69,15-100,00
Yes	–	–	–	2	6,06	0,74 – 20,23	–	–	–

Statistical Analysis. For the description of event frequency, proportions were calculated with 95% confidence intervals (CI). Confidence intervals for proportions were estimated using the Wilson method. Statistical analysis was performed using the Epi Info software package (version 7). Quantitative variables are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD). Normality of distribution was assessed using the Shapiro – Wilk test. Comparisons between two groups were conducted using the independent samples t-test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The Spearman correlation coefficient was used to assess the relationship between variables. Statistical significance was established at $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 48 patients were included in the study (fig. 1), of whom 77.08% were female and 22.92% were male. Anti-CCP antibodies were positive in 75% of patients and negative in 25%. The presence of household-related exposures was reported in 16 individuals (33.33%; 95% CI 20.40 – 48.41%), while 32 patients (66.67%; 95% CI 51.59 – 79.60%) reported no such exposure. A history of coronavirus infection was indicated by 10 patients (20.83%), and smoking by 6 patients (12.50%). A family history of autoimmune diseases (including rheumatoid arthritis and others) was identified in 5 patients (10.42%; 95% CI 3.47 – 22.66%). The main characteristics are shown in fig. 1.

Table 2 – Comparison of DAS28 according to anti-CCP status

Anti-CCP Status	n	Mean	SD	Student's t	p-value
Negative	12	4,62	0,7	2,55	0,017
Positive	36	3,97	0,9		

Table 3 – Localization of pain symptoms in joint groups

Onset: joint localization	Number of patients
Shoulder joints	4
Elbow joints	1
Wrist joint	9
Hand joints	17
Hip joints	0
Knee joints	15
Ankle joints	0
Foot joints	2

The absence of stress was reported by 26 patients (54.17%; 95% CI 39.17 – 68.63%), while 22 patients (45.83%; 95% CI 31.37 – 60.83%) reported experiencing stress. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) negativity was identified in 12 patients (25%), whereas 36 patients (75%) were anti-CCP positive. Regarding disease activity, low activity (grade I) was observed in 5 patients (10.42%; 95% CI 3.47 – 22.66%), moderate activity (grade II) in 33 patients (68.75%; 95% CI 53.75 – 81.34%), and high activity (grade III) in 10 patients (20.83%; 95% CI 10.47 – 34.99%). Thus, the majority of the sample demonstrated grade II (moderate) disease activity (fig. 2).

Among patients with grade II (moderate) disease activity ($n = 33$), a predominance of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) positivity was observed. Specifically, 25 patients (75.8%; 95% CI 57.74 – 88.91%) were anti-CCP positive, highlighting the significance of this marker in assessing disease course (table 1).

Psychosocial factors also played a notable role. Specifically, stress was reported by 17 patients (51.5%; 95% CI 33.54 – 69.20%), which may indicate an influence of emotional state on disease activity. The presence of household-related exposure in the group with moderate disease activity was reported by 10 individuals (30.30%; 95% CI 15.59 – 48.71%), suggesting a potential association between socio-environmental conditions and the clinical course of the disease.

In the group with grade III (high) disease activity ($n=10$), the impact of household-related exposure was even more pronounced: 6 patients (60%; 95% CI 26.24 – 87.84%) reported its presence. This may indicate that, at higher levels of disease activity, social and domestic burdens become a significant factor influencing both the perception and progression of the disease.

Comparative analysis of mean DAS28 values between groups with different anti-cyclic citrullinat-

ed peptide (anti-CCP) status revealed a statistically significant difference ($t=2.55$; $p=0.017$), indicating an association between anti-CCP status and the level of disease activity (table 2).

To further investigate the nature of this relationship, a correlation analysis was conducted. The results showed a statistically significant weak negative correlation between the level of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and DAS28 scores ($r_s = -0.28$; $p=0.048$). This indicates that a higher level of CCP antibodies was associated with a slight decrease in DAS28 scores, which may suggest a more severe clinical presentation, timely treatment, and early diagnosis of the disease.

Although the strength of the association was weak, the coefficient of determination showed that anti-CCP levels accounted for approximately 8.2% of the variability in DAS28 ($r^2=0.082$).

When evaluating the variability of clinical manifestations, all patients reported a sudden onset and high intensity of joint pain. Twelve respondents described a migratory pattern of pain, which complicated diagnostic evaluation in the outpatient setting. Patients presenting with predominant fibromyalgia-like symptoms ($n=10$) were unable to clearly localize the most affected joint groups. Most patients reported severe pain, accompanied by an increased use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, particularly in the evening. Notably, 19 patients reported progressive loss of working capacity, including limitations in self-care activities. One patient presented with a persistent contracture of the third metacarpophalangeal joint. Forty out of 48 patients reported experiencing morning stiffness. Additionally, 11 patients reported disease onset characterized by joint pain and swelling with unilateral and asymmetrical involvement. The location of the affected joint groups in the early stages of the disease is shown in Table 3.

DISCUSSION

Rheumatoid arthritis (RA) is a multifactorial disease, the development of which is associated with a wide range of contributing factors. Several studies have demonstrated a causal relationship between COVID-19 infection and the subsequent development of RA [18, 19, 20]. Other predisposing factors include genetic susceptibility, smoking, infections, and environmental influences [21, 22].

In the present study, the pattern of disease manifestation was evaluated, showing that the wrist joints, hand joints, and knee joints were most commonly affected at disease onset, which is consistent with findings reported by other authors [12]. The results also demonstrated a predominance of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) positivity, indicating a more pronounced clinical presentation characterized by joint pain syndrome. This may contribute to earlier healthcare-seeking behavior, timely diagnostic evaluation, and prompt initiation of treatment. Symmetry of joint involvement was reported in 58.33% of patients, which is consistent with findings reported by L. Weman et al. [23]. Despite early detection of initial manifestations, disease activity in the majority of cases ($n=33$) was classified as moderate. This observation may reflect the presence of a preclinical (laboratory) stage, during which pathogenic mechanisms are already affecting the joints without clear clinical expression. In this study, an association between early-stage disease, disease activity, anti-CCP levels, and risk factors was identified. Despite the relatively short disease duration, patients were able to clearly describe patterns of disease progression, including the nature of joint involvement (symmetrical vs. asymmetrical) and characteristics of pain (persistent or migratory).

Upper limb joints were most frequently involved at disease onset ($n=31$). It is important to emphasize that anti-CCP positivity and the presence of risk factors have prognostic value for early diagnosis and disease activity. The relationship between anti-CCP status and subsequent disease progression has also been reported in other studies [24, 25]. Notably, anti-CCP positivity at disease onset may serve as a predictor of an unfavorable disease course, characterized by a pronounced clinical picture.

The clinical manifestation of rheumatoid arthritis (RA) in most cases is characterized by involvement of the ligamentous–articular apparatus, particularly affecting the small joints of the hands and feet, as demonstrated in prospective studies and consistent with our findings [12, 26]. Daily domestic and occupational routine physical and household burden in at-risk individuals may also negatively affect the joint structures, potentially contributing to disease progression and earlier onset [27, 28].

Psychosocial factors likewise play an important role in disease manifestation by triggering a cascade of biochemical reactions that disrupt the

balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, impair self-regulatory processes, and contribute to higher disease activity [29]. The results of the correlation analysis between anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) levels and DAS28 scores ($r_s = -0.28$; $p=0.048$) suggest that seronegative status may influence the aggressive course of the disease, as assessed by clinical characteristics [30]. It should be emphasized that anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies have high prognostic value for the early diagnosis of RA and are considered an essential biomarker in the presence of joint pathology, given the systemic nature of the disease and the risk of subsequent disability, which significantly impacts patients' quality of life.

CONCLUSION

The results of this study are consistent with the current understanding that immunological markers reflect certain aspects of the pathogenesis of RA but do not fully reflect the clinical activity of the disease. This underscores the need for a timely, comprehensive approach to assessing patients' condition, incorporating both clinical and laboratory data. Thus, in our study, most patients with early-stage rheumatoid arthritis had moderate disease activity, which was associated with a high frequency of positive results for anti-CCP antibody positivity. Psychosocial factors (stress), previous coronavirus infection, smoking, and working on agricultural land may be associated with disease development, but further research is needed. In our study, an Anti-CCP positive status was associated with lower DAS-28 scores, which may reflect a clear clinical presentation, diagnostic investigation, and timely initiation of therapy. Further investigation into the approach to timely diagnosis and the assessment of the clinical profile remains relevant and warrants further study.

Limitations. A small sample size, and the fact that some patients were receiving baseline therapy, which could have influenced disease activity as measured by DAS-28. The questionnaire was developed for a specific study based on existing data in the scientific literature; however, no preliminary validation was conducted.

Author contributions:

O. A. Pokrashenko, D. Zh. Taizhanova, Y. A. Drobchenko – conceptualization.

O. A. Pokrashenko – methodology, investigation.

O. A. Pokrashenko, Y. A. Drobchenko, A. A. Shalygina – formal analysis.

Y. A. Drobchenko – data curation.

O. A. Pokrashenko, Y. A. Drobchenko – writing: original draft preparation.

O. A. Pokrashenko, D. Zh. Taizhanova, Y. A. Drobchenko – writing: review and editing.

Y. A. Drobchenko – visualization.

D. Zh. Taizhanova – supervision, project administration.

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Di Matteo A., Emery P. Rheumatoid arthritis: a review of the key clinical features and ongoing challenges of the disease. *Panminerva Med.* 2024; 66: 427-442. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.24.05272-8>
- Далибаева Г.К., Габдулина Г.Х., Калмаханов С.Б. Потенциальные факторы риска и причины развития ревматоидного артрита. *Фармация Казахстана.* 2024; 3 (254): 59-68. <https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.65.23.007>
- Venetsanopoulou A.I., Alamanos Y., Voulgari P.V., Drosos A.A. Epidemiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis Development. *Mediterr. J. Rheumatol.* 2023; 34 (4): 404-413. <https://doi.org/10.31138/mjr.301223.eaf>
- Гульнева М.Ю., Носков С.М., Носкова Т.С., Малафеева Э.В. Качество жизни и микробиоценоз кишечника больных ревматоидным артритом. *Архивъ внутренней медицины.* 2014; (4): 17-20. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2014-0-4-17-20>
- Василевский И.В. Связь дисбактериоза кишечника с ревматоидным артритом. *Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2021.* СПб; 2021: 39-41.
- Farquharson D., Butcher J.P., Culshaw S. Periodontitis, porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mucosal. Immunol.* 2012; 5 (2): 112-120. <https://doi.org/10.1038/mi.2011.66>
- Mikuls T.R., Payne J.B., Yu F., Thiele G.M., Reynolds R.J., Cannon G.W., Markt J., McGowan D., Kerr G.S., Redman R.S., Reimold A., Griffiths G., Beatty M., Gonzalez S.M., Bergman D.A., Hamilton B.C., Erickson A.R., Sokolove, J., Robinson W.H., Walker C., Chandad F., O'Dell J.R. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis&Rheumatology.* 2014; 66 (5): 1090-1100. <https://doi.org/10.1002/art.38348>
- Quirke A.M., Lugli E.B., Wegner N., Hamilton B.C., Charles P., Chowdhury M., Ytterberg A.J., Zubarev R.A., Potempa J., Culshaw S., Guo Y., Fisher B.A., Thiele G., Mikuls T.R., Venables P.J. Heightened immune response to autocitrullinated Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 263-269. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202726>
- Pradeepkiran J.A. Insights of rheumatoid arthritis risk factors and associations. *J. Transl. Autoimmun.* 2019; 2: 100012. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100012>
- Dai X., Li P., Pan D. Research trends in estrogen and rheumatoid arthritis: a systematic bibliometric approach. *Biol. Sex Differ.* 2025; 17 (1): 18. <https://doi.org/10.1186/s13293-025-00806-4>
- Meyer P.W., Anderson R., Ker J.A., Ally M.T. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc. J. Afr.* 2018; 29 (5): 317-321. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2018-018>
- Дибров Д.А., Авдеева А.С., Рыбакова В.В., Демидова Н.В., Насонов Е.Л. Клинические особенности АЦЦП-негативного и АЦЦП-позитивного вариантов ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2023; 61 (2): 207-213. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-207-213>
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., Mcshane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., Healey L.A., Kaplan S.R., Liang M.H., Luthra H.S., Medsger T.A., Mitchell D.M., Neustadt D.H., Pinals R.S., Schaller J.G., Sharp J.T., Wilder R.L., Hunder G.G. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 1988; 31: 315-324. <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (9): 1580-1588. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>
- Kwiatkowska B., Kłak A., Maślińska M., Mańczak M., Raciborski F. Factors of depression among patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2018; 56 (4): 219-227. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.77973>
- Хохлова Ю.В., Инамова О.В., Шиманьски Д.А., Лесняк О.М. Влияние отказа от табакокурения на активность ревматоидного артрита, интенсивность боли и качество жизни пациентов. *Научно-практическая ревматология.* 2025; 63 (5): 502-509. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2025-502-509>
- Papandreou P., Gioxari A., Daskalou E., Grammatikopoulou M.G., Skouroliahou M., Bogdanos D.P. Mediterranean Diet and Physical Activity Nudges versus Usual Care in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the MADEIRA Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2023; 15 (3): 676. <https://doi.org/10.3390/nu15030676>
- Fernández-Ávila D.G., David-Pardo D.G., Bermúdez M. Inicio de artritis reumatoide posterior a infección por SARS-CoV-2. *Rev. Colomb. Reumatol.* 2022; 29: 80-83. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.10.007>
- Slouma M., Mhemli T., Abbes M., Triki W., Dhahri R., Metoui L., Gharsallah I., Louzir B.

Rheumatoid arthritis occurring after coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: Case based review. *Egypt Rheumatol.* 2022; 44 (3): 275-278. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2022.03.001>

20. Baimukhamedov C., Barskova T., Matucci-Cerinic M. Arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (5): 324-325. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00067-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00067-9)

21. Jahid M., Khan K.U., Rehan-UI-Haq, Ahmed R.S. Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterr. J.* 2023; 34 (3): 284-291. <https://doi.org/10.31138/mjr.20230801.oo>

22. Kronzer V.L., Davis J.M. Etiologies of Rheumatoid Arthritis: Update on Mucosal, Genetic, and Cellular Pathogenesis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2021; 23 (4): 21. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-00993-0>

23. Weman L., Salo H., Kuusalo L., Huh-takangas J., Kärki J., Vähäsalo P., Backström M., Sokka-Isler T. Initial presentation of early rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2023; 18 (7): e0287707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287707>

24. Cîrciumaru A., Kisten Y., Hansson M., Mathsson-Alm L., Joshua V., Wähämaa H., Löberg Haarhaus M., Lindqvist J., Padyukov L., Catrina S.B., Fei G., Vivar N., Rezaei H., Af Klint E., Antovic A., Réthi B., Catrina A.I., Hensvold A. Identification of early risk factors for anti-citrullinated-protein-antibody positive rheumatoid arthritis-a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2024; 63 (11): 3164-3171. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae146>

25. Ilar A., Alfredsson L., Wiebert P., Klareskog L., Bengtsson C. Occupation and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case-Control Study. *Arthritis Care Res.* 2018; 70 (4): 499-509. <https://doi.org/10.1002/acr.23321>

26. Zaniewicz-Kaniewska K., Sudot-Szopińska I. Usefulness of sonography in the diagnosis of rheumatoid hand. *J. Ultrason.* 2013; 13 (54): 329-336. <https://doi.org/10.15557/JoU.2013.0033>

27. Zeng P., Klareskog L., Alfredsson L. Physical workload is associated with increased risk of rheumatoid arthritis: results from a Swedish population-based case-control study. *RMD Open.* 2017; 3: e000324. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000324>

28. van Dijk B.T., Boeren A.M.P., Khidir S.J.H., den Hollander N.K., van der Helm-van Mil A.H.M. Work-related physical strain and development of joint inflammation in the trajectory of emerging inflammatory and rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *RMD Open.* 2024; 10 (2): e003895. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003895>

29. Buckner J., Nicassio P., Holers V.M., Deane K.D., Norris J.M. Perceived Stress and Inflammatory Arthritis: A Prospective Investigation in the Studies of the Etiologies of Rheumatoid Arthri-

tis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020; 72 (12):1766-1771. <https://doi.org/10.1002/acr.24085>

30. Nordberg L.B., Lillegraven S., Lie E., Aga A.B., Olsen I.C., Hammer H.B., Uhlig T., Jonsson M.K., van der Heijde D., Kvien T.K., Haavardsholm E.A., the ARCTIC working group. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (2): 341-345. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208873>

TRANSLITERATION

1. Di Matteo A., Emery P. Rheumatoid arthritis: a review of the key clinical features and ongoing challenges of the disease. *Painminerva Med.* 2024; 66: 427-442. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.24.05272-8>

2. Dalibaeva G.K., Gabdulina G.H., Kalmanov S.B. Potencial'nye faktory riska i prichiny razvitiya revmatoidnogo artrita. *Farmacija Kazahstana.* 2024; 3 (254): 59-68. <https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.65.23.007>

3. Venetsanopoulou A.I., Alamanos Y., Voulgari P.V., Drosos A.A. Epidemiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis Development. *Mediterr. J. Rheumatol.* 2023; 34 (4): 404-413. <https://doi.org/10.31138/mjr.301223.eaf>

4. Gul'neva M.Ju., Noskov S.M., Noskova T.S., Malafeeva Je.V. Kachestvo zhizni i mikrobiotsenoz kishechnika bol'nyh revmatoidnym artritom. *Arhiv vnutrennej mediciny.* 2014; (4): 17-20. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2014-0-4-17-20>

5. Vasilevskij I.V. Svjaz' disbakterioza kishechnika s revmatoidnym artritom. *Dni revmatologii v Sankt-Peterburge – 2021.* SPb; 2021: 39-41.

6. Farquharson D., Butcher J.P., Culshaw S. Periodontitis, porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mucosal. Immunol.* 2012; 5 (2): 112-120. <https://doi.org/10.1038/mi.2011.66>

7. Mikuls T.R., Payne J.B., Yu F., Thiele G.M., Reynolds R.J., Cannon G.W., Markt J., McGowan D., Kerr G.S., Redman R.S., Reimold A., Griffiths G., Beatty M., Gonzalez S.M., Bergman D.A., Hamilton B.C., Erickson A.R., Sokolove J., Robinson W.H., Walker C., Chandad F., O'Dell J.R. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis&Rheumatology.* 2014; 66 (5): 1090-1100. <https://doi.org/10.1002/art.38348>

8. Quirke A.M., Lugli E.B., Wegner N., Hamilton B.C., Charles P., Chowdhury M., Ytterberg A.J., Zubarev R.A., Potempa J., Culshaw S., Guo Y., Fisher B.A., Thiele G., Mikuls T.R., Venables P.J. Heightened immune response to autocitrullinated Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum.*

Dis. 2014; 73: 263-269. <https://doi.org/10.1136/ann-rheumdis-2012-202726>

9. Pradeepkiran J.A. Insights of rheumatoid arthritis risk factors and associations. *J. Transl. Autoimmun.* 2019; 2: 100012. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100012>

10. Dai X., Li P., Pan D. Research trends in estrogen and rheumatoid arthritis: a systematic bibliometric approach. *Biol. Sex Differ.* 2025; 17 (1): 18. <https://doi.org/10.1186/s13293-025-00806-4>

11. Meyer P.W., Anderson R., Ker J.A., Ally M.T. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc. J. Afr.* 2018; 29 (5): 317-321. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2018-018>

12. Dibrov D.A., Avdeeva A.S., Rybakova V.V., Demidova N.V., Nasonov E.L. Klinicheskie osobennosti ACCP-negativnogo i ACCP-pozitivnogo variantov revmatoidnogo artrit. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2023; 61 (2): 207-213. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-207-213>

13. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., Mcshane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., Healey L.A., Kaplan S.R., Liang M.H., Luthra H.S., Medsger T.A., Mitchell D.M., Neustadt D.H., Pinals R.S., Schaller J.G., Sharp J.T., Wilder R.L., Hunder G.G. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 1988; 31: 315-324. <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>

14. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (9): 1580-1588. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>

15. Kwiatkowska B., Kłak A., Maślińska M., Mańczak M., Raciborski F. Factors of depression among patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2018; 56 (4): 219-227. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.77973>

16. Hohlova Ju.V., Inamova O.V., Shiman'ski D.A., Lesnjak O.M. Vlijanie otkaza ot tabakokurenija na aktivnost' revmatoidnogo artrit, intensivnost' boli i kachestvo zhizni pacientov. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2025; 63 (5): 502-509. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2025-502-509>

17. Papandreou P., Gioxari A., Daskalou E., Grammatikopoulou M.G., Skouroliakou M., Bogdanos D.P. Mediterranean Diet and Physical Activity Nudges versus Usual Care in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the MADEIRA Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2023; 15 (3): 676. <https://doi.org/10.3390/nu15030676>

18. Fernández-Ávila D.G., David-Pardo D.G., Bermúdez M. Inicio de artritis reumatoide posterior a infección por SARS-CoV-2. *Rev. Colomb. Reumatol.* 2022; 29: 80-83. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.10.007>

19. Slouma M., Mhemli T., Abbes M., Triki W., Dhahri R., Metoui L., Gharsallah I., Louzir B. Rheumatoid arthritis occurring after coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: Case based review. *Egypt Rheumatol.* 2022; 44 (3): 275-278. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2022.03.001>

20. Baimukhamedov C., Barskova T., Matucci-Cerinic M. Arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (5): 324-325. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00067-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00067-9)

21. Jahid M., Khan K.U., Rehan-Ul-Haq, Ahmed R.S. Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterr. J.* 2023; 34 (3): 284-291. <https://doi.org/10.31138/mjr.20230801.00>

22. Kronzer V.L., Davis J.M. Etiologies of Rheumatoid Arthritis: Update on Mucosal, Genetic, and Cellular Pathogenesis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2021; 23 (4): 21. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-00993-0>

23. Weman L., Salo H., Kuusalo L., Huh-takangas J., Kärki J., Vähäsalo P., Backström M., Sokka-Isler T. Initial presentation of early rheumatoid arthritis. *PloS One.* 2023; 18 (7): e0287707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287707>

24. Cîrciumaru A., Kisten Y., Hansson M., Mathsson-Alm L., Joshua V., Wähämaa H., Loberg Haarhaus M., Lindqvist J., Padyukov L., Catrina S.B., Fei G., Vivar N., Rezaei H., Af Klint E., Antovic A., Réthi B., Catrina A.I., Hensvold A. Identification of early risk factors for anti-citrullinated-protein-antibody positive rheumatoid arthritis-a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2024; 63 (11): 3164-3171. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae146>

25. Ilar A., Alfredsson L., Wiebert P., Klareskog L., Bengtsson C. Occupation and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case-Control Study. *Arthritis Care Res.* 2018; 70 (4): 499-509. <https://doi.org/10.1002/acr.23321>

26. Zaniewicz-Kaniewska K., Sudół-Szopińska I. Usefulness of sonography in the diagnosis of rheumatoid hand. *J. Ultrason.* 2013; 13 (54): 329-336. <https://doi.org/10.15557/JoU.2013.0033>

27. Zeng P., Klareskog L., Alfredsson L. Physical workload is associated with increased risk of rheumatoid arthritis: results from a Swedish population-based case-control study. *RMD Open.* 2017; 3: e000324. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000324>

28. van Dijk B.T., Boeren A.M.P., Khidir S.J.H., den Hollander N.K., van der Helm-van Mil A.H.M. Work-related physical strain and development of joint inflammation in the trajectory of emerging inflammatory and rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *RMD Open.* 2024; 10 (2): e003895. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003895>

29. Buckner J., Nicassio P., Holers V.M., Deane K.D., Norris J.M. Perceived Stress and In-

inflammatory Arthritis: A Prospective Investigation in the Studies of the Etiologies of Rheumatoid Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72 (12):1766-1771. <https://doi.org/10.1002/acr.24085>

30. Nordberg L.B., Lillegraven S., Lie E., Aga A.B., Olsen I.C., Hammer H.B., Uhlig T., Jonsson M.K., van der Heijde D., Kvien T.K., Haavardsholm E.A., the ARCTIC working group. Patients with seronegative RA have more inflammatory ac-

tivity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (2): 341-345. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208873>

Received 12.02.2026

Sent for revision 15.03.2026

Accepted 28.04.2026

Published online 30.09.2026

О. А. Покрашенко^{1*}, Д. Ж. Тайжанова¹, Е. А. Дробченко², А. А. Шалыгина¹

АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ АКТИВНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ И АЦЦП-СТАТУСОМ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹Кафедра внутренних болезней, НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Кафедра информатики и биостатистики, НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Ольга Александровна Покрашенко** – Кафедра внутренних болезней, НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: Vasilchenko@qmu.kz

Введение. Ревматоидный артрит является широко распространенным заболеванием, приводящим к инвалидности, при котором решающее значение имеет ранняя диагностика. Возникновение заболевания, как правило, связано с множеством факторов риска; однако его этиология до сих пор не до конца изучена. В настоящее время повышение осведомленности пациентов и широкий доступ к лабораторной диагностике этого заболевания позволяют своевременно выявлять его и назначать соответствующее лечение в соответствии с клиническими рекомендациями.

Цель. Оценить особенности проявления ревматоидного артрита на основе клинической картины у пациентов на ранней стадии заболевания, а также определить взаимосвязь между факторами риска, уровнем антител к циклическому цитруллинированному пептиду и активностью заболевания DAS-28 (индекс активности заболевания 28).

Материалы и методы. В 2025 – 2026 гг. было проведено поперечное исследование с участием 48 пациентов с ревматоидным артритом на ранней стадии с целью выявления закономерностей проявления заболевания. Был проведен опрос пациентов, включая определение пораженных групп суставов и сопутствующих факторов риска. Активность заболевания оценивали с помощью шкалы DAS28, и пациенты были разделены на группы с низкой, умеренной и высокой активностью. Для определения взаимосвязи между анти-CCP статусом и показателями DAS28 использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Активность заболевания была низкой в 10,42% случаев, умеренной – в 68,75 %, высокой – в 20,83%. У пациентов с положительным результатом теста на антитела к цитруллинированным пептидам (анти-CCP) показатели DAS28 были ниже, чем у пациентов с отрицательным результатом теста на анти-CCP. Корреляционный анализ по Спирмену продемонстрировал статистически значимую слабую отрицательную корреляцию между уровнями анти-CCP и показателями DAS28 ($r_s = -0,28$; $p = 0,048$).

Закключение. Таким образом, в исследовании с участием 48 пациентов у большинства лиц с ревматоидным артритом на ранней стадии наблюдалась умеренная активность заболевания, что было связано с высокой распространенностью положительных результатов на антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (анти-CCP). Лабораторное исследование на наличие антител к циклическим цитруллинированным пептидам у пациентов с проявлениями суставного синдрома может иметь потенциальную клиническую ценность на доклинической стадии ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; факторы риска; антитела к цитруллинированным белкам; DAS-28; ранний ревматоидный артрит

О. А. Покрашенко^{1*}, Д. Ж. Тайжанова¹, Е. А. Дробченко², А. А. Шалыгина¹

ЕРТЕ РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТ КЕЗІНДЕГІ АУРУ БЕЛСЕНДІЛІГІ МЕН ЦИКЛДІ ЦИТРУЛЛИНДЕЛГЕН ПЕПТИДКЕ ҚАРСЫ АНТИДЕНЕЛЕР (ANTI-CCP) МӘРТЕБЕСІ АРАСЫНДАҒЫ БАЙЛАНЫС: КӨЛДЕНЕҢ ЗЕРТТЕУ

¹«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, ішкі аурулар кафедрасы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь көш., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, информатика және биостатистика кафедрасы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь көш., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Ольга Александровна Покрашенко** – «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, ішкі аурулар кафедрасы, 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь көш., 40; e-mail: Vasilchenko@qmu.kz

Кіріспе. Ревматоидты артрит (РА) – кең таралған, еңбекке қабілеттіліктің төмендеуіне және мүгедектікке әкелуі мүмкін созылмалы аутоиммунды ауру. Ауруды ерте диагностикалау тиімді емді дер кезінде бастап, оның үдеуін баяулатуға мүмкіндік береді. РА-ның дамуы бірнеше қауіп факторларымен байланысты болғанымен, оның этиологиясы толық анықталмаған. Қазіргі таңда халықтың медициналық сауаттылығының артуы және зертханалық диагностиканың қолжетімділігі ауруды ерте анықтап, клиникалық ұсынымдарға сәйкес ем жүргізуге мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты. Ерте сатыдағы ревматоидты артриті бар науқастардағы аурудың клиникалық көріністерін бағалау және қауіп факторларының, циклді цитруллинделген пептидке қарсы антиденелердің (anti-CCP) мәртебесі мен ауру белсенділігі (Disease Activity Score 28 – DAS28) арасындағы байланысты анықтау.

Материалдар және әдістер. 2025 – 2026 жылдары ерте сатыдағы ревматоидты артритпен ауыратын 48 науқастың қатысуымен көлденең зерттеу жүргізілді. Науқастарға сауалнама жүргізіліп, зақымдалған буындар, аурудың клиникалық ерекшеліктері және қауіп факторлары бағаланды. Ауру белсенділігі DAS28 индексі бойынша анықталып, науқастар төмен, орташа және жоғары белсенділік топтарына бөлінді. Anti-CCP деңгейлері мен DAS28 көрсеткіштері арасындағы байланыс Спирменнің рангілік корреляциялық талдауы арқылы анықталды. Сондай-ақ қауіп факторларының және anti-CCP мәртебесінің ауру белсенділігімен байланысы бағаланды.

Нәтижелер және талқылау. DAS28 бойынша ауру белсенділігі 10,42%-ында төмен, 68,75%-ында орташа және 20,83%-ында жоғары деңгейде анықталды. Anti-CCP оң науқастарда DAS28 көрсеткіші anti-CCP теріс науқастарға қарағанда төмен болды. Спирменнің корреляциялық талдауы anti-CCP деңгейі мен DAS28 көрсеткіші арасында статистикалық маңызды әлсіз теріс корреляцияны көрсетті ($r_s = -0,28$; $p = 0,048$).

Қорытынды. Зерттеуге енгізілген 48 ерте сатыдағы ревматоидты артриті бар науқастардың басым көпшілігінде аурудың орташа белсенділігі анықталды. Сонымен қатар, anti-CCP антиденелерінің оң мәртебесі жоғары жиілікте кездесті. Буын синдромы бар науқастарда anti-CCP антиденелерін анықтау ревматоидты артритті ерте диагностикалауда және аурудың клиникалық ерекшеліктерін бағалауда маңызды зертханалық көрсеткіш болуы мүмкін.

Кілт сөздер: ревматоидты артрит; қауіп факторлары; циклді цитруллинделген пептидке қарсы антиденелер (anti-CCP); DAS-28, ерте ревматоидты артрит

Appendix 1

Patients were asked to answer the following questions listed below. The answer options are binary: YES/NO

1. Do you have a history of a laboratory-confirmed coronavirus infection (COVID-19)? YES/NO
2. According to your medical history, have you had an infectious disease (bacterial or viral) in the past 9 months that was followed by significant joint pain? YES/NO
3. Current smoking status: smoker/non-smoker? YES/NO
4. Does any of your first-degree relatives have a history of rheumatic diseases? YES/NO
5. Regular contact with soil while working on agricultural land: YES/NO
6. Significant stress experienced by the patient in the last 9 months (based on the respondent's subjective feelings): YES – stress was present; NO – there was no stress
7. Gender indicated: Female/Male

*Patients who answered YES smoke daily. Patients who answered NO have never smoked.

The survey was conducted in Russian

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

UDC 616.353.1-006:575.174.4(574)

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-100-115

I. V. Korshukov^{1*}, I. A. Kadyrova¹, Ye. A. Kolesnikova², S. I. Kolesnichenko³, N. A. Kabildina¹, D. Zh. Taizhanova¹, A. A. Turmukhambetova⁴

ALLELE FREQUENCIES OF SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH COLORECTAL CANCER IN THE KAZAKH POPULATION OF CENTRAL KAZAKHSTAN

¹NC JSC «Karaganda Medical University» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N. I. Pirogov Russian National Research Medical University» (117513, Russian Federation, Moscow c., Ostrovityanova str., 1; e-mail: kolesnikova_ea6@rsmu.ru)

³University Hospital Center Sainte-Justine, Research Centre, University of Montreal (QC H3S 2G4, Canada, Montreal c., Côte-Sainte-Catherine Road, 3175; e-mail: svetlana.kolesnichenko@umontreal.ca)

⁴NC JSC «Astana Medical University» (010000, Republic of Kazakhstan, Astana city, Beibitshilik str., 49a; e-mail: mail@amu.kz)

*Ilya Vasilyevich Korshukov – NC JSC «Karaganda Medical University»; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: Korshukov@qmu.kz

Aim. To estimate the allele frequencies of single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with the risk of colorectal cancer (CRC) in the Kazakh population of Central Kazakhstan and compare the obtained results with international reference data.

Materials and methods. The study included 97 apparently healthy individuals with no diagnosed CRC or family history of malignant neoplasms, who self-identified themselves, their biological parents, and their maternal and paternal grandparents as Kazakh. Genotyping was performed using the TaqMan OpenArray platform. Following missingness control and assessment of genotype distributions for Hardy-Weinberg equilibrium, the data were harmonized with the 1000 Genomes Project Phase 3 reference dataset. The population position of the local group was assessed using principal component analysis and hierarchical clustering. For each SNP, absolute differences in allele frequencies between the local group and the Eurasian reference superpopulations were calculated, and the closest reference superpopulation was identified. Statistical outliers were excluded using Tukey's fences. A total of 55 SNPs were included in the further analysis.

Results and discussion. Principal component analysis showed that the local group occupied an intermediate position within the Eurasian genetic space, predominantly between the European and East Asian superpopulations. In hierarchical clustering, the local group was represented in all four clusters, with most individuals distributed between two clusters of mixed population composition. The allele frequency profile of the analyzed SNPs showed pronounced locus-dependent variability. For 29 of the 55 SNPs (52,7%), the absolute allele frequency difference from the closest reference superpopulation did not exceed 0,025, whereas for 12 variants (21,8%) it was greater than 0,05. The closest reference superpopulation was EAS for 19 SNPs, EUR for 18 SNPs, and SAS for 18 SNPs.

Conclusions. The findings are consistent with the established understanding of the admixed genetic structure of the Kazakh population and demonstrate locus-dependent mosaicism in the allele frequency profile for the analyzed SNP panel. The nearly equal distribution of similarity across the Eurasian reference superpopulations indicates that no single reference superpopulation is the closest to the local group across the entire panel of variants. That should be taken into account while transferring findings from genome-wide association studies, applying polygenic risk scores, and planning medical genetic studies.

Key words: colorectal cancer; single-nucleotide polymorphisms; allele frequencies; Kazakh population

INTRODUCTION

According to worldwide GLOBOCAN estimates for 2024, colorectal cancer (CRC) ranks third among all malignancies by the number of newly diagnosed cases. In the Republic of Kazakhstan, CRC is also one of the most common oncological diseases, ranking second in terms of morbidity among all malignant

neoplasms (12,1% of all new cases) and third in terms of mortality from cancer (10,5% of all deaths) [1].

About 75% of CRC cases are sporadic, occurring in patients without a hereditary predisposition or family history of the disease [2]. The development of sporadic CRC is caused by the sequential accumulation of genetic and epigenetic abnormalities lead-

ing to the transformation of normal colon epithelium into adenocarcinoma, which in most cases takes 10–15 years [3]. Early stages of tumor transformation are usually associated with inactivation of the APC gene and activation of the WNT/ β -catenin signaling pathway, while the accumulation of alterations in the TP53, KRAS, PIK3CA genes, components of the TGF- β signaling pathway and other molecular regulators accompanies further progression [2, 3]. CRC is considered a molecularly heterogeneous disease, the formation of which is determined by the interaction of genetic changes, epigenetic alterations, the tumor microenvironment and immune response [3]. In addition to somatic molecular disorders, a significant contribution to the development of sporadic CRC is made by low penetrance hereditary predisposition and numerous environmental factors [4, 5]. The existing two-stage CRC screening program in the Republic [6] is based on fecal occult blood test results, followed by colonoscopy when indicated. This facilitates the detection of CRC cases in early stages of the existing tumor process, but does not take into account the molecular-genetic mechanisms underlying the sporadic forms' development.

Active search for common genetic variants associated with disease risk is conducted primarily using genome-wide association study (GWAS) methodology to identify genetic susceptibility loci [3]. Over the almost last 20 years, large GWAS and international meta-analyses have consistently identified new single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with CRC. As sample sizes increased from thousands to tens of thousands of cases and controls, the number of known risk loci expanded significantly, and pooling results from independent studies allowed the identification of variants with small effects that were undetectable earlier [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. It is also necessary to take into account the genetic architecture features of complex traits and the limited ability of GWAS to detect rare variants. All this complicates the generalization of accumulated information and its use for the creation of clinical diagnostic panels and the formation of polygenic risk scores. The development of such tools is necessary for the implementation of personalized preventive measures and the stratification of CRC development risk.

Most of the signals detected in the GWAS are not represented by direct causal variants, but by index (lead) or marker (tag) SNPs that are only statistically related to the corresponding locus. As a result, following studies usually involve fine mapping and functional validation aimed at locating the true causal variants, elucidating the molecular mechanisms of their action, and independently replicating them in different populations [7, 8, 10, 12, 13, 15, 17, 18, 19, 20].

Approaches aimed at solving the above-mentioned problems were outlined at the early stages of the genome-wide studies development. Possi-

ble measures include, for example, increasing the sample size, expanding the coverage of genotyped variants, using direct sequencing of loci identified by the GWAS, and taking into account the evolutionary characteristics of genetic variants, including their frequency, origin, and age [21].

Subsequent studies have shown that many risk loci are replicated in different populations, but population-specific variants that are characteristic for residents of East Asia, Latin America, Northern Europe and other ethnic groups have also been identified. These results suggest that the genetic architecture of CRC susceptibility includes both loci common to different populations and variants whose prevalence and contribution depend on population structure [17, 22, 23, 24, 25, 26]. Despite the high reproducibility of many associations, differences in the genetic structure of populations can alter the observed strength and, in some cases, the direction of associations. One of the reasons for this is the interpopulation differences in allele frequencies and the overall genetic structure that determine the genetic background on which the locus effect is realized. As a result, the impact of the same causal variant may vary depending on the genetic environment, including the distribution of other genetic variants and features of the genome architecture [7, 10, 12, 13, 15, 18, 25, 26, 27, 28, 29].

In addition, the transferability of the results is determined by the features of the structure of linkage disequilibrium (LD). Interpopulation differences in LD change the degree of statistical relationship between the index SNP and the causal variant, so the same genetic marker may reflect the influence of the causal variant unevenly in different populations. This can lead to a change in the observed strength of the association, decrease the reproducibility of the results, and complicate the localization of causal variants [7, 10, 12, 13, 15, 25, 29, 30].

When combining GWAS results from different ethnic populations, heterogeneity between studies becomes an additional problem [31]. A possible solution [30] is the use of transethnic GWAS analysis, which allows for the simultaneous associations reproducibility assessment in different populations and takes into account differences in their genetic structure for more accurate mapping of causal variants. Transethnic analysis of admixed populations is further complicated by the need for appropriate adjustments, the lack of which can lead to spurious associations and reduce the transferability of results between populations. The authors [32] note that a significant proportion of GWAS have been performed in populations of single ancestry, while admixed populations remain underrepresented in genetic studies. To address this issue, broader inclusion of mixed populations in GWAS, the use of methods that take into account the origin of study participants, including population and principal components, and the devel-

opment of specialized approaches for the analysis of genetically mixed groups are proposed.

Further development of transethnic approaches has shown that heterogeneity between populations is associated not only with differences in allele frequencies, but also with differences in the size of allele effects [33]. The authors note that the allelic effects of individual SNPs can vary between populations, and such heterogeneity often correlates with the origin of the samples studied. The reasons may be differences in the structure of LD, the interaction of causal variants with environmental factors, and the features of the imputation quality in different populations.

For many diseases, transethnic genetic correlation is significantly less than one, which limits the transferability of GWAS and polygenic risk assessment results between populations. However, existing methods typically estimate a single transethnic genetic correlation for the entire genome and make it virtually impossible to determine why the effects of causal variants differ between populations [34]. Regarding this, it is of interest to study transethnic genetic correlation in various functional categories of the genome and to identify areas where causal effects are more population-specific, which contributes to a better understanding of the biological mechanisms of these differences and the improvement of transethnic genetic research.

The mentioned problems of transferability of GWAS results are of great importance for the main ethnic group of Kazakhstan, given its admixed genetic background [35, 36]. Data obtained using whole genome sequencing show a high level of genetic admixture and an intermediate position of the Kazakh population between European and East Asian populations, but the number of participants in these studies is rather small.

The research results obtained in Kazakhstan agreed with published data on the Kazakh population in Xinjiang (China). Studies using panels of ancestry informative markers of 165 SNPs [37] and 56 InDels [38] independently showed an admixed genetic structure with a predominance of the East Asian component over the European one. Similar results are presented in a genome-wide study [39], which concludes that there is no division into two genetically distinct populations when compared with previously published genotypic data on a limited number of samples from Kazakhstan [40].

There are limitations in the study of genetic predisposition to CRC related to the transferability of identified associations between populations of different origins, which is especially relevant for the multi-ethnic population of Kazakhstan, characterized by a complex population structure. Due to the heterogeneity of genetic effects and the underrepresentation of genetically mixed populations in existing studies, the frequency characteristics of known SNPs associated

with CRC in the Kazakh population remain insufficiently studied.

Aim of the study was to estimate the allele frequencies of single nucleotide polymorphisms associated with the risk of colorectal cancer in the Kazakh population of Central Kazakhstan and compare the results with published international reference data.

MATERIALS AND METHODS

This study used materials obtained within the framework of the scientific and technical program O.0821 «Personalized approach in the management of a number of significant diseases», carried out at the Karaganda Medical University, the Regional Oncology Dispensary, and polyclinic organizations in Karaganda. The study was approved by the local bioethics committee of the Karaganda Medical University (decision No. 305 dated May 19, 2017). All study participants signed a written informed voluntary consent to participate in the study and to the use of biological material for scientific purposes before inclusion.

For further analysis, the local group included apparently healthy individuals without established CRC and a family history of malignant neoplasms among the relatives of the first, second, and third degree of kinship. All participants were examined as part of the national CRC screening program. The analysis included only individuals of Kazakh nationality who identified themselves, their biological parents, and their maternal and paternal grandparents as Kazakhs. In total, the local group included 97 participants: 37 women and 60 men. The median age was 48 years (Q25-Q75: 40-57 years).

For the molecular-genetic study, genomic DNA isolated from peripheral venous blood samples collected in EDTA tubes was used. DNA extraction was performed using the GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific, USA) according to the manufacturer's protocol. The quality and concentration of DNA were controlled spectrophotometrically using an Implen P330 nanospectrophotometer (Implen, Germany), after which the samples were stored at -20°C until genotyping.

For genotyping, a panel of single nucleotide polymorphisms associated with the risk of developing CRC according to published studies was used. Genotyping was performed using TaqMan® OpenArray® technology on the QuantStudio™ 12K Flex Real-Time PCR System platform (Applied Biosystems, USA) according to the manufacturer's protocol. Primary processing of the results was carried out using Thermo Fisher Cloud software, after which automatic determination of genotypes and visual control of allelic signal clustering were performed.

Information on published GWAS [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 41] for the SNPs included in this study was obtained

Table 1 – Sex distribution in reference superpopulations

Superpopulation	Females	Males	Total
AFR	342	319	661
AMR	177	170	347
EAS	260	244	504
EUR	263	240	503
SAS	229	260	489
Total	1271	1233	2504

from the NHGRI-EBI GWAS Catalog [42]. Obtaining information in batch mode was carried out through the web interface of the OpenCRAVAT platform [43]. In the case of a multiallelic variant, only the allelic pair corresponding to local samples was used. Functional annotation of SNPs was performed using the VEP ENSEMBLE web interface [44].

Missingness control in genotypic data was performed using PLINK software version 1.9 [45], available at <https://www.cog-genomics.org/plink/>. All samples and SNPs included in further analysis passed the missingness thresholds of 10% (--mind 0.10, --geno 0.10). The conformity of the genotype distribution with the Hardy-Weinberg equilibrium was assessed in the local group using the test implemented in PLINK 1.9 (--hardy). SNPs with a significance level of $p < 0.05$ were excluded from subsequent statistical analyses (rs16869961, rs647161, rs12682374, rs4948317, rs174537, rs4572213 and rs12953717).

For comparative population analysis, data from the 1000 Genomes Project (Phase 3) [46] were used, which included representatives of five superpopulations: African (AFR), Admixed American (AMR), East Asian (EAS), European (EUR) and South Asian (SAS). Data on the sex distribution and size of superpopulations are presented in Table 1. The 1000 Genomes Project does not provide information on the age of participants; it only uses the inclusion criterion of “age over 18 years”. After quality control, the local sample was combined with reference data to form a single set of genotypes. Before comparative analysis of the population structure, the orientation of alleles in the local sample was harmonized with the reference data by converting the A1/A2 designations to a single system, which ensured comparability of allele frequencies between populations.

Allele frequencies (AF) were calculated using PLINK v1.9 (--freqx) for the local group and the reference superpopulations EUR, EAS, and SAS. The similarity measure of allele frequencies from each reference Eurasian superpopulation for each SNP was estimated by the absolute difference between the allele frequency in the local group and the corresponding frequencies for the reference superpopulation ($ABS \Delta AF$). For each SNP, the closest reference superpopulation was determined as having the minimum allele frequency difference. The threshold

for detecting statistical outliers of minimal differences in allele frequencies was determined using Tukey's fences as the sum of the distribution's third quartile value and 1.5 times the interquartile range, where the interquartile range was the difference between the third and first quartiles ($Q3 - Q1$), calculated from SNPs that passed the Hardy-Weinberg criterion. Based on the results of applying this criterion, four variants (rs9929218, rs11196172, rs2189261 and rs10774214) were identified and excluded, as their values exceeded the established threshold for statistical outliers. A total of 55 SNPs were included in the subsequent analysis.

To assess the population structure, principal component analysis (PCA) was performed in PLINK v1.9 (--pca) for two data sets obtained by combining the local group with all reference populations and with the Eurasian reference superpopulations (EUR, EAS, SAS). For the Eurasian subsample, hierarchical clustering was performed using a Ward minimum variance method based on the values of the first ten principal components using Euclidean distance. The resulting clusters were used to assess the position of the local group relative to the reference populations. All statistical calculations were performed in the RStudio environment (version 2025.5.1.513; Posit Team, 2025).

RESULTS AND DISCUSSION

To assess the position of the local group relative to the major global superpopulations, a principal component analysis was performed on the pooled sample. Figure 1 shows the first two components (PC1 and PC2), which explain 13,6% and 9% of the total genetic variance, respectively.

Along the plane of the first two principal components, the African superpopulation was separated from the other groups. The East Asian and European superpopulations were located in opposite directions along the second principal component, while the South Asian superpopulation occupied an intermediate position between them. The American superpopulation overlapped significantly with the European and South Asian superpopulations. The local group occupied an intermediate position in the Eurasian genetic space, mainly between the European and East Asian superpopulations, with substantial overlap between the distribution areas of EUR, EAS, and SAS.

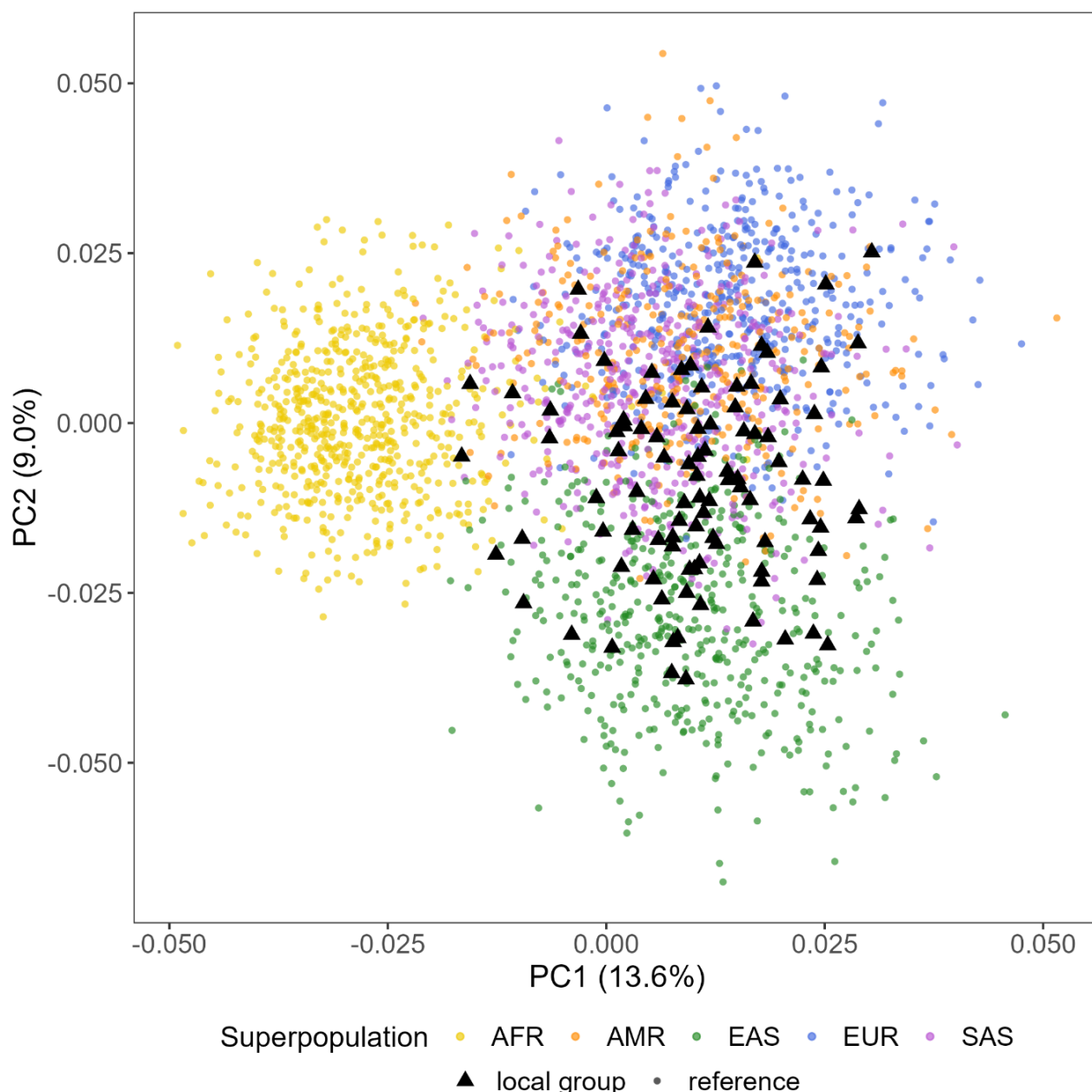


Figure 1 – Results of principal component analysis for all reference superpopulations and the local group

After assessing the position of the local group relative to the global reference superpopulations, the analysis was restricted to the Eurasian genetic space, including the EAS, EUR, and SAS superpopulations, as well as the local group. To assess the internal structure of this pooled sample, hierarchical clustering was performed using the first ten principal components of the PCA. The number of clusters was set to four, based on the assumption of the possible formation of separate groups corresponding to three reference superpopulations and a local group, the results of the cluster analysis are shown in Figure 2.

The local group was located predominantly in the overlapping area of the reference Eurasian superpopulations, without forming a visually distinctive cluster.

The composition of the obtained clusters is presented in Table 2; all of them were characterized by different population composition. In the first cluster, representatives of EUR prevailed, while cluster 2 mainly included representatives of EAS and SAS (289 and 333, respectively). At the same time, clusters 3 and 4 had a distinctly mixed composition. The local group was represented in all four clusters, with the largest number belonging to clusters 2 and 4. Thus, the local sample did not form a separate cluster and was distributed among several components of the Eurasian population structure.

The results of the cluster analysis are consistent with the position of the local group on the principal component plot and with published data on the admixed genetic structure of the Kazakh population [35, 36].

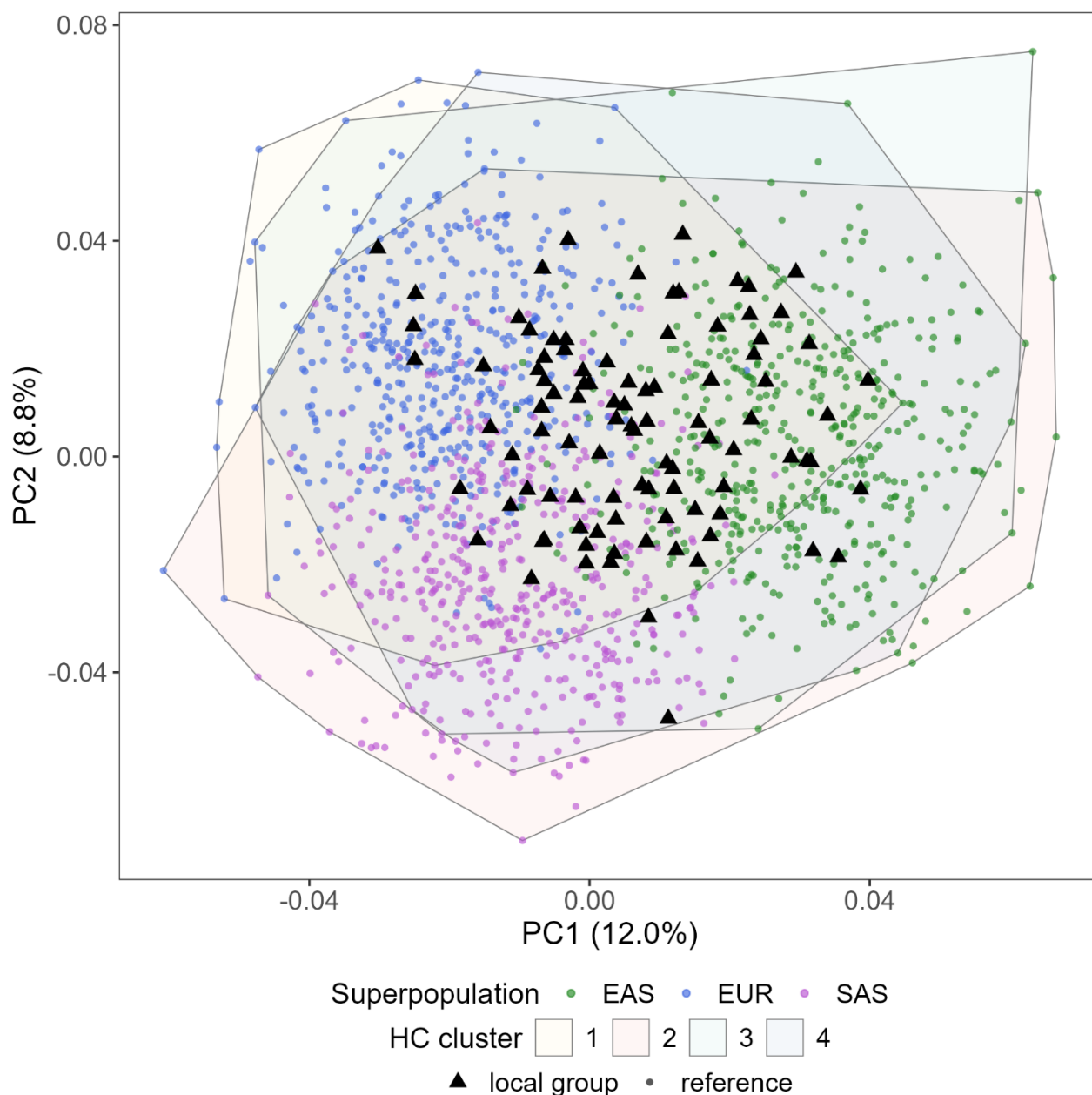


Figure 2 – Results of hierarchical cluster analysis for the Eurasian reference superpopulations and the local group, superimposed on the plane of 1 and 2 principal components

Table 2 – The results of a hierarchical cluster analysis of Eurasian reference superpopulations and the local group

Cluster	EAS	Local group	SAS	EUR
1	18	19	33	199
2	289	38	333	81
3	82	9	56	108
4	115	31	67	115

The population gradients of the A1 allele frequency distribution are shown in Figure 3. The rs36053993 variant was characterized by an almost

monomorphic distribution in all the populations studied. For the SNPs studied, pronounced interlocus variability in frequency differences between the local

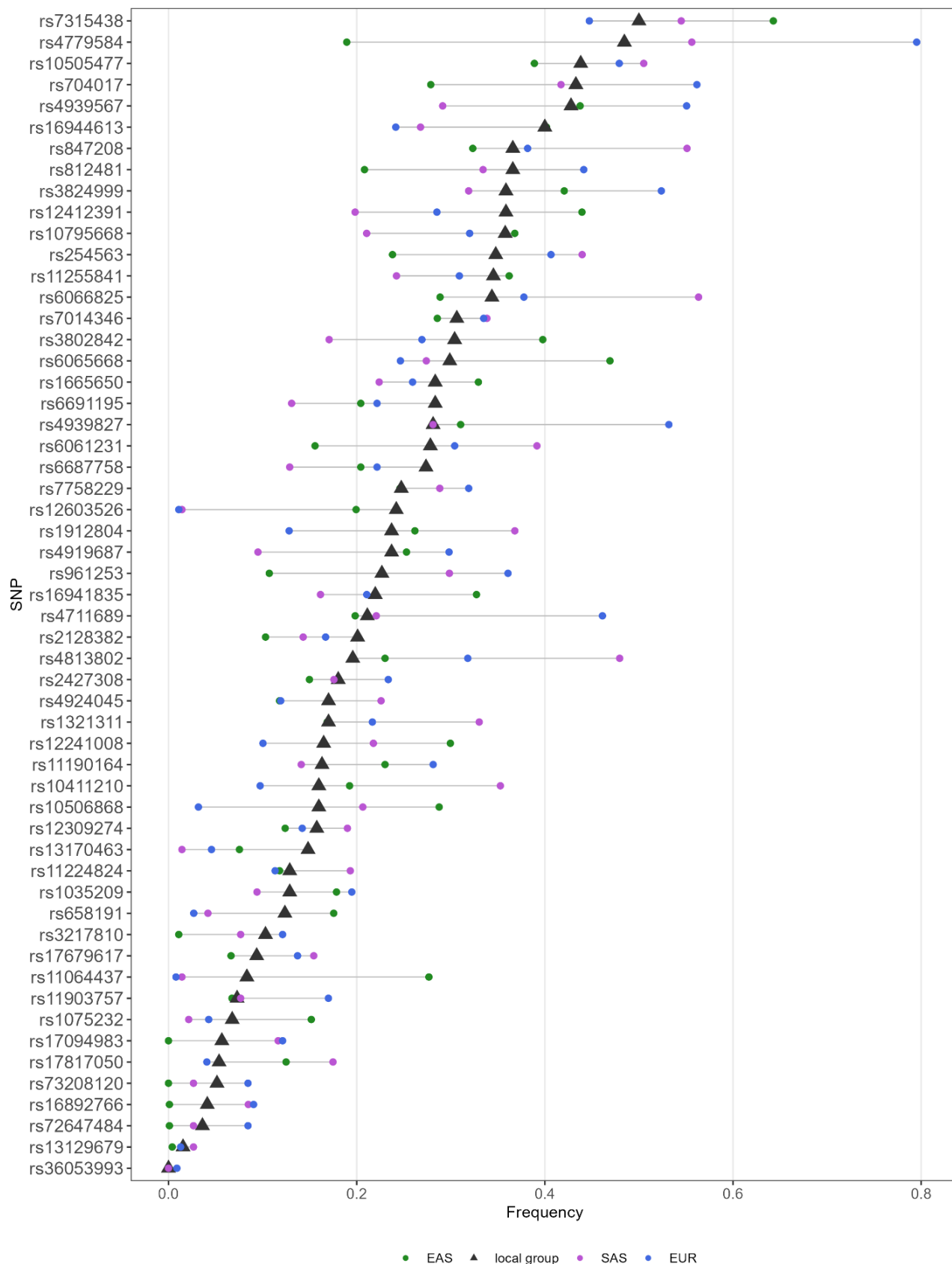


Figure 3 – Population gradients of A1 allele frequencies for 55 SNPs in the local group and the EAS, SAS, and EUR reference superpopulations. SNPs are sorted by A1 allele frequency in the local group

group and reference superpopulations was observed. At the same time, the A1 allele frequency was close to that of various Eurasian superpopulations.

Given the identified intermediate position of the local sample within the Eurasian genetic space, a comparison of allele frequencies was then performed

between the local group, represented by apparently healthy individuals, and the reference superpopulations EAS, SAS, and EUR. For each SNP, allele frequencies (AF) and the absolute allele frequency difference (ΔAF) relative to the reference populations were calculated and presented in Table 3.

Table 3 – Allele frequencies (AF A1) for the local group and reference superpopulations, absolute differences in allele frequencies between the local group and each of the reference superpopulations (ABS ΔAF), name of the closest superpopulation (Min ABS ΔAF) and results of the functional annotation of SNPs: functional consequence (FC) and gene symbol (GS)

Nr	SNP	A1	A2	AF A1 local group	AF A1 EAS	AF A1 EUR	AF A1 SAS	ABS ΔAF EUR	ABS ΔAF EAS	ABS ΔAF SAS	Min ABS ΔAF	FC	GS
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	rs1035209	T	C	0,129	0,179	0,195	0,094	0,066	0,050	0,035	SAS	IgV	-
2	rs10411210	T	C	0,160	0,192	0,097	0,353	0,062	0,033	0,193	EAS	InV	RHPN2
3	rs10505477	A	G	0,438	0,389	0,479	0,505	0,041	0,049	0,067	EUR	InV, nCTV	CASC8
4	rs10506868	T	C	0,160	0,288	0,032	0,207	0,128	0,128	0,047	SAS	InV	VTI1A
5	rs1075232	A	C	0,068	0,152	0,043	0,021	0,025	0,084	0,046	EUR	IgV	-
6	rs10795668	A	G	0,358	0,368	0,320	0,211	0,038	0,010	0,147	EAS	InV, nCTV	LOC105376400
7	rs11064437	T	C	0,083	0,277	0,008	0,014	0,075	0,193	0,069	SAS	SpAV	SPSB2
8	rs11190164	G	A	0,163	0,230	0,281	0,141	0,118	0,067	0,022	SAS	IgV	-
9	rs11224824	A	G	0,129	0,118	0,113	0,193	0,016	0,011	0,064	EAS	InV	TRPC6
10	rs11255841	A	T	0,345	0,362	0,309	0,242	0,036	0,017	0,103	EAS	IgV	-
11	rs11903757	C	T	0,073	0,067	0,170	0,077	0,097	0,005	0,004	SAS	InV, nCTV	LOC124908062
12	rs12241008	C	T	0,165	0,300	0,100	0,218	0,065	0,135	0,053	SAS	InV	VTI1A
13	rs12309274	G	T	0,158	0,124	0,142	0,190	0,015	0,034	0,033	EUR	InV	WNK1
14	rs12412391	G	A	0,359	0,439	0,285	0,198	0,073	0,081	0,160	EUR	InV, nCTV	LINC01475
15	rs12603526	C	T	0,242	0,199	0,011	0,014	0,231	0,043	0,228	EAS	InV	NXN
16	rs13129679	A	G	0,015	0,004	0,013	0,027	0,003	0,011	0,011	EUR	InV	FAM193A
17	rs13170463	A	G	0,148	0,075	0,046	0,014	0,103	0,073	0,134	EAS	IgV	-
18	rs1321311	A	C	0,170	0,169	0,217	0,330	0,047	0,001	0,160	EAS	IgV	-
19	rs1665650	T	C	0,284	0,329	0,259	0,224	0,024	0,046	0,060	EUR	InV	HSPA12A
20	rs16892766	C	A	0,041	0,001	0,090	0,085	0,049	0,040	0,044	EAS	DsgV	LOC105375712
21	rs16941835	C	G	0,220	0,327	0,211	0,162	0,009	0,108	0,058	EUR	RRV	-
22	rs16944613	A	G	0,400	0,402	0,242	0,268	0,158	0,002	0,132	EAS	InV	CRTC3
23	rs17094983	A	G	0,057	0	0,121	0,117	0,065	0,057	0,060	EAS	IgV	-
24	rs17679617	T	C	0,094	0,066	0,137	0,154	0,043	0,027	0,061	EAS	InV	CDH13
25	rs17817050	G	A	0,054	0,125	0,041	0,175	0,013	0,071	0,121	EUR	UsgV	TMEM238L
26	rs1912804	C	G	0,237	0,262	0,128	0,368	0,109	0,025	0,131	EAS	InV	WWOX
27	rs2128382	T	C	0,201	0,103	0,167	0,143	0,034	0,098	0,058	EUR	IgV	-

Table 3 – Allele frequencies (AF A1) for the local group and reference superpopulations, absolute differences in allele frequencies between the local group and each of the reference superpopulations (ABS Δ AF), name of the closest superpopulation (Min ABS Δ AF) and results of the functional annotation of SNPs: functional consequence (FC) and gene symbol (GS) (continuation)

Nr	SNP	A1	A2	AF A1 local group	AF A1 EAS	AF A1 EUR	AF A1 SAS	ABS Δ AF EUR	ABS Δ AF EAS	ABS Δ AF SAS	Min ABS Δ AF	FC	GS
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
28	rs2427308	T	C	0,180	0,150	0,234	0,176	0,053	0,031	0,005	SAS	InV	CABLES2
29	rs254563	A	G	0,348	0,238	0,407	0,440	0,059	0,110	0,092	EUR	InV, nCTV	PITX1-AS1
30	rs3217810	T	C	0,103	0,011	0,121	0,077	0,018	0,092	0,026	EUR	InV	CCND2
31	rs36053993	T	C	0	0	0,009	0	0,009	0	0	EAS	MV, SRV	MUTYH
32	rs3802842	C	A	0,304	0,398	0,269	0,171	0,035	0,094	0,133	EUR	InV, nCTV	COLCA1
33	rs3824999	G	T	0,359	0,421	0,524	0,319	0,165	0,062	0,040	SAS	InV, nCTV	POLD3
34	rs4711689	G	A	0,211	0,198	0,461	0,221	0,250	0,013	0,010	SAS	RRV	-
35	rs4779584	C	T	0,485	0,189	0,795	0,556	0,311	0,295	0,072	SAS	IgV	-
36	rs4813802	G	T	0,196	0,230	0,318	0,480	0,122	0,034	0,284	EAS	RRV	-
37	rs4919687	A	G	0,237	0,253	0,298	0,095	0,061	0,016	0,142	EAS	InV	CYP17A1
38	rs4924045	T	C	0,170	0,118	0,119	0,226	0,051	0,052	0,056	EUR	UsgV	GOLGA8B
39	rs4939567	G	A	0,428	0,438	0,551	0,291	0,123	0,010	0,136	EAS	InV	SMAD7
40	rs4939827	T	C	0,281	0,311	0,532	0,281	0,251	0,029	0,000	SAS	InV	SMAD7
41	rs6061231	A	C	0,278	0,156	0,304	0,392	0,026	0,123	0,113	EUR	RRV	-
42	rs6065668	T	C	0,299	0,469	0,247	0,274	0,052	0,170	0,025	SAS	IgV	-
43	rs6066825	G	A	0,344	0,289	0,378	0,563	0,034	0,055	0,220	EUR	InV	PREX1
44	rs658191	G	C	0,124	0,176	0,027	0,042	0,097	0,052	0,082	EAS	InV	MACF1
45	rs6687758	G	A	0,274	0,204	0,222	0,129	0,052	0,069	0,145	EUR	IgV	-
46	rs6691195	A	C	0,284	0,204	0,222	0,131	0,062	0,079	0,153	EUR	DsgV	LINC02474
47	rs7014346	A	G	0,306	0,286	0,335	0,338	0,029	0,021	0,032	EAS	InV, nCTV	CASC8
48	rs704017	G	A	0,433	0,279	0,562	0,417	0,129	0,154	0,016	SAS	RRV	-
49	rs72647484	C	T	0,036	0,001	0,084	0,027	0,048	0,035	0,009	SAS	DsgV	LOC107985377
50	rs7315438	C	T	0,500	0,643	0,447	0,545	0,053	0,143	0,045	SAS	InV, nCTV	LOC105370003
51	rs73208120	G	T	0,052	0	0,084	0,027	0,033	0,052	0,025	SAS	InV	NOS1
52	rs7758229	T	G	0,247	0,246	0,319	0,288	0,072	0,001	0,041	EAS	InV	SLC22A3
53	rs812481	C	G	0,366	0,208	0,441	0,334	0,075	0,158	0,032	SAS	InV	LRIG1
54	rs847208	C	A	0,366	0,323	0,382	0,551	0,016	0,043	0,185	EUR	RRV	-
55	rs961253	A	C	0,227	0,107	0,361	0,299	0,134	0,120	0,072	SAS	UsgV	CASC20

Note: IgV – intergenic variant; InV – intron variant; nCTV – non coding transcript variant; SpAV – splice acceptor variant; DsgV – downstream gene variant; RRV – regulatory region variant; UsgV – upstream gene variant; MV – missense variant; SRV – splice region variant

The similarity of the allele frequencies of the local group with the reference superpopulations showed pronounced locus-dependent variability. For 29 of 55 SNPs (52,7%), the absolute frequency difference with the closest reference superpopulation did not exceed 0,025, while for 12 variants (21,8%) it was greater than 0,05.

At the same time, the closest reference superpopulation varied depending on the locus: for 19 SNPs, it was EAS, while for EUR and SAS, it was 18 each. The virtually equal distribution of variants according to their closest reference superpopulations indicates the absence of a single reference superpopulation closest to the local group based on the frequency profile of the entire investigated panel.

Limitations of the study. The relatively small sample size and the inclusion of participants primarily from Central Kazakhstan limit the generalizability of the obtained frequency characteristics to the Kazakh population as a whole.

The analysis covered a limited set of previously described SNPs associated with CRC; as a result, the identified features of the frequency distribution relate directly to the studied panel of variants.

CONCLUSION

The obtained results are consistent with modern concepts about the admixed and complex multicomponent genetic structure of the Kazakh population.

For the studied panel of CRC-associated SNPs, a locus-dependent mosaicism of the allele frequency profile is observed, characterized by an almost equal distribution of similarity in allele frequencies with reference superpopulations, which must be taken into account while transferring the existing GWAS results across populations, applying polygenic risk scores, and planning medical genetic studies.

Authors' contributions:

A. A. Turmukhambetova, D. Zh. Taizhanova, N. A. Kabildina, I. A. Kadyrova, I. V. Korshukov – conceptualization, methodology.

D. Zh. Taizhanova, N. A. Kabildina, S. I. Kolesnichenko, Y. A. Kolesnikova, I. A. Kadyrova, I. V. Korshukov – data curation, investigation.

I. A. Kadyrova, I. V. Korshukov – formal analysis, software, visualization.

I. A. Kadyrova, I. V. Korshukov – original draft writing.

A. A. Turmukhambetova, D. Zh. Taizhanova, N. A. Kabildina, S. I. Kolesnichenko, Y. A. Kolesnikova, I. A. Kadyrova, I. V. Korshukov – review & editing.

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Sung H., Filho A.M., Laversanne M. Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of inci-

dence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries. *CA A Cancer J. Clinicians*. 2026; 76 (4): e70090. <https://doi.org/10.3322/caac.70090>

2. Yamagishi H., Kuroda H., Imai Y., Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin. J. Cancer*. 2016; 35 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/s40880-015-0066-y>

3. Li J., Ma X., Chakravarti D., Shalapour S., DePinho R.A. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev*. 2021; 35 (11-12): 787-820. <https://doi.org/10.1101/gad.348226.120>

4. Matsuda T., Fujimoto A., Igarashi Y. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and public health strategies. *Digestion*. 2025; 106 (2): 91-99. <https://doi.org/10.1159/000543921>

5. Sawicki T., Ruszkowska M., Danielewicz A., Niedźwiedzka E., Arłukowicz T., Przybyłowicz K.E. A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers*. 2021; 13 (9): 2025. <https://doi.org/10.3390/cancers13092025>

6. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 марта 2011 года №145. «О внесении изменений в приказ и. о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года №685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения». <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1100006902>

7. Cui R., Okada Y., Jang S.G. Common variant in 6q26-q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population. *Gut*. 2011; 60 (6): 799-805. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.215947>

8. Peters U., Jiao S., Schumacher F.R. Identification of genetic susceptibility loci for colorectal tumors in a genome-wide meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013; 144 (4): 799-807. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.020>

9. Jia W.H., Zhang B., Matsuo K., Shin A., Xiang Y.B., Jee S.H., Kim D.H., Ren Z., Cai Q., Long J., et al. Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer. *Nat. Genet*. 2013; 45 (2): 191-196. <https://doi.org/10.1038/ng.2505>

10. Zhang B., Jia W.H., Matsuda K., Kweon S.S., Matsuo K., Xiang Y.B., Shin A., Jee S.H., Kim D.H., Cai Q., et al. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. *Nat. Genet*. 2014; 46 (6): 533-542. <https://doi.org/10.1038/ng.2985>

11. Al-Tassan N.A., Whiffin N., Hosking F.J. A new GWAS and meta-analysis with 1000Genomes imputation identifies novel risk variants for colorectal cancer. *Sci. Rep*. 2015; 5 (1): 10442. <https://doi.org/10.1038/srep10442>

12. Schumacher F.R., Schmit S.L., Jiao S. Genome-wide association study of colorectal cancer

- identifies six new susceptibility loci. *Nat. Commun.* 2015; 6 (1): 7138. <https://doi.org/10.1038/ncomms8138>
13. Zeng C., Matsuda K., Jia W.H. Identification of susceptibility loci and genes for colorectal cancer risk. *Gastroenterology*. 2016; 150 (7): 1633-1645. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.076>
14. Schmit S.L., Edlund C.K., Schumacher F.R. Novel common genetic susceptibility loci for colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019; 111 (2): 146-157. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy099>
15. Law P.J., Timofeeva M., Fernandez-Rozadilla C., et al. Association analyses identify 31 new risk loci for colorectal cancer susceptibility. *Nat. Commun.* 2019; 10 (1): 2154. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09775-w>
16. Hofer P., Hagmann M., Brezina S., et al. Bayesian and frequentist analysis of an Austrian genome-wide association study of colorectal cancer and advanced adenomas. *Oncotarget*. 2017; 8 (58): 98623-98634. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21697>
17. Tanikawa C., Kamatani Y., Takahashi A., et al. GWAS identifies two novel colorectal cancer loci at 16q24.1 and 20q13.12. *Carcinogenesis*. 2018;39(5):652-660. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy026>
18. Fernandez-Rozadilla C., Timofeeva M., Chen Z., et al. Deciphering colorectal cancer genetics through multi-omic analysis of 100,204 cases and 154,587 controls of European and East Asian ancestries. *Nat. Genet.* 2023; 55 (1): 89-99. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01222-9>
19. Lu X., Cao M., Han S., Yang Y., Zhou J. Colorectal cancer risk genes are functionally enriched in regulatory pathways. *Sci. Rep.* 2016; 6 (1): 25347. <https://doi.org/10.1038/srep25347>
20. Montazeri Z., Li X., Nyiraneza C., et al. Systematic meta-analyses, field synopsis and global assessment of the evidence of genetic association studies in colorectal cancer. *Gut*. 2020; 69 (8): 1460-1471. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319313>
21. Lachance J. Disease-associated alleles in genome-wide association studies are enriched for derived low frequency alleles relative to HapMap and neutral expectations. *BMC Med. Genomics*. 2010; 3 (1): 57. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-3-57>
22. Wang M., Gu D., Du M., et al. Common genetic variation in ETV6 is associated with colorectal cancer susceptibility. *Nat. Commun.* 2016; 7 (1): 11478. <https://doi.org/10.1038/ncomms11478>
23. Schmit S.L., Schumacher F.R., Edlund C.K., et al. Genome-wide association study of colorectal cancer in Hispanics. *CARCIN*. 2016; 37 (6): 547-556. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw046>
24. Tanskanen T., Van Den Berg L., Välimäki N., et al. Genome-wide association study and meta-analysis in Northern European populations replicate multiple colorectal cancer risk loci. *Intl. Journal of Cancer*. 2018; 142 (3): 540-546. <https://doi.org/10.1002/ijc.31076>
25. Lu Y., Kweon S.S., Tanikawa C., et al. Large-scale genome-wide association study of East Asians identifies loci associated with risk for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2019; 156 (5): 1455-1466. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.066>
26. Lu Y., Kweon S.S., Cai Q., et al. Identification of novel loci and new risk variant in known loci for colorectal cancer risk in East Asians. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2020; 29 (2): 477-486. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0755>
27. Wong M.C., Ding H., Wang J., Chan P.S., Huang J. Prevalence and risk factors of colorectal cancer in Asia. *Intest. Res.* 2019; 17 (3): 317-329. <https://doi.org/10.5217/ir.2019.00021>
28. Park S.L., Cheng I., Haiman C.A. Genome-wide association studies of cancer in diverse populations. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2018;27(4):405-417. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0169
29. He J., Wilkens L.R., Stram D.O., et al. Generalizability and epidemiologic characterization of eleven colorectal cancer GWAS hits in multiple populations. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2011; 20 (1): 70-81. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0892>
30. Marigorta U.M., Navarro A. High trans-ethnic replicability of GWAS results implies common causal variants. *PLoS Genet.* 2013; 9 (6): e1003566. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003566>
31. Hong J., Lunetta K.L., Cupples L.A., Dupuis J., Liu C. Evaluation of a two-stage approach in trans-ethnic meta-analysis in genome-wide association studies. *Genetic Epidemiology*. 2016; 40 (4): 284-292. <https://doi.org/10.1002/gepi.21963>
32. Lin M., Park D.S., Zaitlen N.A., Henn B.M., Gignoux C.R. Admixed populations improve power for variant discovery and portability in genome-wide association studies. *Front Genet.* 2021; 12: 673167. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.673167>
33. Mägi R., Horikoshi M., Sofer T., et al. Trans-ethnic meta-regression of genome-wide association studies accounting for ancestry increases power for discovery and improves fine-mapping resolution. *Human Molecular Genetics*. 2017; 26 (18): 3639-3650. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx280>
34. Shi H., Gazal S., Kanai M., et al. Population-specific causal disease effect sizes in functionally important regions impacted by selection. *Nat. Commun.* 2021; 12 (1): 1098. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21286-1>
35. Seidually M., Blazyte A., Jeon S., et al. Decoding a highly mixed Kazakh genome. *Hum. Genet.* 2020; 139 (5): 557-568. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02132-8>

36. Kairov U., Molkenov A., Sharip A., et al. Whole-genome sequencing and genomic variant analysis of Kazakh individuals. *Front Genet.* 2022; 13: 902804. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.902804>
37. Xie T., Shen C., Liu C., et al. Ancestry inference and admixture component estimations of Chinese Kazak group based on 165 AIM-SNPs via NGS platform. *J. Hum. Genet.* 2020; 65 (5): 461-468. <https://doi.org/10.1038/s10038-020-0725-y>
38. Liu Q., Luo L., Liang Q., et al. Efficiency of ancestral inference and characterization of genetic structure of Chinese Kazakh group with a novel InDel panel. *J. Mol. Evol.* 2025; 93 (5): 682-697. <https://doi.org/10.1007/s00239-025-10275-3>
39. Lei C., Liu J., Zhang R., et al. Ancestral origins and admixture history of Kazakhs. *Molecular Biology and Evolution.* 2024; 41 (7): msae144. <https://doi.org/10.1093/molbev/msae144>
40. Raghavan M., Skoglund P., Graf K.E., et al. Upper Palaeolithic Siberian genome reveals dual ancestry of Native Americans. *Nature.* 2014; 505 (7481): 87-91. <https://doi.org/10.1038/nature12736>
41. Phipps A.I., Passarelli M.N., Chan A.T., et al. Common genetic variation and survival after colorectal cancer diagnosis: a genome-wide analysis. *CARCIN.* 2016; 37 (1): 87-95. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv161>
42. Buniello A., MacArthur J.A.L., Cerezo M., et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Research.* 2019; 47 (D1): D1005-D1012. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1120>
43. Pagel K.A., Kim R., Moad K., et al. Integrated informatics analysis of cancer-related variants. *JCO Clinical Cancer Informatics.* 2020; 4: 310-317. <https://doi.org/10.1200/CCI.19.00132>
44. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol.* 2016; 17 (1): 122. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0974-4>
45. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., et al. Plink: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *The American Journal of Human Genetics.* 2007; 81 (3): 559-575. <https://doi.org/10.1086/519795>
46. 1000 Genomes Project Consortium; Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Garrison E.P., Kang H.M., Korbel J.O., Marchini J.L., McCarthy S., McVean G.A., Abecasis G.R. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015; 526 (7571): 68-74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
2. Yamagishi H., Kuroda H., Imai Y., Hirai-shi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin. J. Cancer.* 2016; 35 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/s40880-015-0066-y>
3. Li J., Ma X., Chakravarti D., Shalapour S., DePinho R.A. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev.* 2021; 35 (11-12): 787-820. <https://doi.org/10.1101/gad.348226.120>
4. Matsuda T., Fujimoto A., Igarashi Y. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and public health strategies. *Digestion.* 2025; 106 (2): 91-99. <https://doi.org/10.1159/000543921>
5. Sawicki T., Ruszkowska M., Danielewicz A., Niedźwiedzka E., Arłukowicz T., Przybyłowicz K.E. A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers.* 2021; 13 (9): 2025. <https://doi.org/10.3390/cancers13092025>
6. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 марта 2011 года №145. «О внесении изменений в приказ и. о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года №685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения». <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1100006902>
7. Cui R., Okada Y., Jang S.G. Common variant in 6q26-q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population. *Gut.* 2011; 60 (6): 799-805. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.215947>
8. Peters U., Jiao S., Schumacher F.R. Identification of genetic susceptibility loci for colorectal tumors in a genome-wide meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013; 144 (4): 799-807. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.020>
9. Jia W.H., Zhang B., Matsuo K., Shin A., Xiang Y.B., Jee S.H., Kim D.H., Ren Z., Cai Q., Long J., et al. Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer. *Nat. Genet.* 2013; 45 (2): 191-196. <https://doi.org/10.1038/ng.2505>
10. Zhang B., Jia W.H., Matsuda K., Kweon S.S., Matsuo K., Xiang Y.B., Shin A., Jee S.H., Kim D.H., Cai Q., et al. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. *Nat. Genet.* 2014; 46 (6): 533-542. <https://doi.org/10.1038/ng.2985>
11. Al-Tassan N.A., Whiffin N., Hosking F.J. A new GWAS and meta-analysis with 1000Genomes imputation identifies novel risk variants for colorectal cancer. *Sci. Rep.* 2015; 5 (1): 10442. <https://doi.org/10.1038/srep10442>
12. Schumacher F.R., Schmit S.L., Jiao S. Genome-wide association study of colorectal cancer identifies six new susceptibility loci. *Nat. Commun.* 2015; 6 (1): 7138. <https://doi.org/10.1038/ncomms8138>
13. Zeng C., Matsuda K., Jia W.H. Identification of susceptibility loci and genes for colorectal

TRANSLITERATION

1. Sung H., Filho A.M., Laversanne M. Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries. *CA A Cancer J. Clinicians.* 2026; 76 (4): e70090. <https://doi.org/10.3322/caac.70090>

cancer risk. *Gastroenterology*. 2016; 150 (7): 1633-1645. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.076>

14. Schmit S.L., Edlund C.K., Schumacher F.R. Novel common genetic susceptibility loci for colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019; 111 (2): 146-157. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy099>

15. Law P.J., Timofeeva M., Fernandez-Rozadilla C., et al. Association analyses identify 31 new risk loci for colorectal cancer susceptibility. *Nat. Commun.* 2019; 10 (1): 2154. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09775-w>

16. Hofer P., Hagmann M., Brezina S., et al. Bayesian and frequentist analysis of an Austrian genome-wide association study of colorectal cancer and advanced adenomas. *Oncotarget*. 2017; 8 (58): 98623-98634. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21697>

17. Tanikawa C., Kamatani Y., Takahashi A., et al. GWAS identifies two novel colorectal cancer loci at 16q24.1 and 20q13.12. *Carcinogenesis*. 2018;39(5):652-660. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy026>

18. Fernandez-Rozadilla C., Timofeeva M., Chen Z., et al. Deciphering colorectal cancer genetics through multi-omic analysis of 100,204 cases and 154,587 controls of European and East Asian ancestries. *Nat. Genet.* 2023; 55 (1): 89-99. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01222-9>

19. Lu X., Cao M., Han S., Yang Y., Zhou J. Colorectal cancer risk genes are functionally enriched in regulatory pathways. *Sci. Rep.* 2016; 6 (1): 25347. <https://doi.org/10.1038/srep25347>

20. Montazeri Z., Li X., Nyiraneza C., et al. Systematic meta-analyses, field synopsis and global assessment of the evidence of genetic association studies in colorectal cancer. *Gut*. 2020; 69 (8): 1460-1471. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319313>

21. Lachance J. Disease-associated alleles in genome-wide association studies are enriched for derived low frequency alleles relative to HapMap and neutral expectations. *BMC Med. Genomics*. 2010; 3 (1): 57. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-3-57>

22. Wang M., Gu D., Du M., et al. Common genetic variation in ETV6 is associated with colorectal cancer susceptibility. *Nat. Commun.* 2016; 7 (1): 11478. <https://doi.org/10.1038/ncomms11478>

23. Schmit S.L., Schumacher F.R., Edlund C.K., et al. Genome-wide association study of colorectal cancer in Hispanics. *CARCIN*. 2016; 37 (6): 547-556. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw046>

24. Tanskanen T., Van Den Berg L., Välimäki N., et al. Genome-wide association study and meta-analysis in Northern European populations replicate multiple colorectal cancer risk loci. *Int. Journal of Cancer*. 2018; 142 (3): 540-546. <https://doi.org/10.1002/ijc.31076>

25. Lu Y., Kweon S.S., Tanikawa C., et al. Large-scale genome-wide association study of East Asians identifies loci associated with risk for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2019; 156 (5): 1455-1466. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.066>

26. Lu Y., Kweon S.S., Cai Q., et al. Identification of novel loci and new risk variant in known loci for colorectal cancer risk in East Asians. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2020; 29 (2): 477-486. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0755>

27. Wong M.C., Ding H., Wang J., Chan P.S., Huang J. Prevalence and risk factors of colorectal cancer in Asia. *Intest. Res.* 2019; 17 (3): 317-329. <https://doi.org/10.5217/ir.2019.00021>

28. Park S.L., Cheng I., Haiman C.A. Genome-wide association studies of cancer in diverse populations. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2018;27(4):405-417. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0169

29. He J., Wilkens L.R., Stram D.O., et al. Generalizability and epidemiologic characterization of eleven colorectal cancer GWAS hits in multiple populations. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2011; 20 (1): 70-81. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0892>

30. Marigorta U.M., Navarro A. High trans-ethnic replicability of GWAS results implies common causal variants. *PLoS Genet.* 2013; 9 (6): e1003566. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003566>

31. Hong J., Lunetta K.L., Cupples L.A., Dupuis J., Liu C. Evaluation of a two-stage approach in trans-ethnic meta-analysis in genome-wide association studies. *Genetic Epidemiology*. 2016; 40 (4): 284-292. <https://doi.org/10.1002/gepi.21963>

32. Lin M., Park D.S., Zaitlen N.A., Henn B.M., Gignoux C.R. Admixed populations improve power for variant discovery and portability in genome-wide association studies. *Front Genet.* 2021; 12: 673167. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.673167>

33. Mägi R., Horikoshi M., Sofer T., et al. Trans-ethnic meta-regression of genome-wide association studies accounting for ancestry increases power for discovery and improves fine-mapping resolution. *Human Molecular Genetics*. 2017; 26 (18): 3639-3650. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx280>

34. Shi H., Gazal S., Kanai M., et al. Population-specific causal disease effect sizes in functionally important regions impacted by selection. *Nat. Commun.* 2021; 12 (1): 1098. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21286-1>

35. Seidually M., Blazyte A., Jeon S., et al. Decoding a highly mixed Kazakh genome. *Hum. Genet.* 2020; 139 (5): 557-568. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02132-8>

36. Kairov U., Molkenov A., Sharip A., et al. Whole-genome sequencing and genomic variant analysis of Kazakh individuals. *Front Genet.* 2022; 13: 902804. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.902804>

37. Xie T., Shen C., Liu C., et al. Ancestry inference and admixture component estimations of Chinese Kazak group based on 165 AIM-SNPs via NGS platform. *J. Hum. Genet.* 2020; 65 (5): 461-468. <https://doi.org/10.1038/s10038-020-0725-y>

38. Liu Q., Luo L., Liang Q., et al. Efficiency of ancestral inference and characterization of genetic structure of Chinese Kazakh group with a novel InDel panel. *J. Mol. Evol.* 2025; 93 (5): 682-697. <https://doi.org/10.1007/s00239-025-10275-3>

39. Lei C., Liu J., Zhang R., et al. Ancestral origins and admixture history of Kazakhs. *Molecular Biology and Evolution*. 2024; 41 (7): msae144. <https://doi.org/10.1093/molbev/msae144>
 40. Raghavan M., Skoglund P., Graf K.E., et al. Upper Palaeolithic Siberian genome reveals dual ancestry of Native Americans. *Nature*. 2014; 505 (7481): 87-91. <https://doi.org/10.1038/nature12736>
 41. Phipps A.I., Passarelli M.N., Chan A.T., et al. Common genetic variation and survival after colorectal cancer diagnosis: a genome-wide analysis. *CARCIN*. 2016; 37 (1): 87-95. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv161>
 42. Buniello A., MacArthur J.A.L., Cerezo M., et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Research*. 2019; 47 (D1): D1005-D1012. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1120>
 43. Pagel K.A., Kim R., Moad K., et al. Integrated informatics analysis of cancer-related variants. *JCO Clinical Cancer Informatics*. 2020; 4: 310-317. <https://doi.org/10.1200/CCI.19.00132>
 44. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol*. 2016; 17 (1): 122. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0974-4>
 45. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., et al. Plink: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *The American Journal of Human Genetics*. 2007; 81 (3): 559-575. <https://doi.org/10.1086/519795>
 46. 1000 Genomes Project Consortium; Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Garrison E.P., Kang H.M., Korbel J.O., Marchini J.L., McCarthy S., McVean G.A., Abecasis G.R. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015; 526 (7571): 68-74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
- Received 10.01.2026
Sent for revision 28.02.2026, 12.04.2026
Accepted 25.07.2026
Published online 30.09.2026

И. В. Коршуков^{1*}, И. А. Кадырова¹, Е. А. Колесникова², С. И. Колесниченко³, Н. А. Кабилдина¹, Д. Ж. Тайжанова¹, А. А. Турмухамбетова⁴

АЛЛЕЛЬНЫЕ ЧАСТОТЫ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО КАЗАХСТАНА

¹НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» (117513, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, 1; e-mail: kolesnikova_ea6@rsmu.ru)

³Университетский госпитальный центр Сент-Жюстин, исследовательский центр, Университет Монреаля (QC H3S 2G4, Канада, г. Монреаль, ул. Кот-Сент-Катрин, 3175; e-mail: svetlana.kolesnichenko@umontreal.ca)

⁴НАО «Медицинский университет Астана» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбітшілік, 49а; e-mail: mail@amu.kz)

*Илья Васильевич Коршуков – НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: Korshukov@qmu.kz

Цель. Оценить аллельные частоты однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с риском развития колоректального рака (КРР), в казахской популяции Центрального Казахстана и сопоставить полученные результаты с международными референсными данными.

Материалы и методы. В исследование были включены 97 условно здоровых лиц без установленного КРР и семейного анамнеза злокачественных новообразований, определявшие себя, своих биологических родителей, а также бабушек и дедушек по материнской и отцовской линии как казахов. Генотипирование выполняли методом TaqMan OpenArray. После контроля пропусков данных и проверки соответствия распределения генотипов закону Харди – Вайнберга проводили гармонизацию с данными 1000 Genomes Project Phase 3. Популяционное положение локальной выборки оценивали методом анализа главных компонент и иерархической кластеризации. Для каждого ОНП рассчитывали абсолютные разности частот аллелей локальной группы относительно референсных суперпопуляций Евразии и определяли ближайшую референсную суперпопуляцию. Статистические выбросы исключали по правилу Тьюки. В итоговый анализ были включены 55 ОНП.

Результаты и обсуждение. Анализ главных компонент показал промежуточное положение локальной группы в евразийском генетическом пространстве, преимущественно между европейской и восточноазиатской суперпопуляциями. При иерархической кластеризации локальная группа была представлена во всех четырех кластерах, преимущественно распределяясь между двумя со смешанным популяционным составом. Частотный профиль исследованных ОНП характеризовался

выраженной локус-зависимой вариабельностью. Для 29 из 55 ОНП (52,7%) абсолютное различие частот с ближайшей референсной суперпопуляцией не превышало 0,025, тогда как для 12 вариантов (21,8%) оно составляло более 0,05. Наиболее близкой суперпопуляцией для 19 ОНП являлась EAS, для 18 – EUR и для 18 – SAS.

Выводы. Результаты согласуются с представлениями о смешанном характере казахской популяции и демонстрируют локус-зависимую мозаичность частотного профиля исследованной панели ОНП. Практически равное распределение сходства с евразийскими суперпопуляциями указывает на отсутствие единственной референсной суперпопуляции, наиболее близкой к локальной выборке по всей панели вариантов, что необходимо учитывать при переносе результатов исследований по полногеномному поиску ассоциаций, использовании полигенных шкал риска и планировании медико-генетических исследований.

Ключевые слова: колоректальный рак; однонуклеотидные полиморфизмы; аллельные частоты; казахская популяция

И. В. Коршуков^{1*}, И. А. Кадырова¹, Е. А. Колесникова², С. И. Колесниченко³, Н. А. Кабилдина¹, Д. Ж. Тайжанова¹, А. А. Тұрмұхамбетова⁴

ОРТАЛЫҚ ҚАЗАҚСТАННЫҢ ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА КОЛОРЕКТАЛДЫ ОБЫРМЕН АССОЦИАЦИЯЛАНҒАН БІРНУКЛЕОТИДТІ ПОЛИМОРФИЗМДЕРДІҢ АЛЛЕЛЬДІК ЖИІЛІКТЕРІ

¹«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²«Н. И. Пирогов атындағы Ресей ұлттық медициналық зерттеу университеті» жоғары білім берудің федералды мемлекеттік автономды білім беру мекемесі (117513, Ресей Федерациясы, Мәскеу қ., Островитянов к-сі, 1; e-mail: kolesnikova_ea6@rsmu.ru)

³Университеттік аурухана орталығы Сент-Жюстин, зерттеу орталығы, Монреаль университеті (QC H3S 2G4, Канада, Монреаль қ., Кот-Сент-Кэтрин к., 3175; e-mail: svetlana.kolesnichenko@umontreal.ca)

⁴«Астана медицина университеті» КеАҚ (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к., 49а; e-mail: mail@amu.kz)

***Илья Васильевич Коршуков** – «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к. 40; e-mail: Korshukov@qmu.kz

Зерттеудің мақсаты. Орталық Қазақстанның қазақ популяциясында колоректалды обырдың (КРО) даму қаупімен ассоциацияланған бірнуклеотидті полиморфизмдердің (БНП) аллельдік жиіліктерін бағалау және алынған нәтижелерді халықаралық референстік деректермен салыстыру.

Материалдар және әдістер. Зерттеуге КРО диагнозы қойылмаған және отбасылық анамнезінде қатерлі жаңа түзілімдер болмаған, өзін, биологиялық ата-аналарын, сондай-ақ анасы мен әкесі жағынан ата-әжелерін қазақ деп көрсеткен шартты түрде дені сау 97 адам енгізілді. Генотиптеу TaqMan OpenArray әдісімен жүргізілді. Деректердегі өткізіп алынған мәндерге бақылау жүргізіліп, генотиптер таралуының Харди-Вайнберг тепе-теңдігіне сәйкестігі тексерілгеннен кейін деректер 1000 Genomes Project Phase 3 деректерімен үйлестірілді. Жергілікті іріктеменің популяциялық орны негізгі компоненттерді талдау әдісі және иерархиялық кластерлеу арқылы бағаланды. Өрбір БНП үшін жергілікті топтың аллель жиіліктері мен Еуразияның референстік суперпопуляцияларындағы аллель жиіліктері арасындағы абсолютті айырмашылықтар есептеліп, ең жақын референстік суперпопуляция анықталды. Статистикалық ауытқымалы мәндер Тьюки ережесі бойынша алынып тасталды. Қорытынды талдауға 55 БНП енгізілді.

Нәтижелер және талқылау. Негізгі компоненттерді талдау жергілікті топтың еуразиялық генетикалық кеңістікте, негізінен еуропалық және шығысаязиялық суперпопуляциялар арасында аралық орын алатынын көрсетті. Иерархиялық кластерлеу нәтижесінде жергілікті топ барлық төрт кластерде ұсынылып, негізінен популяциялық құрамы аралас екі кластер арасында бөлінді. Зерттелген БНП-лардың жиілік профилі локуста тәуелді айқын вариабельділікпен сипатталды. 55 БНП-ның 29-ында (52,7%) ең жақын референстік суперпопуляциямен аллель жиіліктерінің абсолютті айырмашылығы 0,025-тен аспады, ал 12 нұсқада (21,8%) бұл көрсеткіш 0,05-тен жоғары болды. 19 БНП үшін ең жақын суперпопуляция EAS, 18 БНП үшін EUR және 18 БНП үшін SAS болды.

Қорытындылар. Алынған нәтижелер қазақ популяциясының аралас сипаты туралы қалыптасқан түсініктерге сәйкес келеді және зерттелген БНП панелінің жиілік профилінің локуста тәуелді мозаикалылығын көрсетеді. Еуразиялық суперпопуляциялармен ұқсастықтың іс жүзінде біркелкі

бөлінуі нұсқалардың бүкіл панелі бойынша жергілікті іріктемеге ең жақын бірыңғай референстік суперпопуляцияның жоқ екенін көрсетеді. Бұл жағдайды геном бойынша ассоциацияларды іздеу зерттеулерінің нәтижелерін популяциялар арасында көшіру кезінде, полигендік қауіп шкалаларын пайдалануда және медициналық-генетикалық зерттеулерді жоспарлауда ескеру қажет.

Кілт сөздер: колоректалды обыр; бірнуклеотидті полиморфизмдер; аллельдік жиіліктер; қазақ популяциясы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

УДК 615.322:616-092.9:612.82:

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-116-124

N. S. Abugaliyeva^{1*}, M. K. Iztleuov², Y. M. Iztleuov³, S. A. Ryzhkin⁴, G. A. Smagulova⁵, S. S. Saparbaev⁶

PROTECTIVE EFFECTS OF URTICA DIOICA L. OIL ON OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION IN THE RAT BRAIN FOLLOWING GAMMA IRRADIATION AND HEXAVALENT CHROMIUM EXPOSURE

¹Aktobe Regional Multidisciplinary Hospital (030017, Republic of Kazakhstan, Aktobe c., Zhanakonys str., 8E; e-mail: aktobeob@mail.ru)

²Department of Natural sciences, NC JSC «Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University» (030000, Republic of Kazakhstan, Aktobe c., Mareseva str., 68; e-mail: info@zkmk.kz)

³Department of Radiation diagnostics, NC JSC «Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University» (030000, Republic of Kazakhstan, Aktobe c., Mareseva str., 68; e-mail: info@zkmk.kz)

⁴Department of Radiology, Radiotherapy, Radiation Hygiene and Radiation Safety, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (125993, Russian Federation, Moscow c., Barrikadnaya str., 2/1; e-mail: rsa777@inbox.ru)

⁵Department of Pharmacology, NC JSC «Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University» (030000, Republic of Kazakhstan, Aktobe c., Mareseva str., 68; e-mail: info@zkmk.kz)

⁶Medical Center Al-Jhami (020000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Beibit Mailin str., 31; e-mail: al-zhami@mail.ru)

***Nazerke Serikkyzy Abugaliyeva** – Aktobe Regional Multidisciplinary Hospital; 030017, Republic of Kazakhstan, Aktobe c., Zhanakonys str., 8E; e-mail: nazerkeabugaliyevaaa@gmail.com

Aim. To evaluate the neuroprotective effects of *Urtica dioica* L. oil on oxidative stress and inflammatory responses in the brains of rats exposed to ionizing radiation alone or in combination with hexavalent chromium.

Materials and methods. Sixty-five white adult male rats were randomly assigned to five groups (n=13/group): control, irradiation, irradiation + *Urtica dioica* L. oil, irradiation + Cr(VI), and irradiation + Cr(VI) + *Urtica dioica* L. oil. Seven days after irradiation, brain tissue was collected for biochemical analysis. Levels of malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6) were determined.

Results and discussion. Exposure to ionizing radiation, particularly in combination with Cr(VI), significantly impaired antioxidant defenses and increased lipid peroxidation and inflammatory cytokine levels in brain tissue. Pretreatment with *Urtica dioica* L. oil significantly increased SOD, CAT, and GSH levels while reducing MDA, TNF- α , and IL-6 compared with the corresponding untreated exposed groups (p<0.05).

Conclusions. *Urtica dioica* L. oil attenuated oxidative stress and neuroinflammation induced by ionizing radiation alone or combined with hexavalent chromium. These findings suggest that nettle oil has promising neuroprotective potential through enhancement of endogenous antioxidant defenses and suppression of inflammatory responses.

Key words: ionizing radiation; brain; oxidative stress; inflammation; nettle oil; *Urtica dioica* L.

INTRODUCTION

Medicinal plants have historically served as a fundamental component of healthcare systems worldwide. Beyond their traditional use as remedies, many plant species are also consumed as food ingredients and spices, providing a rich source of bioactive compounds for pharmaceutical research. In recent decades, plant-based nutraceuticals and functional foods have attracted considerable scientific attention due to their potential protective effects against diseases associated with modern lifestyles and environmental factors, including inflammation, hypercholesterolemia, atherosclerosis, endothelial dysfunction, and cancer progression.

Among medicinal plants, *Urtica dioica* L., commonly known as stinging nettle, has attracted considerable scientific interest due to its wide range of biological activities. *Urtica dioica* L. is a perennial herbaceous plant belonging to the genus *Urtica*, characterized by serrated leaves covered with stinging hairs. Its leaves contain a rich composition of nutrients and bioactive compounds, including dietary fiber, essential fatty acids (linoleic, linolenic, palmitic, stearic, and oleic acids), essential amino acids, and pigments such as β -carotene, lutein, and other carotenoids. In addition, nettle is abundant in antioxidant compounds, including polyphenols (kaempferol, quercetin, caffeic acid, coumarins, and other flavo-

noids). It also contains numerous minerals such as calcium, zinc, magnesium, sodium, iron, phosphorus, cobalt, potassium, nickel, and molybdenum, as well as vitamins A, C, K, and B-complex vitamins. Due to this balanced nutritional composition and high content of bioactive compounds, stinging nettle has gained increasing recognition as a valuable medicinal and functional plant [1].

Numerous studies have demonstrated that *Urtica dioica* L. exhibits a broad spectrum of pharmacological properties, including antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative, analgesic, immunomodulatory, antihypertensive, anti-infective, and anti-ulcer activities. Moreover, nettle has been suggested to contribute to the prevention of cardiovascular and neurodegenerative diseases [2].

Oxidative stress plays a central role in the pathogenesis of many neurological disorders. During incomplete reduction of molecular oxygen (O_2), reactive oxygen species (ROS) such as superoxide anion ($O_2^{\bullet-}$), hydroperoxyl radical ($HO_2^{\bullet}$), and hydroxyl radical ($HO^{\bullet}$) are generated [3]. These highly reactive molecules can damage lipids, proteins, and DNA, thereby disrupting cellular homeostasis. ROS-mediated oxidative stress can activate multiple intracellular signaling pathways, including the nuclear factor kappa-B (NF- κ B) pathway. Activation of NF- κ B promotes neuroinflammation, microglial activation, neuronal apoptosis and necrosis, and secondary neuronal damage. Furthermore, it stimulates the transcription of genes encoding pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) [4].

Reactive oxygen species particularly affect polyunsaturated fatty acids in cellular membranes, initiating lipid peroxidation chain reactions that ultimately lead to the formation of malondialdehyde (MDA), a widely recognized marker of oxidative damage [5]. To counteract oxidative stress, the body relies on endogenous antioxidant defense systems, including enzymatic antioxidants such as superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT), and glutathione reductase (GR), as well as non-enzymatic antioxidants such as reduced glutathione (GSH), cysteine, coenzyme Q, and vitamins A, C, and E, metals (Se, Zn) [6].

Plant-derived compounds have attracted significant attention for their ability to modulate oxidative stress and inflammatory responses. Herbal extracts may exert anti-inflammatory effects by targeting various cellular signaling pathways or endogenous enzymes involved in inflammatory processes. In particular, extracts of *Urtica dioica* L. have been reported to modulate the inflammatory cascade by inhibiting cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2), thereby reducing the synthesis of inflammatory prostaglandins, and by suppressing mast cell tryptase activity to prevent degranulation [7].

In addition to these mechanisms, bioactive compounds present in nettle, such as rutin, kaempferol, and vitamin A, have been shown to possess strong antioxidant and anti-inflammatory properties. The phenolic and flavonoid constituents of *Urtica dioica* L. contribute to the scavenging of reactive oxygen species and the inhibition of lipid peroxidation, thereby protecting cells from oxidative damage [8].

Despite the growing body of evidence supporting the biological activities of *Urtica dioica* L., further research is needed to identify its active phytochemicals, clarify their mechanisms of action, and evaluate their therapeutic potential in conditions associated with oxidative stress and inflammation.

Therefore, the study aimed to investigate the effects of *Urtica dioica* L. oil on oxidative stress and inflammatory responses in the brain following combined exposure to ionizing radiation and hexavalent chromium, two environmental factors known to induce severe oxidative and inflammatory damage in neural tissues.

MATERIALS AND METHODS

White adult male rats (170-190 g) were obtained from the vivarium of the Scientific and Practical Center of NC JSC «Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University» (Aktobe c., Republic of Kazakhstan). Prior to the experiment, the animals underwent a 14-day acclimatization period.

All experimental procedures were approved by the Institutional Animal Ethics Committee of NC JSC «Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University» and were conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986).

A total of sixty-five rats were randomly assigned to five experimental groups ($n=13/\text{group}$): group I – control group; group II – rats exposed to a single total-body γ -irradiation dose of 4 Gy; group III – rats treated daily with *Urtica dioica* L. oil at a dose of 2.5 mL/kg body weight for 14 days, followed by total-body γ -irradiation (4 Gy); group IV – rats administered potassium dichromate ($K_2Cr_2O_7$) in drinking water at a concentration equivalent to 180 mg/L Cr(VI) for 14 days, followed by total-body γ -irradiation (4 Gy); group V – rats administered potassium dichromate ($K_2Cr_2O_7$) in drinking water at a concentration equivalent to 180 mg/L Cr(VI) and treated with *Urtica dioica* L. (2.5 mL/kg body weight) for 14 days, followed by total-body γ -irradiation (4 Gy).

Seven days after irradiation, animals were euthanized under light anesthesia by cervical decapitation.

The brain was rapidly excised and placed in ice-cold buffer containing 10 mM Tris-HCl (pH 7.4). Brain tissue samples were centrifuged, and the supernatants were stored at -20°C until biochemical analysis.

Lipid peroxidation was evaluated by measuring MDA levels using the spectrophotometric method described by H. H. Draper and M. Hadley [9]. Under acidic conditions and high temperature, MDA reacts with 2-thiobarbituric acid to form a colored complex with maximum absorbance at 532 nm. The molar extinction coefficient was $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. MDA concentrations were expressed as nmol/g tissue for brain samples.

GSH levels were determined according to G. L. Ellman method [10] with modifications by D. J. Jollow et al. [11], which is based on the formation of a yellow color upon the addition of DTNB (5,5-dithio-bis-2-nitrobenzoic acid) to a sample containing SH groups. Briefly, 3.0 mL of 4% sulfosalicylic acid was added to 0.5 mL of tissue homogenate, followed by centrifugation at $1600 \times g$ for 15 min. Ellman's reagent was added to 0.05 mL (50 μL) of the supernatant, and absorbance was measured at 412 nm after 10 min. Results were expressed as nmol/mg protein.

CAT activity was measured using the method of M. Koroliuk et al. [12]. The reaction was initiated by adding 2 mL of 0.03% H_2O_2 to 0.1 mL of supernatant and terminated after 10 min by the rapid addition of 1.0 mL of 4% ammonium molybdate dissolved in 12.5 mM H_2SO_4 and 1 mL of 125 mM H_2SO_4 . All samples were centrifuged at 3000 g for 10 min. The absorbance of the sample was measured at 410 nm. CAT activity was expressed as $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ min}^{-1} \text{ mg}^{-1} \text{ protein}$.

SOD activity was assessed according to C. Beauchamp and I. Fridovich [13]. This method is based on recording changes in the rate of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction in the presence of reduced nicotinamide adenine dinucleotide and phenazine metasulfate. Optical density was measured at 560 nm. One unit of SOD activity was defined as the amount of enzyme required to inhibit NBT reduction by 50%. Results were expressed as U/mg protein for brain tissue.

Protein concentration in tissue fractions was determined by the method of O. H. Lowry [14].

Levels of inflammatory cytokines, including IL-6 and TNF- α , in brain homogenates were measured using rat-specific ELISA kits (Cloud Clone Corp., Katy, TX, USA) according to the manufacturer's instructions.

Statistical analyses were performed using R Studio (version 2024.12.1+563). Data distribution was evaluated using the Shapiro – Wilk test. Because the data were not normally distributed, intergroup differences were assessed using the nonparametric Kruskal – Wallis one-way analysis of variance (ANOVA). When significant differences were detected, pairwise comparisons were conducted using the Mann – Whitney test with Bonferroni correction. Effect sizes were calculated using Cliff's delta with 95% confidence intervals (cliff.delta() function, "effsize" package). According to J. Romano et al. [15], $|\delta|$ val-

ues were interpreted as follows: <0.147 – nonsignificant effect; $0.147\text{--}0.33$ – small effect; $0.33\text{--}0.474$ – medium effect; ≥ 0.474 – large effect. Relationships between variables were evaluated using Spearman's rank correlation coefficient. $P\text{-value} < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

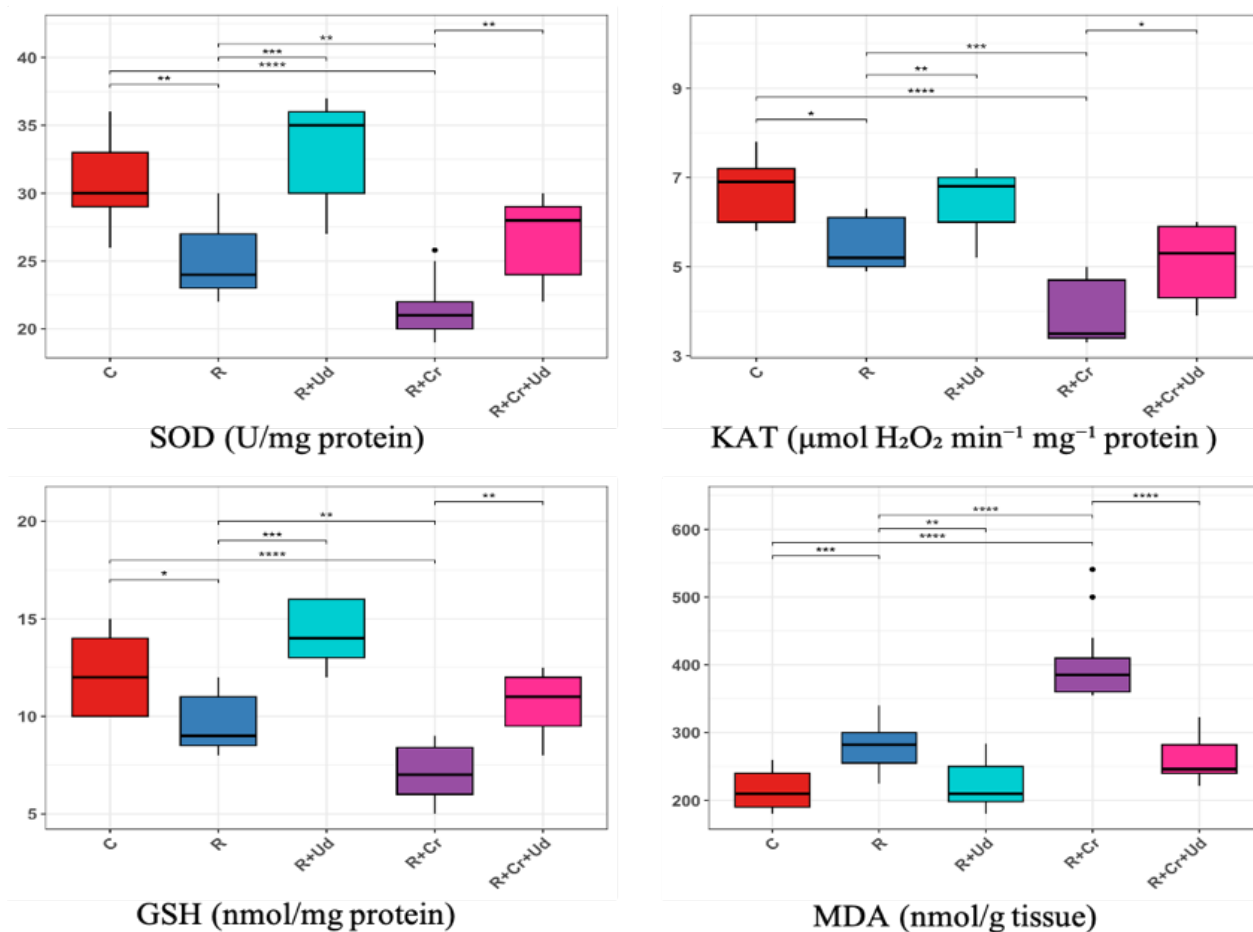
To assess the effects of nettle oil on antioxidant status and inflammatory responses, we analyzed biochemical parameters in rat brain tissue following combined exposure to ionizing radiation and hexavalent chromium. As shown in Figures 1 and 2, the Mann – Whitney test with Bonferroni correction was applied, and Table 1 presents the effect size estimates calculated using Cliff's delta. Administration of nettle oil exerted a pronounced protective effect on the brain's antioxidant system. Seven days after treatment, rats subjected to either isolated irradiation or combined exposure demonstrated a significant increase in SOD activity ($\delta = -0.899$, $p=0.0005$; $\delta = -0.840$, $p=0.0013$), CAT activity ($\delta = -0.734$, $p = 0.007$; $\delta = -0.651$, $p=0.024$), and GSH levels ($\delta = -0.964$, $p=0.0001$; $\delta = -0.846$; $p=0.0012$) compared with the corresponding intoxicated groups. Concurrently, reductions were observed in MDA levels ($\delta = 0.698$, $p=0.0029$; $\delta=1.0$; $p<0.0001$), TNF- α ($\delta=0.728$, $p=0.0078$; $\delta=1.0$, $p<0.0001$), and IL-6 ($\delta=0.852$, $p=0.0009$; $\delta=1.0$, $p<0.0001$), indicating attenuation of oxidative stress and inflammatory responses in the brain.

Overall, the Cliff's delta values confirm a strong protective influence of nettle oil under both isolated radiation exposure and combined radiation-chemical stress. Positive effect size values for antioxidant enzymes indicate restoration of antioxidant capacity, whereas negative values for MDA and pro-inflammatory cytokines reflect a decline in oxidative damage and inflammatory activity.

As illustrated in Figure 3, Spearman's correlation analysis was performed to examine relationships among key indicators of antioxidant function, lipid peroxidation, and inflammation. Strong and statistically significant associations ($p < 0.0001$) were identified between antioxidant parameters and markers of lipid oxidation and inflammatory responses, underscoring the close interplay between reduced antioxidant potential and the intensification of oxidative and inflammatory processes in brain tissue.

In summary, the findings demonstrate that nettle oil effectively restores antioxidant defenses and mitigates inflammatory reactions under radiation-chemical exposure, providing protection in both isolated ionizing irradiation and combined irradiation with hexavalent chromium.

The study provides new evidence that nettle oil exerts a pronounced protective effect on the brain under radiation-chemical stress, improving antioxidant defenses and attenuating inflammatory responses.



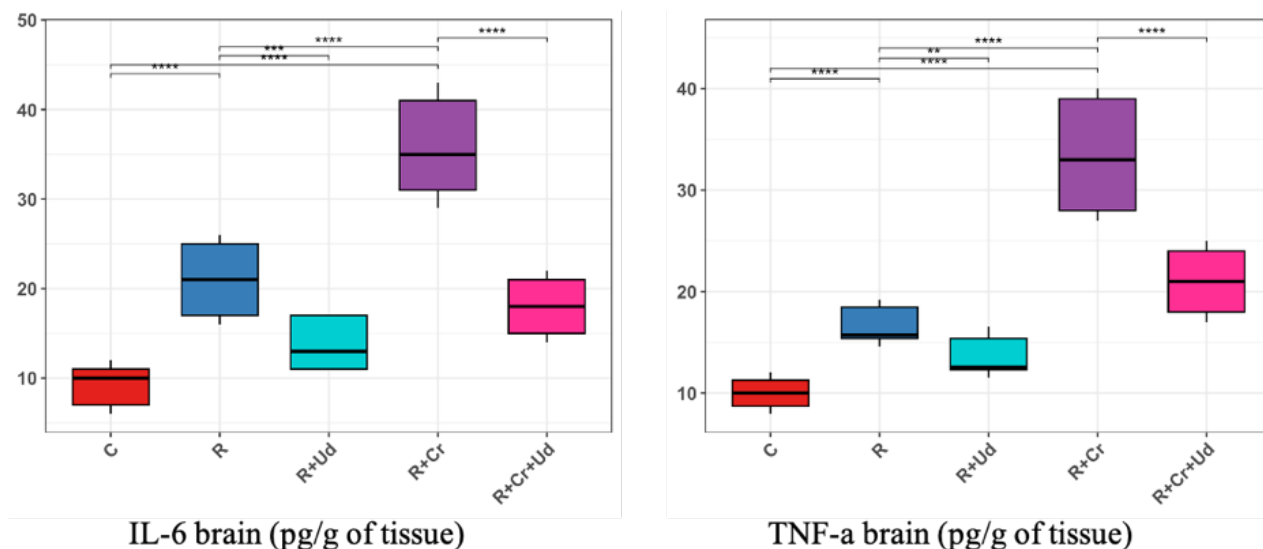
MDA – malondialdehyde; SOD – superoxide dismutase; CAT – catalase; GSH – glutathione; C – control; R – ionizing radiation; R + Ud – ionizing radiation + *Urtica dioica* L. oil; R + Cr – ionizing radiation + chromium; R + Cr + Ud – ionizing radiation + chromium + *Urtica dioica* L. oil; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$

Figure 1 – Comparative evaluation of antioxidant status and lipid peroxidation in the brain of rats subjected to ionizing radiation and chromium exposure and treated with *Urtica dioica* L. oil

Table 1 – Effect size analysis of antioxidant, lipid peroxidation and inflammatory parameters in the brains of rats exposed to ionizing radiation and chromium and corrected with *Urtica dioica* L. oil

Parameter	C - R	C - R+Cr	R - R+Ud	R - R+Cr	R+Cr - R+Cr+Ud
MDA	-0.864	-1.0	0.698	-1.0	1.0
SOD	0.775	1.0	-0.899	0.757	-0.840
CAT	0.698	1.0	-0.734	0.964	-0.651
GSH	0.692	1.0	-0.964	0.740	-0.846
TNF- α	-1.0	-1.0	0.728	-1.0	1.0
IL-6	-1.0	-1.0	0.852	-1.0	1.0

Note: C – control; R – ionizing radiation; R + Ud – ionizing radiation + *Urtica dioica* L. oil; R + Cr – ionizing radiation + chromium; R + Cr + Ud – ionizing radiation + chromium + *Urtica dioica* L. oil; SOD – superoxide dismutase, CAT – catalase, GSH – reduced glutathione, MDA – malondialdehyde, TNF- α – tumor necrosis factor- α , IL-6 – interleukin-6



TNF- α – tumor necrosis factor- α ; IL-6 – interleukin-6; C – control; R – ionizing radiation; R + Ud – ionizing radiation + *Urtica dioica* L. oil; R + Cr – ionizing radiation + chromium; R + Cr + Ud – ionizing radiation + chromium + *Urtica dioica* L. oil; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$

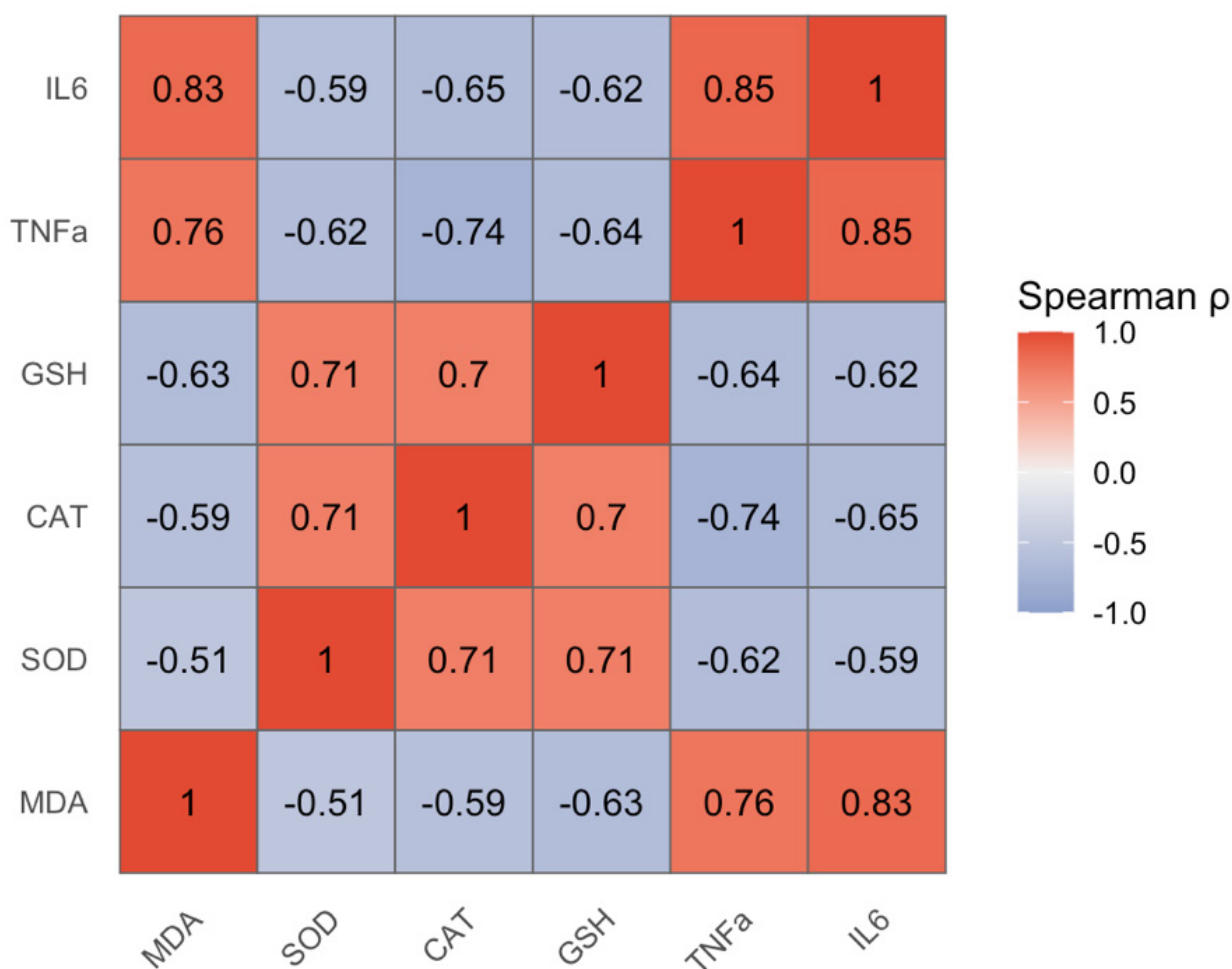
Figure 2 – Comparative evaluation of inflammatory markers in the brains of rats exposed to ionizing radiation and chromium and treated with *Urtica dioica* L. oil

These findings are consistent with previously published data on the biological activity of *Urtica* species, which are known for their antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective properties.

In earlier research, Wistar rats with streptozotocin-induced diabetes demonstrated a significant elevation of antioxidant enzymes (GPx, SOD, CAT) as well as GSH levels in hippocampal tissue following daily oral administration of *Urtica dioica* L. leaf extract at a dose of 50 mg/kg for six weeks, compared with untreated diabetic animals. Concurrently, marked reductions were reported in lipid peroxidation (MDA) and in the pro-inflammatory cytokine IL-1 β . These findings highlight the strong antioxidant and anti-inflammatory potential of *Urtica dioica* L. and support its relevance for mitigating neuroinflammatory alterations in the hippocampus [16]. It has also been shown that the ethanolic extract of *Urtica dioica* L. suppresses the secretion of the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β in LPS-stimulated human whole blood by 50.8% and 99.7%, respectively, demonstrating a pronounced dose-dependent anti-inflammatory effect [17]. In a scopolamine-induced memory impairment model, *Urtica dioica* L. extract reduced MDA levels and increased SOD activity in brain tissues, indicating a pronounced antioxidant effect [18].

Researchers recorded behavioral disturbances, as well as changes in redox homeostasis, in the cerebellum and liver of rats exposed to KBrO₃ at a concentration of 2 g/L in drinking water. The animals showed increased MDA levels and decreased activity of antioxidant enzymes, CAT and SOD, indicating the development of oxidative stress. Administration of

Urtica dioica L. had a significant therapeutic effect, reducing MDA levels and increasing SOD and CAT activity in the cerebellum and liver, indicating its antioxidant properties and ability to attenuate KBrO₃-induced redox imbalances [19]. The radioprotective properties of *Urtica dioica* L. were demonstrated in an experimental study on rats exposed to 5 Gy of ionizing radiation. Treatment with *Urtica dioica* L. resulted in significant increases in the activities of SOD, CAT, and glutathione peroxidase (GSH-Px), GSH levels, and a decrease in MDA concentrations. The obtained results indicate a pronounced antioxidant and radioprotective effect of *Urtica dioica* L., associated with the ability to enhance endogenous antioxidant protection and limit lipid peroxidation processes [20]. Our results are consistent with a clinical study in which the use of a hydroethanol extract of nettle leaves was associated with a significant increase in the activity of the antioxidant enzyme SOD ($p = 0.002$) and an improvement in quality of life in patients with inflammatory bowel disease. The authors concluded that nettle extract has promising therapeutic potential as an adjuvant treatment, but further research is needed to confirm its clinical efficacy [21]. Treatment with *Urtica dioica* L. extracts demonstrated a significant antioxidant effect against scopolamine-induced neurotoxicity, with a significant reduction in MDA levels and an increase in GSH concentrations. These results indicate the ability of *Urtica dioica* L. to reduce oxidative stress and support the brain's endogenous antioxidant defenses [22]. The data obtained in the present study are confirmed by the results of other experimental works, in which the use of ethanol ex-



SOD – superoxide dismutase, CAT – catalase, GSH – reduced glutathione, MDA – malondialdehyde, TNF- α – tumor necrosis factor- α , IL-6 – interleukin-6

Figure 3 – Spearman's rank correlation analysis between antioxidant parameters, lipid peroxidation, and inflammatory markers in rat brain tissue

tract of *Urtica dioica* L. contributed to an increase in the activity of antioxidant enzymes SOD and CAT in the tissues of the brain and cerebellum of rats, which indicates a pronounced neuroprotective and antioxidant potential of the plant [23]. A number of studies have also shown that the use of *Urtica dioica* L. extract is accompanied by a decrease in MDA levels in hippocampal tissue, indicating a reduction in oxidative stress and may underlie its neuroprotective effects, including the protection of hippocampal neurons, slowing premature aging, and preventing cognitive impairment [24].

CONCLUSION

The study demonstrates that nettle oil effectively attenuates oxidative stress and neuroinflammatory responses induced by ionizing radiation alone or in combination with hexavalent chromium exposure. Treatment with nettle oil restored antioxidant defenses by increasing SOD, CAT, and GSH levels

while reducing lipid peroxidation and pro-inflammatory cytokine production in rat brain tissue. These findings suggest that the neuroprotective effects of nettle oil are mediated through the enhancement of endogenous antioxidant capacity and suppression of inflammation. Therefore, nettle oil may represent a promising natural therapeutic agent for reducing radiation- and chromium-induced brain injury, although further mechanistic and clinical studies are required to confirm its translational potential.

Author contributions:

Y. M. Iztleuov, M. K. Iztleuov – concept and design of the study.

N. S. Abugaliyeva, S. S. Saparbaev – collection and processing of material.

N. S. Abugaliyeva, G. A. Smagulova – statistical processing.

N. S. Abugaliyeva, G. A. Smagulova – writing text.

M. K. Iztleuovm, S. A. Ryzhkin – editing.

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCE

1. Bhusal K.K., Magar S.K., Thapa R., Lamsal A., Bhandari S., Maharjan R., Shrestha S., Shrestha J. Nutritional and pharmacological importance of stinging nettle (*Urtica dioica* L.): A review. *Heliyon*. 2022; 8 (6): e09717. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09717>
2. Jaiswal V., Lee H.J. Antioxidant Activity of *Urtica dioica*: An Important Property Contributing to Multiple Biological Activities. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (12): 2494. <https://doi.org/10.3390/antiox11122494>
3. Collin F. Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (10): 2407. <https://doi.org/10.3390/ijms20102407>
4. Jha N.K., Jha S.K., Kar R., Nand P., Swati K., Goswami V.K. Nuclear factor-kappa β as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2019; 150 (2): 113-137. <https://doi.org/10.1111/jnc.14687>
5. Ayala A., Muñoz M.F., Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014; 2014: 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
6. Varesi A., Chirumbolo S., Campagnoli L.I.M., Pierella E., Piccini G.B., Carrara A., Ricevuti G., Scassellati C., Bonvicini C., Pascale A. The Role of Antioxidants in the Interplay between Oxidative Stress and Senescence. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (7): 1224. <https://doi.org/10.3390/antiox11071224>
7. Roschek B. Jr., Fink R.C., McMichael M., Alberte R.S. Nettle extract (*Urtica dioica*) affects key receptors and enzymes associated with allergic rhinitis. *Phytother. Res.* 2009; 23 (7): 920-926. <https://doi.org/10.1002/ptr.2763>
8. Begić S., Horozić E., Alibašić H., Bjelić E., Seferović S., Kozarević E.C., et al. Antioxidant capacity and total phenolic and flavonoid contents of methanolic extracts of *Urtica dioica* L. by different extraction techniques. *Int. Res. J. Pure Appl. Chem.* 2020; 21 (23): 207-214. <https://doi.org/10.9734/IRJPAC/2020/v21i2330319>
9. Draper H.H., Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1990; 186: 421-431. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86135-i](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86135-i)
10. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959; 82 (1): 70-77.
11. Jollow D.J., Mitchell J.R., Zampaglione N., Gillette J.R. Bromobenzene-induced liver necrosis. Protective role of glutathione and evidence for 3,4-bromobenzene oxide as the hepatotoxic metabolite. *Pharmacology*. 1974; 11 (3): 151-69. <https://doi.org/10.1159/000136485>
12. Koroliuk M., Ivanova L., Mařorova I., Tokarev V. A method of determining catalase activity. *Lab. Delo.* 1988; 1: 16-19.
13. Beauchamp C., Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Anal. Biochem.* 1971; 44 (1): 276-287. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(71\)90370-8](https://doi.org/10.1016/0003-2697(71)90370-8)
14. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193 (1): 265-275.
15. Romano J., Kromrey J.D., Coraggio J., Skowronek J., Devine L. Exploring methods for evaluating group differences on the NSSE and other surveys: Are the t-test and Cohen'sd indices the most appropriate choices. *Annual meeting of the Southern Association for Institutional Research*. 2006; 14: 1-4.
16. Rahmati M., Keshvari M., Mirnasouri R., Chehelcheraghi F. Exercise and *Urtica dioica* extract ameliorate hippocampal insulin signaling, oxidative stress, neuroinflammation, and cognitive function in STZ-induced diabetic rats. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 139: 111577. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111577>
17. Obertreis B., Ruttkowski T., Teucher T., Behnke B., Schmitz H. Ex-vivo in-vitro inhibition of lipopolysaccharide stimulated tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta secretion in human whole blood by extractum urticae dioicae foliorum. *Arzneimittelforschung*. 1996; 46 (4): 389-394.
18. Ghasemi S., Moradzadeh M., Hosseini M., Beheshti F., Sadeghnia H.R. Beneficial effects of *Urtica dioica* on scopolamine-induced memory impairment in rats: protection against acetylcholinesterase activity and neuronal oxidative damage. *Drug. Chem. Toxicol.* 2019; 42 (2): 167-175. <https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1463238>
19. Dhoubi R., Affes H., Salem M.B., Charfi S., Marekchi R., Hammami S., et al. Protective effect of *Urtica dioica* in induced neurobehavioral changes, nephrotoxicity and hepatotoxicity after chronic exposure to potassium bromate in rats. *Environ. Pollut.* 2021; 287: 117657. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117657>
20. Yıldızhan K., Demirtaş Ö.C., Uyar A., Huyut Z., Çakır T., Keleş Ö.F., Yener Z. Protective effects of *Urtica dioica* L. seed extract on liver tissue injury and antioxidant capacity in irradiated rats. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2020; 56: e18354. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000318354>
21. Nematgorgani S., Agah S., Shidfar F., Gohari M., Faghihi A. Effects of *Urtica dioica* leaf extract on inflammation, oxidative stress, ESR, blood cell count and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *J. Herb. Med.* 2017; 9: 32-41. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2017.05.002>
22. Abu Almaaty A.H., Mosaad R.M., Hassan M.K., Ali E.H.A., Mahmoud G.A., Ahmed H., Anber N., Alkahtani S., Abdel-Daim M.M., Aleya L., Hammad S.

Urtica dioica extracts abolish scopolamine-induced neuropathies in rats. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2021; 28 (14): 18134-18145. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-12025-y>

23. Chira A., Dridi I., Rahmouni F., Ben Amor I., Gargouri B., Kallel C., Jamoussi K., El Feki A., Saoudi M. Neuroprotective and antioxidant effects of Urtica dioica extract against chlorpyrifos-induced toxicity: an in vivo study. *3 Biotech.* 2025; 15 (4): 86. <https://doi.org/10.1007/s13205-025-04239-z>

24. Rahmati M., Keshvari M., Xie W., Yang G., Jin H., Li H., Chehelcheraghi F., Li Y. Resistance training and Urtica dioica increase neurotrophin levels and improve cognitive function by increasing age in the hippocampus of rats. *Biomed Pharmacother.* 2022; 153: 113306. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113306>

Received 18.10.2025

Sent for revision 30.11.2025

Accepted 15.01.2026

Published online 30.09.2026

Н. С. Аbugалиева^{1*}, М. К. Изтлеуов², Е. М. Изтлеуов³, С. А. Рыжкин⁴, Г. А. Смагулова⁵, С. С. Сапарбаев⁶

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ МАСЛА КРАПИВЫ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ВОСПАЛЕНИЕ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ И ШЕСТИВАЛЕНТНОГО ХРОМА

¹Актюбинская областная многопрофильная больница (030017, Республика Казахстан, г Актюбе, ул. Жанаконьис, 8Е; e-mail: aktobeob@mail.ru)

²Кафедра естественных наук, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова» (030000, Республика Казахстан, г Актюбе, ул. Маресьева, 68; e-mail: info@zkmk.kz)

³Кафедра лучевой диагностики, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова» (030000, Республика Казахстан, г Актюбе, ул. Маресьева, 68; e-mail: info@zkmk.kz)

⁴Кафедра радиологии, радиотерапии, радиационной гигиены и радиационной безопасности, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; e-mail: rsa777@inbox.ru)

⁵Кафедра фармакологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова» (030000, Республика Казахстан, г Актюбе, ул. Маресьева, 68; e-mail: info@zkmk.kz)

⁶Медицинский центр Аль-Жами (020000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбит Майлин, 31; e-mail: al-zhami@mail.ru)

*Назерке Сериковна Аbugалиева – Актюбинская областная многопрофильная больница; 030017, Республика Казахстан, г Актюбе, улица Жанаконьис, 8Е; e-mail: aktobeob@mail.ru

Цель. Оценить нейропротекторное действие масла крапивы (*Urtica dioica* L.) на окислительный стресс и воспалительные реакции в головном мозге крыс, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения отдельно или в сочетании с шестивалентным хромом.

Материалы и методы. Шестидесять пять белых взрослых самцов крыс были случайным образом распределены на пять групп (n=13/группа): контрольная, облучение, облучение + масло крапивы, облучение + Cr(VI) и облучение + Cr(VI) + масло крапивы. Через семь дней после облучения была собрана ткань головного мозга для биохимического анализа. Были определены уровни малонового диальдегида (МДА), восстановленного глутатиона (GSH), супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Результаты и обсуждение. Воздействие ионизирующего излучения, особенно в сочетании с Cr(VI), значительно ослабило антиоксидантную защиту, усилило перекисное окисление липидов и обусловило повышение уровня воспалительных цитокинов в ткани головного мозга. Предварительная обработка маслом крапивы значительно стимулировала повышение уровней СОД, КАТ и GSH с одновременным снижением уровней МДА, ФНО-α и ИЛ-6 по сравнению с соответствующими группами, не подвергавшимися воздействию (p<0,05).

Выводы. Масло крапивы ослабило окислительный стресс и нейровоспаление, вызванные ионизирующим излучением как отдельно, так и в сочетании с шестивалентным хромом. Эти результаты свидетельствуют о том, что масло крапивы обладает многообещающим нейропротекторным потенциалом за счет усиления эндогенной антиоксидантной защиты и подавления воспалительных реакций.

Ключевые слова: ионизирующее излучение; мозг; окислительный стресс; воспаление; масло крапивы; *Urtica dioica* L.

Н. С. Әбуғалиева^{1*}, М. К. Ізмлеуов², Е. М. Ізмлеуов³, С. А. Рыжкин⁴, Г. А. Смагулова⁵, С. С. Сапарбаев⁶

ИОНДАУШЫ СӘУЛЕЛЕНУ МЕН АЛТЫ ВАЛЕНТТІ ХРОМ ӘСЕРІНЕН КЕЙІНГІ ЕГЕУҚҰЙРЫҚ МИЫНДАҒЫ ТОТЫҒУ КҮЙЗЕЛІСІ МЕН ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ҚАЛАҚАЙ МАЙЫНЫҢ ҚОРҒАНЫШ ӘСЕРІ

¹Ақтөбе облыстық көпсалалы ауруханасы (030017, Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., Жанақоныс к-сі, 8Е; e-mail: aktobeob@mail.ru)

²Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті, Жаратылыстану ғылымдары кафедрасы (030000, Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., Маресьев к-сі, 68; e-mail: info@zktmu.kz)

³Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті, Сәулелік диагностика кафедрасы (030000, Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., Маресьев к-сі, 68; e-mail: info@zktmu.kz)

⁴Ресей үздіксіз кәсіби білім беру медициналық академиясы, Радиология, радиотерапия, радиациялық гигиена және радиациялық қауіпсіздік кафедрасы. (125993, Ресей Федерациясы, Мәскеу қ., Баррикад к-сі, 2/1; e-mail: rsa777@inbox.ru)

⁵Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті, Фармакология кафедрасы (030000, Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., Маресьев к-сі, 68; e-mail: info@zktmu.kz)

⁶Аль-Жами медициналық орталығы (020000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбіт Майлин к-сі, 31; e-mail: al-zhami@mail.ru)

***Назерке Серікқызы Әбуғалиева** – Ақтөбе облыстық көпсалалы ауруханасы; 030017, Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., Жанақоныс к-сі, 8Е; e-mail: aktobeob@mail.ru

Зерттеудің мақсаты. Иондаушы сәулеленудің жеке әсері немесе алты валентті хроммен бірлескен әсер етуі жағдайында егеуқұйрық миындағы тотығу стрессі мен қабыну реакцияларына қарсы қалақай майының нейпротекторлық әсерін бағалау.

Материалдар және әдістер. Ересек ақ аталық тұқымды 65 егеуқұйрық кездейсоқ түрде бес топқа бөлінді (n=13/топ): бақылау, сәулелену, сәулелену + қалақай майы, сәулелену + Cr(VI), сәулелену + Cr(VI) + қалақай майы. Сәулеленуден кейін жеті тәулікте биохимиялық талдау жүргізу үшін ми тіндері алынды. Малонды диальдегид (МДА), глутатион (GSH), супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), ісік некрозының факторы-α (TNF-α) және интерлейкин-6 (IL-6) деңгейлері анықталды.

Нәтижелер және талқылау. Иондаушы сәулелену, әсіресе Cr(VI)-мен бірге әсер еткенде, антиоксиданттық қорғанысты айтарлықтай әлсіретіп, майлардың асқын тотығуын және ми тініндегі қабыну цитокиндерінің деңгейін жоғарылатты. Қалақай майымен алдын ала өңдеу СОД, КАТ және GSH деңгейлерін айтарлықтай арттырып, сәйкес ем қабылдамаған топтармен салыстырғанда МДА, TNF-α және IL-6 деңгейлерін едәуір төмендетті (p<0,05).

Қорытындылар. Қалақай майы иондаушы сәулеленудің жеке әсерінен де, алты валентті хроммен біріктірілген әсерінен де туындаған тотығу стрессі мен нейроқабынуды әлсіретті. Алынған нәтижелер қалақай майының эндогенді антиоксиданттық қорғанысты күшейту және қабыну реакцияларын тежеу арқылы нейпротекторлық қасиетке ие екенін көрсетеді.

Кілт сөздер: иондаушы сәулелену; ми; оксидативті стресс; қабыну; қалақай майы; *Urtica dioica* L.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

UDC 615.281-012:546.57-022.532-07

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-125-134

P. Kaushik¹, A. K. Verma², R. Rupasmita², S. K. Mishra², M. Kumar^{2*}

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF TERMINALIA ARJUNA BARK EXTRACT-BASED SILVER NANOPARTICLES: PROCESS PARAMETERS OPTIMIZATION USING RESPONSE SURFACE METHODOLOGY AND EVALUATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY

¹Department of Biotechnology, Thapar Institute of Engineering & Technology (147004, India, Punjab, Patiala, Bhadson Road, 32; e-mail: admissions@thapar.edu)

²Department of Life Science, Sharda School of Bioscience & Technology, Sharda University (201310, India, Uttar Pradesh, Greater Noida, Knowledge Park III, 32-34; e-mail: admission@sharda.ac.in)

***Mohit Kumar** – Department of Life Science, Sharda School of Bioscience & Technology, Sharda University; 201310, India, Uttar Pradesh, Greater Noida, Knowledge Park III, 32-34; e-mail: mohit.kumar12@sharda.ac.in

Nanoparticles (NPs) synthesized by the green synthesis approach have appeared as an environmentally friendly and sustainable strategy in the past decade. In this process, the bark extract of *Terminalia arjuna* (*T. arjuna*) functions as a reducing and capping agent for synthesizing silver nanoparticles (AgNPs). Different bioactive compounds, such as saponins, tannins, and flavonoids from bark extract, play an essential role in nanoparticle synthesis and stabilization. The appearance of a dark brown color in the solution visually confirms the nanoparticle formation. Furthermore, an absorbance peak at 410 nm wavelength confirms the biosynthesis of AgNPs. Moreover, process parameters (temperature, stirring time, and silver nitrate concentration) for nanoparticle synthesis were statistically optimized by using the response surface methodology (RSM) tool. The maximum synthesis of nanoparticles was achieved at 5 mM silver nitrate, 80° C temperature, and 40 minutes of stirring time. The spherical structure of AgNPs, with a size range of 10-120 nm and an average particle size of 36 nm, was discovered from transmission electron microscopy (TEM). Also, the X-ray diffraction (XRD) technique indicated the crystalline nature of synthesized AgNPs. Moreover, the antibacterial potential of silver nanoparticles was tested against *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), which exhibit significant inhibition zones and advocate using AgNPs against antibiotic-resistant strains. This study reveals the capability of *T. arjuna* bark extracts in the biogenic synthesis of NPs with high antibacterial potential, which can be employed in different biomedical applications.

Key words: green synthesis; silver nanoparticles; terminalia arjuna; response surface methodology; antibacterial activity

INTRODUCTION

Nanotechnology has attained notable consideration in the past few decades, especially in the research of metallic nanoparticles, as they exhibit greater physiochemical and biological properties than their bulk analogs [1]. Amongst metallic nanoparticles, silver nanoparticles (AgNPs) are extensively explored in various disciplines, such as biomedical, electronics, food, catalysis, imaging, and sensing [2]. There are numerous conventional approaches for synthesizing silver nanoparticles, but these approaches are energy extensive and use toxic chemicals and reagents that are hazardous to the environment. Due to this limitation, there is a need for a process that is more sustainable, greener, and safer [3].

Green synthesis is a process in which a biological source (plants, microorganisms) is used to synthesize nanoparticles. Green synthesis uses plant and microorganism metabolites as stabilizing,

reducing, and capping agents [4]. In the study, *Terminalia arjuna* (*T. arjuna*) bark extract is used as it contains biomolecules, for instance, phenols, tannins, flavonoids, and alkaloids, which facilitate the silver ion reduction and stabilize the formed NP [5]. Furthermore, Response Surface Methodology (RSM) is also used to optimize essential process conditions such as temperature, silver nitrate concentration, and stirring time [6]. Furthermore, the characterization of *T. arjuna* NPs was done by utilizing TEM, XRD, and UV-visible spectroscopy. Moreover, the antibacterial potential of synthesized NPs was checked against *S. aureus* and *E. coli*.

The aim of the study was to examine a green, sustainable, and eco-friendly method for producing AgNPs using *T. arjuna* bark extract, exploiting its biomolecules as a stabilizing, capping, and reducing agent. The process parameters for synthesis were also optimized with the help of Response Surface

Table 1 – Design strategy and factor boundaries utilized for process parameter optimization (Central Composite Design) for *T. arjuna* nanoparticles

Process parameters	Level	
	(-1) low	(+) high
Silver nitrate concentration (mM)	1	5
Temperature (°C)	30	80
Stirring time (min.)	4	80

Table 2 – CCD for optimizing process parameters [factors: (A) silver nitrate conc., (B) temperature, and (C) stirring time] for *T. arjuna* AgNPs

Run	Silver nitrate concentration (mM)	Temperature (°C)	Stirring time (min.)	Weight of nanoparticles (mg/ml)
1	3	55	26.3641	29.5
2	6.36359	55	60	40.9
3	5	80	40	33
4	5	30	80	35.8
5	5	30	40	24.3
6	1	80	80	10.3
7	3	55	60	21.4
8	3	55	60	20.8
9	1	30	80	8.2
10	3	55	93.6359	24.3
11	3	55	60	19.7
12	1	30	40	7.7
13	3	12.9552	60	24
14	3	55	60	32
15	3	55	60	36
16	3	55	60	34
17	1	80	40	30
18	0.363586	55	60	16
19	5	80	80	20
20	3	97.0448	60	22

Methodology (RSM) to ensure maximum yield for AgNPs. Lastly, the antibacterial activity of AgNPs was evaluated against selected bacteria to discover the potential of AgNPs as an alternative to antibiotics.

MATERIALS AND METHODS

Materials required

Silver nitrate (AgNO₃) (99.9%, ACS, 169.87mw) and sodium hydroxide (NaOH) (97%, ACS, 40mw) were procured from Sisco Research Laboratories, India. *T. arjuna* bark was purchased from the local market; it was thoroughly washed, dried, and ground into fine powder. Deionized water was prepared in the lab itself. *S. aureus* and *E. coli* strains were attained from the Department of Life Sciences, Sharda University (India). Ethanol (99.9%, ACS) was acquired from a local supplier.

T. arjuna bark extract preparation

The extract was made by adding 10 g of *T. arjuna* bark powder to 100 ml of deionized water, heated for 15 min, and let to cool at room temperature. The solution was filtered, and the extract was stored at 4 °C until further use.

Synthesis of *T. arjuna* bark extract mediated AgNPs

For the formation of AgNPs, different concentrations of AgNO₃ solutions were taken, and the concentration with the most favorable was selected. To synthesize AgNPs, 10 ml of bark extract was added dropwise to 1mM of 100 ml of AgNO₃ solution. 1M NaOH solution was used to maintain the pH at 9. The solution was then heated for 60 minutes at 60 °C to enhance the production of nanoparticles. A brownish pellet was obtained after centrifuging at 10000 rpm,

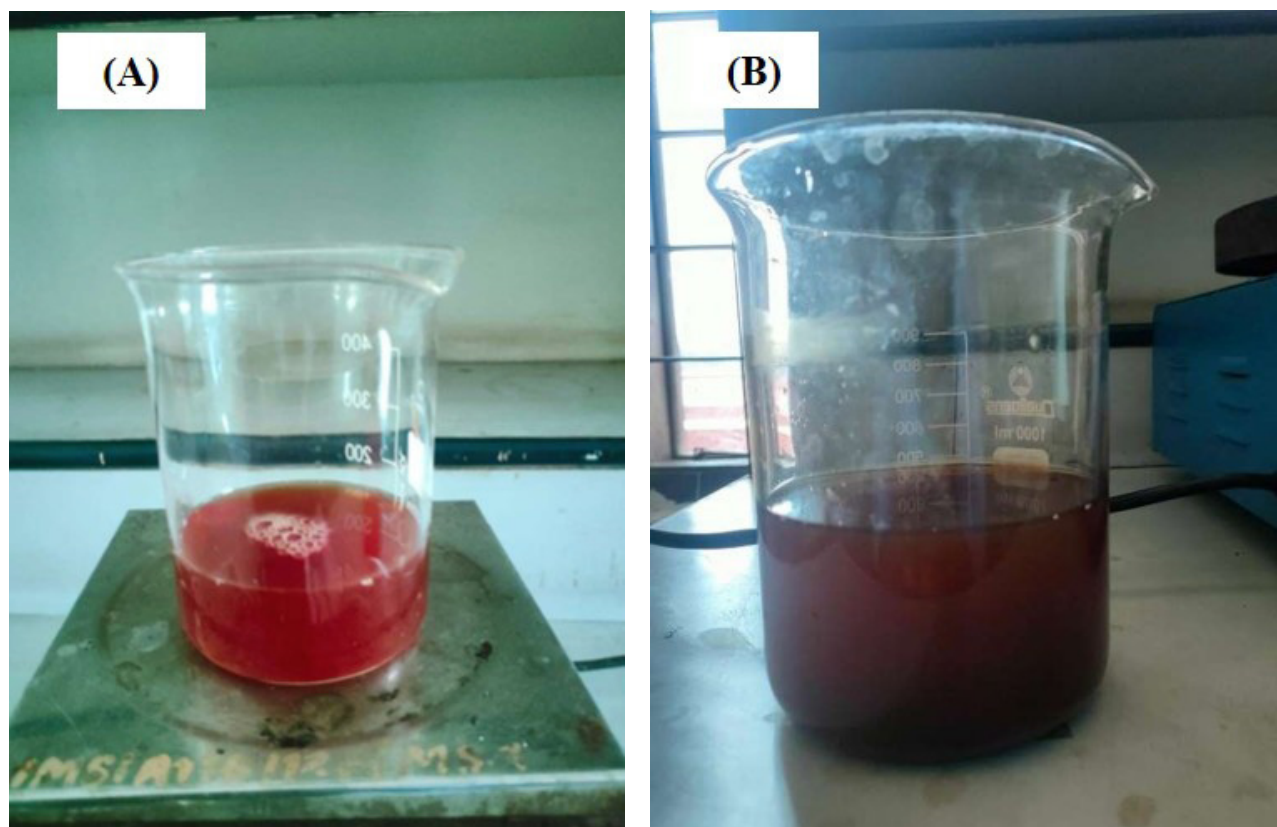


Figure 1 – *T. arjuna* extract and salt mixture before NPs formation (a) and extract and salt mixture after NPs formation (b)

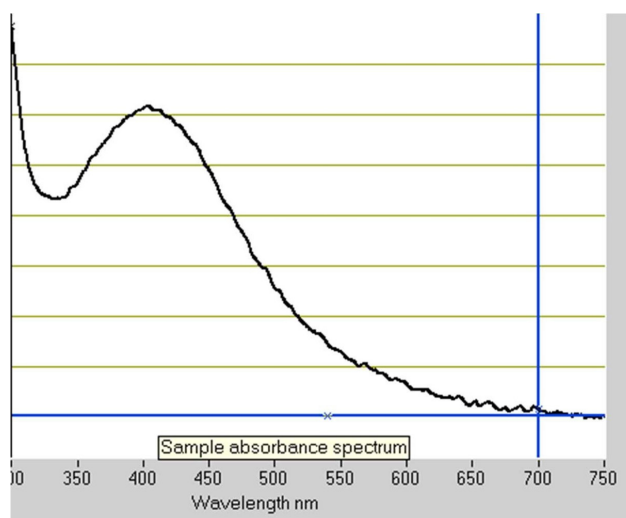


Figure 2 – UV-Vis spectrum *T. arjuna* extract mediated synthesized AgNPs

washed with 80% ethanol, and dried at room temperature.

Characterization

In the present study, UV-visible spectroscopy was used to find the maximum peak absorbance of AgNPs. The scan range was set at 200nm – 800nm wavelength. TEM was utilized to study the structure of AgNPs at high magnifications. Finally, the crystalline nature of AgNPs was determined by employing XRD.

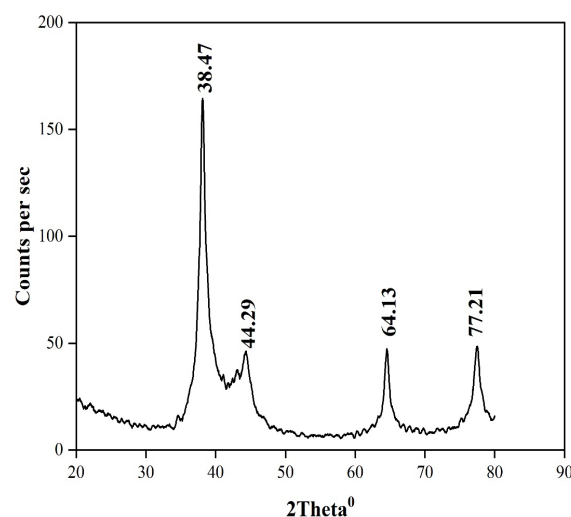


Figure 3 – XRD patterns of the synthesized silver nanoparticles

Optimization of process parameters

The central composite design (CCD) under the response surface methodology (RSM) approach was utilized to optimize process parameters. The factors were taken as silver nitrate concentration (A), temperature (B), and (C) stirring time. Table 1 depicts all three parameters of *T. arjuna* – mediated synthesis of nanoparticles at two levels, high (+1) and low (-1). A series of 20 experiments were car-

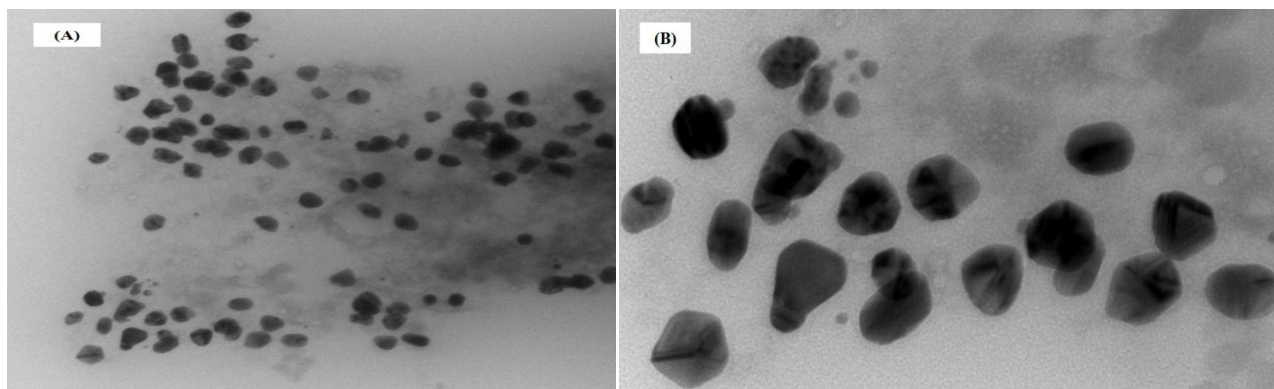


Figure 4 – TEM image of the AgNPs at 25KX (a) and 40KX magnifications (b)

ried out, and the weight (mg) of nanoparticles produced as a response (R1) was recorded. Table 2 shows the central Composite Design for optimizing process parameters. Statistical analysis, model fitting, and 3D response surface plots were generated using Design Expert (version 13).

Assessment of the antibacterial potential

The antibacterial potential of produced AgNPs was studied using the agar well diffusion method. Firstly, the 100ul culture was spread on nutrient agar media containing petri plates. Four bores of 6mm were bored on agar plates with the help of a borer. Distilled water was filled in well 1 as a blank, the wells marked as 2 were filled with 50mg/ml amoxicillin, and 3 and 4 were filled with synthesized silver nanoparticles with concentrations of 50 mg/mL and 150 mg/mL. Plates were incubated at 37°C, and the size of the zone of inhibition (mm) was determined.

RESULTS AND DISCUSSIONS

Synthesis

A distinct color shift was observed from reddish to brownish (Figure 1 a, b) because of the reduction of the metal ions contained in the precursor salt, indicating the creation of nanoparticles. The surface plasmon (SPR) peak was observed at 410 nm in the UV-visible spectroscopy analysis (Figure 2).

Characterization of synthesized AgNPs

X-ray diffraction (XRD)

An X-ray diffraction (XRD) graph was used to find the crystalline nature of the nanoparticles. The noticeable peaks at 38.47°, 44.29°, 64.13°, and 77.21° (Figure 3) correspond to the pure silver planes, with h, k, l values 111, 200, 220, and 31. This confirms that the AgNPs are crystalline and have a silver composition [7].

Transmission electron microscopy (TEM)

As revealed by TEM, AgNPs were spherical (Figure 4 a, b), having a size distribution of 10-120 nm and a mean particle size of 36 nm. Minor agglomeration was also seen due to the effective capping and stabilization of phytochemicals in the *T. arjuna* extract [8].

Optimization

The Optimization of process parameters was done by utilizing central composite design (CCD). The p-value ($p < 0.05$) indicates that the three variables (silver nitrate concentration, temperature, and stirring time) strongly influenced nanoparticle synthesis. Table 3 illustrates the fit summary of different models; Table 4 shows ANOVA for the 2FI model. 3D-surface graphs of varying process parameters were revealed by Figure 5 a, b, c.

The optimal conditions for synthesizing AgNPs were silver nitrate concentration of 5 mM, temperature 80 °C, and stirring time of 40 minutes. The nanoparticle's experimental weight was 22mg/ml after synthesizing AgNPs under optimized conditions.

Antibacterial potential

Significant antibacterial activity (figure 6 a, b) was observed against both *E. coli* (Gram-negative) and *S. aureus* (Gram-positive). Inhibition zones of 16 mm and 10 mm were seen for *S. aureus* and *E. coli* at 150 mg/ml of AgNPs. The mechanism involved in antibacterial activity is the disruption of bacterial cell membranes and generating reactive oxygen species (ROS) [9]. Table 5 shows the observed inhibition zone against *E. coli* and *S. aureus*.

DISCUSSION

This current study portrays a green, sustainable, and safer approach for synthesizing AgNPs using *T. arjuna* bark extracts. The SPR peaks around 410 nm, and the color shift from reddish to brown signifies the formation of *T. arjuna* AgNPs, with biomolecules present in the extract acting as reducing, capping, and stabilizing agents.

The optimization utilizing response surface methodology showed that the process parameters significantly influenced nanoparticle yield, with optimal parameters such as temperature 80 °C, AgNO₃ concentration of 5 Mm, and stirring time of 40 minutes.

Characterization techniques such as TEM and XRD disclosed that the AgNPs were spherical and averaging 10-120nm in size. Moreover, the synthesized AgNPs featured significant inhibition zones, indicating their potential use in biomedical applications.

Table 3 – Fit summary of models of optimization of *T. arjuna* AgNPs

Source	Sequential p-value	Lack of Fit P-value	Adjusted R ²	Predicted R ²	Remark
2FI	0.00422	0.8267	0.5758	0.237	Suggested
Linear	0.0159	0.5241	0.3665	0.1491	–
Cubic	0.9643	0.8394	0.5692	0.2841	–
Quadratic	0.4600	0.8394	0.5692	0.2841	–

Table 4 – ANOVA for 2FI model of *T. arjuna* AgNPs

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F value	P value	Remark
Model	1205.09	6	200.85	5.30	0.0058	Significant
Silver nitrate concentration	714.43	1	714.43	18.85	0.0008	–
Temperature	14.22	1	14.22	0.3752	0.5508	–
Stirring time	63.49	1	63.49	1.67	0.2181	–
BC	249.76	1	249.76	6.59	0.0234	–
AB	124.03	1	124.03	3.27	0.0927	–
AC	39.16	1	39.16	1.03	0.3280	–
Lack of fit	215.31	8	26.91	0.4850	0.8267	Not significant
Residual	492.80	13	37.91	–	–	–
Pure Error	277.49	5	55.50	–	–	–
Cor Total	1697.89	19	–	–	–	–

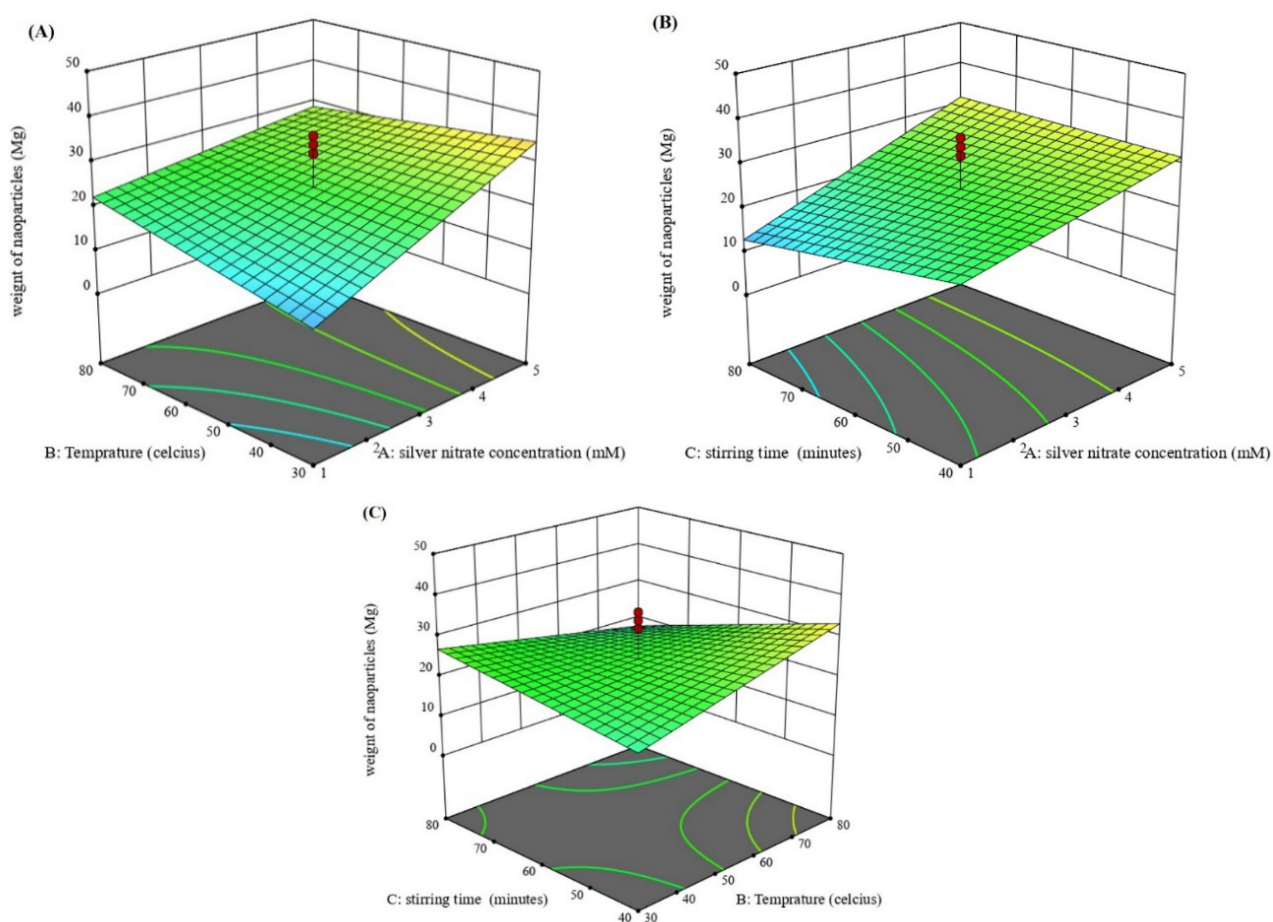


Figure 5 – Response surface plot for (a) weight of nanoparticles (mg/ml) vs. silver nitrate conc. vs. temperature, (b) weight of nanoparticles (mg/ml) vs. silver nitrate conc. vs. stirring time (c) weight of nanoparticles (mg/ml) vs. temperature vs. stirring time

Table 5 – Inhibition zone against *E. coli* and *S. aureus*

SNO	Bacteria	Amoxicillin (50 mg/ml)	AgNPs	
			100 mg/ml	150 mg/ml
1	<i>E. coli</i>	14 mm	9 mm	10 mm
2	<i>S. aureus</i>	12 mm	6 mm	16 mm

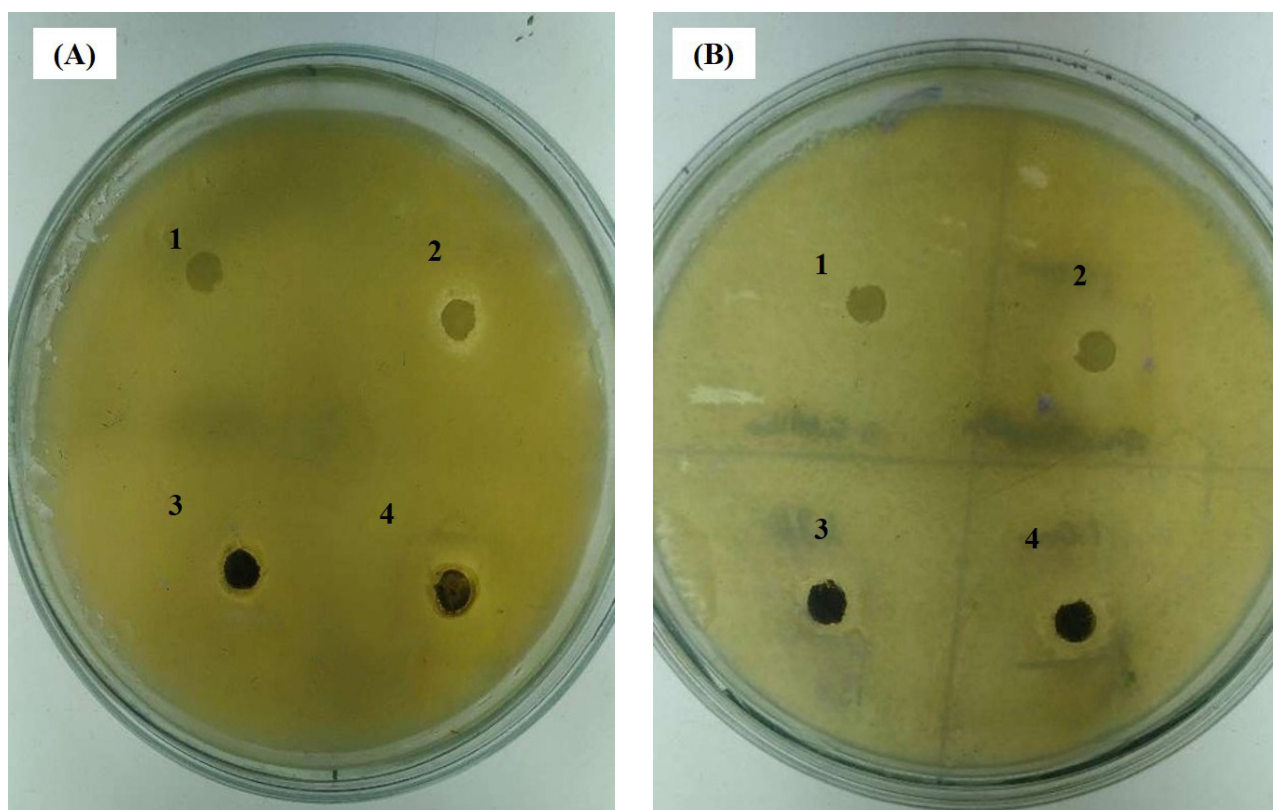


Figure 6 – Antibacterial potential of synthesized AgNPs against *E. coli* (a) and *S. aureus* (b)

CONCLUSION

This study successfully establishes a straightforward, greener, non-toxic, and environmentally friendly approach for synthesizing AgNPs using *T. arjuna* plant extract. This process used biomolecules present in the extract as reducing, capping, and stabilizing agents [10]. Optimization of process parameters has tremendously increased the yield of AgNPs. At the same time, characterization techniques such as TEM and XRD have conformed to forming spherical, crystalline, and stable nanoparticles [11].

Lastly, AgNPs showed antibacterial potential against Gram-positive and Gram-negative bacteria, showing their potential in biomedical and healthcare applications [12].

Authors' contributions:

P. Kaushik, A. K. Verma, R. Rupasmita, S. K. Mishra, M. Kumar – conceptualization, methodology.

A. K. Verma, R. Rupasmita – data curation, investigation.

P. Kaushik, S. K. Mishra, M. Kumar – formal analysis, software, visualization.

R. Rupasmita, S. K. Mishra – draft writing.

A. K. Verma, M. Kumar – review & editing.

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Nie P., Zhao Y., Xu H. Synthesis, applications, toxicity and toxicity mechanisms of silver nanoparticles: A review. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2023; 253: 114636. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114636>
2. Oves M., Ahmar Rauf M., Aslam M., Qari H.A., Sonbol H., Ahmad I., Sarwar Zaman G., Saeed M. Green synthesis of silver nanoparticles by *Conocarpus Lancifolius* plant extract and their antimicrobial and anticancer activities. *Saudi. J. Biol. Sci.* 2022; 29 (1): 460-471. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.09.007>
3. Baran M.F., Keskin C., Baran A., Hatipoğlu A., Yıldıztekin M., Küçükaydin S., Kurt K., Hoşgören H., Sarker M.M.R., Sufianov A., Beylerli O., Khalilov R., Eftekhari A. Green Synthesis of Silver

Nanoparticles from *Allium cepa* L. Peel Extract, Their Antioxidant, Antipathogenic, and Anticholinesterase Activity. *Molecules*. 2023; 28 (5): 2310. <https://doi.org/10.3390/molecules28052310>

4. Montazersaheb S., Eftekhari A., Sharfaroodi A., Tavakoli S., Jafari S., Baran A., Baran M.F., Jafari S., Ahmadian E. Green-synthesized silver nanoparticles from peel extract of pumpkin as a potent radiosensitizer against triple-negative breast cancer (TNBC). *Cancer Nanotechnology*. 2024; 15 (1): 47. <https://doi.org/10.1186/s12645-024-00285-z>

5. Lal R., Sharma A., Gour T., Agarwal L.K., Sharma Y.K., Chetri S.P.K., Kumar R., Kumar P., Sharma A.K., Sharma K. Biogenic production of eco-friendly Arjuna-ZnO NPs for sunlight-activated efficient degradation of organic dyes of high commercial usage. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2024; 28 (3): 101851. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2024.101851>

6. Yousefi Q., Nezamzadeh-Ejhieh A. A comprehensive study on RSM optimization of the influencing variables on loading/releasing of ciprofloxacin onto/from magnetic iron nanoparticles. *Solid State Sciences*. 2024; 154: 107584. <https://doi.org/10.1016/j.solidstatesciences.2024.107584>

7. Chand K., Jiao C., Lakhan M.N., Shah A.H., Kumar V., Fouad D.E., Chandio M.B., Ali Maitlo A., Ahmed M., Cao D. Green synthesis, characterization and photocatalytic activity of silver nanoparticles synthesized with *Nigella Sativa* seed extract. *Chemical Physics Letters*. 2021; 763: 138218. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2020.138218>

8. Sabouri Z., Rangrazi A., Amiri M.S., Khatami M., Darroudi M. Green synthesis of nickel oxide nanoparticles using *Salvia hispanica* L. (chia) seeds extract and studies of their photocatalytic activity and cytotoxicity effects. *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2021; 44 (11): 2407-2415. <https://doi.org/10.1007/s00449-021-02613-8>

9. Kanniah P., Chelliah P., Thangapani J.R., Gnanadhas G., Mahendran V., Robert, M. Green synthesis of antibacterial and cytotoxic silver nanoparticles by *Piper nigrum* seed extract and development of antibacterial silver based chitosan nanocomposite. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021; 189: 18-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.056>

10. Mathew S.S., Sunny N.E., Shanmugam V. Green synthesis of anatase titanium dioxide nanoparticles using *Cuminum cyminum* seed extract; effect on Mung bean (*Vigna radiata*) seed germination. *Inorganic Chemistry Communications*. 2021; 126: 108485. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2021.108485>

11. Dejen K.D., Kibret D.Y., Mengesha T.H., Bekele E.T., Tedla A., Bafa T.A., Derib F.T. Green synthesis and characterisation of silver nanoparticles from leaf and bark extract of *Croton macrostachyus*

for antibacterial activity. *Materials Technology*. 2023; 38 (1): 2164647. <https://doi.org/10.1080/10667857.2022.2164647>

12. Perveen K., Husain F.M., Qais F.A., Khan A., Razak S., Afsar T., Alam P., Almajwal A.M., Abulmeaty M.M.A. Microwave-Assisted Rapid Green Synthesis of Gold Nanoparticles Using Seed Extract of *Trachyspermum ammi*: ROS Mediated Biofilm Inhibition and Anticancer Activity. *Biomolecules*. 2021; 11 (2): 2. <https://doi.org/10.3390/biom11020197>

TRANSLITERATION

1. Nie P., Zhao Y., Xu H. Synthesis, applications, toxicity and toxicity mechanisms of silver nanoparticles: A review. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2023; 253: 114636. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114636>

2. Oves M., Ahmar Rauf M., Aslam M., Qari H.A., Sonbol H., Ahmad I., Sarwar Zaman G., Saeed M. Green synthesis of silver nanoparticles by *Conocarpus Lancifolius* plant extract and their antimicrobial and anticancer activities. *Saudi. J. Biol. Sci.* 2022; 29 (1): 460-471. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.09.007>

3. Baran M.F., Keskin C., Baran A., Hatipoğlu A., Yıldıztekin M., Küçükaydin S., Kurt K., Hoşgören H., Sarker M.M.R., Sufianov A., Beylerli O., Khalilov R., Eftekhari A. Green Synthesis of Silver Nanoparticles from *Allium cepa* L. Peel Extract, Their Antioxidant, Antipathogenic, and Anticholinesterase Activity. *Molecules*. 2023; 28 (5): 2310. <https://doi.org/10.3390/molecules28052310>

4. Montazersaheb S., Eftekhari A., Sharfaroodi A., Tavakoli S., Jafari S., Baran A., Baran M.F., Jafari S., Ahmadian E. Green-synthesized silver nanoparticles from peel extract of pumpkin as a potent radiosensitizer against triple-negative breast cancer (TNBC). *Cancer Nanotechnology*. 2024; 15 (1): 47. <https://doi.org/10.1186/s12645-024-00285-z>

5. Lal R., Sharma A., Gour T., Agarwal L.K., Sharma Y.K., Chetri S.P.K., Kumar R., Kumar P., Sharma A.K., Sharma K. Biogenic production of eco-friendly Arjuna-ZnO NPs for sunlight-activated efficient degradation of organic dyes of high commercial usage. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2024; 28 (3): 101851. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2024.101851>

6. Yousefi Q., Nezamzadeh-Ejhieh A. A comprehensive study on RSM optimization of the influencing variables on loading/releasing of ciprofloxacin onto/from magnetic iron nanoparticles. *Solid State Sciences*. 2024; 154: 107584. <https://doi.org/10.1016/j.solidstatesciences.2024.107584>

7. Chand K., Jiao C., Lakhan M.N., Shah A.H., Kumar V., Fouad D.E., Chandio M.B., Ali Maitlo A., Ahmed M., Cao D. Green synthesis, characterization and photocatalytic activity of silver nanoparticles synthesized with *Nigella Sativa* seed extract. *Chem-*

ical Physics Letters. 2021; 763: 138218. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2020.138218>

8. Sabouri Z., Rangrazi A., Amiri M.S., Khatami M., Darroudi M. Green synthesis of nickel oxide nanoparticles using *Salvia hispanica* L. (chia) seeds extract and studies of their photocatalytic activity and cytotoxicity effects. *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2021; 44 (11): 2407-2415. <https://doi.org/10.1007/s00449-021-02613-8>

9. Kanniah P., Chelliah P., Thangapan-di J.R., Gnanadhas G., Mahendran V., Robert, M. Green synthesis of antibacterial and cytotoxic silver nanoparticles by *Piper nigrum* seed extract and development of antibacterial silver based chitosan nanocomposite. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021; 189: 18-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.056>

10. Mathew S.S., Sunny N.E., Shanmugam V. Green synthesis of anatase titanium dioxide nanoparticles using *Cuminum cyminum* seed extract; effect on Mung bean (*Vigna radiata*) seed

germination. *Inorganic Chemistry Communications*. 2021; 126: 108485. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2021.108485>

11. Dejen K.D., Kibret D.Y., Mengesha T.H., Bekele E.T., Tedla A., Bafa T.A., Derib F.T. Green synthesis and characterisation of silver nanoparticles from leaf and bark extract of *Croton macrostachyus* for antibacterial activity. *Materials Technology*. 2023; 38 (1): 2164647. <https://doi.org/10.1080/10667857.2022.2164647>

12. Perveen K., Husain F.M., Qais F.A., Khan A., Razak S., Afsar T., Alam P., Almajwal A.M., Abulmeaty M.M.A. Microwave-Assisted Rapid Green Synthesis of Gold Nanoparticles Using Seed Extract of *Trachyspermum ammi*: ROS Mediated Biofilm Inhibition and Anticancer Activity. *Biomolecules*. 2021; 11 (2): 2. <https://doi.org/10.3390/biom11020197>

Received 20.01.2026

Sent for revision 28.01.2026

Accepted 25.03.2026

Published online 30.09.2026

П. Каушик¹, А. К. Верма², Р. Рупасмита², С. К. Мишра², М. Кумар^{2*}

СИНТЕЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА КОРЫ ТЕРМИНАЛИИ АРДЖУНЫ: ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОЛОГИИ ПОВЕРХНОСТИ ОТКЛИКА И ОЦЕНКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

¹Кафедра биотехнологии, Тапарский инженерно-технологический институт (147004, Индия, Пенджаб, Патиала, Бхадсон-роуд, 32; e-mail: admissions@thapar.edu)

²Кафедра биологических наук, Школа биологических наук и технологий Шарда, Университет Шарда (2013-10, Индия, Уттар-Прадеш, Большая Нойда, Парк знаний III, 32-34; e-mail: admission@sharda.ac.in)

***Мохит Кумар** – Кафедра биологических наук, Школа биологических наук и технологий Шарда, Университет Шарда; 2013-10, Индия, Уттар-Прадеш, Большая Нойда, Парк знаний III, 32-34; e-mail: mohit.kumar12@sharda.ac.in

Наночастицы (NPs), синтезированные с помощью метода зеленого синтеза, в последнее десятилетие стали рассматриваться как экологически чистая и устойчивая стратегия. В этом процессе экстракт коры терминалии арджуны (*T. arjuna*) действует как восстанавливающий и укупоривающий агент для синтеза наночастиц серебра (AgNPs). Различные биологически активные соединения, такие как сапонины, дубильные вещества и флавоноиды из экстракта коры, играют важную роль в синтезе и стабилизации наночастиц. Появление темно-коричневого цвета в растворе визуально подтверждает образование наночастиц. Кроме того, пик поглощения при длине волны 410 нм подтверждает биосинтез AgNPs. Кроме того, параметры процесса (температура, время перемешивания и концентрация нитрата серебра) для синтеза наночастиц были статистически оптимизированы с помощью методологии поверхности отклика (RSM). Максимальный синтез наночастиц был достигнут при 5 мм нитрата серебра, температуре 80 °C и 40-минутном перемешивании. Сферическая структура AgNPs с диапазоном размеров 10-120 нм и средним размером частиц 36 нм была обнаружена с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Кроме того, метод рентгеновской дифракции (XRD) показал кристаллическую природу синтезированных AgNPs. Кроме того, антибактериальный потенциал наночастиц серебра был протестирован против *Escherichia coli* (*E. coli*) и *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), которые показали значительные зоны ингибирования, что свидетельствует о возможности использования AgNPs против штаммов, устойчивых к антибиотикам. Это исследование раскрывает способность экстрактов коры *T. arjuna* к биогенному синтезу AgNPs с высоким антибактериальным потенциалом, которые могут быть использованы в различных биомедицинских целях.

Ключевые слова: зеленый синтез; наночастицы серебра; *Terminalia arjuna*; методология поверхности отклика; антибактериальная активность

П. Каушик¹, А. К. Верма², Р. Рупасмита², С. К. Мишра², М. Кумар^{2*}

АРДЖУНАТЕРМИНАЛЫНЫҢҚАБЫҚСЫҒЫНДЫСЫНАНЕГІЗДЕЛГЕНКҮМІСНАНОБӨЛШЕКТЕРІНІҢ СИНТЕЗІ ЖӘНЕ СИПАТТАМАЛАРЫН АНЫҚТАУ: ЖАУАП БЕТІНІҢ ӘДІСТЕМЕСІН ҚОЛДАНА ОТЫРЫП ЖӘНЕ БАКТЕРИЯҒА ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІКТІ БАҒАЛАЙ ОТЫРЫП, ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ПАРАМЕТРЛЕРДІ ОҢТАЙЛАНДЫРУ

¹биотехнология кафедрасы, Тапар инженерлік-технологиялық институты (147004, Үндістан, Пенджаб, Патиала, Бхадсон жолы, 32; e-mail: admissions@thapar.edu)

²Биология ғылымдары кафедрасы, Шард биология ғылымдары және технологиялар мектебі, Шард университеті (2013-10, Үндістан, Уттар-Прадеш, үлкен Нойда, III білім паркі, 32-34; e-mail: admission@sharda.ac.in)

***Мохит Кумар** – биология ғылымдары кафедрасы, Шард биология ғылымдары және технологиялар мектебі, Шард университеті; 2013-10, Үндістан, Уттар-Прадеш, үлкен Нойда, III білім паркі, 32-34; e-mail: mohit.kumar12@sharda.ac.in

Жасыл синтез әдісімен синтезделген нанобөлшектер (NPs) соңғы онжылдықта экологиялық таза және тұрақты стратегия ретінде қарастырыла бастады. Бұл процесте Арджуна терминалының (*T. arjuna*) қабық сығындысы күміс нанобөлшектерін синтездеу үшін қалпына келтіретін және жабатын агент (AgNPs) қызметін атқарады. Сапониндер, таниндер және қабық сығындысынан алынған флавоноидтар сияқты әртүрлі биологиялық белсенді қосылыстар нанобөлшектерді синтездеуде және тұрақтандыруда маңызды рөл атқарады. Ерітіндідегі қара қоңыр түстің пайда болуы нанобөлшектердің пайда болуын көзбен растайды. Сонымен қатар, 410 нм толқын ұзындығындағы жұтылу шыңы агнрps биосинтезін растайды. Сонымен қатар, нанобөлшектерді синтездеуге арналған процестің параметрлері (температура, араластыру уақыты және күміс нитратының концентрациясы) жауап бетінің әдістемесімен (RSM) статистикалық оңтайландырылды. Нанобөлшектердің максималды синтезіне 5 мм күміс нитраты, 80 °C температурада және 40 минуттық араластыру кезінде қол жеткізілді. 10-120 нм өлшем диапазоны және 36 нм бөлшектердің орташа өлшемі бар агнрps сфералық құрылымы трансмиссиялық электронды микроскопия арқылы анықталды. Сонымен қатар, рентгендік дифракция (XRD) әдісі синтезделген агнрps-тің кристалдық сипатын көрсетті. Сонымен қатар, күміс нанобөлшектерінің Бактерияға қарсы потенциалы *Escherichia coli* (*E. coli*) және *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) сыналды, олар айтарлықтай тежелу аймақтарын көрсетті, бұл антибиотиктерге төзімді штаммдарға қарсы AgNPs қолдану мүмкіндігін көрсетеді. Бұл зерттеу *T. arjuna* кортекс сығындыларының әртүрлі биомедициналық мақсаттарда қолдануға болатын жоғары Бактерияға қарсы потенциалы бар агнрps биогендік синтездеу қабілетін көрсетеді.

Кілт сөздер: жасыл синтез; күміс нанобөлшектері; *Terminalia arjuna*; жауап бетінің әдістемесі; бактерияға қарсы әрекет

Ш. Д. Касымова^{1*}, Р. Б. Аюпова¹, Л. Н. Киекбаева¹, Г. С. Ибадуллаева¹

ҮЛПЕК ҚАЙЫҢ (BETULA PUBESCENS ENRH.) БҮРШІГІ ЭКСТРАКТЫСЫ НЕГІЗІНДЕ КАПСУЛАЛАРЫНЫҢ ҚҰРАМЫН, ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ ЖӘНЕ САПАСЫН БАҒАЛАУ

¹«Фармацевтикалық технология» кафедрасы, «С. Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ (050000, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Төле би к-сі, 94; e-mail: info@kazntmu.kz)

***Шахназ Дилшадқызы Касымова** – «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КеАҚ; 050000, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Төле би к-сі, 94; e-mail: zshahnaz123z@gmail.com

Зерттеудің мақсаты. Қайың бүршіктерінен алынған құрғақ экстракт негізінде капсула түріндегі жұмсақ диуретикалық әсері бар дәрілік препараттың технологиясын әзірлеу.

Материалдар және әдістер. Эксперименттік зерттеу барысында 70% этанол қолдана отырып, қайың бүршіктерінен құрғақ экстракт алу технологиясы әзірленді. Материалдық баланс есептеліп, технологиялық және аппаратуралық сызба құрылды. Экстракция шарттарын оңтайландырғаннан кейін қатты дәрілік форма – капсула құрамы жасалып, капсулятор құрылғысында дайындалды.

Нәтижелер және талқылау. Экстракцияның оңтайлы шарттары: шикізат пен экстрагенттің арақатынасы – 1:1; ерітінді – 70% этанол; температуралық режим – 45-50 °С. Алынған құрғақ экстракт келесі құраммен капсулаға енгізілді: 0,300 г қайың бүршіктерінің құрғақ экстрактысы, 0,195 г картоп крахмалы, 0,003 г аэросил А-380, 0,002 г кальций стеараты. Барлық үлгілер Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы талаптарына сәйкес зерттелді.

Қорытындылар. Қайың бүршіктерінен құрғақ экстракт пен оның негізінде капсула түріндегі дәрілік препаратты алу технологиясы әзірленіп, тәжірибелік зерттеу нәтижелерімен негізделді.

Кілт сөздер: жүрек жеткіліксіздігі; үлпек қайың (*Betula Pubescens Ehrh.*) бүршігі; құрғақ экстракт; капсула; дәрілік өсімдік шикізаты

КІРІСПЕ

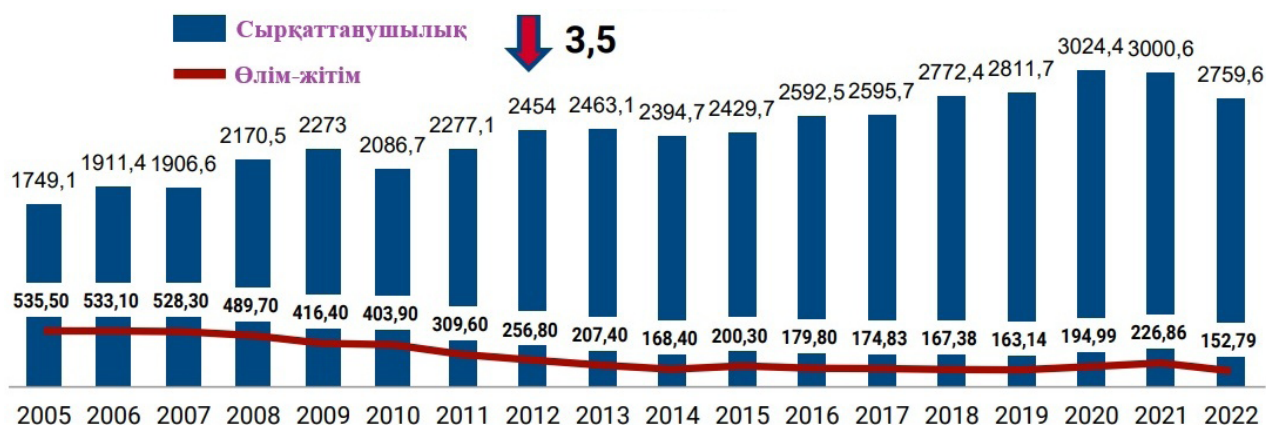
Соңғы онжылдықтарда әлемде жүрек жеткіліксіздігінің (ЖЖ) ауырталығы артып келеді, бұл халықтың қартаюымен және жүрек-қан тамырлары мен кардиометаболикалық аурулары бар науқастардың өмір сүру ұзақтығының артуымен байланысты [1]. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (СЖЖ) көптеген жүрек ауруларының соңғы сатысы болып табылады. Жүрек жеткіліксіздігін фармакологиялық емдеудегі терапевтік жетістіктерге қарамастан, жүрек жеткіліксіздігі бар науқастар үшін 1 жыл ішінде өлім деңгейі әлі де 40%-ға жақындап келеді және өсуді жалғастыруда [2, 3, 20]. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі 88% жағдайда АГ, 59% жүректің ишемиялық ауруы салдарынан дамиды. Айқын клиникалық СЖЖ Еуропа елдерінде және АҚШ-та 0,4 пен 2,5%, Ресей мен ТМД елдерінде шамамен 5%, жылдық өлім көрсеткіші шамамен 12% [4, 21, 22].

Әлемде жүрек-қан тамырлары ауруларынан (ЖҚА) жыл сайын басқа инфекциялық емес ауруларға қарағанда көбірек адам қайтыс болады. Сарапшылардың бағалауы бойынша, дүниежүзінде 550 миллионға жуық адам ЖҚА-мен өмір сүреді, ал 135 миллионнан астамы – атеросклерозбен

ауыратын науқастар [5]. 2022 жылы Қазақстанда жүрек-қан тамырлары ауруларының (ЖҚА) таралуы 100 мың адамға шаққанда 2759,6 жағдайды құрады, бұл аурулармен ел халқының 5,7%-ы зардап шегеді, сурет 1 көрсетілген [6, 23].

Бір жағынан, ЖЖ бар науқастардың профилактикасы ауруды басқарудың тиімді әдістері енгізілгеніне қарамастан, әлі де өзекті мәселе болып қала береді [7, 8]. Екінші жағынан, соңғы жылдары ЖЖ-нің алдын алу және ЖЖ салдарынан болатын ауруханаға жатқызылу жағдайы тиімді дәрілік заттар мен әдістер әзірлену есебінен азаюда [9, 29, 30]. Дегенмен, синтетикалық препараттар жүрек жеткіліксіздігі ауруының асқыну қаупін азайтудағы тиімділігіне қарамастан, жиі гиперкалиемиа, жүрек айнуы, патологиялық ұйқышылдық, тері бөртпелері, гематологиялық өзгерістер және бауыршілік холестаз сияқты ауыр жанама әсерлермен бірге жүреді. Осыған байланысты жүрек жеткіліксіздігінің даму қаупін азайтып қана қоймай, жанама әсерлерді азайтатын қауіпсіз және тиімді фитопрепараттарды әзірлеу өзекті мәселеге айнауда.

Бүгінгі таңда фармацевтика өнеркәсібінде табиғи шикізаттан өнім әзірлеу өзекті мәселе бо-



1 сурет – Қазақстан Республикасында жүрек-қан тамырлары ауруларының сырқаттанушылық және өлім-жітім динамикасы

лып табылады, бұл оның биологиялық әсерінің кең ауқымымен байланысты. Көптеген зерттеушілердің пікірінше, табиғи негіздегі отандық препараттарды қолданудың экономикалық тиімділігі синтезделген препараттарды жасаумен салыстырғанда жоғары [10, 24, 25]. Сол себептен, ерекше компоненттерден тұратын, табиғи, дәрілік өсімдік шикізаттарынан, атап айтқанда Үлпек қайың (*Betula Pubescens* Ehrh.) бүршігі емдік-профилактикалық капсула құрамын жасау өзекті.

Үлпек қайың (*Betula Pubescens* Ehrh.) бүршігінің негізгі терапевтикалық әсері диуретикалық, антисептикалық, холеретикалық, қабынуға қарсы, жараларды емдейтін, қақырық түсіретін, антипазматикалық, диафоретикалық, антипиретикалық, сергітетін, жалпы нығайтатын әсерге ие [11, 12, 13, 14, 15, 16]. Ісікке қарсы (созылмалы жүрек жетіспеушілігі, бүйрек аурулары) белсенділігі бар қосылыстардың маңызды тобы – флавоноидтар, әсіресе флавоноидтардың метоксилденген туындылары [17, 18, 19]. Айқын диуретикалық әсерінің есебінен тәуелсіз профилактикалық агент ретінде кешенді терапияда қолдануға арналған.

Капсуланың оңтайлы құрамын анықтау мақсатында негізгі бес модель әзірленді. Құрамдас бөліктерді іріктеу барысында бірқатар маңызды фармацевтикалық факторлар ескерілді: әсер етуші заттың мөлшері және рН ортасы. Бұл факторлардың барлығы белсенді заттың капсула негіздерінен босап шығу жылдамдығына, оның толық бөлінуіне және сіңірілу тиімділігіне айтарлықтай әсер етеді.

Зерттеудің мақсаты – Үлпек қайың (*Betula Pubescens* Ehrh.) бүршіктері негізінде капсулалардың құрамын таңдау мен алу технологиясын әзірлеу, сондай-ақ олардың сапасын фармакопоя стандартына сәйкес бағалау.

МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ӘДІСТЕР

Зерттеу жұмысының негізгі нысаны ретінде дәрілік өсімдік шикізаты – Үлпек қайың (*Betula*

Pubescens Ehrh.) жер үсті бөлігі, бүршігі таңдалынды. Зерттеу негізінен стандартты химиялық, фармако-технологиялық әдістер және фармакопоялық әдістемелермен жүргізілді. Зерттеудің бірінші кезеңінде құрғақ экстракт алу үшін перколяция әдісі қарастырылып, экстракция шарттарын оңтайландыру жүргізілді. Кейін экстрактың көптіру процесі термолабильді биологиялық белсенді қосылыстарды сақтау мақсатында бақыланатын температуралық-ылғалдылық параметрлері бар вакуумдық көптіру камерасында жүзеге асырылды. Негізгі сапа көрсеткіштерін анықтау жүргізілді.

Сапалық талдау. Флавоноидтердің, соның ішінде кверцетиннің, болуын анықтау үшін Қазақстан Республикасы Фармакопоеясының талаптарына сәйкес 3%-дық алюминий (III) хлориді ерітіндісімен сапалық реакция жүргізілді. Бұл әдіс флавоноидтерді, әсіресе олардың фенолдық құрылымдарын, алюминий ионымен кешен түзу қабілетіне негізделген. Зерттелетін үлгіге 3%-дық алюминий (III) хлориді ерітіндісі қосылғаннан кейін ерітіндінің сары-жасыл түске боялуы байқалғаны сурет 2 көрсетілген [26].

Салыстырмалы тығыздық. Зерттелетін қайың бүршіктерінің экстрактын цилиндрге құйып, оның температурасы 20 °C болғанда, таза және құрғақ ареометрді мұқият сұйықтыққа батырады. Ареометр шкаласында болжамды тығыздық мәні қарастырылады. Ареометр толықтай қалқып шыққанға дейін және тұрақты күйге жеткенше, оны қолмен ұстап тұрады. Бұл ретте ареометр цилиндрдің қабырғаларына немесе түбіне тимеуі тиіс. Өлшеу нәтижесін алу үшін ареометр экстрактқа батырылғаннан кейін 3-4 минут күтілді, нәтижесінде төменгі менискіге сәйкес шкала бойынша көрсеткіш – 43 тең болуы сурет 3 көрсетілген [27].

Сандық анықтау. Компоненттік құрамды зерттеу газдық хроматография және масс-спектрометриялық детекция (7890A/5975C) әдісі арқылы жүргізілді, бұл сандық талдауға мүмкіндік



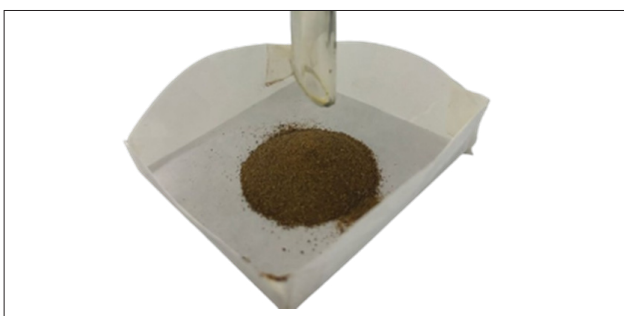
2 сурет – Үлпек қайың (*Betula Pubescens* Ehrh.) бүршіктері экстрактысының 3%-дық алюминий (III) хлориді ерітіндісі реакциясынан кейін ерітіндінің сары-жасыл түске боялуы



3 сурет – Үлпек қайың (*Betula Pubescens* Ehrh.) бүршіктері экстрактысының салыстырмалы тығыздығын ареометр арқылы анықтау

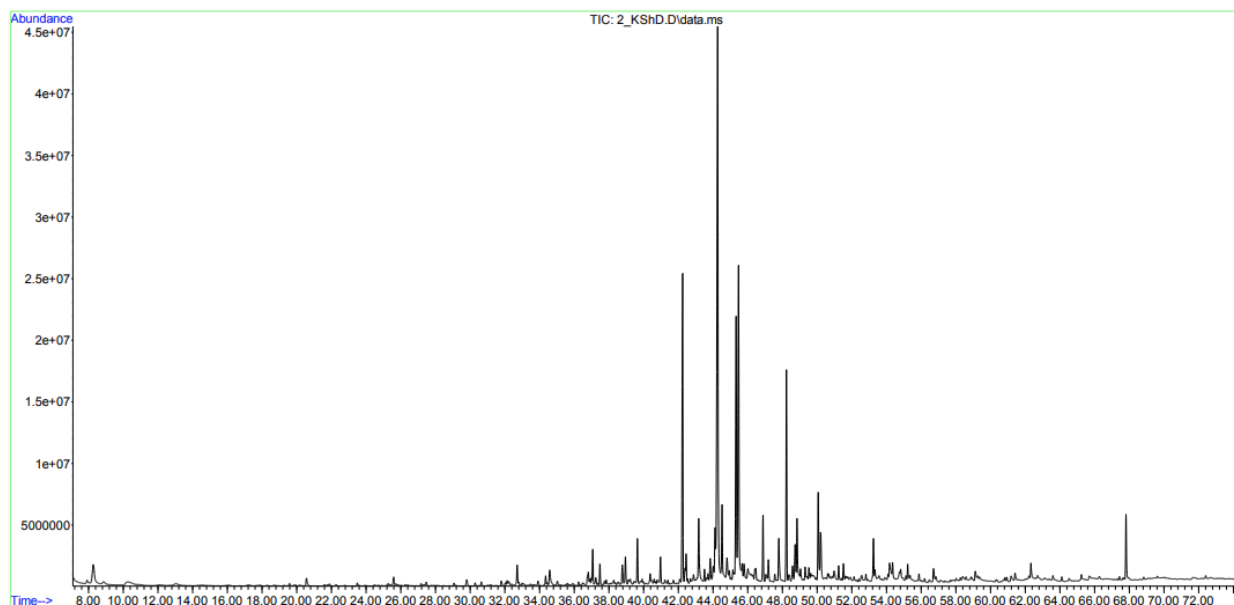


4 сурет – Экстрактінің pH мәнін анықтау



5 сурет – Құрғақ экстрактің сусымалдылығын анықтау

берді. Талдау шарттары: үлгі көлемі – 0,5 мкл, үлгіні енгізу температурасы – 280 °С, ағынды бөлусіз. Бөліну процесі хроматографиялық капиллярлық DB-WaxEtr колонкасы (ұзындығы – 30 м, ішкі диаметрі – 0,25 мм, пленка қалыңдығы – 0,25 мкм) арқылы жүзеге асырылды, тасымалдаушы газдың (гелий) тұрақты жылдамдығы – 1 мл/мин. Хроматографиялық талдаудың температуралық бағдарламасы: бастапқы температура – 40 °С, қыздыру жылдамдығы – 5 °С/мин, соңғы температура – 300 °С (ұсталу уақыты – 5 мин). Жалпы талдау уақыты – 57 минут. Детекция SCAN m/z 34-750 режимінде жүргізілді.



6 сурет – Үлпек қайың (*Betula Pubescens* Ehrh.) бүршігі құрғақ экстрактының хроматограммасы

Газдық хроматография жүйесін басқару, алынған нәтижелерді тіркеу және өңдеу үшін Agilent MSD ChemStation (нұсқасы 1701EA) бағдарламалық қамтамасыз етуі қолданылды. Деректерді өңдеу процесі ұстау уақыттарын, шың аудандарын анықтауды, сондай-ақ масс-спектрометриялық детектордан алынған спектралдық ақпаратты өңдеуді қамтыды. Алынған масс-спектрлерді сәйкестендіру үшін Wiley 7th edition және NIST'02 кітапханалары пайдаланылды (жалпы спектр саны – 550 мыңнан астам). Компоненттік құрамында: Verbenol (10.68%), Aromadendrene oxide-(2) (15.83%), Spathulenol (2.40%), Squalene (2.28%), 9,12-Octadecadienoic acid, methyl ester (0.57%), 9,12-Octadecadienoic acid, ethyl ester (3.58%), 9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester (Z,Z,Z) (0.62%), 9-Octadecenamide, (Z)- (0.72%), Cholestan-3-ol, 2-methylene- (3.01%), Ethyl oleate (3.60%), Phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylethyl)- (0.87%), Heptadecane, 2,6,10,15-tetramethyl- (0.74%), Pentacosane (0.34%), Dodecane, 2,7,10-trimethyl- (0.38%), Humulene epoxide 2 (0.92%), Cadinol (0.46%).

Сутектік көрсеткіш. Өлшеулер бірдей температурада, 20 °C-тан 25 °C-қа дейінгі аралықта жүргізілді. Құралды калий гидрофталаты буферлік ерітіндісімен (бастапқы стандарт) және басқа рН мәні бар бір буферлік ерітіндімен калибрленді. Орташа рН мәніне ие үшінші буферлік ерітінді үшін құралдың көрсеткіштері осы ерітіндінің рН мәнінен 0,05 рН бірлігінен артық ауытқымауы керек. Электродтарды экстрактыға батырып, рН өлшеулерін буферлік ерітінділер үшін қолданылған шарттармен бірдей жағдайда жүргізілді, нәтижесі сурет 4 көрсетілген.

Сусымалдылығы. Құрғақ экстракттың сусымалдылығы воронка (диаметрі 5 мм) арқылы сусымалдылық тексеру әдісімен үш рет өлшенді.



7 сурет – Үлпек қайың (*Betula Pubescens* Ehrh.) бүршігі құрғақ экстракты

10 г ұнтақтың ағу уақыты: 4,2 с, 4,5 с және 4,3 с. Орташа мәні – 4,33 с, сурет 5 көрсетілген) [28].

ҚОРЫТЫНДЫ ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУЛАР

Үлпек қайың (*Betula Pubescens* Ehrh.) бүршігі негізіндегі құрғақ экстракттың сапалық талдау нәтижелерін салыстыру мақсатында биологиялық белсенді заттардың жеке топтары бойынша сандық талдау жүргізілді. Зерттеу фармакопеялық стандарттарға сәйкес орындалып, нысаналы қосылыстардың мөлшері газдық хроматография және масс-спектрометриялық детекция әдісімен (7890A/5975C) анықталды. Нәтижесі сурет 6, кесте 1 көрсетілген. Бұл әдіс экстракттың сандық құрамын дәл анықтауға және оның белгіленген талаптарға сәйкестігін растауға мүмкіндік берді.

Үлпек қайың (*Betula Pubescens* Ehrh.) бүршігі құрғақ экстрактысы органолептикалық қасиеттері: қоңыр-сарғыш түсті, микрокристаллды ұнтақ, өзіне тән иісі бар, дәмі тұтқырлау және шайырлы келген. Органолептикалық қасиеттері сурет 7 көрсетілген. Суда қиын ериді, спиртте жақсы ериді.

1 кесте – Үлпек қайың (*Betula Pubescens* Ehrh.) бүршігі құрғақ экстрактының хроматографиялық талдау нәтижелері

Ұстау уақыты, мин	Қосылыстар	Идентификация ықтималдылығы, %	Проценттік мөлшері, %
20,57	5-Hepten-2-one, 6-methyl-	91	0,44
25,59	Dodecane, 2,7,10-trimethyl-	86	0,38
32,71	Heptadecane, 2,6,10,15-tetramethyl-	87	0,74
33,91	Pentadecane	88	0,24
36,82	9,12-Octadecadiynoic acid, methyl ester	77	0,57
37,07	1,8-Cyclopentadecadiyne	79	1,57
37,48	1-Oxaspiro[2,5]octane, 5,5-dimethyl-4-(3-methyl-1,3-butadienyl)-	82	0,75
39,64	Phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-	91	1,61
40,97	Cyclopentanone, 3-[3,5-decadienyl]-, (E,E)-	79	0,99
42,25	2,6,10-Dodecatrienal, 3,7,11-trimethyl-, (Z,E)-	82	11,44
42,70	Octadecane	86	0,24
43,51	Humulene epoxide 2	83	0,60
43,84	Cadinol	87	1,21
44,01	Muurolol	85	0,96
44,27	Alloaromadendrene oxide-(1)	84	30,04
44,52	α -Cadinol	90	4,10
45,33	Verbenol	80	10,68
45,48	Aromadendrene oxide-(2)	83	15,83
46,89	Spathulenol	81	2,40
48,59	1-Cyclohexanone, 2-methyl-2-(3-methyl-2-oxobutyl)	71	0,74
48,74	Benzene, (1 methyl dodecyl)-	70	1,73
49,05	Lanceol	72	0,66
50,07	Caryophyllene oxide	82	3,64
50,20	Cholestan-3-ol, 2-methylene-, (3 β ,5 α)-	77	3,01
52,82	7,9-Di-tert-butyl-1-oxaspiro(4,5)deca-6,9 diene-2,8-dione	87	0,34
54,82	Ethyl Oleate	80	0,53
55,23	9,12-Octadecadienoic acid, ethyl ester	88	0,59
55,88	9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)-	87	0,27
56,72	Ethyl 9,12,15-octadecatrienoate	86	0,73
62,33	9-Octadecenamide, (Z)-	86	0,72
67,81	Squalene	94	2,28

Эксперимент жүргізу барысында құрғақ экстракт 10, 15 мм диаметрлі воронкалардан дірілсіз себілуі байқалмады. Экстракттың ылғалдылығы – 2,34%. Құрғақ экстракттың табиғи құйылу бұрышы – 43,5°, бұл материалдың еркін құйылу қасиетінің нашарлығын және бөлшектердің өлшемі мен пішінінің біркелкі еместігін көрсетеді. Капсула массасын алу технологиясы барысында экстракт

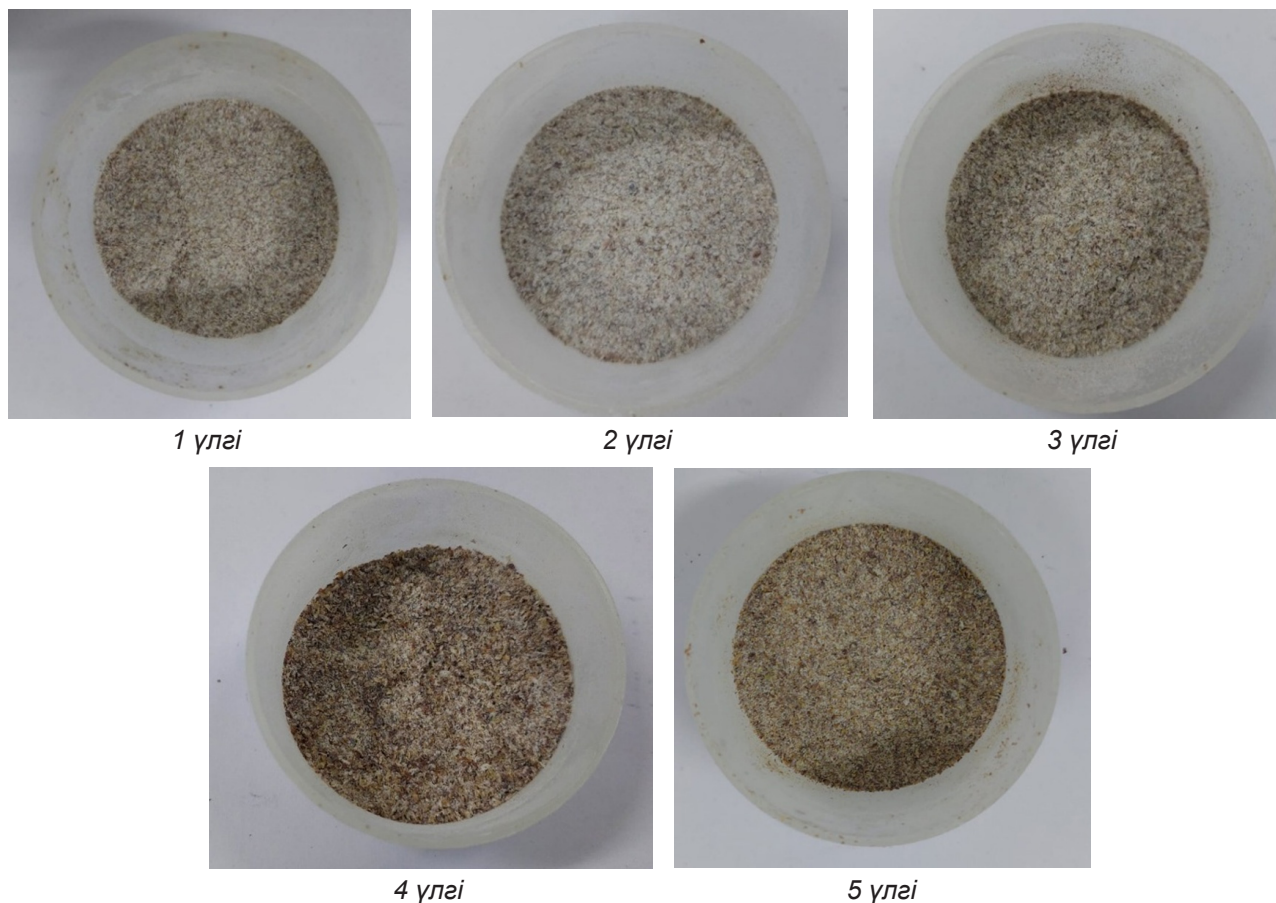
түйіршіктеліп қалады. Технологиялық және физикалық-химиялық сипаттамалардың келтірілген мәндері сусымалылықтың, ылғал құрамының және фракциялық құрамының оңтайлы көрсеткіштерін қамтамасыз ету мақсатында капсулалау үшін Үлпек қайың (*Betula Pubescens* Ehrh.) бүршігі массасын әзірлеу кезінде, сондай-ақ қажетті үйінді көлемін жасау үшін сығындының жоғарыда сипат-

Кесте 2 – Үлпек қайың (*Betula pubescens* Ehrh.) бүршігінен алынған құрғақ экстрактың сапа параметрлері

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу тәсілдері
Сипаттамасы	Қызғылт – қоңырқай түсті, өзіне тән иісі бар	ҚР МФ, I т., жалпы мақала «Экстрактылар»
Идентификация Терпен: <i>Alloaromadendrene oxide</i> -(1)	Сурьма хлорид ерітіндісі, сарғыш-жасыл түске боялуы	ҚР МФ I т., 2.3
Ауыр металдар	0,01%-дан аспауы керек (100 млн ⁻¹)	ҚР МФ I т., 2.4.8
Кептіру кезіндегі массаның жоғалуы	5%-дан аспауы керек, X=3,14%	ҚР МФ I т., 2.8.17
Микробиологиялық тазалық	4-категория. Аэробты микроорганизмдер: ≤10 ⁵ КОЕ/г немесе мл Саңырауқұлақтар: ≤10 ³ КОЕ/г немесе мл Энтеробактериялар және грамтеріс бактериялар: ≤10 ³ КОЕ/г немесе мл <i>Escherichia coli</i> : болмауы тиіс (1 г/мл) <i>Salmonella spp.</i> : болмауы тиіс (10 г/мл)	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 санат
Сандық анықтау <i>Alloaromadendrene oxide</i> -(1) < 30,04 %	20%-дан кем емес, 30%-дан көп емес	ҚР МФ I, 2.2.28
Қаптау	Қызғылт – қоңыр түсті шыны тығыз тығындалған құтыға қапталады	МеМСТ 17768-90
Таңбалау	- шикізат атауы; - әрбір көмекшінің аты мен саны заттары; - белсенді заттардың құрамы және/немесе бастапқы материалдың алынған экстрактқа қатынасы.	ҚР МФ I т. жалпы мақала «Экстрактылар»
Сақтау	15-25 °С температурада, ауа өткізбейтін контейнерлерде, қараңғы жерде сақталады.	ҚР МФ I т. жалпы мақала «Экстрактылар»
Фармакологиялық әсері	Диуретикалық, ісікке қарсы	НҚ-ға сәйкес

3 кесте – Құрамында Үлпек қайың (*Betula Pubescens* Ehrh.) бүршігі негізіндегі құрғақ экстрактының эксперименттік модельдердің құрамы

Құрамы	Функционалдық мақсаты	Үлгі				
		1	2	3	4	5
Үлпек қайың (<i>Betula Pubescens</i> Ehrh.) бүршігі құрғақ экстракты	Белсенді зат	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
Картоп крахмалы	Дезинтегрант	0,183	–	0,179	0,100	0,195
Аэросил (А-380)	Адсорбент	–	0,008	–	0,005	0,003
Лактоза моногидраты	Толтырғыш	–	0,019	0,019	–	–
Кальций стеараты	Тұрақтандырғыш	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
Тальк	Тұрақтандырғыш	0,015	0,171	–	0,093	–
Барлығы:		0,500	0,500	0,500	0,500	0,500



8 сурет – Өртүрлі құрамы бар капсула модельдерінің құрамы мен сипаттамалары

талған сипаттамаларын жақсартатын қосалқы заттарды қосу орынды екенін көрсетеді [30].

Құрғақ экстракт сапасын бағалау фармакопея талаптарына сәйкес жүргізіліп, сапалық көрсеткіштері анықтал нәтижесі кесте 2 көрсетілген.

Құрғақ экстракт стандартизацияланғаннан кейін капсулалардың құрамы әзірленді, бұл ретте сусымалдығы және технологиялық сипаттамалары бойынша ерекшеленетін бес эксперименттік модель қарастырылды.

Құрамында Үлпек қайың (*Betula Pubescens* Ehrh.) бүршігі экстрактысы капсулаларының құрамын әзірлеу мақсатында 3-кестеде ұсынылған бес құрам ұсынылған. Капсулалардың оптималды құрамын кесте 3 көрсетілген.

Капсулалардың оптималды құрамын таңдау мақсатында ұсынылған құрамдарды капсулаға салу үшін массалардың технологиялық сипаттамалары сурет 8 көрсетілген.

Эксперименттік капсула құрамдарының технологиялық сипаттамаларын анықтау нәтижелері бойынша, №1, №2 және №3 құрамдар (лактоза мен талықты қамтитын модельдер) сусымалдылығы төмен болып, капсула сусымалдығын анықтау кезінде воронкаға жабысып қалуы байқалды. Осы үлгілердің төмен сусымалдылығы, олардың әрі қарайғы зерттеулерде қолданылуын шектеді.

1 үлгі. Ашық сұр түсті, ең жоғары еңістік бұрышына ие (42°), сусымалдығы төмен (3 г/с) және ең ұзақ еру уақытына ие (41 с), бұл оны пайдалануда ыңғайсыз етеді.

2 үлгі. Ашық реңкті, еңістік бұрышы (46°), сусымалдылығы (5 г/с) және ерігіштік (38 с) байқалады, бірақ оның ағымдылығы әлі де әлсіз.

3 үлгі. Ашық сұр түсті, еңістік бұрышымен (44°), орташа сусымалдылықпен (4 г/с) және ерігіштік (38 с) байқалады, бірақ параметрлері бойынша басқа үлгілерден төмен.

4 үлгі. Қоңыр түсті, еңістік бұрышы (38°), сусымалдылығы (7 г/с), ал ерігіштік (33 с) байқалады, бұл оны қолдануға ыңғайлырақ етеді.

5 үлгі. Ашық қоңыр түсті, еңістік бұрышына ие (30°), ең жоғары сусымалдылықпен (10 г/с) және ең жақсы еру жылдамдығымен (29 с) ерекшеленеді, бұл оны ұсынылған үлгілердің ішіндегі ең үздігі етеді.

Осы көрсеткіш бойынша оптималды нәтиже №4 және №5 құрамдарда көрініс тапты, ал технологиялық қасиеттер тұрғысынан ең тиімдісі – құрамында талық жоқ №5 модель болды. Табиғи сақтау шарттарында №4 модельдің капсула массасы ылғалдану нәтижесінде конгломерат түзіп, оның функционалдық қасиеттеріне кері әсер етті. Осылайша, соңғы нұсқа ретінде №5 капсула құрамы таңдалды.

ҚОРЫТЫНДЫ

Үлпек қайың бүршігінің құрғақ экстрактының физико-химиялық және технологиялық қасиеттерін зерделеу нәтижесінде, бес түрлі капсула моделі сыналды. Тығыздықты өлшеу кезінде рН мәні буферлік ерітінділермен салыстырыла отырып өлшенді және орташа 4.48 ± 0.05 рН деңгейінде болды. Капсулалардың еру уақытын зерттеу нәтижелері тек 5-модельдің талапқа сай екенін көрсетті (≤ 30 мин), ол 29 минутта толық еріді, ал қалған модельдер бұл көрсеткіштен асып кетті. Қорытындылай келе, 5-модель ең қолайлы деп танылды, өйткені оның құрамындағы компоненттердің капсуланың қажетті қасиеттерін қамтамасыз етеді.

Авторлардың үлесі:

Ш. Д. Касымова – зерттеудің тұжырымдама-сы мен дизайны.

Р. Б. Аюпова, Ш. Д. Касымова – материалды жинау және өңдеу.

Л. Н. Кiekбаева, Г. С. Ибадуллаева – статистикалық өңдеу.

Ш. Д. Касымова, Г. С. Ибадуллаева – мәтінді жазу.

Г. С. Ибадуллаева – редакциялау.

Мүдделер қақтығысы:

Мүдделер қақтығысы жарияланбаған.

ӘДЕБИЕТ

1. Виноградова Н.Г., Берестовская В.С., Бланкова З.Н., Вавилова Т.В., Гомыранова Н.В., Масенко В.П., Мареев В.Ю., Скворцов А.А., Сорокина Н.А., Терещенко С.Н. Лабораторные аспекты использования результатов иммунохимического определения концентрации NT-proBNP при ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью: поддержка принятия клинических решений. *Кардиология*. 2024; 64 (8): 68-78. <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.8.n2720>
2. Жанкалова З.М., Ногаева М.Г., Оразбаева М.М., Кушимбаева К.К., Хайбуллина Г.М., Есиркепова А.Ж., Габдуллина Г.Х. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар науқастардағы психозмоционалды күй. *Наука и здравоохранение*. 2023; 25 (5): 221-231. <https://doi.org/10.34689/SH.2023.25.5.028>
3. Endrighi R., Waters A.J., Gottlieb S.S., Harris K.M., Wawrzyniak A.J., Bekkouche N.S., Li Y., Kop W.J., Krantz D.S. Psychological stress and short-term hospitalisations or death in patients with heart failure. *Heart*. 2016; 102 (22): 1820-1825. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309154>
4. Ползик Г.Б., Капсултанова Д.А., Шведкова Т.А., Безина Е.М., Ешмухамбетова М.А., Исагалиева Д.Т., Сардарова Г.О., Утина Г.А., & Юсенова А.Г. Созылмалы артериялық гипертензияның клиникалық жағдайы. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2016; 3: 6-9.
5. Бекбосынова М.С., Иванова-Разумова Т.В., Джетыбаева С.К., Оралбекова Ж.О. Кардиологическая служба Казахстана сегодня: острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз. *Кардиология*. 2024; 64 (1): 34-36. <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.1.n2580>
6. Кошербаева Л., Самамбаева А., Boquete Yolanda Pena, Имаматдинова А. Методология расчета предотвратимой смертности на примере сердечно-сосудистых заболеваний в Казахстане. *Наука и Здравоохранение*. 2022; 4 (24): 101-107. <https://doi.org/10.34689/SH.2022.24.4.013>
7. Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C., Coutts A., Wilde K., Burton C., Kadam U.T., Kwok C.S., Clark A.B., Murchie P., Buchan I., Hannaford P.C., Myint P.K. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur. J. Heart. Fail.* 2017; 19 (9): 1095-1104. <https://doi.org/10.1002/ehf.822>
8. Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P.S., Cunningham J.W., Ferreira J.P., Zannad F., Packer M., Fonarow G.C., McMurray J.J.V., Solomon S.D., Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet*. 2020; 396 (10244): 121-128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)
9. Cowie M.R., Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17 (12): 761-772. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0406-8>
10. Кузнецова О.Ю. Обзор современных препаратов с биологически активными композициями березового гриба чага. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016; 1: 128-141.
11. Mashentseva A.A., Dehaen W., Seitembetov T.S., Seitembetova A.J. Comparison of the antioxidant activity of the different *Betula pendula* Roth. extracts from northern Kazakhstan. *Journal of Phytology*. 2011; 3 (1): 18-25.
12. Морозова И.В., Чернобровкина Н.П., Пчёлкин В.П. Фракционный и жирнокислотный состав липидов фрагментов почек по фазам распускания у растений рода *Betula* L. *Физиология растений*. 2024; 71 (6): 723-734. <https://doi.org/10.31857/S0015330324060059>
13. EFSA Panel on Plant Health (PLH); Civera A.V., Baptista P., Berlin A., Chatzivassiliou E., Cubero J., Cuniffe N., de la Peña E., Desneux N., Di Serio F., Filipiak A., Hasiów-Jaroszewska B., Jactel H., Landa B.B., Maistrello L., Makowski D., Milonas P., Papadopoulos N.T., Potting R., Susi H., Van Der

- Gaag D.J., Battisti A., Mas H., Rigling D., Faccoli M., Mikulová A., Stergulf F., Christoph E., Mosbach-Schulz O., Streissl F., Gonthier P. Commodity risk assessment of *Betula pendula* and *Betula pubescens* plants from the UK. *EFSA J.* 2024; 22 (11): e9051. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.9051>
14. Harr L., Esper J., Kirchhefer J.A. et al. Growth response of *Betula pubescens* Ehrh. to varying disturbance factors in northern Norway. *Trees.* 2021; 35: 421-431. <https://doi.org/10.1007/s00468-020-02043-1>
15. Paniagua-Zambrana N. Y. et al. *Betula pendula* Roth *Betula pubescens* Ehrh. Betulaceae. *Ethnobotany of the Mountain Regions of Eastern Europe: Carpathians*. Cham: Springer International Publishing; 2024: 1-16. https://doi.org/10.1007/978-3-031-87802-2_50
16. Isakov I. Y. The effect of a single inbreeding on the growth and development of fast-growing tree species, *Betula pendula* and *Betula pubescens*. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science.* 2021; 875 (1): 012014. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/875/1/012014>
17. Качалина Т. В., Малышева Н.А., Семкина О.А., Джавахян М.А. Разработка состава и технологии капсул, содержащих винограда культурного листьев красных экстракт сухой. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2020; 23 (8): 19-25.
18. Абдурахимов А. Х., Эргашева З. А., Усманов Х. А. Применение экзотоксина холерного вибриона для лечения хронической почечной недостаточности. *Health journal.* 2020; 1 (5): 111-113. <https://doi.org/10.24411/2181-0443/2020-10023>
19. Калашникова В. Н., Альдяков А. В. Диагностика и лечение хронической почечной недостаточности у кошек. *Студенческая наука-первый шаг в академическую науку.* М.; 2021: 242-245.
20. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галявич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021; 61 (4): 4-14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
21. Баширов А.У. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Казахстане и других странах. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 3: 17-27. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2024-3-17-27>
22. Усманова У.И., Хужамбердиев М.А., Мирсайдуллаев М.М. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности. *И Евразийский конгресс кардиологов. I Национальный конгресс кардиологов Казахстана.* Астана; 2009: 78-78.
23. Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Исабекова А.Х. Клиническая эффективность петлевого диуретика торасемида в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Результаты казахстанского многоцентрового исследования «ПОЭТ». *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014; 10 (5): 495-499. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-5-495-499>
24. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганнапольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2017; 15 (2): 55-62.
25. Сафонова Н.В., Трофимова Е.О. Обзор российского рынка растительных препаратов. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике.* 2021; 3: 11-22.
26. *Государственная фармакопея Республики Казахстан.* Т. 1. Алматы: Издательский дом «Жибек жолы»; 2008: 592.
27. *Государственная фармакопея Республики Казахстан.* Т. 2. Алматы: Издательский дом «Жибек жолы»; 2009: 804.
28. *Государственная фармакопея Республики Казахстан.* Т. 1. Алматы: Издательский дом «Жибек жолы»; 2014: 872.
29. Омарова Р.А. Некоторые аспекты хронической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019; 18 (1): 117-118.
30. Джунусбекова Г.А., Тундыбаева М.К., Леонович Т.Н. Проблема диагностики фибрилляции предсердий в республике Казахстан. Консенсус совета экспертов. *Science & Healthcare.* 2022; 24 (2): 240-248.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Vinogradova N.G., Berestovskaja V.S., Blankova Z.N., Vavilova T.V., Gomyranova N.V., Masenko V.P., Mareev V.Ju., Skvorcov A.A., Sorokina N.A., Tereshhenko S.N. Laboratornye aspekty ispol'zovaniya rezul'tatov immunohimicheskogo opredeleniya koncentracii NT-proBNP pri vedenii pacientov s hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'ju: podderzhka prinjatija klinicheskikh reshenij. *Kardiologija.* 2024; 64 (8): 68-78. <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.8.n2720>
2. Zhankalova Z.M., Nogaeva M.G., Orazbaeva M.M., Kushimbaeva K.K., Hajbullina G.M., Esirkepova A.Zh., Gabdullina G.H. Sozylmaly zhyrek zhetkiliksizdigi bar nauqastardary psihojemocionaldy kyj. *Nauka i zdravooхранenie.* 2023; 25 (5): 221-231. <https://doi.org/10.34689/SH.2023.25.5.028>
3. Endrighi R., Waters A.J., Gottlieb S.S., Harris K.M., Wawrzyniak A.J., Bekkouche N.S., Li Y.,

- Kop W.J., Krantz D.S. Psychological stress and short-term hospitalisations or death in patients with heart failure. *Heart*. 2016; 102 (22): 1820-1825. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309154>
4. Polzik G.B., Kapsultanova D.A., Shvedkova T.A., Bezina E.M., Eshmuhambetova M.A., Isagalieva D.T., Sardarova G.O., Utina G.A., & Jusenova A.G. Sozylmaly arterijalyk gipertenzijanyñ klinikalyk zhardajy. *Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta*. 2016; 3: 6-9.
5. Bekbosynova M.S., Ivanova-Razumova T.V., Dzhetybaeva S.K., Oralbekova Zh.O. Kardiologicheskaja sluzhba Kazahstana segodnja: ostryj koronarnyj sindrom, hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost', ateroskleroz. *Kardiologija*. 2024; 64 (1): 34-36. <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.1.n2580>
6. Koshherbaeva L., Samambaeva A., Boquete Yolanda Pena, Imamatinova A. Metodologija rascheta predotvratimoy smertnosti na primere serdechno-sosudistyh zabolevanij v Kazahstane. *Nauka i Zdravooohranenie*. 2022; 4 (24): 101-107. <https://doi.org/10.34689/SH.2022.24.4.013>
7. Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C., Coutts A., Wilde K., Burton C., Kadam U.T., Kwok C.S., Clark A.B., Murchie P., Buchan I., Hannaford P.C., Myint P.K. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur. J. Heart. Fail.* 2017; 19 (9): 1095-1104. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.822>
8. Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P.S., Cunningham J.W., Ferreira J.P., Zannad F., Packer M., Fonarow G.C., McMurray J.J.V., Solomon S.D., Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet*. 2020; 396 (10244): 121-128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)
9. Cowie M.R., Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17 (12): 761-772. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0406-8>
10. Kuznecova O.Ju. Obzor sovremennyh preparatov s biologicheski aktivnymi kompozicijami berezovogo griba chaga. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*. 2016; 1: 128-141.
11. Mashentseva A.A., Dehaen W., Seitembetov T.S., Seitembetova A.J. Comparison of the antioxidant activity of the different *Betula pendula* Roth. extracts from northern Kazakhstan. *Journal of Phytology*. 2011; 3 (1): 18-25.
12. Morozova I.V., Chernobrovkina N.P., Pchjolkin V.P. Frakcionnyj i zhirmokislottnyj sostav lipidov fragmentov poček po fazam raspuskanija u rastenij roda *Betula* L. *Fiziologija rastenij*. 2024; 71 (6): 723-734. <https://doi.org/10.31857/S0015330324060059>
13. EFSA Panel on Plant Health (PLH); Civera A.V., Baptista P., Berlin A., Chatzivassiliou E., Cubero J., Cuniffe N., de la Peña E., Desneux N., Di Serio F., Filipiak A., Hasiów-Jaroszewska B., Jactel H., Landa B.B., Maistrello L., Makowski D., Milonas P., Papadopoulos N.T., Potting R., Susi H., Van Der Gaag D.J., Battisti A., Mas H., Rigling D., Faccoli M., Mikulová A., Stergulc F., Christoph E., Mosbach-Schulz O., Streissl F., Gonthier P. Commodity risk assessment of *Betula pendula* and *Betula pubescens* plants from the UK. *EFSA J.* 2024; 22 (11): e9051. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.9051>
14. Harr L., Esper J., Kirchhefer J.A. et al. Growth response of *Betula pubescens* Ehrh. to varying disturbance factors in northern Norway. *Trees*. 2021; 35: 421-431. <https://doi.org/10.1007/s00468-020-02043-1>
15. Paniagua-Zambrana N. Y. et al. *Betula pendula* Roth *Betula pubescens* Ehrh. Betulaceae. *Ethnobotany of the Mountain Regions of Eastern Europe: Carpathians*. Cham: Springer International Publishing; 2024: 1-16. https://doi.org/10.1007/978-3-031-87802-2_50
16. Isakov I. Y. The effect of a single inbreeding on the growth and development of fast-growing tree species, *Betula pendula* and *Betula pubescens*. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2021; 875 (1): 012014. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/875/1/012014>
17. Kachalina T. V., Malysheva N.A., Semkina O.A., Dzhavahjan M.A. Razrabotka sostava i tehnologii kapsul, sodержashhih vinograda kul'turnogo list'ev krasnyh jekstrakt suhoj. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoy i farmacevticheskoy himii*. 2020; 23 (8): 19-25.
18. Abdurahimov A. H., Jergasheva Z. A., Usmanov H. A. Primenenie jekzotoksina holernogo vibriona dlja lechenija hronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti. *Health journal*. 2020; 1 (5): 111-113. <https://doi.org/10.24411/2181-0443/2020-10023>
19. Kalashnikova V. N., Al'djakov A. V. Diagnostika i lechenie hronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti u koshek. *Studencheskaja nauka-pervyj shag v akademicheskiju nauku*. M.; 2021: 242-245.
20. Poljakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T., Artem'eva E.G., Badin Ju.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galjavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Koziolova N.A., Malenkova V.Ju., Mal'chikova S.V., Mareev Ju.V., Smirnova E.A., Tarlovskaja E.I., Shherbinina E.V., Jakushin S.S. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' v Rossijskoj Federacii: chto izmenilos' za 20 let nabljudenija? Rezul'taty issledovanija JePOHA-HSN. *Kardiologija*. 2021; 61 (4): 4-14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
21. Bashirov A.U. Jepidemiologija hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti v Kazahstane i drugih

stranah. *Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 3: 17-27. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2024-3-17-27>

22. Usmanova U.I., Huzhamberdiev M.A., Mirsajdullaev M.M. Nejrogormony i citokiny pri serdechnoj nedostatochnosti. *I Evrazijskij kongress kardiologov. I Nacional'nyj kongress kardiologov Kazahstana*. Astana; 2009: 78-78.

23. Berkinbaev S.F., Dzhunusbekova G.A., Isabekova A.H. Klinicheskaja jeffektivnost' petlevogo diuretika torasemida v lechenii bol'nyh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju. *Rezulytaty kazahstanskogo mnogocentrovogo issledovaniya «POJeT». Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii*. 2014; 10 (5): 495-499. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-5-495-499>

24. Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapol'skij V.P., Jatmanov A.N., Shabanov P.D. Perspektivy ispol'zovaniya fitopreparatov v sovremennoj farmakologii. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2017; 15 (2): 55-62.

25. Safonova N.V., Trofimova E.O. Obzor rossijskogo rynka rastitel'nyh preparatov. *Remedium*.

Zhurnal o rossijskom rynke lekarstv i medicinskoj tehnike. 2021; 3: 11-22.

26. *Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Kazahstan*. T. 1. Almaty: Izdatel'skij dom «Zhibek zholy»; 2008: 592.

27. *Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Kazahstan*. T. 2. Almaty: Izdatel'skij dom «Zhibek zholy»; 2009: 804.

28. *Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Kazahstan*. T. 1. Almaty: Izdatel'skij dom «Zhibek zholy»; 2014: 872.

29. Omarova R.A. Nekotorye aspekty hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2019; 18 (1): 117-118.

30. Dzhunusbekova G.A., Tundybaeva M.K., Leonovich T.N. Problema diagnostiki fibrilljatsii predserdij v respublike Kazahstan. Konsensus soveta jekspertov. *Science & Healthcare*. 2022; 24 (2): 240-248.

23.09.2025 келіп түсті

10.02.2026 пысықтауға бағытталған

13.04.2026 қабылданды

30.09.2026 online жариялады

Sh. D. Kassymova^{1*}, R. B. Ayupova¹, L. N. Kiyekbayeva¹, G. S. Ibadullayeva¹

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF CAPSULES FROM OF BETULA PUBESCENS EHRH. EXTRACTS

¹Department of Pharmaceutical Technology, NC JSC «S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University» (050000, Republic of Kazakhstan, Almaty c., Tole Bi str., 94; e-mail: info@kaznmu.kz)

***Shakhnaz Dilshadkyzy Kassymova** – Department of Pharmaceutical Technology, NC JSC «S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University»; 050000, Republic of Kazakhstan, Almaty c., Tole Bi str., 94; e-mail: zshahnaz123z@gmail.com

Aim. To develop the technology of a medicinal product in capsule form with mild diuretic activity based on dry extract of birch buds.

Materials and methods. During experimental research, a technology for obtaining dry extract from birch buds using 70% ethanol was developed. A material balance was calculated, and a technological and equipment flow chart was created. After optimizing the extraction conditions, the composition of a solid dosage form (capsule) was developed and prepared using a capsule-filling machine.

Results and discussion. Optimal extraction conditions were identified: raw material to extractant ratio – 1:1; solvent – 70% ethanol; temperature – 45-50 °C. The obtained dry extract was incorporated into the capsule formulation as follows: 0.300 g of dry birch bud extract, 0.195 g of potato starch, 0.003 g of Aerosil A-380, and 0.002 g of calcium stearate. All samples were studied in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan.

Conclusions. A technology was developed for obtaining a dry extract from birch buds and a capsule-form medicinal product based on it, substantiated by the results of experimental research.

Key words: heart failure; downy birch bud (*Betula Pubescens Ehrh.*); dry extract; capsule; medicinal plant raw materials

Ш. Д. Касымова^{1*}, Р. Б. Аюпова¹, Л. Н. Киекбаева¹, Г. С. Ибадуллаева¹

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ ИЗ ЭКСТРАКТОВ ПОЧЕК БЕРЕЗЫ ПУШИСТОЙ (BETULA PUBESCENS EHRLH.)

¹Кафедра фармацевтической технологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова» (050000, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Төле би, 94; e-mail: info@kaznmu.kz)

***Шахназ Дилшадқызы Касымова** – НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова»; 050000, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Төле би, 94; e-mail: zshahnaz123z@gmail.com

Цель. Разработка технологии лекарственного препарата в форме капсул с мягким диуретическим действием на основе сухого экстракта березовых почек.

Материалы и методы. В ходе экспериментального исследования была разработана технология получения сухого экстракта из березовых почек с использованием 70% этанола. Были рассчитаны материальный баланс, составлена технологическая и аппаратуральная схема. После оптимизации условий экстракции был разработан состав твердой лекарственной формы (капсулы), осуществлено ее изготовление на капсулирующем оборудовании.

Результаты и обсуждение. Оптимальные условия экстракции: соотношение сырья и экстрагента – 1:1; растворитель – 70% этанол; температурный режим – 45-50 °С. Полученный сухой экстракт был включен в состав капсулы в следующем соотношении: 0,300 г сухого экстракта березовых почек, 0,195 г картофельного крахмала, 0,003 г аэросила А-380, 0,002 г стеарата кальция. Все образцы были исследованы в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан.

Выводы. Разработана технология получения сухого экстракта из березовых почек и лекарственного препарата на его основе в форме капсул, обоснованная результатами экспериментального исследования.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; почки березы пушистой (Betula Pubescens Ehrh.); сухой экстракт; капсула; лекарственные растительные вещества

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

ӨОЖ 615.322-07

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-146-151

А. М. Эседова¹, А. Т. Медешова^{1*}, М. Ю. Ишмуратова², П. З. Оразбаева¹, П. Бельняк³

DASIPHORA PARVIFOLIA ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНЫҢ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ФАРМАКОПЕЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІН ЗЕРТТЕУ

¹«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ (Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²«Е. А. Бөкетов атындағы Қарағанды ұлттық университеті» КеАҚ (100024, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Университетская к-сі, 28, корп. 3; e-mail: office@karnu-buketov.edu.kz)

³Люблин медицина университеті (20-059, Польша, Люблин қ., Ал. Рацлавицкие даңғ., 1; e-mail: ukr@umlub.pl)

***Айгул Турдыханкызы Медешова** – «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ (Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к., 40; e-mail: Medeshova@qmu.kz

Бұл зерттеуде экстракция процесінің тиімділігін арттыруға, сондай-ақ алынатын биологиялық белсенді заттардың сапасын алдын ала болжау және оларды стандарттау мүмкіндігін негіздеуге бағытталған кешенді зерттеулер жүргізілді. Осы мақсатта *Dasiphora parvifolia* дәрілік өсімдік шикізатының өңдеу кезінде маңызды рөл атқаратын технологиялық параметрлері егжей-тегжейлі зерттелді. Атап айтқанда, шикізаттың меншіктік салмағы, көлемдік салмағы, себілу салмағы, кеуектілігі, экстракциялық қабаттың бос көлемі, сондай-ақ экстрагентті сіңіру коэффициенті анықталып, олардың экстракция процесіне әсері бағаланды.

Сонымен қатар, зерттеу барысында өсімдік шикізатының бірқатар фармакопеялық сапа көрсеткіштері анықталды. Оларға экстрактивті заттар мөлшері, кептіргендегі масса шығыны, жалпы күл мөлшері және 10% тұз қышқылында ерімейтін күл жатады. Аталған көрсеткіштер дәрілік өсімдік шикізатының сапасын бағалауда және оны әрі қарай фармацевтикалық өңдеуге жарамдылығын анықтауда маңызды мәнге ие.

Технологиялық және фармакопеялық сипаттамалар бойынша алынған эксперименттік деректердің жиынтығы биологиялық белсенді заттарды алудың оңтайлы экстракциялау әдісін ғылыми тұрғыда болжауға, сондай-ақ алынған өнімнің экстракт ретіндегі сапасын стандарттауға мүмкіндік береді.

Зерттеу нәтижелері *Dasiphora parvifolia* өсімдігі негізіндегі экстракттарды өнеркәсіптік деңгейде өндіру технологиясын әзірлеуде, сондай-ақ нормативтік-техникалық құжаттарды, соның ішінде технологиялық регламент пен сапа спецификациясын дайындауда практикалық тұрғыдан қолданылатын болады.

Кілт сөздер: дәрілік өсімдік; дәрілік өсімдік шикізат; экстрагент; экстрагент концентрациясы; шикізаттың ұсақталуы; *Dasiphora parvifolia*; технологиялық көрсеткіштер; сандық көрсеткіштер

КІРІСПЕ

Халық медицинасында кеңінен қолданылатын Қазақстан флорасының жабайы өсетін түрлерінің арасынан биологиялық белсенді заттардың жаңа өсімдік көздерін іздеу қазіргі заманғы фармацевтика ғылымы мен тәжірибесінің маңызды міндеттерінің бірі [1, 2]. Дәрілік өсімдік шикізаттарына және оларға негізделген дәрілік заттарға қойылатын сапа талаптарының үнемі артуы мемлекеттік стандарттау жүйесін үнемі жетілдіруді қажет етеді. Дәрілік өсімдік шикізаттары мен өсімдік тектес препараттарды стандарттау олардың сапасына кепілдік береді және оларды қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін қамтамасыз етеді.

Өсімдік шикізаттарынан екіншілік метаболиттерді алудың оңтайлы параметрлерін таңдау маңызды міндет, нәтижесінде алынған экстрактта биологиялық белсенді заттардың жоғары өнімділігін қамтамасыз етеді. Өсімдік шикізаттарынан биологиялық белсенді заттарды бөліп алу үдерісінде технологиялық операциялардың тиімділігін арттырумен қатар, қолданылуы экономикалық тұрғыдан орынды реагенттерді пайдалану қажеттілігі туындайды [3, 4, 5]. Әдеби деректерге сәйкес биологиялық белсенді заттар көзіне бай, екіншілік метаболиттердің перспективалы көзі- курил шөйі (*Dasiphora parvifolia*) шөбінен экстракттар алу үшін оңтайлы параметрлерді зерттеу және



1 сурет – *Dasiphora parvifolia* жер үсті бөлігінің ұсақталған шикізаты

іріктеу ғылыми қызығушылық тудырады. Курил шәйі (*Dasiphora parvifolia*) шикізатынан экстракциялық препараттарды алу кезінде тек фармакогностикалық және биологиялық зерттеулерді ғана емес, сонымен қатар шикізаттың технологиялық параметрлерін де анықтау қажет. Курил шәйі (*Dasiphora parvifolia*) жер үсті бөліктерінен биологиялық белсенді заттар кешенін бөліп алу тиімділігіне технологиялық параметрлердің әсерін анықтау аса маңызды.

Жұмыстың мақсаты шикізаттың сапасын сипаттайтын фармакопеялық сандық көрсеткіштерді және мақсатты өнімді алудың тиімді әдісін жасау үшін қажетті технологиялық параметрлерді анықтау.

МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ӘДІСТЕР

Зерттеу нысандары ретінде Қарағанды облысы, Қарқаралы ауданы аймағынынан 2025 жылдың тамыз айында жиналған курил шәйінің (*Dasiphora parvifolia*) жер үсті бөлігі (1 сурет) пайдаланылды.

Шикізатты жинау құрғақ ауа-райында, бөгде қоспалардың түсуіне жол бермей, қолмен жүргізілді. Шикізат алдын-ала ауа-көлеңке әдісімен металл тормен қапталған рамалары бар арнайы сөрелерде кептірілген. Курил шәйі өсімдік шикізаты сапасының технологиялық параметрлері мен сандық көрсеткіштерін анықтау бойынша зерттеулер КеАҚ Қарағанды медицина университетінің зертханасында жүргізілді.

Кейбір сандық көрсеткіштер бөгде қоспалар (ҚР МФ 1 том 2.8.2), жалпы күл (ҚР МФ 1 том 2.4.16), 10% хлорсутек қышқылында ерімейтін күл (ҚР МФ 1 том 2.8.1), кептіргендегі масса шығыны (ҚР МФ 1 том 2.2.32) Қазақстан Республикасы Мемлекеттік Фармакопеясының арнайы талаптарына сай жүргізілді [6].

Технологиялық параметрлерді ұсақталу дәрежесі (ҚР МФ 1 том 2.2.8), экстрактивті заттарды (ҚР МФ 1 том 2.2.8), меншіктік салмағын, көлемдік салмағы, себілу салмағы, кеуектілік, қабаттың бос көлемі және экстрагентті сіңіру коэффициентін

анықтау нормативті құжаттарға және әдебиеттерде келтірілген әдістерге сәйкес жүргізілді.

Құрғақ шикізаттың меншікті массасын анықтау үшін шамамен 5,0 (нақты өлшем) 100 мл пикнометрге қойылды, ал шикізат көлемнің 2/3 бөлігіне тазартылған сумен құйылды және қайнаған су ваннасында 2 сағат ұсталды. Содан кейін колба бөлме температурасына дейін салқындатылып, тазартылған 44 сумен 50 мл-ге дейін жеткізілді. Колбаны өсімдік шикізатымен және тазартылған сумен өлшейміз. Су құйылған колбаның массасы алдын-ала анықталды. Меншікті масса (d_Y , г/см³) төмендегі формула бойынша есептелді, г/см³:

$$d_Y = P_d/P + G - F \quad (1),$$

мұндағы,

P – абсолютті құрғақ өсімдік шикізатының массасы (г);

G – сумен толтырылған пикнометр массасы (г);

F – сумен және шикізатпен толтырылған пикнометрдің массасы (г);

d – судың тығыздығы (г/см³) ($d=0,9982$, г/см³).

Сусымалы масса (d_H) табиғи ылғалдылықта майдаланған шикізат массасының шикізаттың толық көлеміне қатынасын көрсетеді. Әдістемесі: майдаланған өсімдік шикізатын өлшегіш цилиндрге салып, аздап шайқап тегістейміз, содан кейін шикізат алатын толық көлем өлшенді. Сусымалы масса (d_H , г/см³) төмендегі формула бойынша анықталды:

$$d_H = P_H/V_H \quad (2),$$

мұндағы,

P_H – белгілі бір ылғалдылықта өлшеніп ұсақталған шикізаттың массасы (г);

V_H – шикізат алатын көлем (см³).

Көлемдік массаны анықтау. Ұсақталмаған 10,0 г (нақты өлшем) өсімдік шикізаты алдын-ала салмағы өлшенген өлшегіш цилиндрге салып, 50 мл тазартылған су құйылды, тездетіп араластырып, көлемі анықталды. Цилиндрдегі шикізат салынғаннан кейінгі алатын көлем өлшенеді де, көлем айырмашылығы анықталды. Көлемдік масса (d_O) (г/см³) келесі формула бойынша есептеледі:

$$d_O = P_O/V_O \quad (3),$$

мұндағы,

P_O – белгілі бір ылғалдылық жағдайында өлшенген ұсақталған шикізаттың массасы (г);

V_O – өсімдік шикізаты алатын көлем (см³).

Шикізаттың кеуектілігі ($P_{ш}$) – бөлшектердің ішіндегі бос орындардың санын сипаттайды. Шикізат және меншікті ауырлық (толық) мен көлемдік

1 кесте – *Dasiphora parvifolia* шөбінің сандық көрсеткіштері

Көрсеткіштері, %	<i>Dasiphora parvifolia</i> шөбі	Норма, %
Бөгде қоспалар	–	2% артық емес
Қарайған бөліктері		
Органикалық қоспалар	–	1% артық емес
Минералды қоспалар	0.015±0.011	1% артық емес
Кептіргендегі масса шығын	4.153±1.095	12.0% артық емес
Жалпы күл	3.816±0.980	10.0% артық емес
10% хлорсутек қышқылында ерімейтін күл	0.460±0.078	2.0% артық емес

2 Кесте – *Dasiphora parvifolia* шикізатының технологиялық параметрлері

Техникалық көрсеткіштер, %	Нақты нәтижелер, г/см³
Усақтау дәрежесі, мм	3-5
Меншікті масса (dY), г/см³	0,1218±0,0025
Себілу масса (dH), г/см³	0,15±0,02
Көлемдік масса (dO), г/см³	0,074±0,0045
Кеуектілік (Пш)	0,31±0,059
Бөлектілік (Пж)	0,70±0,005
Шикізат қабатының бос көлемі (V)	0,40±0,035

3 кесте – Экстрагенттің сіңу коэффициенттері және экстрактивті заттардың құрамы

Экстрагенттің сіңіру коэффициенттері, мл/г				
Тазартылған су	30% этанол	50% этанол	70% этанол	90% этанол
5,13±0,12	4,11±0,09	3,89±0,17	3,7±0,13	2,71±0,07
Экстрактивті заттардың құрамы, %				
Тазартылған су	30% этанол	50% этанол	70% этанол	90% этанол
29,02	27,05	29,3	35,5	30,4

масса арасындағы айырмашылықтың қатынасы ретінде анықталады. Шикізаттың кеуектілігі есептеледі: ұсақталған өсімдік шикізатының бөліктері арасындағы бос орындардың мөлшері және ол көлемдік масса мен көлемдік масса арасындағы айырмашылықтың көлемдік массаға қатынасы ретінде келесі формуламен анықталады:

$$Пш = dY - dO/dY \quad (4),$$

мұндағы,

dY – шикізаттың меншікті массасы (г/см³);

dO – шикізаттың көлемдік массасы (г/см³).

Шикізаттың бөлектілігі (Пж) шикізат бөлшектерінің ішкі бос кеңістігінің мөлшерін сипаттайды және шикізаттың көлемдік масса мен сусымалы масса тығыздығы арасындағы айырмашылықтың оның көлемдік салмағына қатынасы ретінде анықталады. Бөлектілік (Пж) 5 формула бойынша есептеледі:

$$Пж = dO - dH/dO \quad (5),$$

мұндағы,

dO – көлемдік масса (г/см³);

dH – сусымалы масса (г/см³).

Шикізат қабатының бос көлемі (V) – шикізат қабатының бірлігіндегі бос орындардың салыстырмалы көлемі және меншікті массасы мен сусымалы масса арасындағы айырмашылықтың меншікті массаға қатынасы ретінде анықталады. Шикізат қабатының бос көлемін есептеу формуласы төмендегідей:

$$V = dY - dH/dY \quad (6),$$

мұндағы,

dY – шикізаттың меншікті массасы (г/см³);

dH – шикізаттың сусымалы массасы (г/см³).

Экстрагентті сіңіру коэффициенті (X) – бұл шикізаттағы жасушааралық тесіктерді, вакуоль-

дерді, ауа қуыстарын толтыратын және шроттан алынбаған еріткіштің мөлшері. $\pm 0,01$ г дейін өлшенген шамамен 5,0 г ұсақталған шикізат, өлшеуіш цилиндрге салынып, экстрагент (су мен этанол) құйылды (этанол 30%, 50%, 70%, 90%). Осылайша, шикізат толығымен жабылып, бірнеше сағатқа қалдырылды. Содан кейін шикізат қағаз сүзгісі арқылы сүзілді. Фильтрат басқа өлшеуіш цилиндрге салынып, оның көлемі бекітілді.

Экстрагенттің сіңіру коэффициенттерін есептеу формуласы:

$$X = (V - V_1)/P \quad (7),$$

мұндағы,

V – шикізатты мл толтыратын экстрагенттің көлемі;

V₁ – экстрагентті шикізатпен (мл) сіңіргеннен кейін қалған экстрагенттің көлемі;

P – ұсақталған шикізаттың массасы (г).

Курил шәйі шөбінен экстрактивті заттарды анықтау ҚР МФ, 1 т., Дәрілік өсімдік шикізатын сынау әдістеріне (564 б.) сай жүргізілді.

НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУ

Фармакопоялық сапа параметрлерін анықтау: жалпы күл, 10% тұз қышқылы ерітіндісінде ерімейтін күл, бөгде қоспалар, кептірілген масса шығыны Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопоясында көрсетілген әдістерге сәйкес жүргізілді [6]. 1 кестеде *Dasiphora parvifolia* шөбі фармакопоялық сапа параметрлерін анықтау нәтижелері келтірілген.

Технологиялық параметрлер эксперименттік деректер негізінде анықталды. *Dasiphora parvifolia* шикізатының экстрагент сіңіру коэффициенті шикізаттың ұнтақталу дәрежесіне тікелей байланысты. Ұнтақталу дәрежесі неғұрлым жоғары болса, сіңіру коэффициенті соғұрлым жоғары болады. 2-кестеде *Dasiphora parvifolia* шикізатының технологиялық параметрлері ұсынылған.

Дәрілік өсімдік шикізатының экстракциялық құрамы биологиялық белсенді заттардың жалпы мөлшерін сипаттайды. 3-кестеде келтірілген нәтижелер курил шәйі жер үсті бөлігінің экстракциялық құрамы этанолда (70%) жоғары – 33,5%, ал тазартылған суда және (90%) этанолда экстракциялық құрамы сәйкесінше 29,02% және 30,4% құрайды деген қорытынды жасауға мүмкіндік береді. Тазартылған суды экстрагент ретінде пайдаланудың шектеулері бар, өйткені онда көптеген полярлы емес заттар нашар ериді, сондай-ақ ол бірқатар қосылыстардың гидролитикалық ыдырауын туындатуы мүмкін.

ҚОРЫТЫНДЫ

Фармакопоялық сапа параметрлері эксперименттік деректер негізінде: кептіру кезіндегі шығын – 4.153%, жалпы күл – 3.816%, 10% HCl

ерітіндісінде ерімейтін күл – 0.46%. Шөптік шикізатқа қойылатын фармакопоялық сапа талаптары белгіленген нормативтік стандарттарға сәйкес келеді.

Dasiphora parvifolia шөбінің шикізатынан экстракт алудың оңтайлы технологиясын жасау және тиімді экстракциялау процесін анықтау мақсатында келесі көрсеткіштер анықталды: меншікті салмағы 0,1218 г/см³, себілу масса -0,15 г/см³, көлемдік салмағы – 0,077 г/см³, кеуектілігі – 0,31 г/см³, бөлектілігі – 0,70 г/см³, шикізат қабатының бос көлемі – 0,4 г/см³.

Эксперименттік жұмыстардың нәтижелері бойынша, экстракциялау кезінде экстрактивті заттардың ең көп шығымы 70% этанолмен экстракциялау барысында байқалады.

Алынған деректер *Dasiphora parvifolia* шөбін негізінде экстракциялық препараттарды алу мақсатында технологиялық процесте, нормативтік құжаттарды (технологиялық регламент, сапа спецификациясын) дайындауда қолданылатын болады.

Авторлардың үлесі:

П. З. Оразбаева, М. Ю. Ишмуратова, П. Бельняк – зерттеу тұжырымдамасы және дизайны.

А. М. Эседова, А. Т. Медешова – материалды жинау және талдау.

А. Т. Медешова, А. М. Эседова, П. З. Оразбаева – мәтін жазу, мәтінді өңдеу.

Мүдделер қақтығысы:

Мүдделер қақтығысы жарияланбаған.

ӘДЕБИЕТ

1. Андышева Е.В., Храмова Е.П. Фенольные соединения *Dasiphora davurica* в зависимости от фазы развития. *Химия растительного сырья*. 2022; 3: 119-125.
2. Шидло Е.В., Шалдаева Т.М., Храмова Е.П. Фенольные соединения и антиоксидантная активность растений *Dasiphora fruticosa* из природных популяций российского Дальнего Востока. *Химия растительного сырья*. 2025; 2: 147-158. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250214801>
3. Требухов А.В., Дворникова Л.Г., Горячева М.В., Малолеткина Т.С. Химический состав и перспективы применения в медицинской практике побегов курильского чая (*Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz): обзор. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024; 14 (2): 159-170. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-159-170>
4. Эседова А., Казанцев В., Жумагазина Ж., Исламхан М., Мамаева А. Фармакогностический анализ сырья *Dasiphora parvifolia* (Rosaceae). *Fundamental and Experimental Biology*; 2025: 11730 (1): 122-127. <https://doi.org/10.31489/2025bmg1/122-127>

5. Амантаева М.Е., Кожанова К.К., Медешова А.Т. Тажиева А.Д., Елекен Г.К., Жандабаева М.А., Саметдинова С.Х. Изучение технологических параметров и числовых показателей качества сырья *Eryngium karatavicum* Iljin. *Фармация Казахстана*. 2023; 5: 400-406. <https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.98.27.052>

6. *Государственная фармакопея Республики Казахстан*. Т. 1. Алматы: Издательский дом «Жибек жолы»; 2008: 567.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Andysheva E.V., Hramova E.P. Fenol'nye soedineniya *Dasiphora davurica* v zavisimosti ot fazy razvitiya. *Himija rastitel'nogo syr'ja*. 2022; 3: 119-125.

2. Shidlo E.V., Shaldaeva T.M., Hramova E.P. Fenol'nye soedineniya i antioksidantnaya aktivnost' rastenij *Dasiphora fruticosa* iz prirodnyh populacij rossijskogo Dal'nego Vostoka. *Himija rastitel'nogo syr'ja*. 2025; 2: 147-158. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250214801>

3. Trebuhov A.V., Dvornikova L.G., Gorjacheva M.V., Maloletkina T.S. Himicheskij sostav i perspektivy primeneniya v medicinskoj praktike pobegov kuril'skogo chaja (*Pentaphylloides*

fruticosa (L.) O. Schwarz): obzor. *Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya. Reguljatornye issledovanija i jekspertiza lekarstvennyh sredstv*. 2024; 14 (2): 159-170. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-159-170>

4. Jesedova A., Kazancev V., Zhumagazina Zh., Islamhan M., Mamaeva A. Farmakognosticheskiy analiz syr'ja *Dasiphora parvifolia* (Rosaceae). *Fundamental and Experimental Biology*. 2025; 11730 (1): 122-127. <https://doi.org/10.31489/2025bmg1/122-127>

5. Amantaeva M.E., Kozhanova K.K., Medeshova A.T. Tazhieva A.D., Eleken G.K., Zhandabaeva M.A., Sametdinova S.H. Izuchenie tehnologicheskikh parametrov i chislovykh pokazatelej kachestva syr'ja *Eryngium karatavicum* Iljin. *Farmacija Kazahstana*. 2023; 5: 400-406. <https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.98.27.052>

6. *Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Kazahstan*. Т. 1. Алматы: Izdatel'skij dom «Zhhibek zholy»; 2008: 567.

16.01.2026 келіп түсті

30.02.2026 пысықтауға бағытталған

22.03.2026 қабылданды

30.09.2026 online жариялады

A. M. Esedova¹, A. T. Medeshova^{1*}, M. Yu. Ishmuratova², P. Z. Orazbaeva¹, P. Belnyak³

STUDY OF TECHNOLOGICAL AND PHARMACOPEAN INDICATORS OF THE MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL *DASIPHORA PARVIFOLIA*

¹NC JSC «Karaganda Medical University» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²NC JSC «Karaganda National Research University named after Ye. A. Buketov» (100024, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Universitetskaya str., 28, b. 3; e-mail: office@karnu-buketov.edu.kz)

³Lublin Medical University (20-059, Poland, Lublin c., Al. Ratslavitskie Ave., 1; e-mail: ukr@umlub.pl)

***Aigul Turdykhankyzy Medeshova** – NC JSC «Karaganda Medical University»; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: Medeshova@qmu.kz

This study presents a comprehensive investigation aimed at improving the efficiency of the extraction process, as well as predicting and standardizing the quality of the obtained biologically active substances. For this purpose, the processing parameters of the medicinal plant *Dasiphora parvifolia*, which significantly influence the extraction process, were thoroughly examined. In particular, the true density, bulk and tapped density, packing weight, porosity, free volume of the extraction bed, and the extractant absorption coefficient were determined.

In addition, several pharmacopoeial quality parameters of the plant raw material were evaluated, including the content of extractive substances, loss on drying, total ash, and ash insoluble in 10% hydrochloric acid. These parameters are essential for assessing the quality of medicinal plant raw materials and their suitability for further pharmaceutical processing.

The experimental data obtained from the technological and pharmacopoeial characteristics make it possible to scientifically substantiate the selection of an optimal method for obtaining biologically active compounds and to standardize the quality of the resulting product in the form of an extract.

The results of this study can be applied in the development of production technologies for *Dasiphora parvifolia* plant extracts, as well as in the preparation of regulatory and technical documentation, including the technological regulations and quality specifications.

Key words: medicinal plant; medicinal plant raw material; extractant; concentration of extractant; fineness of raw material; *Dasiphora parvifolia*; numerical indicators

А. М. Эседова¹, А. Т. Медешова^{1*}, М. Ю. Ишмуратова², П. З. Оразбаева¹, П. Бельняк³

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И ФАРМАКОПЕЙНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ *DASIPHORA PARVIFOLIA*

¹НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²НАО «Карагандинский национальный исследовательский университет им. Е. А. Букетова» (100024, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Университетская, 28, корп. 3; e-mail: office@karnu-buketov.edu.kz)

³Медицинский университет Люблина (20-059, Польша, г. Люблин, пр-т Ал. Рацлавицкие, 1; e-mail: ukr@umlub.pl)

***Айгул Турдыханкызы Медешова** – НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: Medeshova@qmu.kz

В ходе работы был проведен комплексный анализ, направленный на повышение эффективности процесса экстракции, а также на прогнозирование качества и стандартизацию получаемых биологически активных веществ. С этой целью были детально изучены технологические параметры переработки лекарственного растительного сырья *Dasiphora parvifolia*, оказывающие существенное влияние на экстракционный процесс. В частности, определены удельная масса, насыпная и объемная плотность, масса засыпки, пористость, свободный объем экстракционного слоя, а также коэффициент поглощения экстрагента.

Кроме того, в ходе исследования были определены основные фармакопейные показатели качества растительного сырья, включая содержание экстрактивных веществ, потерю в массе при высушивании, общую зольность и золу, нерастворимую в 10% растворе соляной кислоты. Данные показатели имеют важное значение для оценки качества лекарственного растительного сырья и его пригодности для дальнейшей фармацевтической переработки.

Совокупность экспериментальных данных, полученных по технологическим и фармакопейным характеристикам, позволяет научно обосновать выбор оптимального метода получения биологически активных веществ, а также стандартизировать качество полученного продукта в форме экстракта.

Результаты исследования будут использованы при разработке технологии производства экстрактов из растения *Dasiphora parvifolia*, а также при подготовке нормативно-технической документации, включая технологический регламент и спецификацию качества.

Ключевые слова: лекарственное растение; лекарственное растительное сырье; экстрагент; концентрация экстрагента; измельченность сырья; *Dasiphora parvifolia*; числовые показатели

Р. М. Анарбаева¹, Н. У. Камалова², Р. С. Ташменов², Ж. С. Токсанбаева^{1*}, Ж. Б. Калдыбекова², Ж. А. Баймуратова²

ЖАПОН СОФОРАСЫ (*STYPHNOLOBIUM JAPONICUM*) ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНАН Р-ДӘРУМЕНДІ ФЛАВОНОИДТАРДЫ БӨЛІП АЛУ ӘДІСТЕРІН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУЫ

¹АҚ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» (160019, Қазақстан Республикасы, Шымкент қ., Әл-Фараби алаңы, 1/1; e-mail: medacadem@rambler.ru)

²КеАҚ «М. Ауэзов атындағы Оңтүстік Қазақстан университеті» (160019, Қазақстан Республикасы, Шымкент қ., Тауке-хан даңғ., 5; e-mail: canselyarya@mail.ru)

*Жанат Садебековна Токсанбаева – АҚ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы»; 160019, Қазақстан Республикасы, Шымкент қ., Әл-Фараби алаңы, 1/1; e-mail: zhanat_2701@mail.ru

Мақалада жоғары температурада қышқылданған суды алу арқылы жапон софорасының (*Styphnolobium japonicum*) гүлдерінен р-витаминді флавоноидтарды алу мүмкіндігі сипатталған. Бұл жүйеде су реагент ретінде де, еріткіш ретінде де бір уақытта әрекет етеді. Ұсынылған тәсіл улы органикалық қосылыстарды пайдалануды жояды, экстракция мен гидролиз кезеңдерін біріктіреді және тазартудың соңғы кезеңін жеңілдетеді. Ұсынылған әдіс белгілі әдістермен салыстырғанда экологиялық таза болып табылады және белгілі дәстүрлі әдістермен салыстырғанда өнімді алу уақытын бірнеше есе қысқартуға мүмкіндік береді.

Кверцетин антиоксидантын алудың инновациялық әдісі минералды қышқылдар қосылған сулы ортада жапондық софора гүлдерін жоғары температурада өңдеуге негізделген. Бұл технологиялық тәсіл қымбат және улы органикалық реагенттердің қажеттілігін жояды. Экстракция және гидролиз қадамдарын бір процеске біріктіру жұмыс циклін оңтайландырады және мақсатты өнімдерді кейіннен тазартуды жеңілдетеді.

Кілт сөздер: кверцетин; жапон софорасы; флавоноидтар; экстракциялау; антиоксиданттар; тоқтырғыш стресс

КІРІСПЕ

Қоршаған ортаның әртүрлі факторларының қолайсыз әсері бос радикалдардың шамадан тыс түзілуіне алып келуі мүмкін, соның нәтижесінде тотығу стрессі дамиды. Тотығу стрессі көптеген аурулардың өршуіне ықпал етіп, жалпы ағзаның қартаю үдерістерін жылдамдатады. Қазіргі уақытта бос радикалдардың макромолекулалардың зақымдануы мен адам ағзасына әртүрлі әсерлер кезінде жасушалардың өліміне әкелудегі жетекші рөлі дәлелденген [1].

Фенолдық қосылыстар (токоферолдар, флавоноидтар, коэнзимдер, кумариндер және т. б.) тірі ағзалардың табиғи антиоксиданттық қорғаныс жүйесінде, сондай-ақ тотығу стрессінің дамуымен байланысты созылмалы аурулардың алдын алуға маңызды орын алады [2]. Флавоноидтардың басым бөлігі бос радикалдардың түзілуінің тізбекті реакцияларын ұзу арқылы тотығу стрессінің дамуын тежейді [1].

Флавоноидтардың антиоксиданттық белсенділігі оттегінің белсенді түрлерін және липидтік

радикалдарды ингибирлеу қабілетіне байланысты. Флавоноидтар қуатты табиғи антиоксиданттар ретінде бос радикалдық тотығу үдерістерін тежейді, ағзадағы антиоксиданттық әсері бар заттардың мөлшерін арттыруға ықпал етеді және жасушалық мембраналарды липидтердің асқын тотығуынан қорғайды [3].

Флавоноидтардың антиоксиданттық белсенділігі олардың молекулалық құрылымымен (ароматтық сақиналарда қос байланыстар мен функционалдық топтардың болуы) қатар, биологиялық мембраналармен өзара әрекеттесу қабілетіне де байланысты [4]. Флавоноидтар оттегінің белсенді түрлерінің түзілуін төмендетеді, бос радикалдарды генерациялайтын ферменттердің белсенділігін тежейді, белсенді оттегінің түзілуін катализдейтін өтпелі металдардың иондарын хелаттайды, сондай-ақ липидтердің асқын тотығуының тізбекті реакцияларын үзеді [5].

Соңғы жылдардағы көптеген медициналық-биологиялық зерттеулер липидтердің тотығуының белсенділігі аурулар мен патологиялық жағдай-

1 кесте – Жапон софорасы гүлшанақтарынан алынған кверцетин шығымы

Еріткіш концентрациясы	Гидролиз температурасы, °С	Гидролиз уақыты, мин	Кверцетин шығымы, %
Бастапқы шикізат	—	—	4,2
Күкірт қышқылының 0,1%	180	30	71,8
Күкірт қышқылының 0,1%	180	45	76,7
Күкірт қышқылының 0,1%	180	60	80,9
Күкірт қышқылының 0,25%	180	30	87,4
Күкірт қышқылының 0,25%	180	45	90,1
Күкірт қышқылының 0,25%	180	60	89,0
Дәстүрлі әдіс	—	—	91,4

лардың кең спектрінің пайда болуы мен дамуына жауапты әмбебап патогенетикалық фактор болып табылатынын айқын көрсетті [6]. Бұл антиоксиданттарды алдын алу және дәрілік құралдар ретінде пайдаланудың кең мүмкіндіктерін айғақтайды.

Аталған заттар тобының ең айқын өкілдерінің бірі – Р тобының дәрумендеріне жататын кверцетин болып табылады. Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавонон) — айқын биологиялық белсенділігіне байланысты фармацевтикалық, тағам және косметикалық өнеркәсіпте кеңінен қолданылатын флавоноидтардың ауқымды тобына жататын өсімдік тектес полифенол. Кверцетин капиллярларды нығайтатын, антиоксиданттық және гепатопротекторлық әсерге ие [1, 2].

Кверцетинді алу көзі ретінде Оңтүстік-Шығыс Азияда кең таралған, сондай-ақ Ресейдің оңтүстік аймақтарында, Орталық Азияда және Қазақстанның оңтүстігінде өсірілетін жапон софорасының (*Styphnolobium japonicum*) гүлшанақтары пайдаланылды.

Өсімдік тектес шикізаттан флавоноидтарды бөліп алу үшін, гликозидтерді экстракциялау және гидролиздеу сатыларын қамтитын, әртүрлі екісатылы әдістер әзірленіп, қолданылады [7]. Әдетте дәстүрлі бөліп алу тәсілдері 70-95% этанол немесе метанол сияқты уытты әрі өрт қаупі жоғары органикалық еріткіштерді қолдану арқылы жүзеге асырылады [8, 9], бұл технологиялық үдерісті едәуір күрделендіріп, қоршаған ортаға түсетін экологиялық жүктемені арттырады.

Кверцетин флавоноидын алудың қолжетімді тәсілдерінің бірі рутиннің қышқылды гидролизі болып табылады. Өнеркәсіптік жағдайда рутин өсімдік шикізатын 125-130 °С температурада ыстық сумен экстракциялау арқылы, кейіннен экстрактты сүзу және 18-20 °С дейін салқындату кезінде кристалдандыру арқылы алынады. Техникалық рутинді фармакопоялық рутинге дейін тазартуды этил спиртінен қайта кристалдандыру әдісімен жүргізеді, сода ерітіндісімен және этанолмен жуады. Кверцетинді алу үшін рутин гидролизі су ерітінділерінде 2,5% күкірт қышқылымен қайна-

ту жолымен жүзеге асырылады, кейіннен 70% этанолдан өнімді бөліп шығару және қайта кристалдандыру арқылы жүзеге асырылады.

Жұмыс мақсаты – жапон софорасының гүлшанақтарынан қышқылдандырылған суды жоғары температурада қолдану арқылы рутинді экстракциялау және гидролиздеу нәтижесінде кверцетин алу үдерісін зерттеу.

МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ӘДІСТЕР

Жапон софорасының гүлшанақтары мамыр айында гүлдеу алдында жиналды. Жұмыста рутин (тазалығы 96,6%), кверцетин (тазалығы ≥98,2%), күкірт қышқылы (85%, ш. д. а.), тұз қышқылы (36%, ш. д. а.) пайдаланылды. Кверцетинді сандық анықтау талдамалық бағдар ретінде қолданылатын МЕМСТ Р 57990-2017 бойынша жүргізілді.

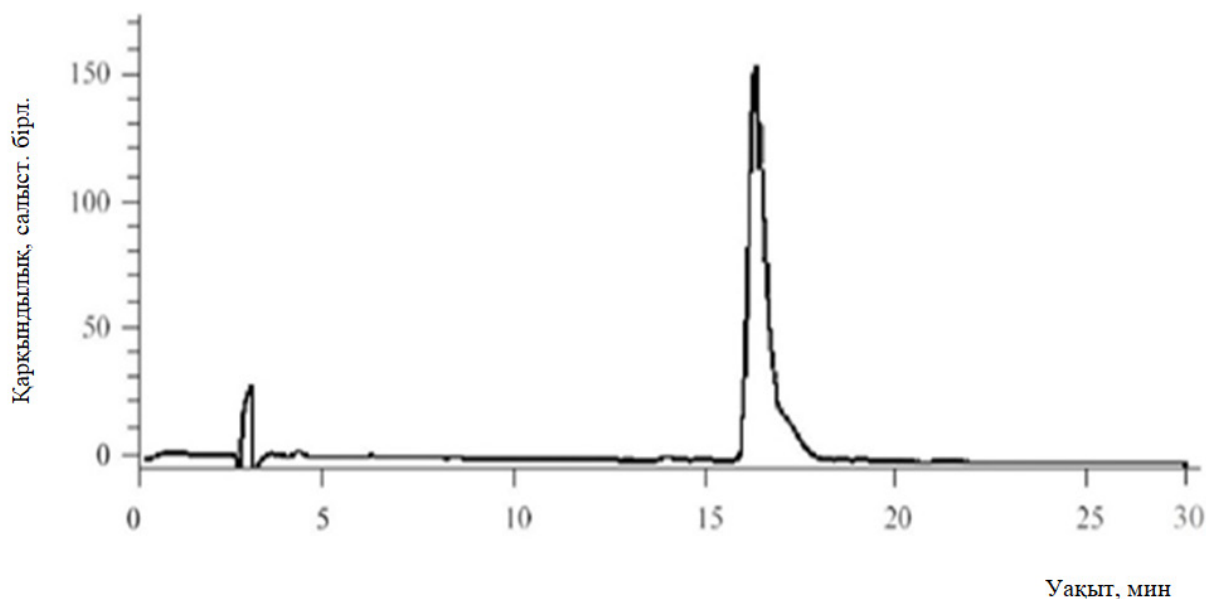
Кверцетин алудың бірінші тәсілі. Жапон софорасы гүлшанақтарынан кверцетинді алу дәстүрлі әдіспен екі сатыда жүргізілген:

– жапон софорасының гүлшанақтарынан органикалық еріткіштермен экстракциялау арқылы рутин алу және тазарту;

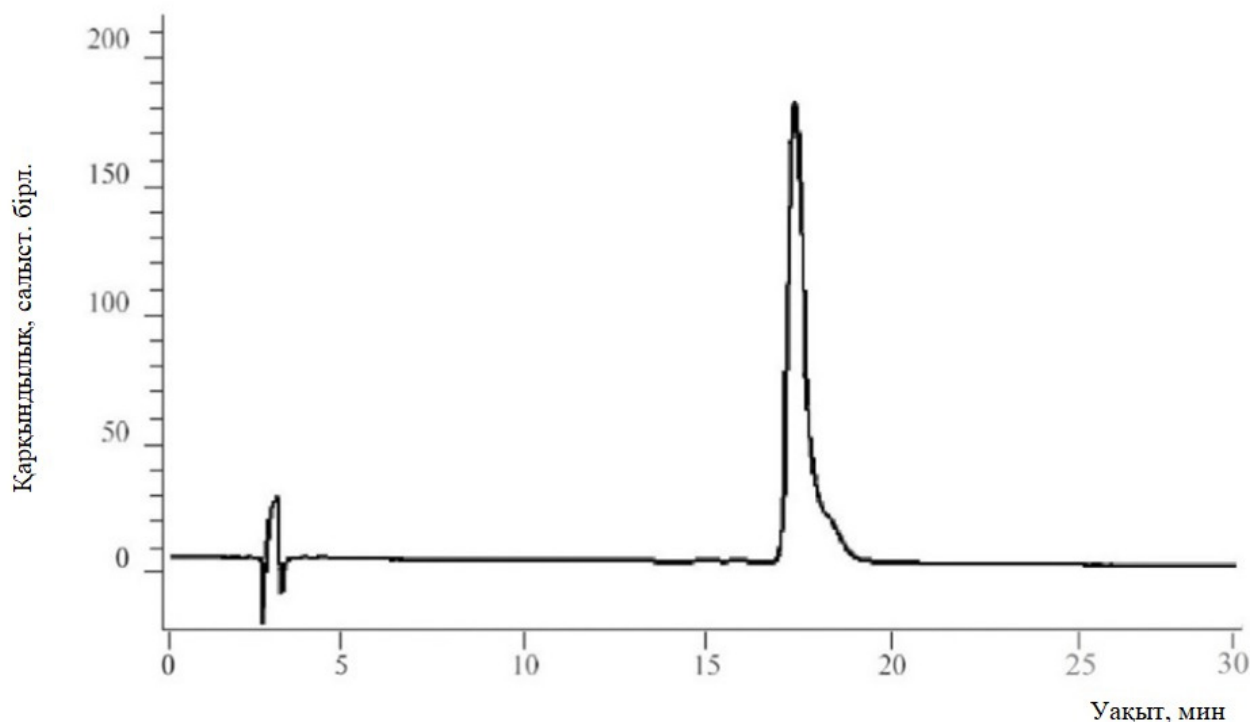
– органикалық еріткіштер мен минералдық қышқылдарды қолдана отырып, рутинді кверцетинге дейін гидролиздеу және алынған өнімді тазарту.

Жапон софорасының, массасы 100 г гүлшанақтарын 500 мл 70% этил спиртімен 1 сағат бойы экстракциялайды. Экстракция аяқталғаннан кейін пайдаланылған өсімдік шикізатын сүзу арқылы бөледі. Алынған экстрактты вакуум жағдайында су моншасында аз көлемге дейін қоюландырып, содан соң кептіреді. Бөлініп алынған рутинді бөлгіш воронкаға ауыстырып, қоспалардан тазалау үшін екі реттен 40 мл диэтил эфирімен және этилацетатпен өңдейді, кейін 20 мл бутил спиртімен экстракциялайды. Рутинді, көлемі 20-25 мл болатын порциялармен, қайнап тұрған 70% этил спиртімен экстракциялау арқылы бөліп алады. Алынған экстрактты фильтрлеп, фильтратты 10-12 сағат бойы салқындату арқылы кристалдандыруға қояды, нәтижесінде рутин кристалдары түзіледі. Осыдан кейін 70% этил спирті қолдана

1 сурет – Кверцетинді қышқылдандырылған сумен экстракциялау арқылы алу хроматограммасы



Сурет 2 – Кверцетинді дәстүрлі әдіспен алу хроматограммасы



отырып қайта кристалдандыру жүргізіледі. Рутин кристалдарын 15 мл 70% этил спиртінде ерітіп, қайнап тұрған су моншасында вакуум жағдайында қыздырады. Қайнау басталғанда рутин толық ерігенге дейін ыстық 70% этил спиртін 5 мл порциялармен қосымша енгізеді. Одан әрі ерімейтін қоспаларды бөліп алу үшін қағаз сүзгі арқылы ыстық филтрлеу жүргізіледі; бұл ретте воронканы алдын ала 100 °С температурада кептіру шкафында 15-20 мин бойы қыздырады. Алынған филтратты рутин кристалдарының түзілуі үшін

қайтадан 10-12 сағат бойы салқындату арқылы кристалдандыруға қояды.

Екінші кезеңде 1,0 г рутинді 20 мл 80% метанолда ерітеді және 2,5 мл концентрацияланған тұз қышқылын қосады (тығыздығы 1,179 г/см³). Қышқылдық гидролизді 100 °С температурада 45 мин бойы жүргізеді. Гидролиз процесі аяқталғаннан кейін түзілген кверцетиннің тұнбасын сүзеді, рН 7 бейтарап мәніне жеткенге дейін тазартылған сумен жуады және 80 °С температурада 2-3 сағат кептіреді.

Кверцетин алудың екінші тәсілі. Ұсынылған технология бойынша жапон софорасының гүлшанақтарынан кверцетин алу үдерісі сыйымдылығы 100 мл болатын реакторда жоғары температурада жүргізілді. 1,0 г шикізатқа 0,1 және 0,25% күкірт қышқылының сулы ерітінділерінен 70 мл қосып, реакциялық қоспаны герметикалық тығыз жабылатын реакторға орналастырып, изотермиялық қыздыруға кептіргіш шкафта 100-180 °C температурада 30-60 мин бойы ұсталды. Процестің соңында реактор бөлме температурасына дейін су моншасында салқындатылды (15 мин). Реактордың ішіндегі өнім сандық түрде қағаз фильтрге көшіріліп, сүзілген соң, рН мәні 7 дейін тазартылған сумен жуылды; осыдан кейін фильтрдегі қалған қалдық 80 % этанолда ерітілді. Кверцетиннің мөлшерін анықтау үшін, талдау жүргізер алдында алынған ерітіндінің сынамалары ГОСТ Р 57990-2017 стандартына сәйкес талдау үшін қажетті концентрацияға дейін сұйылтылды. Одан әрі алынған этанолдық ерітінді кептіріліп, құрғақ үлгідегі мақсаттық компоненттің мөлшері анықталды.

НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУ

Бірінші кезеңде зерттелетін үлгідегі рутин мен кверцетиннің мөлшерлері этанолмен экстракциялау арқылы анықталды. Жапон софорасы гүлшанақтарының 1 г құрамында (4,2 г шикізатқа шаққанда) 1 мг рутин және 192,8 мг кверцетин бар екені анықталды. Гидролиз процесінің сызбасын негізге ала отырып (1 сурет), 192,8 мг рутиннен алынуы мүмкін кверцетиннің ең көп мөлшері 95,45 мг құрайды. Бастапқы шикізатта бар 4,2 мг кверцетинді ескере отырып, кверцетиннің ең жоғары шығымы 1 г шикізатқа 99,65 мг құрайды.

Тұз қышқылын қолдана отырып екі сатылы әдіс бойынша алынған экстракты гидролиздегеннен кейін ерітіндідегі кверцетиннің жалпы мөлшері 1 г шикізатқа қайта есептегенде 91,25 мг құрады, бұл мүмкін болатын ең жоғары мөлшердің 91,4 % сәйкес келеді.

Ұсынылған әдісті пайдалана отырып, кверцетиннің шығымына рутин экстракциясы мен гидролизі процестерінің температурасы мен ұзақтығының әсері зерттелді. Зерттеу 100-180 °C температура диапазонында жүргізілді. Температураның 180 °C дейін жоғарлауы кверцетиннің шығымының 89,95 мг/г артатыны дәлелденген, оның гидролизіне байланысты рутиннің концентрациясы төмендейді. Дегенмен, одан әрі қыздыру мақсатты өнімнің ыдырауына әкеледі. Қышқылдандырылған суды жоғары температурада қолдану арқылы кверцетиннің максималды өнімділігі теориялық мәннің 90,1% құрады.

Кверцетин шығымын арттыру үшін сулы ортаға есептелген күкірт қышқылы қосылды. Алынған деректер 1 кестеде көрсетілген.

Тәжірибелік мәліметтерге сәйкес, күшті минералды қышқылдарды қолдану өнімнің шығымын арттырады. Реакция жағдайларының әсерін зерттеу күкірт қышқылының концентрациясы 0,25% (сулы орта), температурасы 180 °C және өңдеу уақыты 45 мин болғанда, кверцетин шығымы 90,1% құрағанын көрсетті. Бұл нәтиже дәстүрлі әдістің нәтижесіне тең. 180 °C температурада термиялық әсер етуді 30-дан 60 минутқа дейін ұзарту кверцетин шығымын 89,0 мг/г дейін төмендетті. Бұл үрдіс мақсатты компоненттің термиялық ыдырауына байланысты екенін көрсетті. Ұсынылған және дәстүрлі әдістемелердің тиімділігін салыстыру көрсеткендей, 180 °C температурада күшті минералдық қышқылдардың сулы ерітінділерін қолдану аралық сатыларды алып тастау есебінен кверцетин алуға кететін уақыт шығындарын едәуір қысқартуды қамтамасыз етеді, бұл ретте шығым мөлшері дәстүрлі әдістемемен салыстырмалы деңгейде сақталады.

Екі әдіспен де алынған кверцетиннің спирттік ерітінділері кептірілді. Алынған құрғақ өнім суда еритін қоспалардан сумен жуу арқылы тазартылды. Хроматограммаларды салыстыру (1, 2 суреттер) екі жағдайда да өнімдердің тазалығы бірдей екенін көрсетті.

ҚОРЫТЫНДЫ

1. Антиоксидант кверцетинді алудың инновациялық әдістемесі әзірленді. Технологиясы жапон софорасы өсімдігінің гүлшанақтарынан минералдық қышқылдар қосылған сулы ортада жоғары температурада өңдеуге негізделген.

2. Бұл технологиялық тәсіл қымбат және улы органикалық реагенттерге деген қажеттілікті жояды. Экстракция және гидролиз кезеңдерін бір процеске біріктіру жұмыс циклін оңтайландырады және мақсатты өнімдердің кейінгі тазартуын жеңілдетеді.

Автордың үлесі:

Р. С. Ташменов, Р. М. Анарбаева – зерттеу тұжырымдамасы мен дизайны.

Н. У. Камалова, Ж. Б. Қалдыбекова – материалды жинау және өңдеу.

Н. У. Камалова, Ж. А. Баймуратова – статистикалық өңдеу.

Р. М. Анарбаева, Ж. С. Тоқсанбаева – мәтін жазу.

Р. С. Ташменов – редакциялау.

Мүдделер қақтығысы:

Авторлар мүдделер қақтығысының орын алмағандығын мәлімдейді.

ӘДЕБИЕТ

1. Biasutto L., Marotta E., De Marchi U., Zoratti M., Paradisi C. Ester-based precursors to increase the bioavailability of quercetin. *J. Med. Chem.* 2007; 50: 241-253. <https://doi.org/10.1021/jm060912x>

2. D'Archivio M., Filesì C., Vari R., Scazzocchio B., Masella R. Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. *Int. J. Mol. Sci.* 2010; 11 (4): 1321-42. <https://doi.org/10.3390/ijms11041321>

3. Walle U.K., Walle T. Bioavailable flavonoids: cytochrome P450-mediated metabolism of methoxyflavones. *Drug. Metab. Dispos.* 2007; 35 (11): 1985-1989. <https://doi.org/10.1124/dmd.107.016782>

4. Jovanovic S.V., Steeden S., Tosic M., Marjanovic B., Simic G.M. Flavonoids as antioxidants. *J. Am. Chem. Soc.* 1994; 116: 4846-4851.

5. Mattarei A., Biasutto L., Rastrelli F., Garbisa S., Marotta E., Zoratti M., Paradisi C. Regioselective O-derivatization of quercetin via ester intermediates. An improved synthesis of rhamnetin and development of a new mitochondriotropic derivative. *Molecules.* 2010; 15 (7): 4722-36. <https://doi.org/10.3390/molecules15074722>

6. Wei B.L., Lu C.M., Tsao L.T., Wang J.P., Lin C.N. In vitro anti-inflammatory effects of quercetin 3-O-methyl ether and other constituents from *Rhamnus* species. *Planta Med.* 2001; 67 (8): 745-747. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18339>

7. Коренькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстикова Г.А. *Природные флавоноиды*. Новосибирск: Тео; 2007: 232.

8. Middleton E. Jr, Kandaswami C., Theoharides T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52 (4): 673-751.

9. Tashmenov R.S., Toxanbayeva Z.S., Janpaizova V.M. et al. Extraction of Phytin from Rice-Grain Processing Byproducts. *Pharm. Chem. J.* 2020; 54: 61-63. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02156-4>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Biasutto L., Marotta E., De Marchi U., Zoratti M., Paradisi C. Ester-based precursors to increase the bioavailability of quercetin. *J. Med. Chem.* 2007; 50: 241-253. <https://doi.org/10.1021/jm060912x>

2. D'Archivio M., Filesì C., Vari R., Scazzocchio B., Masella R. Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. *Int. J. Mol. Sci.* 2010; 11 (4): 1321-42. <https://doi.org/10.3390/ijms11041321>

3. Walle U.K., Walle T. Bioavailable flavonoids: cytochrome P450-mediated metabolism of methoxyflavones. *Drug. Metab. Dispos.* 2007; 35 (11): 1985-1989. <https://doi.org/10.1124/dmd.107.016782>

4. Jovanovic S.V., Steeden S., Tosic M., Marjanovic B., Simic G.M. Flavonoids as antioxidants. *J. Am. Chem. Soc.* 1994; 116: 4846-4851.

5. Mattarei A., Biasutto L., Rastrelli F., Garbisa S., Marotta E., Zoratti M., Paradisi C. Regioselective O-derivatization of quercetin via ester intermediates. An improved synthesis of rhamnetin and development of a new mitochondriotropic derivative. *Molecules.* 2010; 15 (7): 4722-36. <https://doi.org/10.3390/molecules15074722>

6. Wei B.L., Lu C.M., Tsao L.T., Wang J.P., Lin C.N. In vitro anti-inflammatory effects of quercetin 3-O-methyl ether and other constituents from *Rhamnus* species. *Planta Med.* 2001; 67 (8): 745-747. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18339>

7. Korul'kin D.Ju., Abilov Zh.A., Muzychkina R.A., Tolstikov G.A. *Prirodnye flavonoidy*. Novosibirsk: Teo; 2007: 232.

8. Middleton E. Jr, Kandaswami C., Theoharides T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52 (4): 673-751.

9. Tashmenov R.S., Toxanbayeva Z.S., Janpaizova V.M. et al. Extraction of Phytin from Rice-Grain Processing Byproducts. *Pharm. Chem. J.* 2020; 54: 61-63. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02156-4>

18.01.2026 келіп түсті

28.02.2026 пысықтауға бағытталған

31.03.2026 қабылданды

30.09.2026 online жариялады

R. M. Anarbayeva¹, N. U. Kamalova², R. S. Tashmenov², Zh. S. Toxanbayeva^{1*}, Zh. B. Kaldybekova², Zh. A. Baimuratova²

COMPARATIVE ANALYSIS OF METHODS OF ISOLATION OF P-VITAMIN FLAVONOIDS FROM VEGETABLE RAW MATERIALS OF JAPANESE SOPHORA

¹JSC «South Kazakhstan Medical Academy (160019, Republic of Kazakhstan, Shymkent c., Al-Farabi Square, 1/1; e-mail: medacadem@rambler.ru)

²NC JSC «M. Auezov South Kazakhstan University» (160019, Republic of Kazakhstan, Shymkent c., Tauke Khan ave., 5; e-mail: canselyarya@mail.ru)

*Zhanat Sadebekovna Toxanbayeva – JSC «South Kazakhstan Medical Academy; 160019, Republic of Kazakhstan, Shymkent c., Al-Farabi Square, 1/1; e-mail: zhanat_2701@mail.ru

The article describes the possibility of obtaining P-vitamin flavonoids from Japanese sophora (*Styphnolobium japonicum*) flowers by extraction with acidified water at high temperature. In this system,

water acts both as a reagent and as a solvent. The proposed approach eliminates the use of toxic organic compounds, combines the extraction and hydrolysis stages, and facilitates the final stage of purification. It has been established that the proposed method is more environmentally friendly than the known ones and allows several times to reduce the production time compared to the known traditional methods.

The innovative method of obtaining the antioxidant quercetin is based on high-temperature treatment of Japanese sophora flowers in an aqueous medium with the addition of mineral acids. This technological approach eliminates the need for expensive and toxic organic reagents. Combining the extraction and hydrolysis steps into one process optimizes the work cycle and simplifies the subsequent purification of the target products.

Key words: quercetin; Japanese sophora; flavonoids; extraction; antioxidants; oxidative stress

Р. М. Анарбаева¹, Н. У. Камалова², Р. С. Ташменов², Ж. С. Токсанбаева^{1*}, Ж. Б. Калдыбекова², Ж. А. Баймуратова²

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ВЫДЕЛЕНИЯ Р-ВИТАМИННЫХ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ

¹АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» (160019, Республика Казахстан, г. Шымкент, площадь Аль Фараби, 1/1; e-mail: medacadem@rambler.ru)

²НАО «Южно-Казахстанский университет им. М. Ауэзова» (160019, Республика Казахстан, г. Шымкент, пр-т Тауке-хана, 5; e-mail: canselyarya@mail.ru)

***Жанат Садебековна Токсанбаева** – АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»; 160019, Республика Казахстан, г. Шымкент, площадь Аль Фараби, 1/1; e-mail: zhanat_2701@mail.ru

В статье описана возможность получения Р-витаминных флавоноидов из цветков софоры японской (*Styphnolobium japonicum*) методом экстракции подкисленной водой при высокой температуре. В этой системе вода одновременно действует и как реагент, и как растворитель. Предлагаемый подход исключает использование токсичных органических соединений, сочетает в себе стадии экстракции и гидролиза, а также облегчает заключительный этап очистки. Установлено, что предложенный метод является более экологичным по сравнению с известными и позволяет в несколько раз сократить время получения продукции по сравнению с известными традиционными методами.

Инновационная методика получения антиоксиданта кверцетина основана на высокотемпературной обработке цветков софоры японской в водной среде с добавлением минеральных кислот. Такой технологический подход устраняет необходимость в дорогостоящих и токсичных органических реагентах. Объединение этапов экстракции и гидролиза в один процесс оптимизирует рабочий цикл и упрощает последующую очистку целевых продуктов.

Ключевые слова: кверцетин; софора японская; флавоноиды; экстракция; антиоксиданты; окислительный стресс

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

УДК 615.322

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-158-165

Д. А. Солянов^{1*}, И. В. Лосева²

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАТОРНОГО ПОДХОДА ПРИ КЛОНОГЕННОМ АНАЛИЗЕ ДЛЯ СКРИНИНГА РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ

¹Научно-исследовательская лаборатория Института наук о жизни НАО «Медицинский университет Караганды» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Кафедра фармации НАО «Медицинский университет Караганды» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Дмитрий Андреевич Солянов** – Научно-исследовательская лаборатория Института наук о жизни НАО «Медицинский университет Караганды»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: solyanov@qmu.kz

Цель. Разработка и теоретическое обоснование комбинаторного дизайна клоногенного анализа для оптимизации скрининга растительных экстрактов, а также количественная оценка его эффективности по сравнению с классическим подходом.

Материалы и методы. Выполнено теоретическое моделирование проведения клоногенного анализа для библиотеки из 10 растительных экстрактов с использованием двух клеточных линий рака простаты (DU145 и LNCaP) и трех повторностей. Проведено сравнение классического индивидуального тестирования с предложенным иерархическим комбинаторным дизайном, основанным на последовательном разделении экстрактов на пулы с последующей деконволюцией результатов. Выполнен расчет необходимого числа экспериментальных этапов, планшетов и эффективности каждого подхода.

Результаты и обсуждение. Установлено, что при исследовании 10 растительных экстрактов классический подход требует выполнения 60 планшетов, тогда как применение иерархического комбинаторного дизайна позволяет сократить их количество до 36, что соответствует снижению числа экспериментальных единиц на 40%. Показано, что эффективность предложенного метода возрастает с увеличением объема библиотеки: при анализе 100 образцов экономия достигает 86% по сравнению с традиционным подходом. Предложенная стратегия позволяет сократить расход реагентов, уменьшить продолжительность эксперимента и повысить информационную плотность скрининга без уменьшения числа повторностей и потери статистической надежности результатов. При этом метод наиболее эффективен для выявления наиболее активного экстракта и требует последующей верификации при анализе нескольких активных компонентов или синергетических взаимодействий.

Выводы. Иерархический комбинаторный дизайн представляет собой эффективный инструмент оптимизации клоногенного анализа, позволяющий существенно сократить количество экспериментальных постановок, временные и материальные затраты при сохранении достоверности получаемых результатов. Предложенный подход может быть использован в качестве этапа первичного высокопроизводительного скрининга растительных экстрактов и других биологически активных соединений с последующим проведением детализированных исследований наиболее перспективных образцов.

Ключевые слова: клоногенный анализ; комбинаторный дизайн; пулинг; высокопроизводительный скрининг; растительные экстракты; цитотоксичность; фитохимический скрининг

ВВЕДЕНИЕ

Скрининг биоактивных соединений природного происхождения является ключевым этапом в разработке новых терапевтических агентов. Традиционно такие исследования проводятся путем индивидуального тестирования экстрактов или соединений, что, несмотря на высокую точность, характеризуется значительными временными и ресурсными затратами.

Показательным примером является масштабное исследование I. B. Suffredini et al., посвященное скринингу растительных экстрактов Амазонского региона [1]. В рамках данного проекта было протестировано 2 280 экстрактов, полученных из 139 видов растений, с целью выявления антимикробной активности. Несмотря на высокую научную ценность результатов, данная работа заняла около 15 лет, что наглядно демонстрирует

Таблица 1 – Возможные варианты анализа нескольких экстрактов, их преимущества и недостатки.

Подход	Преимущества	Недостатки	Примеры исследований
Одиночный экстракт	Простота, легкая деконволюция	Медленный (мало индексирован), ресурсоемкий	Стандартный HTS
Смешанный пул (пулинг)	Ускоряет скрининг (до N-раз), экономия реагентов	Маскирование активности, требует последующей деконволюции	B. Castillo et al. [2]
Mixture-дизайн (DoE)	Оптимизация пропорций, улавливает взаимодействия	Сложнее планировать, нужен статистический анализ	M. Nouioua et al. [4]
Библиотека фракций (prefractionated)	Чистота компонентов, меньше интерференций	Дорогая/долгая подготовка фракции, упрощение химического анализа	Обзор HTS NP [7]

ограниченную эффективность классического подхода, основанного на последовательном тестировании индивидуальных образцов.

Основной причиной столь значительных временных затрат является использование традиционной стратегии скрининга, при которой каждый экстракт анализируется отдельно, без применения методов повышения пропускной способности. Такой подход не учитывает возможности современных технологий, направленных на ускорение отбора биологически активных соединений, включая высокопроизводительный скрининг, комбинаторные методы, *in silico* – моделирование и автоматизацию. В условиях роста объема исследуемых природных библиотек становится очевидной необходимость перехода к более эффективным стратегиям, позволяющим существенно сократить время и ресурсы, затрачиваемые на первичный скрининг.

Современные тенденции в области высокопроизводительного скрининга (High-Throughput Screening (HTS)) направлены на повышение информационной плотности экспериментов. Одним из наиболее перспективных подходов является использование комбинаторных стратегий, основанных на объединении нескольких образцов в рамках одного теста (пулинг) и последующей деконволюции результатов.

Интерес к подобным подходам обусловлен тем, что природные продукты изначально представляют собой сложные смеси соединений, и их биологическая активность часто определяется совокупным действием компонентов. В ряде исследований показано, что использование смешанных библиотек экстрактов позволяет не только ускорить скрининг, но и выявлять синергетические эффекты, недоступные при индивидуальном тестировании [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Основные подходы представлены в таблице 1.

Так, в работе B. Castillo et al. было продемонстрировано, что объединение до 6 экстрактов в одной лунке не приводит к потере воспроиз-

димости результатов ($Z' \approx 0.6$), что подтверждает применимость пулинг-подхода для HTS [2]. В исследовании A. Rodriguez et al. выявлено, что около 22% комбинаций растительных экстрактов проявляют синергетические или аддитивные эффекты, что подчеркивает важность анализа смесей [3]. M. Nouioua et al. показали, что оптимизация состава смеси с использованием симплекс-решетчатого плана позволяет достичь максимальной биологической активности за счет взаимодействия компонентов [4].

Клоногенный (колониообразующий) анализ является одним из золотых стандартов оценки долгосрочной выживаемости клеток после воздействия цитотоксических факторов, включая химиотерапевтические препараты и ионизирующее излучение. Его принцип основан на способности отдельной жизнеспособной клетки после обработки сформировать колонию, состоящую как минимум из 50 клеток, что соответствует приблизительно 5-6 циклам деления [9, 10]. Метод важен тем, что позволяет выявлять как непосредственную клеточную гибель, так и репродуктивную гибель: состояние, при котором клетки сохраняют метаболическую активность, но утрачивают способность к пролиферации. Подробные протоколы выполнения анализа, включая этапы подготовки клеток, инкубации и окрашивания, представлены, в частности, в работе X. Yang et al. [9], основанной на классической методике N. A. Franken et al. [10].

При клоногенном анализе необходимо учитывать ряд критически важных факторов, влияющих на воспроизводимость и точность результатов. Прежде всего, выбор клеточной модели играет ключевую роль: обычно используются опухолевые линии, такие как HCT-116, MCF-7 или HepG2, в сочетании с нормальными клетками (например, фибробластами или эпителиальными клетками) для оценки селективности действия исследуемых соединений. Такой подход позволяет рассчитывать индекс селективности, как это пока-

зано в работе А. Н. Alghamdi et al., где в качестве контроля использовалась линия MRC-5 [12].

Не менее важным этапом является подготовка клеток к посеву. Клетки диссоциируют до состояния одиночных клеток, как правило с использованием трипсина и EDTA, после чего высеивают при крайне низкой плотности (обычно 50-200 клеток на лунку в 6-луночной планшете) [13]. Это необходимо для обеспечения того, чтобы каждая сформировавшаяся колония происходила из одной исходной клетки. Плотность посева требует тщательной оптимизации, поскольку избыточная плотность приводит к слиянию колоний, а низкая плотность повлияет на получаемый результат.

После инкубации, которая обычно продолжается 10-14 сут, колонии фиксируют и окрашивают, чаще всего с использованием кристаллического фиолетового, а затем проводят их подсчет – вручную или с применением автоматизированных систем. Стандартным критерием считается наличие не менее 50 клеток в одной колонии [9, 11]. Основным количественным показателем является доля выживших клеток, которая рассчитывается как отношение числа колоний после обработки к посадочной эффективности контрольной группы. Такой подход позволяет учитывать различия в исходной способности клеток к образованию колоний [14].

Несмотря на высокую информативность метода, клонотипный анализ сопряжен с рядом технических сложностей. Одной из распространенных проблем является агрегация клеток, приводящая к искажению результатов подсчета. Кроме того, критическое значение имеет выбор времени инкубации: недостаточная продолжительность может привести к недоразвитию колоний, при долгой инкубации могут образоваться вторичные скопления клеток. Дополнительным фактором является эффект клеточного взаимодействия, при котором при высокой плотности посева клетки могут стимулировать рост друг друга, что снижает точность оценки посадочной эффективности. Для минимизации этих эффектов рекомендуется оптимизировать условия посева, использовать автоматизированные методы подсчета и строго контролировать параметры культивирования.

Учитывая высокую трудоемкость, строгость параметров культивирования и экономические затраты клонотипного анализа, важно оптимизировать данную методику, по возможности ускоряя и удешевляя ее при больших объемах исследуемых объектов. В будущем мы планируем тестировать экстракты на наличие цитотоксичности. Учитывая, что нас не интересует механизм или иные биологические свойства получаемых экстрактов, важно организовать пулинг таким образом, чтобы уменьшить количество используемого расходного материала и ускорить проведение методики. Путем подсчета колоний и выбора наиболее активного пула можно найти экстракт с самой высокой

цитотоксичностью, а также оценить избирательность полученных экстрактов.

Цель работы – разработка и теоретическое обоснование комбинаторного дизайна клонотипного анализа, а также количественная оценка выигрыша по сравнению с классическим подходом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе рассмотрен модельный эксперимент, включающий в себя библиотеку из десяти растительных экстрактов ($N=10$), две клеточные линии рака простаты DU145 и LNCaP ($L=2$) и проведение клонотипного анализа с использованием триплетов ($r=3$). При классическом подходе общее число тестов определяется произведением числа образцов, числа линий и числа повторений по формуле:

$$N_i = N \times L \times r \quad (1).$$

Подстановка значений дает 60 планшетов, необходимых для постановки эксперимента на экстракт каждого растения триплетами на две линии рака. В условиях эксперимента на дополнительных линиях рака молочной железы, как мы планируем в будущем, количество необходимых планшетов может возрасти до 120.

В качестве альтернативы предложен иерархический (дихотомический) комбинаторный дизайн. На первом этапе все 10 экстрактов делятся на два пула по пять образцов ($P1: E1 - E5$ и $P2: E6 - E10$), которые тестируются в заданных условиях. По результатам выбирается более активный пул, который на следующем этапе делится на два подпула (например, 2 и 3 экстракта), после чего процедура повторяется до локализации одного наиболее активного экстракта. Наш итоговый процесс состоит из трех последовательных этапов разбиения. При этом расчет количества необходимых этапов осуществляется по формуле:

$$\log_2 P(n) \quad (2),$$

где P – количество пулов, используемых исследователем, а n – количество образцов. Таким образом для расчета необходимого количества этапов для 100 образцов при условии разделения их на две смеси по 50 образцов в каждом, получаем формулу $\log_2(100) = 7$ этапов.

Число тестов на каждом этапе определяется как

$$N_{\text{stage}} = P \times L \times r \quad (3),$$

где P – количество пулов, L – количество клеточных линий и r – количество повторений. Суммарное число тестов для трех этапов составляет:

$$N_{\text{total}} = 3 \times (2 \times L \times r) \quad (4).$$

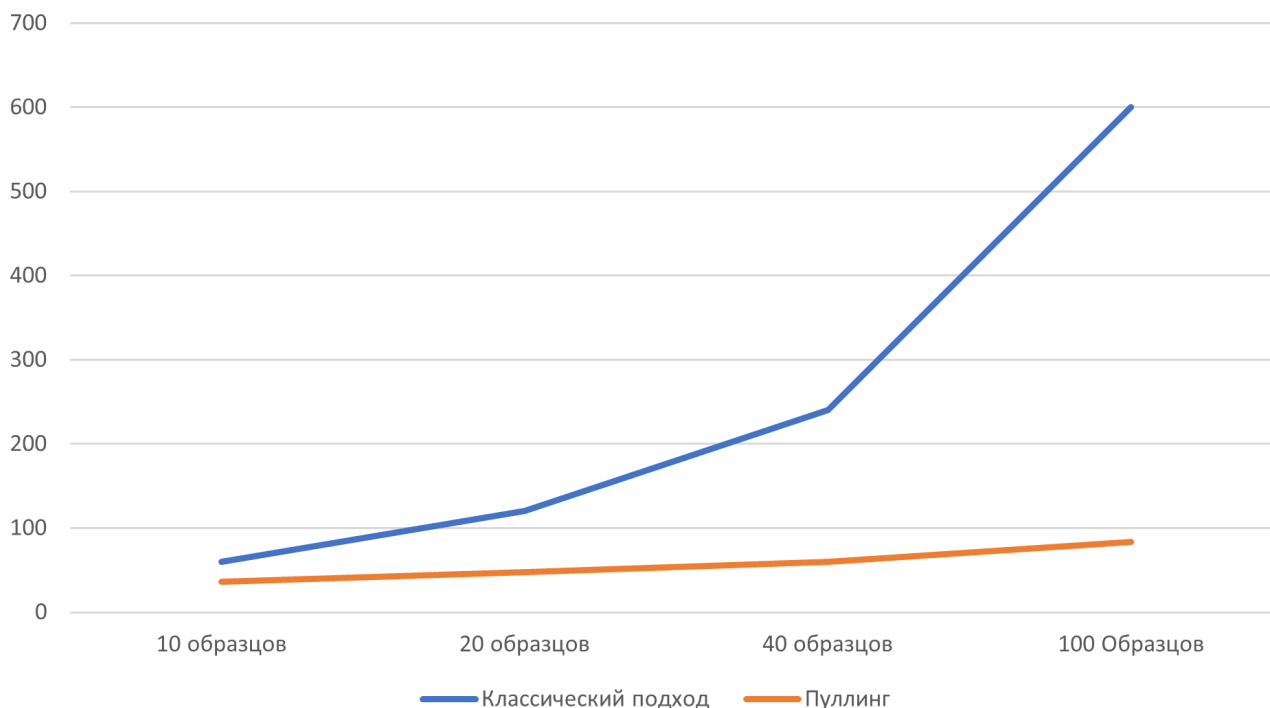


Рисунок 1 – Зависимость эффективности комбинаторного метода от количества образцов

При $L=2$ и $r=3$ это дает 36 планшетов для тестирования двух клеточных линий. Мы не уменьшаем число повторений, но уменьшаем количество условий, достигая оптимизации.

Эффективность метода оценивается как отношение числа тестов (или планшетов) при классическом подходе к соответствующему числу при комбинаторном дизайне. При необходимости может учитываться дополнительный этап верификации (деконволюции) для подтверждения результатов на уровне отдельных экстрактов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен сравнительный анализ классического и иерархического комбинаторного подходов. При индивидуальном тестировании всех экстрактов в триплетах общее число экспериментальных единиц составляет 60 планшетов. Предложенный иерархический дизайн требует выполнения 3 последовательных этапов, на каждом из которых тестируются два пула, что суммарно приводит к 36 планшетам.

Таким образом, использование иерархического подхода позволяет снизить количество планшетов на 40% по сравнению с классическим дизайном. При этом преимущество подобного подхода начинает проявляться с увеличением количества образцов для скрининга, что продемонстрировано на рисунке 1.

В то время как количество используемых планшетов при использовании метода двух пу-

лов остается прежним, эффективность начинает резко возрастать с увеличением количества образцов. Так, при 100 образцах пулинг становится эффективнее уже на 86%, что почти в 2 раза эффективнее по сравнению с 10 образцами.

Интерпретация результатов показывает, что предложенный подход эффективен для задач, ориентированных на выявление доминирующего по активности экстракта. При этом метод не предназначен для выявления множественных активных компонентов или анализа синергетических взаимодействий, что следует учитывать при планировании дальнейших этапов исследования. В целом, полученные оценки демонстрируют практическую применимость иерархического комбинаторного дизайна для оптимизации скрининговых экспериментов с ограниченными ресурсами или временем.

С точки зрения практического применения данного метода, снижение числа планшетов приводит к уменьшению расхода реагентов, сокращению времени посева и обработки и общему ускорению времени проведения эксперимента. В условиях клоногенного анализа, где эксперимент длится 1-2 недели, это особенно важно при соблюдении строгих временных рамок.

В случае использования методов, где важна оценка каждого отдельного образца, а не нахождение наиболее сильного эффекта, перспективным остаётся применение алгоритмических методов (MAPS, CRowS) и машинного обучения для повышения точности деконволюции.

ВЫВОДЫ

1. Комбинаторные подходы, рассматриваемые в работе, демонстрируют значительный потенциал для оптимизации биологических экспериментов, особенно в условиях высокой трудоемкости и длительности клонированного анализа. Проведенный теоретический анализ показал, что переход от классического индивидуального тестирования экстрактов к иерархическому комбинаторному дизайну позволяет существенно снизить количество необходимых экспериментальных единиц без потери статистической надежности результатов. В частности, для модельной системы из 10 экстрактов показано снижение числа используемых планшетов с 30 до 18, что соответствует экономии порядка 40%. При увеличении числа исследуемых образцов данный эффект становится еще более выраженным, что делает предложенный подход особенно актуальным для масштабных фитохимических скринингов.

2. Принципиально важно, что достигнутая оптимизация основана не на снижении числа повторений, а на уменьшении количества тестируемых условий за счет рациональной организации эксперимента. Это позволяет сохранить достоверность результатов и корректность статистической интерпретации, что является критическим требованием при работе с биологическими системами. Таким образом, комбинаторный подход можно рассматривать как инструмент повышения информационной плотности эксперимента, при котором каждая постановка дает большее количество значимой информации по сравнению с классическим дизайном.

3. Дополнительным преимуществом предложенной стратегии является сокращение временных затрат на проведение эксперимента. Так как клонированный анализ, в среднем, требует длительного периода инкубации (до 10-14 сут), уменьшение числа параллельных постановок приводит к существенному ускорению всего исследовательского цикла. Это особенно важно при работе с несколькими клеточными линиями или при расширении эксперимента на дополнительные модели опухолей, где затраты времени и ресурсов возрастают пропорционально числу условий.

4. В то же время необходимо отметить ограничения предложенного подхода. Иерархический дизайн ориентирован преимущественно на выявление наиболее активного компонента и не позволяет в полной мере анализировать синергетические или антагонистические взаимодействия между экстрактами. В связи с этим его применение целесообразно рассматривать как этап первичного скрининга, за которым должны следовать более детализированные исследования, включая индивидуальное тестирование и анализ комбинаций. В этом контексте перспективным направле-

нием является сочетание иерархического подхода с более сложными методами пулинга, а также использование алгоритмических стратегий деконволюции и методов машинного обучения.

5. В целом, предложенный подход представляет собой простое и воспроизводимое решение, которое может быть легко внедрено в лабораторную практику без необходимости значительных технологических изменений. Его применение позволяет не только сократить затраты ресурсов и времени, но и повысить общую эффективность исследовательского процесса. Это делает комбинаторные стратегии перспективным инструментом для дальнейшего развития фитохимических и биомедицинских исследований, направленных на поиск новых противоопухолевых агентов.

Вклад авторов:

Д. А. Солянов, И. В. Лосева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

Д. А. Солянов – редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Suffredini I.B., Silva J.S., Frana S.A., Pinto K.C., Bento K.C.D., Rudiger E.C., Belo P.K.S., de Arruda J.R., Schulze J.P., de Castilho A.L., Camargo L.R.P., Paulino R.O., Santos Y.O., Moraes R.A.L., Maldonado K.C.C., Kolndorfer G., da Silva K., de Jesus P.D., Moura G.O., Brandão V.R., Ribeiro H.A., Vara C.H.K., Massola F., Díaz I.E.C., Paciencia M.L.B., Coutinho S.D., Younes R.N., Varella A.D. Screening Amazon rainforest plant extracts for antimicrobial activity: a 15-year commitment to the Brazilian biodiversity. *Front Antibiot.* 2023; 2: 1122400. <https://doi.org/10.3389/frabi.2023.1122400>
2. Castillo B., Pörzgen P., Penner R., Horgen F.D., Fleig A. Development and optimization of a high-throughput bioassay for TRPM7 ion channel inhibitors. *J. Biomol. Screen.* 2010; 15 (5): 498-507. <https://doi.org/10.1177/1087057110368294>
3. Rodriguez M.V., Sortino M.A., Ivancovich J.J., Pellegrino J.M., Favier L.S., Raimondi M.P., Gattuso M.A., Zacchino S.A. Detection of synergistic combinations of Baccharis extracts with terbinafine against Trichophyton rubrum with high throughput screening synergy assay (HTSS) followed by 3D graphs. Behavior of some of their components. *Phytomedicine.* 2013; 20 (13): 1230-1239. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.06.015>
4. Nouioura G., Tourabi M., El Ghouizi A., Kara M., Assouguem A., Saleh A., Kamaly O.A., El Ouadrhiri F., Lyoussi B., Derwich E.H. Optimization of a New Antioxidant Formulation Using a Simplex Lattice Mixture Design of Apium graveolens L.,

Coriandrum sativum L., and Petroselinum crispum M. Grown in Northern Morocco. *Plants (Basel)*. 2023; 12 (5): 1175. doi: <https://doi.org/10.3390/plants12051175>

5. Santos R.G., Giulianotti M.A., Dooley C.T., Pinilla C., Appel J.R., Houghten R.A. Use and implications of the harmonic mean model on mixtures for basic research and drug discovery. *ACS Comb Sci*. 2011; 13 (3): 337-344. <https://doi.org/10.1021/co100065a>

6. Smucker B.J., Brennan B., Rego E., Wu M., Lin Zh., Ahmer B.M.M., Peterson B.R. Design and Analysis Strategies for Pooling in High Throughput Screening: Application to the Search for a New Anti-Microbial. *arXiv*. 2026: 2602.16616v1. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2602.16616>

7. Ayon N.J. High-Throughput Screening of Natural Product and Synthetic Molecule Libraries for Antibacterial Drug Discovery. *Metabolites*. 2023; 13 (5): 625. <https://doi.org/10.3390/metabo13050625>

8. Ramos M., Camel V., Le Roux E., Farah S., Cladiere M. Effect of different pooled qc samples on data quality during an inter-batch experiment in untargeted UHPLC-HRMS analysis on two different MS platforms. *Anal. Bioanal. Chem*. 2025; 417 (2): 311-321. <https://doi.org/10.1007/s00216-024-05646-6>

9. Yang X. Clonogenic Assay. *Bio-protocol*. 2012; 2 (10): e187. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.187>

10. Franken, N. A., Rodermond, H. M., Stap, J., Haveman, J. and van Bree, C. Clonogenic assay of cells in vitro. *Nat. Protoc*. 2006; 1 (5): 2315-2319. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.339>

11. Kalvelytė A.V., Imbrasaitė A., Krestnikova N., Stulpinas A. Chapter Four – Adult Stem Cells and Anticancer Therapy. *Advances in Molecular Toxicology*. 2017; 11: 123-202. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812522-9.00004-X>

12. Alghamdi A.H., Ahmed A.A.E., Bashir M., Abdalgadir H., Khalid A., Abdallah M.E., Almainani R., Refaat B., Abdalla A.N. Cytotoxic activity, selectivity, and clonogenicity of fruits and resins of Saudi medicinal plants against human liver adenocarcinoma. *Drug. Target. Insights*. 2024; 18: 84-93. <https://doi.org/10.33393/dti.2024.3169>

13. Kumar M., Nassour-Caswell L.C., Alrefai H., Anderson J.C., Schanel T.L., Hicks P.H., Cardan R., Willey C.D. A High-Throughput Neurosphere-Based Colony Formation Assay to Test Drug and Radiation Sensitivity of Different Patient-Derived Glioblastoma Lines. *Cells*. 2024; 13 (23): 1995. <https://doi.org/10.3390/cells13231995>

14. Fladerer J.-P., Grollitsch S., Bucar F. SMS: A new screening method for synergism to test multi-herbal drug interactions for their antimicrobial activity. *Phytochemistry Letters*. 2023; 57: 195-199. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2023.08.016>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Suffredini I.B., Silva J.S., Frana S.A., Pinto K.C., Bento K.C.D., Rudiger E.C., Belo P.K.S., de Arruda J.R., Schulze J.P., de Castilho A.L., Camargo L.R.P., Paulino R.O., Santos Y.O., Morais R.A.L., Maldonado K.C.C., Kolndorfer G., da Silva K., de Jesus P.D., Moura G.O., Brandão V.R., Ribeiro H.A., Vara C.H.K., Massola F., Díaz I.E.C., Paciencia M.L.B., Coutinho S.D., Younes R.N., Varella A.D. Screening Amazon rainforest plant extracts for antimicrobial activity: a 15-year commitment to the Brazilian biodiversity. *Front Antibiot*. 2023; 2: 1122400. <https://doi.org/10.3389/frabi.2023.1122400>

2. Castillo B., Pörzgen P., Penner R., Horgen F.D., Fleig A. Development and optimization of a high-throughput bioassay for TRPM7 ion channel inhibitors. *J. Biomol. Screen*. 2010; 15 (5): 498-507. <https://doi.org/10.1177/1087057110368294>

3. Rodriguez M.V., Sortino M.A., Ivancovich J.J., Pellegrino J.M., Favier L.S., Raimondi M.P., Gattuso M.A., Zacchino S.A. Detection of synergistic combinations of Baccharis extracts with terbinafine against Trichophyton rubrum with high throughput screening synergy assay (HTSS) followed by 3D graphs. Behavior of some of their components. *Phytomedicine*. 2013; 20 (13): 1230-1239. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.06.015>

4. Nouioura G., Tourabi M., El Ghouizi A., Kara M., Assouguem A., Saleh A., Kamaly O.A., El Ouadrhiri F., Lyoussi B., Derwich E.H. Optimization of a New Antioxidant Formulation Using a Simplex Lattice Mixture Design of Apium graveolens L., Coriandrum sativum L., and Petroselinum crispum M. Grown in Northern Morocco. *Plants (Basel)*. 2023; 12 (5): 1175. doi: <https://doi.org/10.3390/plants12051175>

5. Santos R.G., Giulianotti M.A., Dooley C.T., Pinilla C., Appel J.R., Houghten R.A. Use and implications of the harmonic mean model on mixtures for basic research and drug discovery. *ACS Comb Sci*. 2011; 13 (3): 337-344. <https://doi.org/10.1021/co100065a>

6. Smucker B.J., Brennan B., Rego E., Wu M., Lin Zh., Ahmer B.M.M., Peterson B.R. Design and Analysis Strategies for Pooling in High Throughput Screening: Application to the Search for a New Anti-Microbial. *arXiv*. 2026: 2602.16616v1. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2602.16616>

7. Ayon N.J. High-Throughput Screening of Natural Product and Synthetic Molecule Libraries for Antibacterial Drug Discovery. *Metabolites*. 2023; 13 (5): 625. <https://doi.org/10.3390/metabo13050625>

8. Ramos M., Camel V., Le Roux E., Farah S., Cladiere M. Effect of different pooled qc samples on data quality during an inter-batch experiment in untargeted UHPLC-HRMS analysis on two different MS platforms. *Anal. Bioanal. Chem*. 2025; 417

(2): 311-321. <https://doi.org/10.1007/s00216-024-05646-6>

9. Yang X. Clonogenic Assay. *Bio-protocol*. 2012; 2 (10): e187. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.187>

10. Franken, N. A., Rodermond, H. M., Stap, J., Haveman, J. and van Bree, C. Clonogenic assay of cells in vitro. *Nat. Protoc.* 2006; 1 (5): 2315-2319. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.339>

11. Kalvelytė A.V., Imbrasaitė A., Krestnikova N., Stulpinas A. Chapter Four – Adult Stem Cells and Anticancer Therapy. *Advances in Molecular Toxicology*. 2017; 11: 123-202. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812522-9.00004-X>

12. Alghamdi A.H., Ahmed A.A.E., Bashir M., Abdalgadir H., Khalid A., Abdallah M.E., Almaini R., Refaat B., Abdalla A.N. Cytotoxic activity, selectivity, and clonogenicity of fruits and

resins of Saudi medicinal plants against human liver adenocarcinoma. *Drug. Target. Insights*. 2024; 18: 84-93. <https://doi.org/10.33393/dti.2024.3169>

13. Kumar M., Nassour-Caswell L.C., Alrefai H., Anderson J.C., Schanel T.L., Hicks P.H., Cardan R., Willey C.D. A High-Throughput Neurosphere-Based Colony Formation Assay to Test Drug and Radiation Sensitivity of Different Patient-Derived Glioblastoma Lines. *Cells*. 2024; 13 (23): 1995. <https://doi.org/10.3390/cells13231995>

14. Fladerer J.-P., Grollitsch S., Bucar F. SMS: A new screening method for synergism to test multi-herbal drug interactions for their antimicrobial activity. *Phytochemistry Letters*. 2023; 57: 195-199. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2023.08.016>

Поступила 06.02.2026

Направлена на доработку 27.04.2026

Принята 23.07.2026

Опубликована online 30.09.2026

D. A. Solyanov^{1*}, I. V. Loseva²

APPLICATION OF A COMBINATORIAL APPROACH IN CLONOGENIC ASSAY FOR PLANT EXTRACT SCREENING

¹Research Laboratory, Institute of Life Sciences, NC JSC «Karaganda Medical University» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str.,40; e-mail: info@qmu.kz)

²Department of Pharmacy, NC JSC «Karaganda Medical University» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str.,40; e-mail: info@qmu.kz)

***Dmitry Andreevich Solyanov** – Research Laboratory, Institute of Life Sciences, NC JSC «Karaganda Medical University»; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str.,40; e-mail: solyanov@qmu.kz

Aim. To develop and theoretically validate a combinatorial clonogenic assay design for optimizing the screening of plant extracts and to quantitatively evaluate its efficiency compared with the conventional approach.

Materials and methods. A theoretical model of a clonogenic assay was developed for a library of 10 plant extracts using two prostate cancer cell lines (DU145 and LNCaP) with three biological replicates. The conventional individual screening approach was compared with a hierarchical combinatorial design based on sequential pooling of extracts followed by deconvolution of positive pools. The required number of experimental stages, culture plates, and the overall efficiency of both approaches were calculated.

Results and discussion. The conventional approach required 60 culture plates to evaluate 10 plant extracts, whereas the proposed hierarchical combinatorial design reduced this number to 36 plates, corresponding to a 40% reduction in experimental workload. The efficiency of the proposed method increased with library size, reaching an 86% reduction in the number of experimental units when screening 100 samples. The proposed strategy decreases reagent consumption, shortens experimental time, and increases screening efficiency while maintaining the number of replicates and statistical reliability. The method is particularly effective for identifying the most active extract but requires subsequent validation when multiple active compounds or synergistic interactions are expected.

Conclusions. The hierarchical combinatorial design is an effective approach for optimizing clonogenic assays by substantially reducing the number of experimental procedures, time, and material costs while preserving the reliability of the obtained results. This strategy can be applied as a primary high-throughput screening tool for plant extracts and other biologically active compounds before detailed validation studies.

Key words: clonogenic assay; combinatorial design; pooling; high-throughput screening; plant extracts; cytotoxicity; phytochemical screening

Д. А. Солянов^{1*}, И. В. Посева²

ӨСІМДІК ЭКСТРАКТИЛЕРІН СКРИНИНГТЕУ КЕЗІНДЕ КЛОНОГЕНДІК ТАЛДАУДА КОМБИНАТОРЛЫҚ ТӘСІЛДІ ҚОЛДАНУ

¹Өмір туралы ғылымдар институтының ғылыми-зерттеу зертханасы, «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Фармация кафедрасы, «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Дмитрий Андреевич Солянов** – Өмір туралы ғылымдар институтының ғылыми-зерттеу зертханасы, «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: solyanov@qmu.kz

Зерттеудің мақсаты. Өсімдік экстрактілерін скринингтеуді оңтайландыру үшін клоногендік талдаудың комбинаторлық дизайнын әзірлеу және теориялық тұрғыдан негіздеу, сондай-ақ оның тиімділігін дәстүрлі әдіспен салыстырмалы түрде бағалау.

Материалдар және әдістер. DU145 және LNCaP қуықасты безі обырының екі жасушалық желісін және үш биологиялық қайталанымды пайдалана отырып, 10 өсімдік экстрактісінен тұратын кітапхана үшін клоногендік талдаудың теориялық моделі жасалды. Дәстүрлі жеке скрининг әдісі экстрактілерді кезең-кезеңімен пулдарға біріктіруге және оң нәтижелерді кейінгі деконволюциялауға негізделген иерархиялық комбинаторлық дизайнмен салыстырылды. Екі тәсіл үшін эксперименттік кезеңдердің, планшеттердің саны және жалпы тиімділігі есептелді.

Нәтижелері және талқылау. 10 өсімдік экстрактісін зерттеу кезінде дәстүрлі әдіс 60 планшетті қажет етсе, ұсынылған иерархиялық комбинаторлық дизайн бұл көрсеткішті 36 планшетке дейін азайтып, эксперименттік көлемді 40%-ға қысқартты. Кітапхана көлемі ұлғайған сайын ұсынылған әдістің тиімділігі артып, 100 үлгіні скринингтеу кезінде эксперименттік бірліктер санының 86%-ға қысқаруына мүмкіндік беретіні көрсетілді. Ұсынылған стратегия реагенттер шығынын азайтады, зерттеу уақытын қысқартады және қайталанымдар саны мен статистикалық сенімділікті сақтай отырып, скринингтің тиімділігін арттырады. Әдіс ең белсенді экстрактіні анықтауда тиімді болғанымен, бірнеше белсенді қосылыс немесе синергиялық әсер күтілетін жағдайда қосымша растауды талап етеді.

Қорытынды. Иерархиялық комбинаторлық дизайн клоногендік талдауды оңтайландырудың тиімді тәсілі болып табылады және эксперименттер санын, уақыт пен материалдық шығындарды едәуір азайтуға мүмкіндік береді, сонымен қатар алынған нәтижелердің сенімділігін сақтайды. Ұсынылған тәсілді өсімдік экстрактілері мен басқа да биологиялық белсенді қосылыстарды егжей-тегжейлі зерттеуге дейінгі бастапқы жоғары өнімді скрининг кезеңінде қолдануға болады.

Кілт сөздер: клоногендік талдау; комбинаторлық дизайн; пулдау; жоғары өнімді скрининг; өсімдік экстрактілері; цитоуыттылық; фитохимиялық скрининг

©L. M. Aktayeva, 2026

UDC: 614.2:331.45

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-166-175

L. M. Aktayeva^{1*}

QUALITY OF WORKING LIFE OF NURSING PERSONNEL IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN: ANALYSIS AND ASSESSMENT

¹Republican research institute for occupational safety and health of the Ministry of labour and social protection of the Republic of Kazakhstan (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Kravtsova str., 18; e-mail: rniiot@rniiot.kz)

***Lyazzat Meirashyevna Aktaeva** – Republican research institute for occupational safety and health of the Ministry of labour and social protection of the Republic of Kazakhstan; 010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Kravtsova str., 18; e-mail: rniiot@rniiot.kz

Aim. To analyse working conditions, labour relations, and the system of professional development of nursing personnel in Kazakhstan in the context of the requirements of International Labour Organization (ILO) Convention No. 149 and ILO Recommendation No. 157. The study examines international approaches, the regulatory and legal framework, and the results of a sociological survey of nurses, which make it possible to identify key challenges and directions for their resolution.

Materials and methods. The study employed a mixed-methods approach, combining quantitative, qualitative, and comparative-analytical methods to assess working conditions, labour relations, and the system of professional development of nursing personnel in the Republic of Kazakhstan.

Results and discussion. International practice demonstrates that effective management of healthcare systems is not possible without taking into account the condition of human resources and the working conditions of healthcare workers. In EU and OECD countries, monitoring systems are used to assess workforce availability, workload, and the impact of working conditions on the quality of healthcare services. Similar approaches are applied by the WHO and ILO in assessing the sustainability of healthcare systems.

Conclusion. The study results demonstrate that ensuring the sustainability of the healthcare system in the Republic of Kazakhstan requires a transition from a purely quantitative approach to workforce management to a comprehensive model that takes into account working conditions, occupational risks, and human resource development. The implementation of the proposed measures will reduce the workload on healthcare workers, improve their quality of working life, and ensure the effective functioning of the healthcare system in the long term.

Key words: occupational safety and health; health of healthcare workers; nursing personnel; working conditions; occupational risks; quality of working life; healthcare system; sustainability

INTRODUCTION

Working conditions of nursing personnel in Kazakhstan are characterized by high workload and limited opportunities for professional development, which negatively affect the quality of working life and the sustainability of the healthcare workforce. Institutional constraints have been identified, including inconsistencies in regulatory frameworks and the insufficient implementation of advanced nursing practice. The need to improve the regulatory framework and organizational mechanisms for the management of nursing activities is substantiated [1, 2, 3, 4].

The modern healthcare system operates under conditions of increasing workload on healthcare personnel, where issues of workers' health, safety, and well-being are becoming a priority [5, 6, 7, 8]. Nursing personnel play a key role in ensuring the accessibility and quality of healthcare services, with their number in the Republic of Kazakhstan exceeding 190 thousand. At the same time, the transformation of the

healthcare system is accompanied by the expansion of nurses' functions and increasing requirements for their professional performance.

A key challenge remains the mismatch between working conditions and labour relations and the contemporary requirements for the development of nursing practice. High workload, professional burnout, insufficient implementation of advanced nursing practice, and inconsistencies in regulatory legal acts limit the effective utilization of nurses' potential and reduce the overall efficiency of the healthcare system. The absence of a systemic approach to regulating these issues hinders the provision of decent working conditions and the sustainability of the healthcare workforce [9, 10].

In international practice, ensuring decent working conditions for healthcare workers is considered one of the key factors for the sustainability of healthcare systems [11, 12, 13]. International Labour Organization (ILO) Convention No. 149 and ILO Rec-

Table 1 – Number of nursing personnel in the republic of kazakhstan by region for 2020 – 2024 (persons) [18]

Region	2020	2021	2022	2023	2024
Republic of Kazakhstan	185 757	188 800	191 302	190 644	191 728
Abai*	–		6 916	6 789	6 644
Akmola	6 497	6 557	6 438	6 344	6 244
Aktobe	8 150	8 108	9 523	9 513	9 597
Almaty region	16 276	17 290	10 692	10 624	11 025
Atyrau	6 117	6 248	6 283	6 344	6 303
West Kazakhstan	7 094	7 207	7 198	7 138	7 142
Zhambyl	11 535	12 105	12 470	12 373	12 445
Zhetysu*	–	–	6 616	6 716	6 604
Karaganda	14 034	14 033	11 695	11 323	11 133
Kostanay	7 141	6 998	6 816	6 800	6 567
Kyzylorda	10 601	10 721	10 854	11 238	11 346
Mangystau	7 412	7 518	7 629	7 430	7 904
Pavlodar	7 174	7 107	7 078	7 074	6 913
North Kazakhstan	5 839	5 713	5 544	5 429	5 230
Turkestan*	20 036	20 292	21 048	21 163	21 650
Ulytau	–	–	2 153	2 322	2 399
East Kazakhstan	15 707	15 297	8 240	7 821	7 713
Astana city	12 557	13 078	13 564	13 794	13 688
Almaty city	19 477	19 987	19 659	19 353	19 920
Shymkent city	10 110	10 541	10 886	11 056	11 261

ommendation No. 157 establish requirements for employment conditions, working time, social protection, and professional development of nursing personnel, emphasizing the need to create a safe and supportive working environment. However, in Kazakhstan, a number of institutional and organizational constraints remain, hindering the full implementation of these approaches, which necessitates further research and the development of practical recommendations.

The aim of the study was to analyse working conditions, labour relations, and the system of professional development of nursing personnel in Kazakhstan in the context of the requirements of ILO Convention No. 149 [1] and ILO Recommendation No. 157 [2]. The study examines international approaches, the regulatory and legal framework, and the results of a sociological survey of nurses, which make it possible to identify key challenges and directions for their resolution.

MATERIALS AND METHODS

The study employed a mixed-methods approach, combining quantitative, qualitative, and comparative-analytical methods to assess working conditions, labour relations, and the system of professional development of nursing personnel in the Republic of Kazakhstan.

The quantitative analysis was based on data from a sociological survey of nurses (n=3,320), as well as official statistics reflecting the number of healthcare personnel, workforce availability, and performance indicators of the healthcare system. Descriptive statistical methods, including the calculation of proportional indicators and comparative analysis, were used for data processing. This made it possible to identify key characteristics of working conditions, including workload, working time arrangements, and occupational risk factors.

The qualitative component of the study included expert interviews with representatives of the healthcare system, including healthcare workers, managers of healthcare organizations, and nursing specialists. These interviews made it possible to identify institutional barriers related to regulatory frameworks, the distribution of functions, and the implementation of advanced nursing practice.

The study also incorporated elements of case study analysis based on the practices of healthcare organizations, enabling the assessment of the organization of nursing work, the distribution of functional responsibilities, and the level of nurses' involvement in the delivery of healthcare services. The names of the organizations are not disclosed due to confidentiality considerations.

Table 2 – Dynamics of population coverage by nursing personnel by region in the Republic of Kazakhstan per 10,000 Population for 2020 – 2024 (compiled by the author based on sources [18, 19])

Region	2020	2021	2022	2023	2024
Republic of Kazakhstan	100	100	98	96	96
Abai*	–	–	113	111	109
Akmola	88	89	82	81	79
Aktobe	92	91	104	102	102
Almaty region	117	122	72	71	72
Atyrau	95	95	92	92	90
West Kazakhstan	108	109	105	104	103
Zhambyl	102	106	103	102	102
Zhetysu*	–	–	95	96	95
Karaganda	122	122	103	100	98
Kostanay	82	81	82	82	79
Kyzylorda	132	132	132	135	135
Mangystau	106	104	102	97	100
Pavlodar	95	95	94	94	92
North Kazakhstan	107	105	103	102	99
Turkestan*	99	99	101	100	101
Ulytau	–	–	97	105	108
East Kazakhstan	216	211	112	107	106
Astana city	110	110	105	102	96
Almaty city	101	101	94	90	89
Shymkent city	97	98	94	93	92

Comparative analysis was applied to compare the actual working conditions of nurses with international requirements established by ILO Convention No. 149 and ILO Recommendation No. 157. This made it possible to identify key gaps between national practices and international standards.

The regulatory analysis included a review of the legislation of the Republic of Kazakhstan governing the healthcare sector and labour relations, as well as strategic documents defining sectoral development.

The integrated application of statistical analysis, expert assessment, and comparative approaches made it possible to develop a comprehensive methodological framework for the study aimed at identifying factors affecting the health of healthcare workers and the sustainability of the healthcare system.

RESULTS AND DISCUSSION

International practice demonstrates that effective management of healthcare systems is not possible without taking into account the condition of human resources and the working conditions of healthcare workers [14, 15]. In EU and OECD countries, monitoring systems are used to assess workforce availability, workload, and the impact of working conditions on

the quality of healthcare services. Similar approaches are applied by the World Health Organization and the International Labour Organization in assessing the sustainability of healthcare systems [16, 17].

In the Republic of Kazakhstan, nursing personnel represent the largest category of healthcare workers, which determines their key role in ensuring access to healthcare services. In 2024, the number of nursing personnel amounted to 191,728 individuals. The dynamics of personnel numbers for the period 2020–2024 are presented in Table 1.

According to the data presented in Table 1, the total number of nursing personnel in the country demonstrates a slight increase, rising from 185,757 in 2020 to 191,728 in 2024. At the same time, the regional analysis reveals an uneven distribution of the workforce. The highest numbers are observed in Turkestan region (21,650), Almaty city (19,920), and Astana city (13,688), which can be explained by higher population density and the concentration of healthcare infrastructure.

At the same time, a decline in personnel numbers is observed in several regions. For instance, in Karaganda region the number decreased from 14,034 to 11,133, while in East Kazakhstan region it declined from 15,707 to 7,713. These changes are

Table 3 – Distribution of wages by location of healthcare organization

Salary level (thousands of tenge)	Total		Rural		District center		Urban (regional)		Regional center		Cities of national significance	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
99	5	0,2	4	1,7	0	0	0	0	1	0,1	4	0,4
100 – 149	22	0,7	10	4,3	2	0,6	4	0,4	8	1,0	4	0,4
150 – 199	451	14,4	92	39,8	22	6,9	169	18,5	76	9,8	174	19,3
200 – 249	1243	39,6	81	35,1	118	37,1	428	46,8	347	44,7	258	28,6
250 – 299	852	27,1	30	13,0	102	32,1	205	22,4	231	29,7	233	25,8
300 – 349	366	11,6	11	4,8	53	16,7	74	8,1	75	9,7	134	14,9
350 – 399	144	4,6	1	0,4	16	5,0	28	3,1	26	3,3	63	7,0
400 – 449	34	1,1	2	0,9	2	0,6	2	0,2	7	0,9	22	2,4
450 – 499	14	0,4	0	0	2	0,6	2	0,2	4	0,5	4	0,4
500,000 and above	11	0,4	0	0	1	0,3	2	0,2	2	0,3	6	0,7
Total	3142	100,0	231	100,0	318	100,0	914	100,0	777	100,0	902	100,0

Table 4 – Distribution of wages by type of healthcare organization

Salary level (thousands of tenge)	Total		Primary healthcare		Dispensary		Hospital (inpatient care)		Other healthcare organizations	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
99	5	0,2	2	0,2	0	0	3	0,2	0	0
100 – 149	22	0,7	11	0,9	2	1,2	8	0,5	1	1,2
150 – 199	451	14,4	308	24,9	17	10,5	117	7,0	9	10,8
200 – 249	1243	39,6	563	45,6	77	47,5	572	34,4	31	37,3
250 – 299	852	27,1	216	17,5	43	26,5	568	34,2	25	30,1
300 – 349	366	11,6	90	7,3	17	10,5	247	14,9	12	14,5
350 -399	144	4,6	31	2,5	5	3,1	105	6,3	3	3,6
400 – 449	34	1,1	9	0,7	1	0,6	23	1,4	1	1,2
450 – 499	14	0,4	4	0,3	0	0	10	0,6	0	0
500,000 and above	11	0,4	2	0,2	0	0	8	0,5	1	1,2
Total	3142	100,0	1236	100,0	162	100,0	1661	100,0	83	100,0

largely associated with administrative-territorial reforms and the establishment of new regions (Abai, Zhetysu, Ulytau), which led to the redistribution of human resources.

Despite the relative stability of the absolute number of personnel, the data presented in Table 2 indicate a decline in the level of population coverage by nursing personnel. Overall, the national indicator decreased from 100 to 96 workers per 10,000 population over the period 2020 – 2024. This suggests that population growth has outpaced the expansion of the healthcare workforce.

The most significant decline in population coverage is observed in Akmola region (from 88 to 79),

Karaganda region (from 122 to 98), and Astana city (from 110 to 96). A substantial decrease is also recorded in Almaty region (from 117 to 72), which can be explained by both demographic factors and administrative-territorial redistribution.

At the same time, a high level of coverage is maintained in certain regions, particularly in Kyzylorda region (135 per 10,000 population in 2024), as well as relatively high levels in West Kazakhstan and Turkestan regions.

The decline in population coverage, despite the relative stability in personnel numbers, reflects an increasing workload on healthcare workers. In 2024, on average, one nursing professional accounts for

approximately 96 individuals. This trend indicates an intensification of labour and the emergence of additional occupational risks, including physical and psychosocial strain.

Thus, the results of the analysis of Tables 1 and 2 demonstrate the presence of an imbalance between the number of nursing personnel and the needs of the population. The current situation requires the improvement of workforce planning mechanisms, as well as the consideration of factors related to the working conditions of healthcare workers, in order to ensure the sustainability of the healthcare system.

The results of the sociological survey complement the statistical analysis and allow for the assessment of qualitative characteristics of the working conditions of nursing personnel. A total of 3,142 respondents participated in the study, with an average age of 43.27 years and an average length of service exceeding 20 years.

Despite a high level of job satisfaction (82,8%), the majority of respondents (67,6%) report dissatisfaction with wage levels. The average salary amounts to approximately 198,000 tenge, with higher levels observed among those satisfied with their working conditions.

The analysis of Table 3 shows that the most common wage level falls within the range of 200,000–249,000 tenge. In rural areas, there is a higher proportion of workers with below-average incomes (150,000 – 199,000 tenge), whereas in cities of national significance, a higher share of workers receive higher incomes. At the same time, despite higher wage levels in urban areas, the level of job satisfaction remains low, indicating the influence of additional factors, including high labour intensity and the cost of living.

The data presented in Table 4 indicate that wage levels are higher in hospital (inpatient) settings compared to primary healthcare; however, it is in hospital settings that higher workload and labour intensity are observed. In primary healthcare, despite lower wage levels, a significant proportion of workers continue to receive low incomes, which reduces the attractiveness of this sector.

In addition, 57.1% of respondents reported staff shortages in healthcare organizations, while 44.1% indicated that they finance their continuing professional development at their own expense, reflecting insufficient institutional support for professional development.

The analysis of survey results revealed a number of systemic challenges, including low wage levels, high workload, staff shortages, inadequate material and technical resources, and a high level of psychosocial stress. Respondents also reported a high prevalence of occupational diseases, including musculoskeletal disorders, respiratory and infectious diseases, as well as emotional burnout.

The identified staff shortages, declining workforce availability, and high workload among health-

care workers necessitate a revision of the organizational model of nursing services. In particular, a transition to a model of interprofessional collaboration is justified, in which nurses and physicians function as equal participants in the diagnostic and treatment process, with shared responsibility for outcomes.

An additional direction involves improving the economic mechanisms underlying the functioning of nursing services. The findings on dissatisfaction with wage levels and the mismatch between remuneration and actual workload support the feasibility of introducing differentiated pay systems, as well as considering the direct tariffing of nursing services as an independent category of healthcare services.

The analysis of survey results also highlights the need to strengthen the institutional role of nursing personnel. In this regard, the introduction of coordinating positions in nursing at the healthcare system level is justified, along with expanding the participation of nurses in management and decision-making processes.

The development of the system of professional education and qualifications is of critical importance. Given the identified challenges related to access to training and career development, there is a need to harmonize the sectoral qualifications framework with international standards, including the formalization of competency levels, the development of advanced nursing practice education programs, and the expansion of access to educational opportunities through public funding.

The study findings also confirm the need to improve working conditions. In particular, respondents emphasize the importance of equipping workplaces with modern equipment, personal protective equipment (PPE), and improving occupational safety and health (OSH) conditions, including lighting, ventilation, and thermal comfort. In addition, significant attention should be given to reducing administrative workload through the digitalization of processes and the optimization of documentation flows.

Another important direction is the development of human resources capacity through the implementation of mechanisms for retaining specialists within the healthcare system, including mandatory service requirements for graduates, the provision of social benefits (such as housing and incentives), as well as the development of motivation and professional growth programs.

An important aspect is also the advancement of evidence-based nursing practice and the implementation of international standards, including classifications of nursing diagnoses and interventions, which will contribute to improving the quality of healthcare services and standardizing nursing activities.

In addition, there is a need to improve the regulatory and legal framework, including the updating of professional standards, the revision of qualification

requirements, and the development of mechanisms for the participation of professional associations and trade unions in the regulation of labour relations.

Thus, the results obtained demonstrate that the identified challenges are complex in nature and require the implementation of integrated measures aimed at improving organizational, economic, and institutional mechanisms of nursing service functioning. The proposed directions are based on empirical research findings and are aligned with international approaches to healthcare workforce development.

CONCLUSION

The conducted study confirmed that the current system of nursing personnel management in the Republic of Kazakhstan is characterized by structural imbalances between workforce numbers, population coverage, and working conditions. Despite the relative stability in the number of nursing personnel (191,728 in 2024), the coverage indicator decreased from 100 to 96 per 10,000 population, indicating that the growth in demand for healthcare services is outpacing the development of workforce capacity. Significant regional disparities were identified, along with a high workload on personnel (an average of 96 individuals per worker), contributing to an increase in occupational risks and a decline in the sustainability of the healthcare system.

Theoretical significance. The study expands the scientific understanding of healthcare system sustainability by integrating quantitative indicators of workforce provision with a qualitative assessment of working conditions and occupational risks. It is demonstrated that the effectiveness of healthcare system performance is determined not only by the number of personnel but also by the balance between workload, working conditions, and institutional support. The findings contribute to the development of a comprehensive approach to the analysis of nursing personnel management, taking into account the requirements of ILO Convention No. 149 and ILO Recommendation No. 157.

Practical significance. The findings of the study indicate that improving working conditions and enhancing workforce management mechanisms can significantly improve the quality of healthcare services and the sustainability of the healthcare system. It is established that reducing workload, increasing wage levels, and developing professional capacity directly contribute to staff retention, a reduction in professional burnout, and improved performance of healthcare organizations.

Practical recommendations for the healthcare system and healthcare organizations:

- implement evidence-based workforce planning mechanisms, taking into account regional specifics, demographic pressures, and the actual volume of healthcare services;

- develop and introduce workload standards for nursing personnel, including the optimization of the nurse-to-patient ratio and the redistribution of functions through the development of junior medical staff;

- improve remuneration systems by introducing differentiated mechanisms that account for labour intensity, working conditions, and the level of occupational risks, including additional payments for hazardous and psychosocial factors;

- ensure access to continuing professional education through state and employer support, including the development of advanced nursing practice programs and the harmonization of qualification requirements with international standards;

- improve working conditions by strengthening occupational safety and health (OSH) systems, ensuring the provision of personal protective equipment (PPE), modern equipment, and ergonomic workplaces;

- reduce administrative workload through the digitalization of processes and the optimization of documentation flows in healthcare organizations;

- expand the participation of nursing personnel in management and decision-making processes at both the organizational and system levels;

- improve the regulatory and legal framework, including the development of professional standards, support for professional associations, and the adoption of international models of nursing practice.

Overall, the study results demonstrate that ensuring the sustainability of the healthcare system in the Republic of Kazakhstan requires a transition from a purely quantitative approach to workforce management to a comprehensive model that takes into account working conditions, occupational risks, and human resource development. The implementation of the proposed measures will reduce the workload on healthcare workers, improve their quality of working life, and ensure the effective functioning of the healthcare system in the long term.

Authors' contributions:

Sole authorship.

Conflict of interests:

No conflict of interest has been declared.

Funding:

The article has been prepared within the framework of Contract No. 40478463/0 with the International Labour Organization (ILO), commissioned by the Kazakhstan Sectoral Trade Union of Healthcare Workers «AQNIET» (AQNIET Trade Union).

LITERATURE

1. Конвенция №149 о занятости и условиях труда и жизни сестринского персонала (Женева, 1977 г.). <https://www.ilo.org/sites/default/>

files/wcmsp5/groups/public/@ed_norm/@normes/documents/normativeinstrument/wcms_c149_ru.htm

2. *Рекомендация №157 о занятости и условиях труда и жизни сестринского персонала (Женева, 1977 г.)*. https://www.ilo.org/sites/default/files/wcmsp5/groups/public/@ed_norm/@normes/documents/normativeinstrument/wcms_r157_ru.htm

3. *Всемирная организация здравоохранения. Сестринское дело*. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/nursing-and-midwifery>

4. Сыдыкова Б.Қ., Умбетпаев А.Т., Байгожина З.А., Хисметова З.А., Самарова У.С., Сарсенбаева Г.Ж., Елисинова А.М., Смаилова Д.С. Стимулирование профессионального развития медицинских сестер как способ повышения качества медицинской деятельности. *Наука и здравоохранение*. 2021; 23 (4): 199-207. <https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.4.022>

5. Байгожина З.А., Койков В.В., Умбетжанова А.Т., Бекбергеннова Ж.Т. Внедрение новой модели сестринской службы в организациях здравоохранения. *Journal of Health Development*. 2020; 36: 68-83. <https://doi.org/10.32921/2225-9929-2020-36-69-83>

6. Sherwood G. Nurses' expanding role in developing safety culture: Quality and Safety Education for Nurses competencies in action. *Journal of Research in Nursing*. 2015; 20 (8): 734-740. <https://doi.org/10.1177/1744987115621142>

7. VanFosson C.A., Jones T.L., Yoder L.H. Unfinished nursing care: An important performance measure for nursing care systems. *Nurs Outlook*. 2016; 64 (2): 124-136. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2015.12.010>

8. Nowrouzi B., Giddens E., Gohar B., Schoenenberger S., Bautista M.C., Casole J. The quality of work life of registered nurses in Canada and the United States: a comprehensive literature review. *Int. J. Occup. Environ. Health*. 2016; 22 (4): 341-358. <https://doi.org/10.1080/10773525.2016.1241920>

9. Sibuea Z.M., Sulastiana M., Fitriana E. Factor Affecting the Quality of Work Life Among Nurses: A Systematic Review. *J. Multidiscip. Healthc*. 2024; 17: 491-503. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S446459>

10. Liang H.Y., Tseng T.Y., Dai H.D., Chuang J.Y., Yu S. The relationships among overcommitment, effort-reward imbalance, safety climate, emotional labour and quality of working life for hospital nurses: a structural equation modeling. *BMC Nurs*. 2023; 22 (1): 204. <https://doi.org/10.1186/s12912-023-01355-0>

11. Gooch C.M., Wadhwa R. *Body Fluid Exposures*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557850/>

12. Marković-Denić L., Branković M., Maksimović N., Jovanović B., Petrović I., Simić M., Lesić A. Occupational exposures to blood and body fluids among health care workers at university hospitals.

Srp. Arh. Celok. Lek. 2013; 141 (11-12): 789-793. <https://doi.org/10.2298/sarh1312789m>

13. Wang K., Zeng X., Li J., Guo Y., Wang Z. The prevalence and risk factors of work-related musculoskeletal disorders among nurses in China: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Nurs. Stud*. 2024; 157: 104826. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2024.104826>

14. Zamurayeva A.U., Aldabergenova T.K., Zhunussova A.T., Pshembayeva R.K., Zhilkibayeva Z.B., Sarsenbayeva F.S., Eniola A.A., Ojeka J.D. Occupational stressors experienced by healthcare professionals in the course of the COVID-19 crisis. *Afr. J. Reprod. Health*. 2024; 28 (8): 67-76. <https://doi.org/10.29063/ajrh2024/v28i8.7>

15. Drennan V.M., Ross F. Global nurse shortages-the facts, the impact and action for change. *Br. Med. Bull*. 2019; 130 (1): 25-37. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldz014>

16. Wu F., Lao Y., Feng Y., Zhu J., Zhang Y., Li L. Worldwide prevalence and associated factors of nursing staff turnover: A systematic review and meta-analysis. *Nurs Open*. 2024; 11 (1): e2097. <https://doi.org/10.1002/nop2.2097>

17. Maniscalco L., Enea M., de Vries N. et al. Intention to leave, depersonalisation and job satisfaction in physicians and nurses: a cross-sectional study in Europe. *Sci. Rep*. 2024; 14: 2312. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52887-7>

18. *Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. Статистика здравоохранения и социального обеспечения: динамические таблицы*. <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/stat-medicine/dynamic-tables/>

19. *Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. Демографическая статистика: публикации*. <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/demography/publications/>

TRANSLITERATION

1. *Konvencija №149 o zanjatosti i uslovijah truda i zhizni sestrinskogo personala (Zheneva, 1977 g.)*. https://www.ilo.org/sites/default/files/wcmsp5/groups/public/@ed_norm/@normes/documents/normativeinstrument/wcms_c149_ru.htm

2. *Rekomendacija №157 o zanjatosti i uslovijah truda i zhizni sestrinskogo personala (Zheneva, 1977 g.)*. https://www.ilo.org/sites/default/files/wcmsp5/groups/public/@ed_norm/@normes/documents/normativeinstrument/wcms_r157_ru.htm

3. *Vsemirnaja organizacija zdravoochranenija. Sestrinskoe delo*. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/nursing-and-midwifery>

4. Sydykova B.Қ., Umbetpaev A.Т., Bajgozhina Z.А., Hismetova Z.А., Samarova U.С., Sarsen-

- baeva G.Zh., Elisinova A.M., Smailova D.S. Stimulirovanie professional'nogo razvitiya medicinskih sester kak sposob povysheniya kachestva medicinskoj dejatel'nosti. *Nauka i zdravooohranenie*. 2021; 23 (4): 199-207. <https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.4.022>
5. Bajgozhina Z.A., Kojkov V.V., Umbetzhanova A.T., Bekbergenova Zh.T. Vnedrenie novoj modeli sestrinskoj sluzhby v organizacijah zdravooohranenija. *Journal of Health Development*. 2020; 36: 68-83. <https://doi.org/10.32921/2225-9929-2020-36-69-83>
6. Sherwood G. Nurses' expanding role in developing safety culture: Quality and Safety Education for Nurses competencies in action. *Journal of Research in Nursing*. 2015; 20 (8): 734-740. <https://doi.org/10.1177/1744987115621142>
7. VanFosson C.A., Jones T.L., Yoder L.H. Unfinished nursing care: An important performance measure for nursing care systems. *Nurs Outlook*. 2016; 64 (2): 124-136. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2015.12.010>
8. Nowrouzi B., Giddens E., Gohar B., Schoenenberger S., Bautista M.C., Casole J. The quality of work life of registered nurses in Canada and the United States: a comprehensive literature review. *Int. J. Occup. Environ. Health*. 2016; 22 (4): 341-358. <https://doi.org/10.1080/10773525.2016.1241920>
9. Sibuea Z.M., Sulastiana M., Fitriana E. Factor Affecting the Quality of Work Life Among Nurses: A Systematic Review. *J. Multidiscip. Healthc*. 2024; 17: 491-503. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S446459>
10. Liang H.Y., Tseng T.Y., Dai H.D., Chuang J.Y., Yu S. The relationships among overcommitment, effort-reward imbalance, safety climate, emotional labour and quality of working life for hospital nurses: a structural equation modeling. *BMC Nurs*. 2023; 22 (1): 204. <https://doi.org/10.1186/s12912-023-01355-0>
11. Gooch C.M., Wadhwa R. *Body Fluid Exposures*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557850/>
12. Marković-Denić L., Branković M., Maksimović N., Jovanović B., Petrović I., Simić M., Lesić A. Occupational exposures to blood and body fluids among health care workers at university hospitals. *Srp. Arh. Celok. Lek*. 2013; 141 (11-12): 789-793. <https://doi.org/10.2298/sarh1312789m>
13. Wang K., Zeng X., Li J., Guo Y., Wang Z. The prevalence and risk factors of work-related musculoskeletal disorders among nurses in China: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Nurs. Stud*. 2024; 157: 104826. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2024.104826>
14. Zamurayeva A.U., Aldabergenova T.K., Zhunussova A.T., Pshembayeva R.K., Zhilkibayeva Z.B., Sarsenbayeva F.S., Eniola A.A., Ojeka J.D. Occupational stressors experienced by healthcare professionals in the course of the COVID-19 crisis. *Afr. J. Reprod. Health*. 2024; 28 (8): 67-76. <https://doi.org/10.29063/ajrh2024/v28i8.7>
15. Drennan V.M., Ross F. Global nurse shortages-the facts, the impact and action for change. *Br. Med. Bull*. 2019; 130 (1): 25-37. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldz014>
16. Wu F., Lao Y., Feng Y., Zhu J., Zhang Y., Li L. Worldwide prevalence and associated factors of nursing staff turnover: A systematic review and meta-analysis. *Nurs Open*. 2024; 11 (1): e2097. <https://doi.org/10.1002/nop2.2097>
17. Maniscalco L., Enea M., de Vries N. et al. Intention to leave, depersonalisation and job satisfaction in physicians and nurses: a cross-sectional study in Europe. *Sci. Rep*. 2024; 14: 2312. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52887-7>
18. *Bjuro nacional'noj statistiki Agentstva po strategicheskemu planirovaniju i reformam Respubliki Kazakhstan. Statistika zdravooohranenija i social'nogo obespechenija: dinamicheskie tablicy*. <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/stat-medicine/dynamic-tables/>
19. *Bjuro nacional'noj statistiki Agentstva po strategicheskemu planirovaniju i reformam Respubliki Kazakhstan. Demograficheskaja statistika: publikacii*. <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/demography/publications/>

Поступила 05.05.2026

Направлена на доработку 10.06.2026

Принята 24.07.2026

Опубликована online 30.09.2026

Л. М. Актаева^{1*}

КАЧЕСТВО ТРУДОВОЙ ЖИЗНИ СЕСТРИНСКОГО ПЕРСОНАЛА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН: АНАЛИЗ И ОЦЕНКА

¹Республиканский научно-исследовательский институт по охране труда Министерства труда и социальной защиты населения Республики Казахстан (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Кравцова, 18; e-mail: rniiot@rniiot.kz)

***Лязат Мейрашевна Актаева** – Республиканский научно-исследовательский институт по охране труда Министерства труда и социальной защиты населения Республики Казахстан; 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Кравцова, 18; e-mail: rniiot@rniiot.kz

Цель. Анализ условий труда, трудовых отношений и системы профессионального развития сестринского персонала в Казахстане в контексте требований Конвенции МОТ №149 и Рекомендации МОТ №157. В работе были рассмотрены международные подходы, нормативно-правовая база, а также результаты социологического опроса медицинских сестер, что позволяет выявить ключевые проблемы и определить направления их решения.

Материалы и методы. В исследовании был использован комплексный (смешанный) подход, объединяющий количественные, качественные и сравнительно-аналитические методы для оценки условий труда, трудовых отношений и системы профессионального развития сестринского персонала в Республике Казахстан.

Результаты и обсуждение. Международная практика показывает, что эффективное управление системами здравоохранения невозможно без учета состояния человеческих ресурсов и условий труда медицинских работников. В странах ЕС и ОЭСР используются системы мониторинга для оценки обеспеченности кадрами, уровня нагрузки и влияния условий труда на качество медицинских услуг. Аналогичные подходы применяются Всемирной организацией здравоохранения и Международной организацией труда при оценке устойчивости систем здравоохранения.

Закключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что обеспечение устойчивости системы здравоохранения Республики Казахстан требует перехода от преимущественно количественного подхода к управлению кадровыми ресурсами к комплексной модели, учитывающей условия труда, профессиональные риски и развитие человеческих ресурсов. Реализация предложенных мер позволит снизить нагрузку на медицинских работников, повысить качество их трудовой жизни и обеспечить эффективное функционирование системы здравоохранения в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: охрана труда и техника безопасности; здоровье медицинских работников; сестринский персонал; условия труда; профессиональные риски; качество трудовой жизни; система здравоохранения; устойчивость

Л. М. Актаева^{1*}

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ МЕЙІРГЕРЛІК ПЕРСОНАЛДЫҢ ЕҢБЕК ӨМІРІ САПАСЫ: ТАЛДАУ ЖӘНЕ БАҒАЛАУ

¹Қазақстан Республикасы Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрлігінің Еңбекті қорғау жөніндегі республикалық ғылыми-зерттеу институты (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Кравцов к-сі, 18; e-mail: rniiot@rniiot.kz)

***Актаева Лязат Мейрашевна** – Қазақстан Республикасы Еңбек және халықты әлеуметтік қорғау министрлігінің Еңбекті қорғау жөніндегі республикалық ғылыми-зерттеу институты; 010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Кравцов к-сі, 18; e-mail: rniiot@rniiot.kz

Зерттеудің мақсаты. Қазақстандағы мейіргерлік персоналдың еңбек жағдайларын, еңбек қатынастарын және кәсіби даму жүйесін Халықаралық еңбек ұйымының №149 Конвенциясы және №157 Ұсынымы талаптары тұрғысынан талдау болып табылады. Зерттеу барысында халықаралық тәсілдер, нормативтік-құқықтық база, сондай-ақ мейіргерлер арасында жүргізілген социологиялық сауалнама нәтижелері қарастырылып, негізгі мәселелер мен оларды шешу бағыттары айқындалады.

Материалдар және әдістер. Зерттеуде сандық, сапалық және салыстырмалы-талдамалық әдістерді біріктіретін кешенді (аралас) тәсіл қолданылды, бұл Қазақстан Республикасындағы мейіргерлік персоналдың еңбек жағдайларын, еңбек қатынастарын және кәсіби даму жүйесін бағалауға мүмкіндік береді.

Нәтижелер және талқылау. Халықаралық тәжірибе денсаулық сақтау жүйелерін тиімді басқару адам ресурстарының жай-күйі мен медицина қызметкерлерінің еңбек жағдайларын ескермей мүмкін еместігін көрсетеді. ЕО және ЭЫДҰ елдерінде кадрлармен қамтамасыз етілуін, еңбек жүктемесін және еңбек жағдайларының медициналық қызмет сапасына әсерін бағалау үшін мониторинг жүйелері қолданылады. Ұқсас тәсілдер Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы және Халықаралық еңбек ұйымы тарапынан денсаулық сақтау жүйелерінің тұрақтылығын бағалау кезінде де пайдаланылады.

Қорытындылар. Зерттеу нәтижелері Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау жүйесінің тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін кадрларды басқарудың тек сандық тәсілінен еңбек жағдайларын, кәсіби тәуекелдерді және адам ресурстарын дамытуды ескеретін кешенді модельге көшу қажеттігін көрсетеді. Ұсынылған шараларды іске асыру медицина қызметкерлерінің жүктемесін азайтуға, олардың еңбек өмірінің сапасын арттыруға және денсаулық сақтау жүйесінің ұзақ мерзімді тиімді жұмыс істеуін қамтамасыз етуге мүмкіндік береді.

Кілт сөздер: еңбекті қорғау; медицина қызметкерлерінің денсаулығы; мейіргерлік персонал; еңбек жағдайлары; кәсіби тәуекелдер; еңбек өмірінің сапасы; денсаулық сақтау жүйесі; тұрақтылық

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

УДК 616.617-055.2

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-176-182

Ю. Г. Пак¹, А. Мухамеджанулы¹, Е. С. Бекмуратов¹, К. Т. Бейсенов², Е. А. Шарапатов², Н. Е. Абдихалиев^{2*}

ДВУСТОРОННЕЕ УРЕТЕРОЦЕЛЕ С ФОРМИРОВАНИЕМ КРУПНОГО КАМНЯ МОЧЕТОЧНИКА

¹ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница №2» (Z05K7M0, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Т. Рыскулова, 6; e-mail: gmb2_office@astanaclinic.kz)

²Кафедра урологии и андрологии, НАО «Медицинский университет Астана» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49а; e-mail: mail@amu.kz)

***Нурислам Еркалиевич Абдихалиев** – Кафедра урологии и андрологии, НАО «Медицинский университет Астана»; 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49а; e-mail: nurislam.abdi2000@gmail.com

В современной урологической практике аномалии развития мочевыделительной системы, такие как уретероцеле, нередко становятся этиологическим фактором развития тяжелых форм мочекаменной болезни. Клинический случай 42-летней пациентки с двусторонним уретероцеле, осложненным крупным конкрементом мочеточника на фоне обструктивной уропатии, демонстрирует возможности современной малоинвазивной хирургии в лечении редких врожденных патологий у взрослых.

В 2025 г. в урологическом отделении ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница №2» (г. Астана, Республика Казахстан) была успешно выполнена симультанная эндоскопическая операция: лазерная инцизия уретероцеле с обеих сторон в сочетании с контактной лазерной литотрипсией. Диагностический алгоритм, основанный на применении мультиспиральной компьютерной томографии, позволил детально верифицировать анатомические особенности порока и плотность конкремента. Несмотря на сложность симультанного вмешательства, операция характеризовалась минимальной инвазивностью и отсутствием интраоперационных осложнений. В послеоперационный период наблюдалась положительная динамика: достигнута полная деструкция камня, восстановлена адекватная уродинамика и стабилизирована функция почек (скорость клубочковой фильтрации 86-89 мл/мин/1,73 м²). Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии, что подтверждает высокую эффективность выбранной тактики.

Анализ приведенного случая из практики в контексте современной литературы показывает, что симультанные лазерные вмешательства позволяют существенно сократить сроки стационарного лечения, минимизировать анестезиологическую нагрузку и избежать этапности операций. Такой подход не только снижает риск развития ятрогенных осложнений, но и способствует скорейшей социально-трудовой реабилитации пациентов. Представленный клинический случай подчеркивает, что трансуретральная лазерная уретеротомия является безопасным, экономически оправданным и золотым стандартом лечения уретероцеле, обеспечивая надежную профилактику рецидивов обструкции и сохранение почечного резерва.

Ключевые слова: уретероцеле; мочекаменная болезнь; лазерная уретеротомия; контактная литотрипсия; клинический случай

ВВЕДЕНИЕ

Уретероцеле представляет собой врожденную аномалию развития мочевыделительной системы, характеризующуюся кистовидным расширением интрамурального сегмента мочеточника с пролабированием его стенки в полость мочевого пузыря [1, 9]. Актуальность данной проблемы обусловлена не только анатомическим дефектом, но и каскадом вторичных патологических изменений. Взрослая популяция пациентов сталкивается с уретероцеле значительно реже, чем педиатриче-

ская, причем двустороннее поражение ортотопического типа (в пределах мочепузырного треугольника) диагностируется лишь в 10-12% случаев [2].

Патогенетически уретероцеле приводит к выраженной обструкции мочевых путей, нарушению ламинарного тока мочи и ее хроническому застою. Согласно данным литературы, это становится триггером для формирования вторичных конкрементов (уролитиаза) в 39% наблюдений. Крупные камни, локализованные внутри полости уретероцеле, создают эффект клапана, что про-

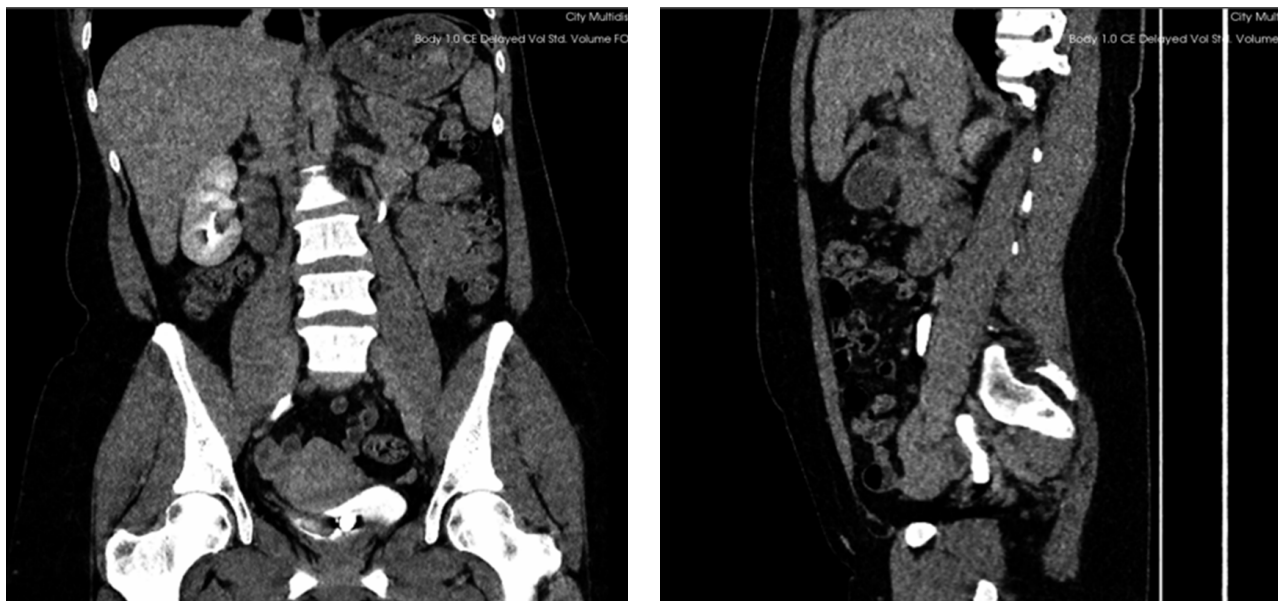


Рисунок 1 – МСКТ картина двустороннего уретероцеле

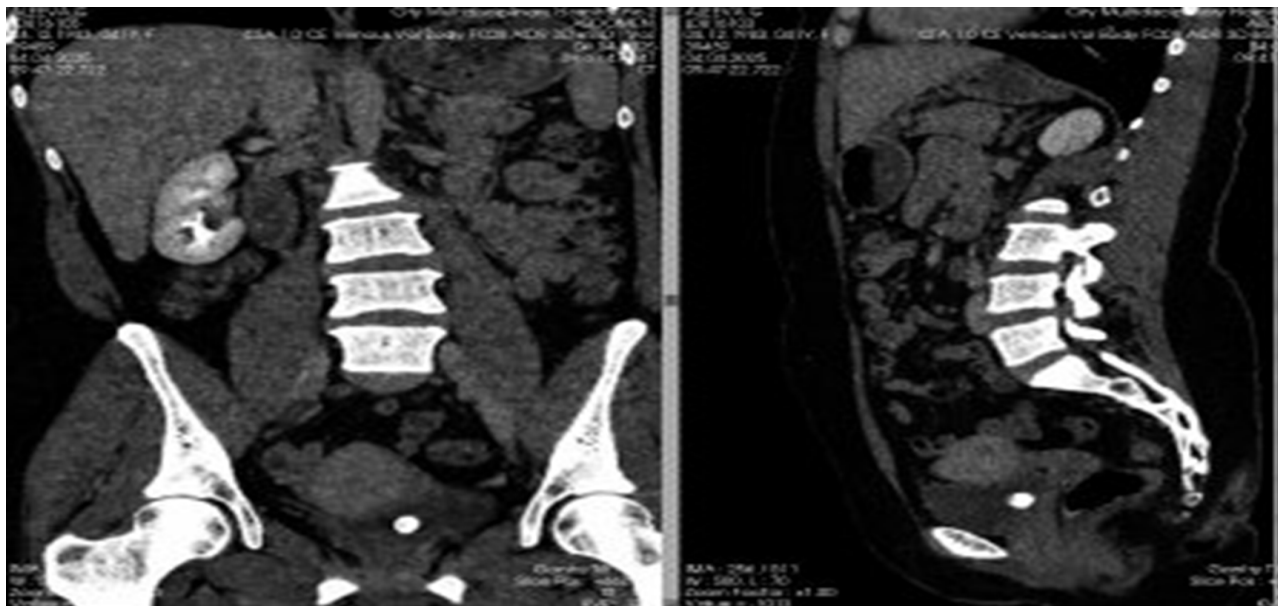


Рисунок 2 – МСКТ картина конкремента нижней трети левого мочеточника размером 8,3х7,7х9,4 мм (рентгенологическая плотность 1213 HU)

воцирует развитие гидроуретеронефроза, хронического пиелонефрита и, в конечном итоге, прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Несмотря на многообразие хирургических подходов, трансуретральная лазерная инцизия остается методом выбора благодаря сочетанию радикальности и минимальной инвазивности [3].

В статье на основе собственного клинического опыта представлен случай успешного симультанного эндоскопического вмешательства – лазерной инцизии и контактной литотрипсии у пациентки с двусторонним уретероцеле, осложненным крупным конкрементом мочеточника.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 42 г., была госпитализирована в урологическое отделение ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница №2» (г. Астана, Республика Казахстан) в плановом порядке. При поступлении предъявляла жалобы на периодические ноющие боли в левой поясничной области с иррадиацией по ходу мочеточника в паховую область, а также на эпизоды затрудненного, учащенного мочеиспускания.

Анамнез заболевания: указанные жалобы беспокоили пациентку в течение последних 6 мес. Пациентка самостоятельно принимала спазмолитики с временным эффектом. При амбулатор-



Рисунок 3 – Установка двух внутренних стенто-катетеров в оба мочеточника

ном обследовании по данным ультразвукового исследования (УЗИ) было заподозрено наличие кистозного образования в области шейки мочевого пузыря и конкремент левого мочеточника, что послужило основанием для направления на стационарное лечение.

Объективный статус: состояние пациентки удовлетворительное. Симптом поколачивания слабоположительный слева. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Лабораторно: уровень креатинина составил 71,88 мкмоль/л (СКФ 113,2 мл/мин/1,73 м² по формуле CKD-EPI), лейкоцитурии и бактериурии на момент поступления не выявлено.

Инструментальная диагностика: ключевым этапом верификации диагноза стала мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости и малого таза с контрастированием. На сериях томограмм было визуализировано: справа – уретероцеле ортотопического типа, вызывающее расширение мочеточника до 10 мм; слева – массивное уретероцеле, в полости которого локализован плотный конкремент размером 8,3x7,7x9,4 мм (рентгенологическая плотность 1213 НУ). Выше места обструкции была зарегистрирована выраженная уретероэктазия до 14 мм; дополнительно была выявлена простая киста правой почки (Bosniak I) диаметром 22 мм, не требующая оперативного вмешательства.

Учитывая наличие двусторонней обструкции, выраженную уретероэктазию и наличие крупного конкремента, было принято решение о проведении одномоментной (симультанной) эндоскопической коррекции. Под спинальной анестезией в литотомическом положении выполнены следующие этапы:

- Цистоскопия. При осмотре полости мочевого пузыря были визуализированы два характерных пролабирующих образования в проекции правого и левого устьев. Левое уретероцеле было значительно напряжено и деформировано за счет фиксированного в нем конкремента.

- Лазерная уретеротомия. С использованием гольмиевого лазера (Ho:YAG, параметры: энергия 1.2 Дж, частота 15 Гц) была осуществлена прецизионная поперечная инцизия передних стенок обоих уретероцеле. После вскрытия полости слева был визуализирован крупный пигментированный конкремент плотной структуры.

- Контактная литотрипсия. Была выполнена фрагментация камня левого мочеточника в высокочастотном режиме Dusting (распыление в пыль) до мелких фракций. Остаточные крупные фрагменты были успешно эвакуированы с помощью безкончиковой корзины-ловушки из нитинола.

- Дренирование. После достижения полной санации мочевых путей и визуального подтверждения проходимости обоих устьев, операция была завершена установкой двух внутренних стент-катетеров типа Double J (размер Ch 6, длина 26 см) в оба мочеточника. Данная манипуляция выполнена с целью профилактики послеоперационного реактивного отека, предупреждения рубцовой деформации (рестеноза) устьев и обеспечения беспрепятственного пассажа мочи в раннем послеоперационном периоде.

Продолжительность оперативного вмешательства составила 60 мин, из которых на этап лазерной уретеротомии с обеих сторон потребовалось 25 мин, на контактную литотрипсию и литоэкстракцию слева – 35 мин. Объем интраоперационной кровопотери был минимальным и составил около 20 мл, что исключило необходимость гемотрансфузии. Манипуляции проводились в едином литотомическом положении, что позволило избежать дополнительной травматизации и сократить время нахождения пациента под анестезией.

В ранний послеоперационный период отмечалась положительная динамика; состояние пациентки оставалось стабильным, без признаков системной воспалительной реакции и геморрагических осложнений. В соответствии с принципами ранней реабилитации, активизация пациентки в пределах палаты была начата сразу после полного восстановления моторной и сенсорной функций на фоне купирования эффекта регионарной анестезии.

Мочевой катетер, установленный интраоперационно, был удален на 1 сут, после чего восстановилось самостоятельное адекватное мочеиспускание. Лабораторный контроль на 2 сут продемонстрировал стабильность показателей азотистого обмена (креатинин – 72,4 мкмоль/л, мочевины – 4,8 ммоль/л), что подтверждало сохранность функции почек после устранения дву-

сторонней обструкции. Терапия включала в себя кратковременный курс антибактериальной профилактики (цефалоспорины III поколения), нестероидные противовоспалительные средства с целью анальгезии и адекватную водную нагрузку. На 3 сут по результатам УЗИ было отмечено значительное сокращение полостных систем обеих почек, тени стентов визуализировались в проекции мочеточников без признаков дислокации.

На фоне лечения отмечалось полное купирование болевого синдрома и дизурических явлений. На 5 сут после вмешательства пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана под амбулаторное наблюдение уролога по месту жительства. Через 4 нед. в плановом порядке было выполнено удаление стентов-катетеров. Контрольное обследование через 14 сут после дестентирования (результаты УЗИ органов мочевой системы и лабораторного мониторинга) подтвердило отсутствие резидуальных конкрементов и признаков эктазии чашечно-лоханочной системы с обеих сторон. Полное восстановление уродинамики и стабильная функция почек подтвердили высокую эффективность и безопасность выбранной симультанной тактики лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Двустороннее уретероцеле у взрослых – это редкий клинический феномен, частота которого не превышает 10-15% всех случаев данной аномалии. Основная опасность заключается в скрытом прогрессировании хронической болезни почек из-за постоянного высокого давления в верхних мочевых путях [5].

В представленном случае продемонстрировано классическое осложнение – вторичный уrolитиаз. Стаз мочи в полости уретероцеле создает идеальные условия для кристаллизации и роста камней, которые в свою очередь усугубляют обструкцию. Плотность конкремента (1213 НУ) указывала на его оксалатную природу, что делало невозможным консервативное изгнание. Сравнивая полученный опыт с данными литературы, например, исследованиями О. N. Atta [3] и K. Ghanem [1], следует отметить, что симультанный подход (одновременная коррекция обеих сторон) является экономически и клинически оправданным. Это снижает количество курсов антибиотикотерапии и общую анестезиологическую нагрузку на пациента. Использование лазерных технологий позволило добиться высокой точности разреза (инцизии) с одновременным гемостазом, что критично для профилактики послеоперационных стриктур [3].

Дополнительно полученные результаты согласуются с данными А. А. Shokeir et al., которые подчеркивают, что эндоскопическая декомпрессия уретероцеле у взрослых в 90% случаев приводит к немедленному улучшению функции почек и

исчезновению симптомов обструкции. В отличие от педиатрической практики, где чаще требуется реконструкция, у взрослых трансуретральная инцизия является окончательным методом лечения [4].

Исследования С. А. D'Ancona также подтверждают, что использование гольмиевого лазера превосходит электрохирургическую резекцию в вопросах точности формирования нового устья мочеточника [5]. Минимальное термическое повреждение тканей при лазерном воздействии, отмеченное в приведенном клиническом случае, коррелирует с выводами В. К. Somanі о снижении риска пузырно-мочеточникового рефлюкса и стеноза в отдаленном периоде [7].

Вопрос двустороннего дренирования, примененного у пациентки, находит поддержку в работе D. Borchert et al., в которой авторы указывают на необходимость временного стентирования после симультантных операций на обоих мочеточниках. Это позволяет избежать транзитной анурии из-за отека слизистой в зоне вмешательства [10].

Мониторинг СКФ показал временное снижение функции (до 86 мл/мин/1,73 м²) через месяц, что связано с периодом адаптации почечной паренхимы к изменившейся внутрилоханочной динамике и наличием инородных тел (стентов) в просвете мочеточников. Однако купирование гидроуретеронефроза по данным УЗИ свидетельствует о благоприятном долгосрочном прогнозе.

ВЫВОДЫ

1. МСКТ-урография является золотым стандартом диагностики уретероцеле, позволяющим не только верифицировать аномалию, но и оценить функциональное состояние почек и характеристики сопутствующих конкрементов.

2. Лазерная инцизия уретероцеле в сочетании с контактной литотрипсией обеспечивает минимальную инвазивность при максимальной клинической эффективности, позволяя ликвидировать двустороннюю обструкцию за один этап.

3. Двустороннее стентирование является патогенетически обоснованным завершением операции, предотвращающим развитие отека устьев и обеспечивающим профилактику рецидива обструкции.

4. Своевременное выявление и хирургическое лечение уретероцеле у взрослых позволяет остановить деградацию почечной функции и избежать развития терминальной почечной недостаточности.

Вклад авторов:

Ю. Г. Пак – концепция и дизайн исследования.

Е. Р. Жиенбаев, А. М. Мухамеджанулы – сбор и обработка материала.

Н. Е. Абдихалиев, Е. С. Бекмуратов – статистическая обработка.

Н. Е. Абдихалиев, Е. А. Шарапатов – написание текста.

Н. Е. Абдихалиев, Е. А. Шарапатов – редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Прозрачность исследования:

Авторы утверждают, что полностью отвечают за содержание статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ghanem K., Leslie S.W., Badreldin A.M. *Ureterocele*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597362/>
2. *EAU Guidelines on Urolithiasis*. European Association of Urology. <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis/chapter/guidelines>
3. Atta O.N., Alhawari H.H., Murshidi M.M., Tarawneh E., Murshidi M.M. An adult ureterocele complicated by a large stone: A case report. *Int. J. Surg. Case. Rep.* 2018; 44: 166-171. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.02.035>
4. Shokeir A.A., Nijman J.M. Ureterocele: an ongoing challenge in infancy and childhood. *BJU International*. 2002; 90: 777-783. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2002.02998.x>
5. Gnech M., Bebi C., Rotondi G., Thomas E., Minoli D.G., De Marco E.A., Mitzman F., Santangelo E., Fanti F., Manzoni G., Berrettini A. Endoscopic incision of ureterocele. *J. Pediatr. Urol.* 2024; 20 (6): 1221-1222. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2024.09.010>
6. Gupta R., Gupta S., Khan D., Basu S. Bilateral Single System Orthotopic Ureterocele with Bilateral Multiple Calculi Presented with Retention of Urine - an Urological Emergency. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11 (7): PD01-PD02. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/28054.10134>
7. Somani B.K., Giusti G., Sun Y., Osther P.J., Frank M., De Sio M., Turna B., de la Rosette J. Complications associated with ureterorenoscopy (URS) related to treatment of urolithiasis: the Clinical Research Office of Endourological Society URS Global study. *World J. Urol.* 2017; 35 (4): 675-681. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1909-0>
8. Türk C., Petřík A., Sarica K., Seitz C., Skolarikos A., Straub M., Knoll T. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur. Urol.* 2016; 69 (3): 475-482. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>
9. Schultz K., Todab L.Y. Genetic Basis of Ureterocele. *Curr. Genomics.* 2016; 17 (1): 62-69. <https://doi.org/10.2174/1389202916666151014222815>
10. Borchert D., Sheridan L., Papatsoris A., Faruqu Z., Barua J.M., Junaid I., Pati Y., Chingwundoh F., Buchholz N. Prevention and treatment of urinary

tract infection with probiotics: Review and research perspective. *Indian J. Urol.* 2008; 24 (2): 139-144. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.40604>

11. Timberlake M.D., Corbett S.T. Minimally Invasive Techniques for Management of the Ureterocele and Ectopic Ureter: Upper Tract Versus Lower Tract Approach. *Urologic Clinics of North America*. 2014; 42 (1). <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2014.09.006>

12. Abedi A.R., Razzaghi M., Montazeri S., Allameh F. The Trends of Urolithiasis Therapeutic Interventions over the Last 20 Years: A Bibliographic Study. *J. Lasers Med. Sci.* 2021; 12: e14. <https://doi.org/10.34172/jlms.2021.14>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Ghanem K., Leslie S.W., Badreldin A.M. *Ureterocele*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597362/>
2. *EAU Guidelines on Urolithiasis*. European Association of Urology. <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis/chapter/guidelines>
3. Atta O.N., Alhawari H.H., Murshidi M.M., Tarawneh E., Murshidi M.M. An adult ureterocele complicated by a large stone: A case report. *Int. J. Surg. Case. Rep.* 2018; 44: 166-171. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.02.035>
4. Shokeir A.A., Nijman J.M. Ureterocele: an ongoing challenge in infancy and childhood. *BJU International*. 2002; 90: 777-783. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2002.02998.x>
5. Gnech M., Bebi C., Rotondi G., Thomas E., Minoli D.G., De Marco E.A., Mitzman F., Santangelo E., Fanti F., Manzoni G., Berrettini A. Endoscopic incision of ureterocele. *J. Pediatr. Urol.* 2024; 20 (6): 1221-1222. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2024.09.010>
6. Gupta R., Gupta S., Khan D., Basu S. Bilateral Single System Orthotopic Ureterocele with Bilateral Multiple Calculi Presented with Retention of Urine - an Urological Emergency. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11 (7): PD01-PD02. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/28054.10134>
7. Somani B.K., Giusti G., Sun Y., Osther P.J., Frank M., De Sio M., Turna B., de la Rosette J. Complications associated with ureterorenoscopy (URS) related to treatment of urolithiasis: the Clinical Research Office of Endourological Society URS Global study. *World J. Urol.* 2017; 35 (4): 675-681. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1909-0>
8. Türk C., Petřík A., Sarica K., Seitz C., Skolarikos A., Straub M., Knoll T. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur. Urol.* 2016; 69 (3): 475-482. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>
9. Schultz K., Todab L.Y. Genetic Basis of Ureterocele. *Curr. Genomics.* 2016; 17 (1): 62-69. <https://doi.org/10.2174/1389202916666151014222815>

10. Borchert D., Sheridan L., Papatsoris A., Faruq Z., Barua J.M., Junaid I., Pati Y., Chingwundoh F., Buchholz N. Prevention and treatment of urinary tract infection with probiotics: Review and research perspective. *Indian J. Urol.* 2008; 24 (2): 139-144. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.40604>

11. Timberlake M.D. Corbett S.T. Minimally Invasive Techniques for Management of the Ureterocele and Ectopic Ureter: Upper Tract Versus Lower Tract Approach. *Urologic Clinics of North*

America. 2014; 42 (1). <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2014.09.006>

12. Abedi A.R., Razzaghi M., Montazeri S., Allameh F. The Trends of Urolithiasis Therapeutic Interventions over the Last 20 Years: A Bibliographic Study. *J. Lasers Med. Sci.* 2021; 12: e14. <https://doi.org/10.34172/jlms.2021.14>

Поступила 03.12.2025

Направлена на доработку 14.01.2026

Принята 14.02.2026

Опубликована online 30.09.2026

Yu. G. Pak¹, A. Mukhamedzhanuly¹, E. S. Bekmuratov¹, K. T. Beisenov², E. A. Sharapatov², N. E. Abdikhaliyev^{2*}

CLINICAL CASE OF A BILATERAL URETEROCELE WITH FORMATION OF A LARGE URETERAL CALCULUS

¹SME on REM «Municipal multidisciplinary Hospital No. 2» (Z05K7M0, Republic of Kazakhstan, Astana c., T. Ryskulova str., 6; e-mail: gmb2_office@astanaclinic.kz)

²Department of Urology and Andrology, NC JSC «Astana Medical University (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Beibitshilik str., 49a; e-mail: mail@amu.kz)

***Nurislam Abdikhaliyev** – Department of Urology and Andrology, NC JSC «Astana Medical University; 010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Beibitshilik str., 49a; e-mail: nurislam.abdi2000@gmail.com

In modern urological practice, anomalies of the urinary system development, such as ureterocele, often become an etiological factor for severe forms of urolithiasis. This clinical case of a 42-year-old female patient with bilateral ureterocele complicated by a large ureteral stone amidst obstructive uropathy demonstrates the capabilities of modern minimally invasive surgery in treating rare congenital pathologies in adults. In 2025, at the urological department of the SME on REM «Municipal multidisciplinary Hospital No. 2» (Astana c., Republic of Kazakhstan), a simultaneous endoscopic operation was successfully performed: bilateral laser ureterocele incision combined with contact laser lithotripsy.

The diagnostic algorithm, based on multispiral computed tomography, allowed for a detailed verification of the anatomical features of the malformation and the density of the calculus. Despite the complexity of the simultaneous intervention, the operation was characterized by minimal invasiveness and an absence of intraoperative complications. A positive clinical trend was observed in the postoperative period: complete stone destruction was achieved, adequate urodynamics were restored, and renal function was stabilized (glomerular filtration rate 86-89 mL/min/1.73 m²). The patient was discharged in satisfactory condition, confirming the high efficiency of the chosen strategy.

Analysis of this case within the context of current literature shows that simultaneous laser interventions significantly reduce the duration of inpatient treatment, minimize the anesthetic burden, and avoid staged surgeries. This approach not only reduces the risk of iatrogenic complications but also facilitates the rapid socio-occupational rehabilitation of patients. The presented clinical case emphasizes that transurethral laser ureterotomy is a safe, cost-effective, and gold standard treatment for ureterocele, providing reliable prevention of recurrent obstruction and preservation of the renal reserve.

Key words: ureterocele; urolithiasis; laser ureterotomy; contact lithotripsy; clinical case.

Ю. Г. Пак¹, А. Мұхамеджанұлы¹, Е. С. Бекмұратов¹, К. Т. Бейсенов², Е. А. Шарапатов², Н. Е. Абдихалиев^{2*}

СОЛ ЖАҚ НЕСЕПАҒАРДЫҢ ІРІ ТАСЫМЕН АСҚЫНҒАН ЕКІ ЖАҚТЫ УРЕТЕРОЦЕЛЕНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

¹«№2 қалалық көпбейінді аурухана» ШЖҚ МКК (Z05K7M0, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Т. Рысқұлов к-сі, 6; e-mail: gmb2_office@astanaclinic.kz)

²Урология және андрология кафедрасы, «Астана медицина университеті» КеАҚ (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі, 49а; e-mail: mail@amu.kz)

***Нурислам Еркалиевич Абдихалиев** – Урология және андрология кафедрасы, «Астана медицина университеті» КеАҚ; 010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі, 49а; e-mail: nurislam.abdi2000@gmail.com

Қазіргі урологиялық тәжірибеде уретероцеле сияқты зәр шығару жүйесінің дамуындағы ауытқулар көбінесе уролитияның ауыр түрлерінің дамуының этиологиялық факторына айналады. Обструктивті уропатия аясында несеп-тастардың үлкен конкрементімен асқынған екі жақты уретероцелесі бар 42 жастағы науқастың клиникалық жағдайы ересектердегі сирек туа біткен патологияларды емдеуде заманауи аз инвазивті хирургияның мүмкіндіктерін көрсетеді.

2025 жылы «№2 қалалық көпсалалы аурухана» ШЖҚ МКК урологиялық бөлімшесінде (Астана қ., Қазақстан Республикасы) симульт эндоскопиялық операция сәтті орындалды: контактілі лазерлік литотрипсиямен ұштастыра отырып, екі жақтан уретероцеле лазерлік инцизиясы. Мультиспиральды компьютерлік томографияны қолдануға негізделген диагностикалық алгоритм ақаулардың анатомиялық ерекшеліктерін және конкремент тығыздығын егжей-тегжейлі тексеруге мүмкіндік берді. Симуляциялық араласудың күрделілігіне қарамастан, операция минималды инвазивтілікпен және операция ішілік асқинулардың болмауымен сипатталды. Операциядан кейінгі кезеңде оң динамика байқалды: тастың толық жойылуына қол жеткізілді, адекватты уродинамика қалпына келтірілді және бүйрек қызметі тұрақтандырылды (гломерулярлық сүзу жылдамдығы 86-89 мл/мин/1,73 м²). Науқас қанағаттанарлық жағдайда шығарылды, бұл таңдалған тактиканың жоғары тиімділігін растайды.

Қазіргі әдебиеттер контекстіндегі тәжірибеден келтірілген жағдайды талдау симуляциялық лазерлік араласулар стационарлық емдеу уақытын едәуір қысқартуға, анестезиологиялық жүктемені азайтуға және операциялар кезеңділігін болдырмауға мүмкіндік беретіндігін көрсетеді. Бұл тәсіл ятрогендік асқинулардың даму қаупін азайтып қана қоймайды, сонымен қатар пациенттерді тезірек әлеуметтік-еңбектік оңалтуға ықпал етеді. Ұсынылған клиникалық жағдай трансуретральды лазерлік уретеротомия уретероцелді емдеудің қауіпсіз, экономикалық тұрғыдан негізделген және алтын стандарты болып табылады, бұл обструкцияның қайталануының сенімді алдын алуды және бүйрек қорын сақтауды қамтамасыз етеді.

Кілт сөздер: уретероцеле; несеп-тас ауруы; лазерлік уретеротомия; контактілі литотрипсия; клиникалық жағдай

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

УДК 616-006.85:611.61-071-084

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-183-194

М. М. Тусупбекова¹, Б. А. Ибраимов², Л. М. Стабаева¹, Г. М. Шаймарданова³, М. С. Усеева²**МОРФОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРФИКАЦИЯ ОПУХОЛИ ВИЛЬМСА**

¹КГП «Областная клиническая больница» (100012, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Ерубаева, 15; e-mail: okb@okbkar.kz)

²Центр материнства и детства, Корпоративный фонд «University Medical Center» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, пр-т Туран, 32; e-mail: umc@umc.org.kz)

³АО «Национальный научный медицинский центр» (Z00P6K6, Республика Казахстан, г. Астана, пр-т Абылай хана, 42; e-mail: national_clinic@nnmc.kz)

***Лейла Медеубаевна Стабаева** – КГП «Областная клиническая больница»; 100012, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Ерубаева, 15; e-mail: Stabaeva@qmu.kz

Нефробластома является наиболее частой высокозлокачественной эмбриональной опухолью мочеполового тракта у детей. Учитывая, нарушение процессов нефрогенеза, следует полагать что важное значение среди патогенетических механизмов формирования нефробластомы имеет врожденный почечный дизэмбриогенез. Триггером опухолевого процесса могут служить элементы очагов диспластических структур в виде примитивных тубулярных структур и метанефрогенной ткани у детей из группы риска, рожденные от матерей с отягощенным течением беременности и наличием соматической патологии почек.

В статье приведен случай морфологической верификации клинического диагноза у пациентки 8 лет. Данный клинический случай демонстрирует, что при постановке клинического диагноза необходимо проводить тщательный сбор анамнеза заболевания, выяснить срок гестации и особенности течения беременности, наличие факторов риска, что могло бы оказать влияние на особенности внутриутробного развития плода и новорожденного, и гистогенез почек. Учитывая комплексный подход при проведении дифференциальной диагностики патологического процесса необходимо дать оценку результатам современных методов лучевой диагностики и дополнительных методов исследования.

Описанный клинический случай в очередной раз доказывает то, что при постановке клинического диагноза должен быть применен мультидисциплинарный, комплексный подход. При морфологической верификации клинического диагноза имеет большое диагностическое значение проведение иммуногистохимического исследования с целью определения фенотипа и пролиферативной активности опухоли.

Ключевые слова: нефробластома; эмбриональная опухоль; опухоль Вильмса; морфогенез; морфологическая верификация; комплексный подход

ВВЕДЕНИЕ

Нефробластома (опухоль Вильмса) является высокозлокачественной эмбриональной опухолью почек и развивается из трех гистологических элементов: бласты, стромы и эпителиального компонента. Частота опухоли Вильмса 1:100 000 детей в возрасте до 14 лет (5,4%), чаще встречается до 5 лет с одинаковой частотой у мальчиков и девочек. Однако, возможна у детей старшего возраста и редко у взрослых с более неблагоприятным течением. Опухоль Вильмса составляет около 6% случаев рака у детей до 15 лет. Процесс может носить односторонний или двусторонний характер, синхронные опухоли встречаются примерно у 5% больных. Учитывая единый морфогенез, опухоль Вильмса часто сочетается с

врожденными аномалиями развития, в том числе и структурными. В патогенезе становления опухолевого процесса важную роль имеют генетические аномалии, в 1-2% случаев связано с семейным наследованием [1, 2, 3].

Известно, что большое влияние на процессы гестационного созревания ткани почек во внутриутробном периоде имеет состояние здоровья матери и особенности течения беременности. В частности, установлено, что поздние токсикозы беременных, хронический пиелонефрит у матери и анемия беременных тяжелой степени служат триггерами развития структурного дизэмбриогенеза почек в виде патологической незрелости, что проявляется возрастанием частоты дисплазии, формированием врожденных гломерулопатий и

тубулопатий. Так, при поздних токсикозах беременности патологическая незрелость достигает до $74,0 \pm 5,0$ %, частота дисплазий до $13,0 \pm 4,0$ % в виде наличия тубулярных структур, представленные примитивными канальцами, незрелыми клубочками и очагами метанефрогенной ткани. Морфологический также выявлялись очаговые гломерулопатии с мембранозными и мембранозно-пролиферативными изменениями до $11,0 \pm 3,0$ %, нарушается синхронность формирования сосудистого и эпителиального компонентов нефрона. При относительно благоприятном течении беременности и отсутствии экстрагенитальной патологии у матери диспластические структуры обнаруживались в $3,0 \pm 2$ %. При хроническом пиелонефрите у матери в почках плодов и новорожденных отмечено преимущественное поражение интерстициального компонента, наличие перигломерулярного склероза, а патологическая незрелость наблюдалось в $56,7 \pm 5$ % случаев. При доношенной беременности гестационная незрелость диагностирована в $30,8 \pm 4$ % [4, 5].

Нефробластома визуально, как правило, представлена солитарным, достаточно однородным узлом мягкой консистенции размером около 12,0 см, массой от 60,0 до 635,9 г (в среднем – 550 г). На разрезе поверхность образования несколько выбухает, белесоватого или розово-серого цвета, как правило, четко отграничена псевдокапсулой от окружающих тканей. Опухоль мультилобулярной структуры с формированием септ, кистозных образований, возможны также очаги некроза и кровоизлияний [6, 7].

При гистологическом исследовании для опухоли Вильмса характерна трехфазность строения, которая представлена 3 компонентами: 1) недифференцированные бластные клетки, 2) стромальные клетки в виде незрелых веретеновидных элементов мезенхимы и гладкомышечных клеток, хряща, остеоида или жира, 3) эпителиальные клетки клубочков и канальцевых структур.

В зависимости от преобладания одного из перечисленных компонентов выделяют 3 варианта нефробластомы:

- бластный вариант, когда опухоль состоит главным образом из гнезд мелких темно-окрашенных примитивных недифференцированных клеток бластного ряда без образования тубулярных структур;
- эпителиальный вариант, при котором опухоль представлена преимущественно тубулярными структурами, выстланными примитивным эпителием, похожими на нефроны эмбриональной почки и различные стадии гломерулогенеза; в последующем возможна кистозная трансформация опухолевого процесса;
- мезенхимальный или стромальный вариант, когда опухоль состоит из преимущественно

стромальных элементов в сочетании с примитивной нефробластической тканью в виде незрелых веретеновидных клеток соединительной ткани, гладкомышечных клеток, возможно, также остеоида или жира.

Гистологическая структура нефробластомы разнообразна и зависит от того, из какого компонента опухоль возникла, степени зрелости и дифференцировки опухолевых клеток, что имеет существенное значение при определении тактики лечения, выбора терапии и оценке прогноза.

В клинической практике используется классификация опухолевого процесса по стадиям роста: I стадия – опухоль ограничена почкой и полностью удалена; II стадия – опухоль выходит за пределы капсулы почки, но удалена радикально; III стадия – опухоль выходит за пределы почки, и ее удаление не представлялось возможным, гематогенные метастазы не выявлены; IV стадия – наличие гематогенных метастазов (легкие, печень, кости); V стадия – двусторонняя опухоль Вильмса.

При морфологической верификации клинического диагноза при нефробластоме основываются на гистологических особенностях опухоли в зависимости от степени злокачественности и выявленных структурных изменений, и выделяют следующие виды:

- нефробластома низкой степени злокачественности (благоприятное гистологическое строение) включает в себя 3 типа клеток: бластные клетки, представленные недифференцированными клетками; стромальные клетки – незрелые веретеновидные клетки производных мезенхимы (соединительнотканые клетки, скелетные мышцы, хрящи, остеид или жир); эпителиальные клетки – элементы клубочков и канальцев;
- нефробластома средней (или промежуточной) степени злокачественности (стандартное гистологическое строение);
- нефробластома высокой степени злокачественности характеризуется неблагоприятным гистологическим строением из атипических недифференцированных клеток.

В настоящее время клиническая практика основывается на гистологической дифференциации по классификации Международного общества детской онкологии (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique – SIOP), которая выделяет следующие виды опухоли Вильмса по степени злокачественности:

- I. Опухоли низкой степени злокачественности (около 10%) («благоприятные») и ее варианты:
 - кистозная, частично дифференцированная нефробластома;
 - нефробластома с фиброаденоматозноподобными структурами;
 - нефробластома с высокодифференцированным эпителиальным типом

- мезобластическая нефрома.

II. Опухоли средней степени злокачественности (75-80%) («стандартные»):

- нефробластома с плохо дифференцированным эпителиальным типом;
- нефробластома с регулярной или нерегулярной бластемией;
- нефробластома с преобладанием стромы (включая фетальный рабдомиоматозный тип).

III. Высокозлокачественные опухоли (10-15%) («неблагоприятные»):

- нефробластома с анаплазией;
- нефробластома с саркоматозной стромой;
- светлоклеточная саркома почки.

IV. Неклассифицируемые нефробластомы:

- нефробластома при которой некоторые характеристики сохранены;
- полностью некротизированная нефробластома.

V. Другие злокачественные опухоли:

- почечно-клеточный рак;
- рабдоидная опухоль;
- злокачественная лимфома [8, 9].

Первично карциноидные опухоли почек у детей младшего возраста и до 10 лет встречаются крайне редко. Следует отметить, что аналогичные изменения эпителиального компонента могут наблюдаться при атипичической нефробластоме с преобладанием эпителиального компонента. При этом характерно наличие примитивных тубулярных структур с кистозной трансформацией, формирование солидных структур, которые разделены септами волокнистой соединительной ткани. Прогноз опухоли Вильмса зависит от гистологического варианта, стадии опухоли на момент постановки диагноза и возраста пациента. Исход для детей, как правило, благоприятный, пожилой же возраст ассоциируется с плохим прогнозом. Частота излечения на начальных стадиях заболевания с локализацией в почке варьируется в пределах 85 – 95%. Для нефробластомы характерно гематогенное и лимфогенное метастазирование, при этом лимфогенные метастазы являются ранними. Характерно поражение лимфоузлов в воротах почек, печени, парааортальные лимфоузлы, возможен опухолевый тромб в нижней полой вене. Гематогенное метастазирование чаще выявляется в легких, реже – в печени. При первичной диагностике у 20-25% больных нефробластомой выявляется метастазирование в легкие (10%), печень (менее 5%), периферические забрюшинные лимфоузлы (10%) [10, 11].

Следует отметить, что существуют 2 варианта нефробластомы внепочечной локализации: первый – метастаз из почки, второй – когда опухоль Вильмса сочетается или входит в составе тератомы, когда имеет место незрелая тератома с наличием нефробластоматозного компонента.

Иногда выделяют третий классический вариант без элементов тератомы при отсутствии нефробластомы в почках.

Среди диагностических маркеров опухоли Вильмса имеет диагностическое значение иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с WT1, данный маркер экспрессируется не только в эпителии, но и в бластемальном и саркоматозном компонентах. В эпителиальном компоненте реакция с WT1 наблюдается преимущественно в примитивных трубочках и клубочках. Кроме того, в эпителиальном и бластемальном компонентах опухоли определяется сильная ядерная реакция с PAX2 – специфический маркер, экспрессирующийся в 97% случаев нефробластомы. Важно помнить, что PAX2 может также экспрессироваться в цитоплазме рабдомиобластов тератоидной нефробластомы. Одновременно с WT1 в опухоли определяется очаговая экспрессия десмина.

Бластемальный компонент часто позитивен с NSE, CD56, MCK, но имеет отрицательную реакцию с CD99. Розеткоподобные структуры рецидивной опухоли имеют положительную реакцию с CD99, S100, NSE, хромогранном A. В стромальном компоненте WT1 нередко экспрессируется Bcl-2. В 16,7% случаев клетки нефробластомы экспрессируют TTF-1. Характерна ядерная экспрессия PAX2 в бластемальном компоненте, очаговая реакция с WT1 в бластемальном и стромальном компонентах. ЭМА – антитела к эпителиальному мембранному антигену распознают группу муцинов. Ki-67 служит маркером пролиферации клеток и используется как прогностический критерий пролиферативной активности опухоли [12, 13].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Приводим случай морфологической верификации клинического диагноза у пациентки А., 2015 года рождения (8 лет). Активных жалоб на момент обследования не было. Со слов мамы 19.11.2023 г. появились боли в животе, вызвали скорую медицинскую помощь, обратились в городскую детскую больницу, где по УЗИ выявлено образование левой почки и направлены к урологу. Заключение по результатам КТ органов брюшной полости (30.11.23 г.): злокачественное новообразование левой почки, гепатоспленомегалия, в связи с чем пациентка была направлена на консультацию к онкологу в условиях Центра материнства и детства Корпоративного фонда «University Medical Center» (г. Астана, Республика Казахстан), по итогам которой пациентке была рекомендована госпитализация в отделение онкологии-4 Корпоративного фонда «University Medical Center» с 19.12.2023 г. по 02.02.2024 г. С учетом анамнеза заболевания, появления болей в животе, данных магниторезонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) и результатов осмотра заведующего

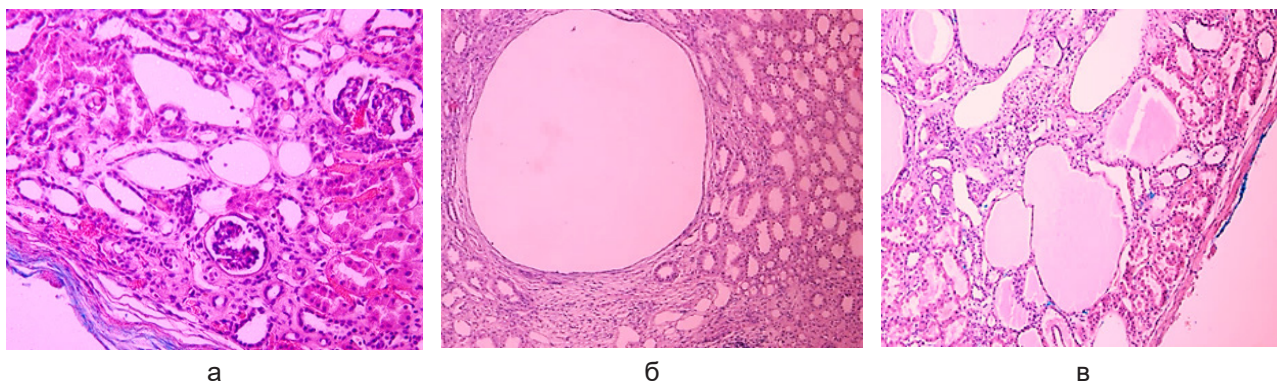


Рисунок 1 – Почка пациентки А. Нарушение нефрогенеза: кисты субкапсулярной зоны, примитивные клубочки и канальцы (а, б); кистозно расширенные канальцы с серозным содержимым (в). Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x200

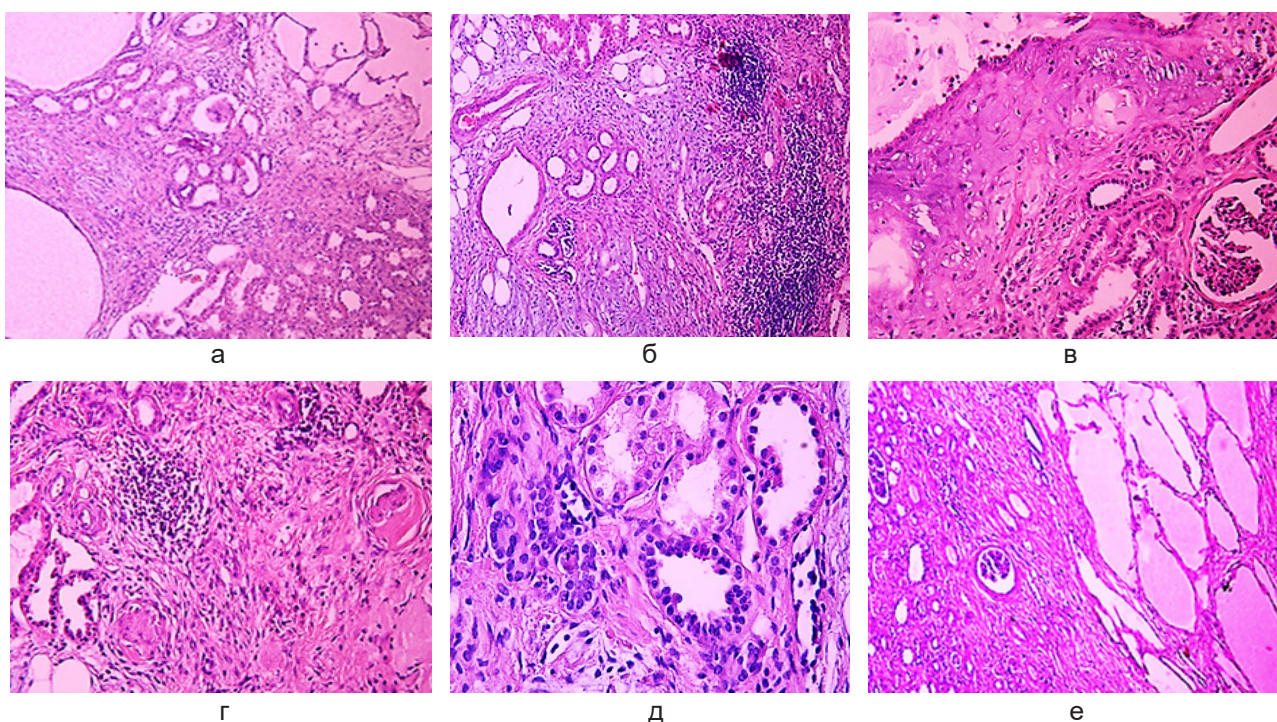


Рисунок 2 – Почка пациентки А. Диспластические структуры с примитивными канальцами, элементами метанефрогенной ткани, незрелых стромальных структур (а, б, в), гиалиноз гломерул и очаги метанефрогенной ткани (г), примитивные канальцы (д), элементы почечного дизгенеза в виде многокамерных образований и аркад (е). Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: а, б, в, г, е x100; д x200

программой солидных опухолей пациентке был выставлен диагноз «Нефробластома» и принято решение начать предоперационные курсы полихимиотерапии (ПХТ) в течение 6 нед., согласно клиническому протоколу лечения «Нефробластома у детей». На основании антропометрических параметров пациентки (вес 23,0 кг, рост 125 см, площадь поверхности тела – 0,88 м²) было назначено лечение: Винкристин 1,5 мг/м² в разовой дозе (РД) 1,3 мг, в суточной дозе (СД) 7,8 мг (26.12.2023 г., 02.01.24 г., 09.01.24 г., 16.01.24 г., 23.01.24 г., 30.01.24 г.) Доксорубицин 50 мг/м² – РД 44 мг, СД 88 мг (26.12.2023 г., 23.01.2024 г.) Актиномицин 45 мкг/кг – РД 1 035 мкг, СД 3 105 мкг (26.12.2023 г.,

23.01.2024 г.). Лечение осуществлялось на фоне адекватной сопроводительной терапии.

Результаты КТ органов грудной клетки с контрастированием (29.01.2024 г.): КТ-признаки пневмофиброза нижней доли левого легкого, очагового уплотнения верхней доли левого легкого, кальцината в верхней доле правого легкого, умеренной подмышечной лимфаденопатии. В сравнении с данными от 22.12.2023 г. без изменений.

Результаты МРТ органов брюшной полости забрюшинного пространства с контрастированием (31.01.2024 г.): МР-признаки объемного образования левой почки. Лимфаденопатия парааортальных, подвздошных лимфатических узлов

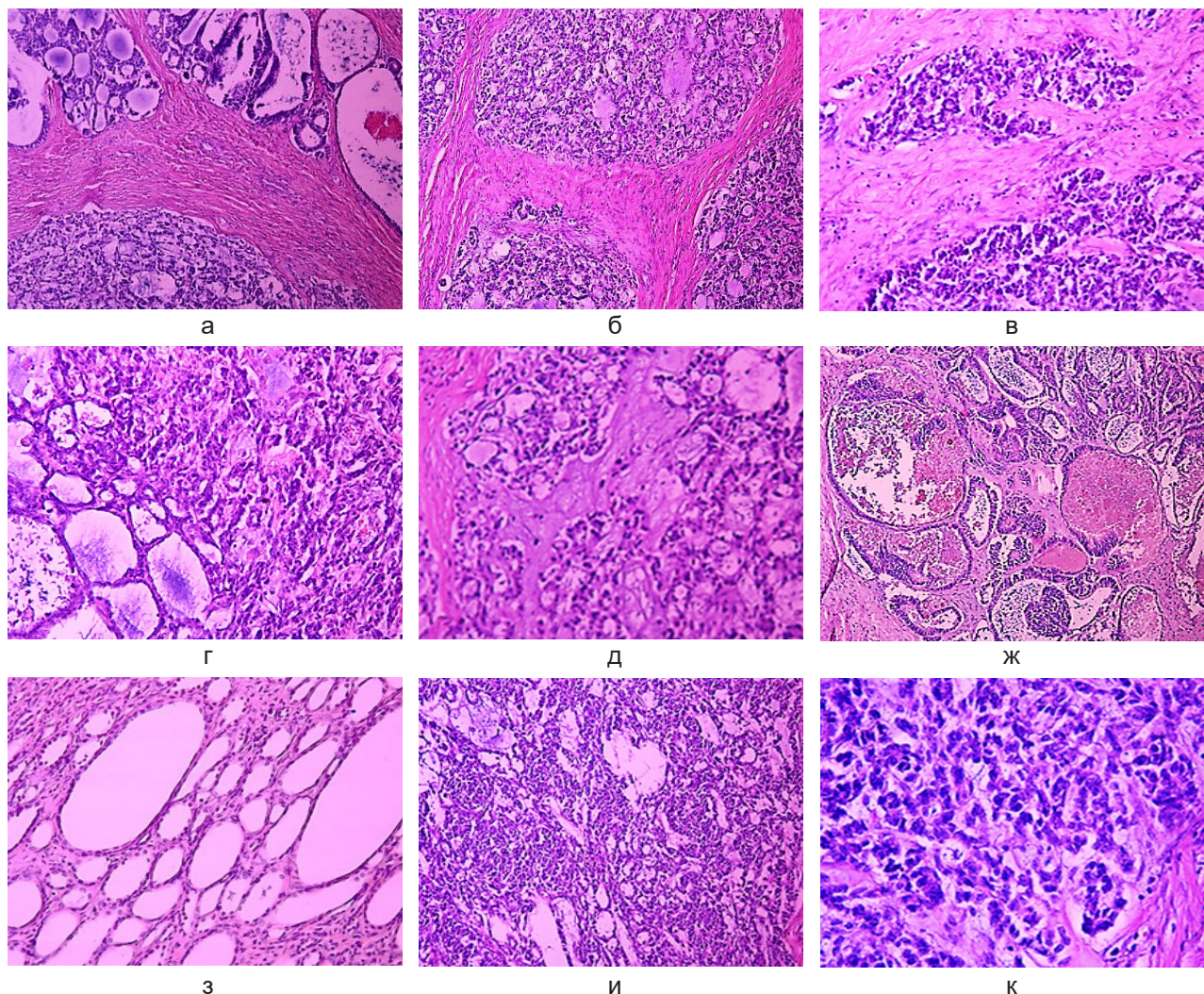


Рисунок 3 – Почка пациентки А. Опухолевые солидные структуры разделены широкой зоной грубоволокнистой соединительной ткани (а, б, в); кистозные структуры различных размеров с ослизненным и серозно-геморрагическим содержимым (г, д, ж), кистозная трансформация (з), карциноподобные структуры (и, к). Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x200

(mts?). Умеренная гепатоспленомегалия. Единичные кисты верхнего полюса левой почки (Bosniak I). Застойные явления в желчном пузыре. В сравнении с данными МРТ от 21.12.2023 г. – умеренное уменьшение размеров образования левой почки.

Диагноз направившей организации: С64 – злокачественное новообразование левой почки, кроме почечной лоханки. Карцинома левой почки с метастатическим поражением левого легкого, параортальных, подвздошных лимфоузлов. T1N1M1. Группа высокого риска. Состояние после предоперационных курсов ПХТ (6 нед.). Состояние после операции 05.02.2024 г..

Диагноз заключительный. Основной: С64 – злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки. Карцинома левой почки. Состояние после операции от 05.02.24 г.

Проведена операция (05.02.2024 г.) 08:55/11:05 ZZ0682 Интубационный наркоз. 05.02.2024 08:55/11:05 55.50 Полная нефрэктомия.

Срединная лапаротомия. Туморонефруректэктомия слева. Лимфодиссекция. Дренаж брюшной полости.

Макроскопическое исследование операционного материала ткани почки. Макропрепарат №1 – левая почка, размер 7,0х4,5х3,7 см, мочеточник длиной 3,0 см, просвет проходим. Капсула легко снимается, поверхность серого цвета, гладкая, на разрезе в среднем сегменте определяется образование округлой формы, размер 2,5х2,2 см, однородное, серо-белесоватого цвета, с четкими границами от окружающей ткани, мягко-эластической консистенции, местами определяются очаги диапедезного кровоизлияния. Кортикальный слой толщиной 0,2 см, мозговой слой бледно-коричневого цвета. Макропрепарат №2 – параортальные лимфоузлы. Макропрепарат №3 – паракавазные лимфоузлы овоидной формы, мягко-эластической консистенции, серого цвета. Биоматериал на исследование был доставлен в пластиковом кон-

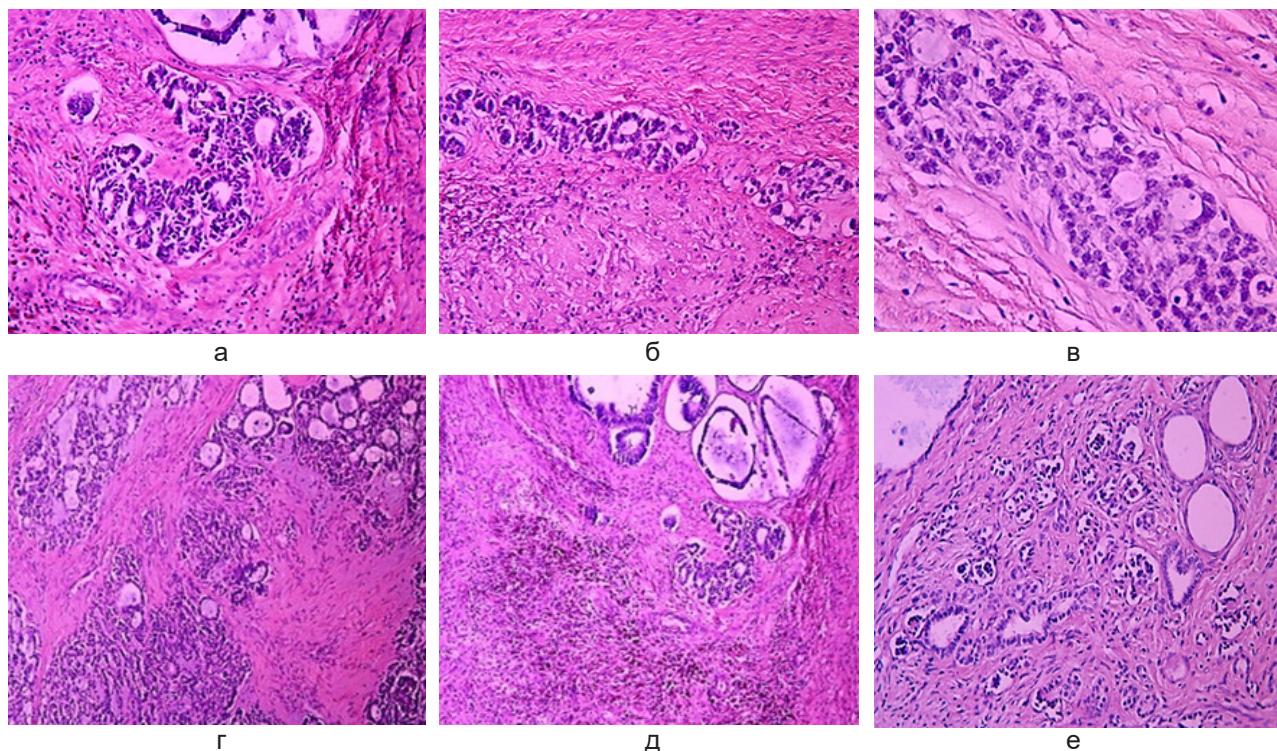


Рисунок 4 – Почка пациентки А. В соединительнотканых септах примитивные тубулярные структуры с розеткообразованием, клетки с гиперхромными ядрами (а, б, в); элементы метанефрогенной ткани, примитивные мелкие тубулярные структуры с кистозной трансформацией (г, д, е). Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x200

тейнере в забуференном 10% нейтральном формалине. Материал проводился по общепринятой методике для гистологического исследования с последующей заливкой в парафин, изготавливались срезы толщиной 5 микрон. Методика окраски микропрепаратов – гематоксилином и эозином.

При обзорном гистологическом исследовании на серийных срезах ткани почки фиброзная капсула была представлена волокнистой соединительной тканью, выделялся бесклубочковый слой, дифференцировка на корковый и мозговой слой была структурирована, клубочки и канальцевая система были в основном зрелыми, соответствовали гестационному возрасту. Однако в отдельных срезах (зона опухоли) при сохранности общей гистоструктуры в корковом слое визуализировались группы незрелых примитивных канальцев округлых форм с низким эпителием, некоторые были кистозно-расширены, имелись одиночные серозные кистозные образования, больше в субкапсулярной зоне. Или же они были расположены группами в виде кистозно-расширенных причудливых канальцевых структур различных размеров и форм в корковом слое почек. Встречались формирующиеся клубочки с двух- и многолопастными гломерулами (рис. 1).

В других участках на серийных срезах ткани почки на фоне сохранной общей гистоструктуры встречались очаги канальцевой и канальцево-кистозной дисплазии. Диспластические структуры

были представлены групповыми образованиями из примитивных канальцев, с наличием деформированных и формирующихся клубочков, которые располагались среди веретенообразных волокон соединительной ткани, а также визуализируются элементы в метанефрогенной ткани в виде очаговых скоплений из темных удлинённых и неправильных округлых форм клеток. В некоторых очагах дисплазии обнаруживались элементы незрелого гиалинового хряща, гладкомышечных клеток, встречались единичные гиалинизированные гломерулы, примитивные канальцевые структуры (рис. 2 а, б, в, г, д). В мозговом слое ткани почек ближе к воротной зоне регистрировалось также формирование многокамерных тубулярных структур, стенки которых были представлены широкой зоной грубоволокнистой соединительной ткани или тонкостенными аркадными структурами, что служит морфологическим эквивалентом почечного дисгенеза, в толще стенки аркадных образований были выявлены примитивные канальцы и клубочки (рис. 2 е).

При обзорном исследовании ткани почек на фоне сохранной гистоструктуры был выявлен атипичный процесс локального характера, который занимал ограниченную часть коркового и мозгового слоя и не выходил за пределы фиброзной капсулы органа. Визуализировалось формирование разнообразных по форме ячеистых многополостных образований, представленные тубулярными

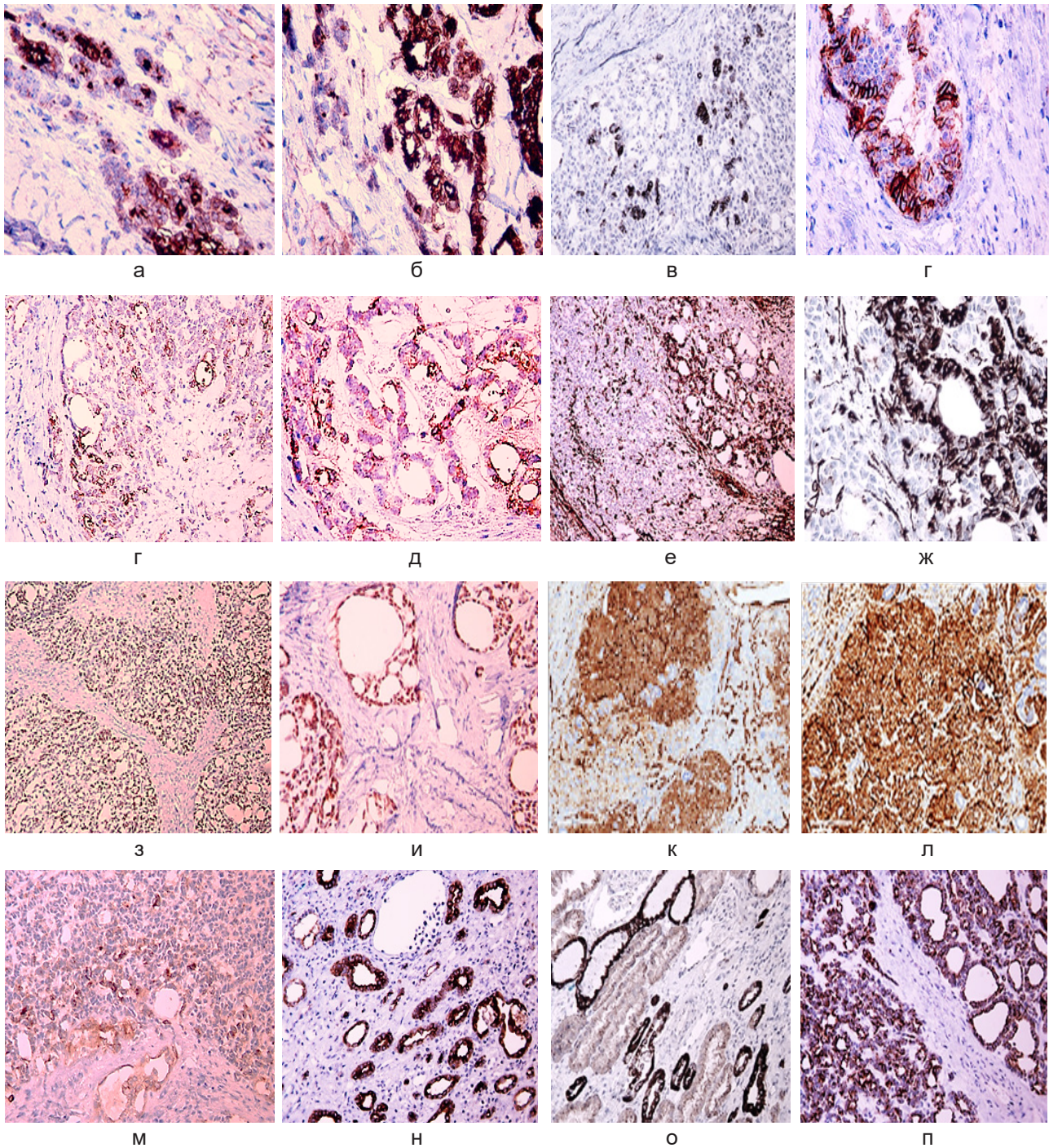


Рисунок 5 – ИГХ-исследование материала нефробиопсии (иммунофенотипирование опухоли Вильмса). CD10 (а, б), CD56 (в, г), CD57 (г, д), Vimentin по hem (е, ж) – т-позитивная реакция; PAX-8 (з, и) – диффузно-позитивная реакция в разных зонах опухоли; WT1 – диффузная позитивная реакция: ядерное окрашивание в бластемных клетках (к, л); EMA (E29) по hem – очаговая реакция в эпителиальных компонентах (м, н); Cytokeratin AE1/AE3 (о, п) – позитивная реакция в эпителиальных компонентах опухолевой ткани

структурами из примитивных канальцев, в других участках – из кистозно измененных причудливых форм до значительно расширенных тубулярных структур с неоднородно пенистым содержимым в их просветах, в некоторых – с примесью крови. Формирующиеся ячеистые образования были четко разделены между собой широкими прослой-

ками грубоволокнистой соединительной ткани, в толще которых выявлялись очаги примитивных тубулярных структур мелких округлых форм, эпителий в них был вакуолизирован с гиперхромными ядрами. Встречались митозы, имелись одиночные группы из мелких примитивных розеткообразных канальцев, местами в кистозных структурах были

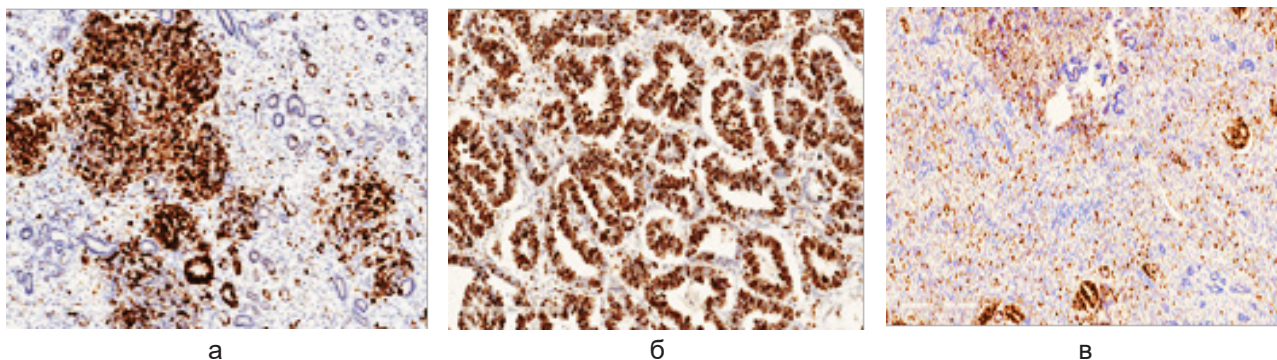


Рисунок 6 – Почка пациентки А. ИГХ-исследование. Пролиферативная активность Ki-67: в анаплазированных участках – высокая (а, б); в стромальных и эпителиальных компонентах – низкая неравномерная (в). Ув.: а, б x200; в x100

сформированы укороченные папиллярно-подобные изменения, в некоторых участках – карциноподобные изменения из мелких тубулярных структур (рис. 3). В толще стенок септ, представленных из хаотически расположенной волокнистой ткани, были выявлены очаги из групп мелких примитивных тубулярных элементов с розеткообразованием, ядра были гиперхромными, цитоплазма вакуолизована, некоторые тубулярные структуры кистозно изменены (рис. 4).

Ткань мочеточника и чашечно-лоханочной зоны была с сохранной гистоструктурой, прорастания опухолевой ткани выявлено не было. При гистологическом исследовании материала лимфатического узла общая гистоструктура была сохранена, отмечалась гиперплазия лимфоидной ткани с формированием лимфоидных фолликулов округлых форм различных размеров без четкой дифференциации мантийной зоны и центров размножения. Элементов метастазирования в данном материале не было зарегистрировано. Выявленная морфологическая картина соответствовала гиперплазии лимфоидной ткани (лимфоаденопатия).

На основании гистологических изменений можно было констатировать наличие трехфазной опухоли почек (нефробластома) с присутствием метанефрогенной ткани со стромально-эпителиальными компонентами с формированием фиброаденоматозноподобных структур с кистозной трансформацией, полости которых были заполнены муцинозным содержимым, некоторые – с примесью эритроцитов. Речь идет о I стадии – опухоль ограничена почкой и полностью удалена. Был выявлен также почечный дисгенез, о чем свидетельствовали визуализированные очаги канальцево-кистозной дисплазии, одиночные и местами множественные кисты в корковом слое почек с участками многокамерной кистозной трансформации.

Таким образом, обоснование морфологической верификации клинического диагноза было основано на выявленных гистологических изменениях, где имело место наличие такой врожденной патологии почек, как почечный дисгенез, что

характеризовало нарушение процесса созревания гистоструктуры в виде сохранности незрелых, примитивных канальцев и гломерул, очагами канальцево-кистозной дисплазии из примитивных эмбриональных тубулярных структур и гломерул, которые могли служить предиктором развития эмбриональной нефробластической опухоли как нефробластома с эпителиально-стромальным компонентом с кистозной трансформацией и формированием фиброаденоматозноподобных структур.

Для уточнения гистологического типа опухоли Вильмса и дифференциальной диагностики с другими видами новообразований почек у детей было проведено иммуногистохимическое исследование с основными маркерами, используемыми для морфологической верификации.

Результаты исследования показали, что маркеры PAX8, ALR ultra, рапСК (МСК) продемонстрировали диффузно-позитивную реакцию, WT1 – диффузную позитивную реакцию с ядерным окрашиванием в бластных клетках. CD10, CD57, CK7 – позитивную реакцию, CD58, Cyclin B1 (CCNB1), Vimentin no hem, EMA – очагово-позитивную. В эпителиальных компонентах опухолевой ткани Cytokeratin AE1/AE 3 продемонстрировал позитивную реакцию, EMA (E29) no hem – очаговую реакцию (рис. 5). Маркер p40 показал, что имеет место очаговая плоскоклеточная метоплазия эпителия в расширенных канальцах.

При оценке пролиферативной активности опухолевой ткани отмечена неравномерная степень активности Ki-67 (в пределах от 10 до 45%). При этом высокая активность регистрировалась в анаплазированных участках стромальных структур (рис. 6 а, б), в эпителиальных компонентах наблюдалась низкая неравномерная пролиферативная активность Ki-67 (рис. 6 в).

Учитывая, что ИГХ-исследование в представленном наблюдении проводилось после полихимиотерапии сроком 6 нед. (согласно протоколу лечения нефробластомы у детей), следует полагать, что некоторые маркеры могут демонстрировать как ложно-позитивную, так и ложно-нега-

тивную реакции, что необходимо учитывать при прочтении и морфологической верификации клинического диагноза.

При комплексной оценке клинико-лабораторных данных, результатов рентген-, КТ- и МРТ-исследований, гистологической картины выявленных изменений в ткани почек, а также иммунофенотипирования следует, определено наличие трехкомпонентной нефробластической опухоли с преимущественным преобладанием эпителиально-стромального компонента с кистозной трансформацией и метанефрогенной бластемы. Можно прийти к выводу, что триггером в патогенезе опухолевого процесса мог послужить выявленный почечный дизгенез с очагами диспластических структур.

ВЫВОДЫ

1. В детском возрасте чаще встречается эмбриональная опухоль – нефробластома (опухоль Вильмса), варианты и формы гистологической картины могут варьировать в зависимости от преобладания одного из компонентов (метанефрогенной ткани, канальцевых структур или производных мезенхимы).

2. На основании данных клиники заболевания, КТ-, МТР- исследований и морфологической верификации, в приведенном клиническом случае можно констатировать наличие трехкомпонентной эмбриональной нефробластической опухоли – опухоли Вильмса. Первый компонент – бластемные клетки метанефрогенной ткани; второй – стромальные структуры в виде веретеновидных клеток незрелой волокнистой соединительной ткани, гладкомышечных клеток, элементы гиалинового хряща; третий – эпителиальный компонент из примитивных канальцевых структур с кистозной трансформацией с формированием фиброэпителиальных структур. В соединительнотканых септах были выявляются примитивные тубулярные структуры.

3. По результатам ИГХ-исследования маркеры PAX8, ALR ultra, рапСК (MCK) продемонстрировали диффузно-позитивную реакцию, WT1 – диффузную позитивную реакцию с ядерным окрашиванием в бластемных клетках. CD10, CD57, CK7 – позитивную реакцию, CD58, Cyclin B1 (CCNB1), Vimentin по hem, EMA – очагово-позитивную. В эпителиальных компонентах опухолевой ткани Cytokeratin AE1/AE 3 продемонстрировал позитивную реакцию, EMA (E29) по hem – очаговую реакцию. Маркер p40 показал, что имеет место очаговая плоскоклеточная метаплазия эпителия в расширенных канальцах. Отмечена неравномерная пролиферативная активность Ki-67 (от 10 до 45%) в разных зонах опухолевой ткани.

4. В описанном клиническом случае выявлено также наличие врожденной патологии почек

(почечный дисгенез), что имело патогенетическое значение в развитии эмбриональной опухоли. Морфологическим эквивалентом почечного дисгенеза послужили выявленные на фоне сохранности гистоструктуры диспластические элементы в виде примитивных канальцев, наличие метанефрогенной бластемы, незрелого гиалинового хряща, гладкомышечных клеток и пучков незрелой волокнистой соединительной ткани.

Вклад авторов:

М. М. Тусупбекова, Б. А. Ибраимов, Л. М. Стабаева – концепция, дизайн, сбор, анализ, интерпретация результатов.

Б. А. Ибраимов, Л. М. Стабаева, Г. М. Шаймарданова – написание текста, критический пересмотр его содержания.

Л. М. Стабаева, Г. М. Шаймарданова, М. С. Усеева – утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Г. М. Шаймарданова, М. С. Усеева – изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных или целостностью всех частей рукописи.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Должанский О.В., Пальцева Е.М., Букаева А.А., Заклязьминская Е.В., Поминальная В.М. Морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика нефробластомы в незрелой тератоме яичников у взрослых больных. *Архив патологии*. 2019; 81 (5): 80-88. <https://doi.org/10.17116/patol20198105180>
2. Erdmann F., Kaatsch P., Grabow D., et al. *Annual Report 2019 (1980 – 2018)*. <https://www.kinderkrebsregister.de/dkk/ergebnisse/jahresberichte/jahresbericht-2019.html>
3. Rübber H., Hakenberg O., Grimm M.O., Burger M. *Uroonkologie*. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-54652-9_78-1
4. Charlton J., Irtan S., Bergeron C., Pritchard-Jones K. Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. *Expert Rev. Mol. Med.* 2017; 19: e8. <https://doi.org/10.1017/erm.2017.8>
5. *Клинический протокол диагностики и лечения «Нефробластомы у детей»*. <https://diseases.medelement.com/disease/нефробластомы-у-детей-кп-рк-2022/18642>
6. Тусупбекова М.М., Куркин А.В. *Эмбриональный гистогенез и патоморфология почек плодов и новорожденных*. Караганда; 1966: 114.
7. Куркин А.В. Тусупбекова М.М. Нефропатия беременных как фактор риска врожденных гломерулопатий. *Архив патологии*. 1988; 6: 15-20.
8. Park W.Y., Hong K.T., Ahn H.Y., Choi J.Y., Kang H.J., Park S.H., Shin H.Y. Late Recurrence

of Wilms Tumor After 17 Years: A Case Report. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2020; 42 (6): e488-e490. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001473>

9. Woldeab W.E., Nyongole O.V., Frank B. Wilm's tumor: presentation and outcome at Kilimanjaro Christian Medical Center. *J. Med. Res.* 2016; 2 (4): 114-117. <https://doi.org/10.31254/jmr.2016.2409>

10. Поповян О.П., Кит О.И., Кузнецов С.А., Юрченко Д.Ю., Куштова Л.Б., Беспалова А.И., Старжецкая М.В., Мкртчян Г.А. Эмбриональные опухоли детского возраста: состояние проблемы. *Современные проблемы науки и образования.* 2019; 6: 192-192. <https://doi.org/10.17513/spno.29264>

11. Нгуба Муана М.А., Ал Хадж А.М., Агафонникова А.А., Чепелев А.С., Кондратьев Г.В., Тимофеев Е.В. Особенности морфологического исследования опухоли Вильмса у детей младшего возраста. *Juvenis scientia.* 2023; 9 (3): 12-21. https://doi.org/10.32415/jscientia_2023_9_3_12-21

12. Sudour-Bonnange H., Tinteren van H., Ramírez-Villar G.L., Godzinski J., Irtan S., Gessler M., et al. Characteristics and outcome of synchronous bilateral Wilms tumour in the SIOP WT 2001 Study: Report from the SIOP Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). *Br. J. Cancer.* 2024; 131 (6): 972-981. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02799-0>

13. Chen S.Y., Lee W.G.H., Laifman E., Mack S.J., Zhou S., Kim E.S. A Single Center Experience With Bilateral Wilms Tumor. *Am. Surg.* 2023; 89 (10): 4101-4104. <https://doi.org/10.1177/00031348231175446>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Dolzhanskij O.V., Pal'ceva E.M., Bukaeva A.A., Zakljaz'minskaja E.V., Pominal'naja V.M. Morfologicheskaja i molekuljarno-geneticheskaja harakteristika nefroblastomy v nezreloj teratome jaichnikov u vzroslyh bol'nyh. *Arhiv patologii.* 2019; 81 (5): 80-88. <https://doi.org/10.17116/patol20198105180>

2. Erdmann F., Kaatsch P., Grabow D., et al. *Annual Report 2019 (1980 – 2018).* <https://www.kinderkrebsregister.de/dkk/ergebnisse/jahresberichte/jahresbericht-2019.html>

3. Rübber H., Hakenberg O., Grimm M.O., Burger M. *Uroonkologie.* Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-54652-9_78-1

4. Charlton J., Irtan S., Bergeron C., Pritchard-Jones K. Bilateral Wilms tumour: a review of

clinical and molecular features. *Expert Rev. Mol. Med.* 2017; 19: e8. <https://doi.org/10.1017/erm.2017.8>

5. *Klinicheskij protokol diagnostiki i lechenija «Nefroblastomy u detej».* <https://diseases.medelement.com/disease/nefroblastomy-u-detej-kp-rk-2022/18642>

6. Tusupbekova M.M., Kurkin A.V. *Jembrional'nyj gistogeneza i patomorfologija pochetk plodov i novorozhdennyh.* Karaganda; 1966: 114.

7. Kurkin A.V., Tusupbekova M.M. Nefropatija beremennyh kak faktor riska vrozhdennyh glomerulopatij. *Arhiv patologii.* 1988; 6: 15-20.

8. Park W.Y., Hong K.T., Ahn H.Y., Choi J.Y., Kang H.J., Park S.H., Shin H.Y. Late Recurrence of Wilms Tumor After 17 Years: A Case Report. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2020; 42 (6): e488-e490. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001473>

9. Woldeab W.E., Nyongole O.V., Frank B. Wilm's tumor: presentation and outcome at Kilimanjaro Christian Medical Center. *J. Med. Res.* 2016; 2 (4): 114-117. <https://doi.org/10.31254/jmr.2016.2409>

10. Popovjan O.P., Kit O.I., Kuznecov S.A., Jurchenko D.Ju., Kushtova L.B., Bepalova A.I., Starzheckaja M.V., Mkrтчjan G.A. Jembrional'nye opuholi detskogo vozrasta: sostojanie problemy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* 2019; 6: 192-192. <https://doi.org/10.17513/spno.29264>

11. Nguba Muana M.A., Al Hadzh A.M., Agafonnikova A.A., Chepelev A.S., Kondrat'ev G.V., Timofeev E.V. Osobennosti morfologicheskogo issledovanija opuholi Vil'msa u detej mladshego vozrasta. *Juvenis scientia.* 2023; 9 (3): 12-21. https://doi.org/10.32415/jscientia_2023_9_3_12-21

12. Sudour-Bonnange H., Tinteren van H., Ramírez-Villar G.L., Godzinski J., Irtan S., Gessler M., et al. Characteristics and outcome of synchronous bilateral Wilms tumour in the SIOP WT 2001 Study: Report from the SIOP Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). *Br. J. Cancer.* 2024; 131 (6): 972-981. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02799-0>

13. Chen S.Y., Lee W.G.H., Laifman E., Mack S.J., Zhou S., Kim E.S. A Single Center Experience With Bilateral Wilms Tumor. *Am. Surg.* 2023; 89 (10): 4101-4104. <https://doi.org/10.1177/00031348231175446>

Поступила 29.01.2026

Направлена на доработку 13.02.2026

Принята 10.02.2026

Опубликована online 30.09.2026

M. M. Tussupbekova¹, B. A. Ibraimov², L. M. Stabayeva¹, G. M. Shaimardanova³, M. C. Useeva²

MORPHOGENESIS AND MORPHOLOGICAL VERIFICATION OF WILMS TUMOR

¹RSE «Regional Clinical Hospital» (100012, Republic of Kazakhstan, Karagandac., Yerubayeva str., 15; e-mail: okb@okbkar.kz)

²Maternity and Childhood Center, Corporate Foundation «University Medical Center» (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Turan ave. 32; e-mail: umc@umc.org.kz)

³JSC «National Scientific Medical Center» (Z00P6K642, Republic of Kazakhstan, Astana c., Abylai Khan ave., 42; e-mail: national_clinic@nnmc.kz)

***Leila Medeubayevna Stabayeva** – RSE «Regional Clinical Hospital»; 100012, Republic of Kazakhstan, Karagandac., Yerubayeva str., 15; e-mail: Stabaeva@qmu.kz

Nephroblastoma is the most common high-grade embryonic tumor of the genitourinary tract in children. Considering the violation of the processes of nephrogenesis, it should be assumed that congenital renal dysembryogenesis is important among the pathogenetic mechanisms of nephroblastoma formation. The trigger of the tumor process can be elements of foci of dysplastic structures in the form of primitive tubular structures and metanephrogenic tissue in children at risk born to mothers with a complicated pregnancy and the presence of somatic kidney pathology.

The article presents a case of morphological verification of a clinical diagnosis in an 8-year-old patient. This clinical case demonstrates that when making a clinical diagnosis, it is necessary to carefully collect the medical history of the disease, find out the gestation period and features of the course of pregnancy, the presence of risk factors that could affect the features of the intrauterine development of the fetus and newborn, and the histogenesis of the kidneys. Taking into account the comprehensive approach to the differential diagnosis of the pathological process, it is necessary to evaluate the results of modern methods of radiation diagnostics and additional research methods.

The described clinical case proves once again that a multidisciplinary, integrated approach should be applied when making a clinical diagnosis. In the morphological verification of the clinical diagnosis, it is of great diagnostic importance to conduct an immunohistochemical study to determine the phenotype and proliferative activity of the tumor.

Key words: nephroblastoma; embryonic tumor; Wilms tumor; morphogenesis; morphological verification; integrated approach

M. M. Тусупбекова¹, Б. А. Ибраимов², Л. М. Стабаева¹, Г. М. Шаймарданова³, М. С. Усеева²

ВИЛЬМС ІСІГІНІҢ МОРФОГЕНЕЗІ ЖӘНЕ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ВЕРИФИКАЦИЯСЫ

¹«Облыстық клиникалық аурухана» КМК (100012, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Ерубаев к-сі, 15; e-mail: okb@okbkar.kz)

²Ана мен бала орталығы, «University Medical Center» корпоративтік қоры (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Тұран даңғ., 32; e-mail: umc@umc.org.kz)

³«Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ (Z00P6K6, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Абылай хан даңғ., 42; e-mail: national_clinic@nnmc.kz)

***Лейла Медеубайқызы Стабаева** – «Облыстық клиникалық аурухана» КМК; 100012, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Ерубаев к-сі, 15; e-mail: Stabaeva@qmu.kz

Нефробластома – балалардағы несеп-жыныс жолдарының ең көп таралған жоғары қатерлі эмбриональды ісігі. Нейрогенез процестерінің бұзылуын ескере отырып, нефробластоманың пайда болуының патогенетикалық механизмдері арасында туа біткен бүйрек дизембриогенезі маңызды деп санау керек. Ісік процесінің триггері жүктіліктің ауыр ағымы және бүйректің соматикалық патологиясы бар аналардан туылған, тәуекел тобындағы балалардағы қарабайыр тубулярлық құрылымдар мен метанейрогендік тін түріндегі диспластикалық құрылымдардың ошақтарының элементтері болуы мүмкін.

Мақалада 8 жастағы науқаста клиникалық диагнозды морфологиялық тексеру жағдайы келтірілген. Бұл клиникалық жағдай клиникалық диагноз қою кезінде аурудың анамнезін мұқият жинау, жүктілік

мерзімі мен жүктілік ағымының ерекшеліктерін, ұрықтың және жаңа туған нәрестенің жатырішілік даму ерекшеліктеріне және бүйрек гистогенезіне әсер етуі мүмкін қауіп факторларының болуын анықтау қажет екенін көрсетеді. Патологиялық процестің дифференциалды диагностикасын жүргізудегі кешенді тәсілді ескере отырып, сәулелік диагностиканың заманауи әдістері мен қосымша зерттеу әдістерінің нәтижелеріне баға беру қажет.

Сипатталған клиникалық жағдай клиникалық диагноз қою кезінде көпсалалы, кешенді тәсіл қолданылуы керек екенін тағы бір рет дәлелдейді. Клиникалық диагнозды морфологиялық тексеру кезінде ісіктің фенотипі мен пролиферативті белсенділігін анықтау үшін иммуногистохимиялық зерттеу жүргізудің диагностикалық маңызы зор.

Кілт сөздер: нефробластома; эмбриональды ісік; Вильмс ісігі; морфогенез; морфологиялық верификация; кешенді тәсіл

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

УДК 616-006.66

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-195-202

Б. Б. Энапия¹, А. К. Садвакасова^{2*}, А. К. Дигай², А. А. Ерекеш², А. В. Огизбаева³**ОДНОМОМЕНТНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НАЛОЖЕНИЕМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛИМФОВЕНУЛЯРНОГО АНОСТОМОЗА У ПАЦИЕНТКИ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

¹Сектор реконструктивной хирургии, ТОО «Национальный научный онкологический центр» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Керей и Жанибек ханов, 3/2; e-mail: alaydo@mail.ru)

²Сектор опухолевой патологии молочной железы, ТОО «Национальный Научный Онкологический Центр» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Керей и Жанибек ханов, 3/2; e-mail: a.sadvakassova@outlook.com)

³Кафедра интенсивной терапии и скорой помощи, НАО «Карагандинский Медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Асель Канатовна Садвакасова** – Сектор опухолевой патологии молочной железы, ТОО «Национальный Научный Онкологический Центр»; 010000 Республика Казахстан, г. Астана, ул. Керей и Жанибек ханов, 3/2; e-mail: a.sadvakassova@outlook.com

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию среди всех онкологических заболеваний. Ежегодно регистрируется более 2,3 млн новых случаев, а смертность превышает 670 тыс. В Республике Казахстан заболеваемость неуклонно растет (в 2024 г. первичная заболеваемость составила 204,8 на 100 тыс. населения), при этом 94,3% случаев выявляются на I – II стадиях, а 82% заболевших составляют женщины активного трудоспособного возраста (до 65 лет), что подчеркивает социально-экономическую значимость сохранения качества жизни.

Радикальная мастэктомия остается стандартом хирургического лечения, обеспечивая онкологический радикализм. Однако потеря молочной железы (органа, определяющего женскую идентичность) приводит к психоэмоциональным расстройствам и социальной стигматизации. Одномоментная реконструкция имплантатом позволяет совместить радикализм и эстетику, улучшая психологическое состояние пациенток и снижая инвалидизацию. Ключевым фактором успеха является выбор фиксирующего материала для укрепления нижнего полюса имплантата. Именно от этого зависят частота и тяжесть осложнений (серома, инфекция, некроз кожного лоскута, капсулярная контрактура, потеря имплантата), достигающие 20-35%. Традиционная аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) при оперативном лечении РМЖ ассоциирована с высоким риском лимфедемы (20-40%), что существенно влияет на качество жизни.

В статье описан клинический случай пациентки 34 лет с люминальным В, HER2/неу-отрицательным подтипом РМЖ, получавшей неоадьювантную химиотерапию. При хирургическом лечении проведена радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией имплантом и сеткой, а также выполнена профилактическая лимфатическая реконструкция во время АЛД. Послеоперационный период протекал без осложнений, признаков лимфедемы в динамическом наблюдении (6 мес.) выявлено не было. Случай демонстрирует интеграцию современных подходов: пациентке было проведено оперативное вмешательство (подкожная радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией имплантом, ушивание нижнего полюса импланта полипропиленовой сеткой, выполнение биопсии сигнального лимфоузла и интраоперационное стадирование (N-статуса) с применением ICG-лимфографии), далее по показаниям была выполнена расширенная лимфодиссекция 1-3 порядка, одномоментное наложение лимфovenулярного анастомоза с целью профилактики лимфедемы.

Описанный комплексный подход в лечении пациенток с РМЖ важен для Республики Казахстан, где наблюдается рост числа молодых пациенток с РМЖ и ограничен доступ к реконструктивным и микрохирургическим технологиям.

Ключевые слова: рак молочной железы; онкология; реконструкция молочной железы имплантом; лимфостаз; лимфovenулярный анастомоз

ВВЕДЕНИЕ

По данным мировой и отечественной статистики, рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре онкологических

заболеваний [1, 2]. По данным мировой статистики, регистрируется около 2,3 млн новых случаев РМЖ в год, а по результатам отечественных исследований за 2023 г. было зарегистрировано 5

505 новых случаев, что на 334 случая больше чем в 2022 г. [2, 3].

РМЖ нередко протекает агрессивно, что требует индивидуализированного выбора тактики лечения [4]. В основе выбора стоит подбор оптимального баланса между радикализмом оперативного лечения и сохранением естественной эстетики организма. Современные исследования показывают, что потеря вторичных половых признаков негативно влияет на эмоциональное состояние пациенток и может привести к социальной стигматизации. Исходя из этой потребности в рутинную практику онкомаммологов внедряется реконструкция молочной железы с использованием импланта [5, 6, 7].

Другим вопросом, заслуживающим внимания, является вопрос вторичной лимфедемы после радикальной лимфодиссекции [8]. Для профилактики данного патологического состояния также внедряется биопсия сторожевых лимфоузлов (БСЛУ) [9]. Однако существует ряд состояний, когда показана радикальная операция (аксиллярная лимфодиссекция), а также имеются группы пациентов с первичной слабостью лимфатической системы, клинической манифестации которой способствует потеря даже единичных лимфатических узлов.

Для нивелирования лимфостаза в настоящее время применяется профилактическое нало-

жение лимфовенулярных анастомозов [10]. Однако данная операция является ресурсоемкой, требует специально обученных специалистов в области супермикрохирургии и не имеет широко распространения на территории Республики Казахстан.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 34 г., поступила в плановом порядке в Центр женского здоровья ТОО «Национальный научный онкологический центр» (г. Астана, Республика Казахстан). При объективном осмотре молочные железы симметричные, соски не втянуты. При пальпации – в левой молочной железе в верхне-наружном квадранте имелось образование 2,0х3,5 см, с нечеткими контурами, плотной деревянистой консистенции, неподвижное, спаянное с окружающими тканями. Периферические лимфоузлы пальпаторно не имели изменений.

Гистологическое заключение (22.11.2024 г.): инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа, средней степени злокачественности, GII. Результаты иммуногистохимического исследования: рецепторы эстрогена – 8 баллов, рецепторы прогестерона – 0 баллов, HER2/neu – отрицательный, Ki-67 – 40%. По данным остальных исследований патологических изменений, способных повлиять на тактику и результат лечения и исследования, не было.

08.07.2025 г. в стенах ННОЦ проведено заседание мультидисциплинарной группы, по решению которого пациентке было рекомендовано: 1) оперативное лечение в объеме: подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией имплантом слева, БСЛУ ICG лимфографией слева; 2) при N+ адъювантная лучевая терапия; 3) адъювантная гормонотерапия в течение 5-7 лет.

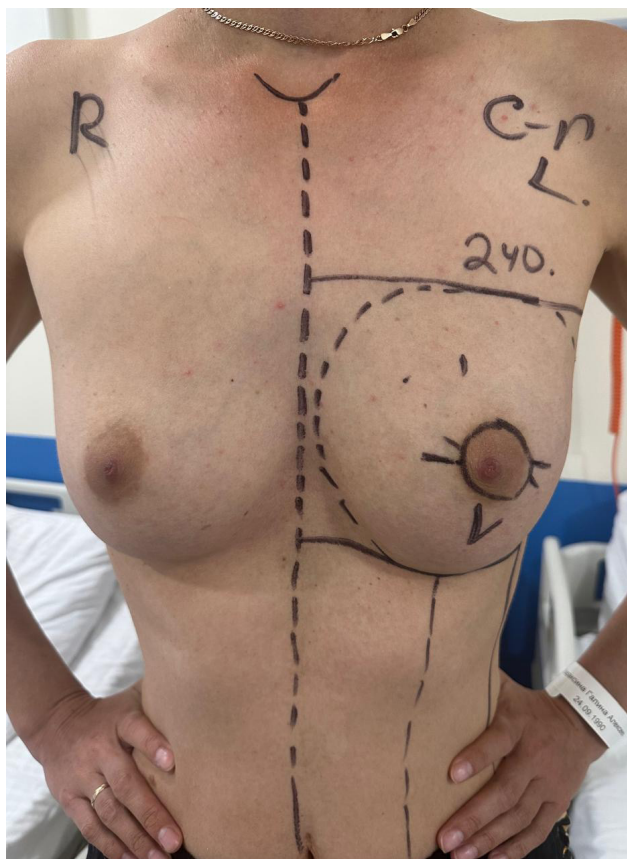


Рисунок 1 – Пациентка К., РМЖ, до операции



Рисунок 2 – Пациентка К., после радикальной мастэктомии с лимфодиссекцией слева с одномоментной реконструкцией имплантом, вид спереди



Рисунок 3 – Пациентка К., после радикальной мастэктомии с лимфодиссекцией слева с одномоментной реконструкцией имплантом, вид сбоку



Рисунок 4 – Пациентка К., после радикальной мастэктомии с лимфодиссекцией слева с одномоментной реконструкцией имплантом. Длина окружности конечностей без изменений

Таблица 1 – Объем отделяемого по дренажу

Область дренажа	1 сут	2 сут	10 сут	1 мес.	3 мес.	6 мес.
АЛД	90 мл	75 мл	50 мл (снят на 10 сут)	1-2мл (данные УЗИ)	0 мл (данные УЗИ)	0 мл (данные УЗИ)
Имплант	№1 верхний – 40 мл; №2 нижний – 40 мл	№1 верхний – 50 мл; №2 нижний – 40 мл	№1 верхний – 10 мл (снят на 7 сут); №2 нижний – 10 мл (снят на 10 сут)	1-2 мл (по УЗИ, «следы жидкости во кург импланта»)	0 мл	0 мл

Таблица 2 – Длина окружности конечности

Конечность	1 сут	2 сут	10 сут	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Левая	23 см	23 см	22 см	22 см	21 см	21 см
Правая	22 см	22 см	21 см	21 см	21 см	21 см

15.07.2025 г. пациентка была госпитализирована в сектор маммологии ННОЦ, где была осмотрена исследовательской группой, дала согласие на участие в исследовании (рис. 1).

16.07.2025 г. пациентке в рамках исследования была проведена операция в следующем объеме: радикальная мастэктомия с лимфодиссекцией слева с одномоментной реконструкцией имплантом и полипропиленовой сеткой и наложением профилактических лимфovenулярных анастомозов. В ходе операции пациентке был установлен имплант молочной железы силиконо-

вый *Polytech* (Германия) с микрополиуретановой поверхностью *Mete MHS – High Profile* объемом 280 мл, завернутый в частично рассасывающуюся композиционную сетку *ULTRAPRO® 30 x 30 см* («Ethicon», Johnson & Johnson), для профилактики миграции импланта и формирования капсулярной контрактуры. После АЛД путем прокрашивания лимфатических протоков индоцианином зеленым было наложено 3 лимфovenулярных анастомоза нитью *Dafilon® 11/0* («B. Braun», Германия), для профилактики лимфедемы и лимфорреи из операционной раны (рис. 2, 3).

Дальнейшее наблюдение за пациенткой осуществлялось в течение периода госпитализации каждые 24 ч., на 10, 30 сут, через 3 и 6 мес. после выписки из стационара согласно протоколу исследования. С фиксацией следующих параметров: общее состояние, уровень боли по визуально-аналоговой шкале, состояние раны (наличие/отсутствие нагноения и/или расхождения), которые оставались стабильными в течение наблюдения, количество отделяемого по дренажам, сроки удаления дренажей, длина окружности верхних конечностей на уровне: основание 2 пальца, нижняя, средняя, верхняя 1/3 предплечья и плеча.

Объем отделяемого по дренажу в области лимфодиссекции достиг максимума (70 мл в сут), постепенно снизился до 40 мл/сут и был удален на 10 сут. Объем отделяемого по дренажу в области установки импланта достиг максимума (50 мл/сут), постепенно снизился до 40 мл/сут и был удален на 9 сут (табл. 1).

Пациентка была выписана из стационара на 6 сут после операции. За период наблюдения признаков расхождения, инфицирования краев раны не было. Длина окружности конечностей за период наблюдения не изменилась (табл. 2, рис. 4).

Субъективно пациентка не ощущала дискомфорта, объем движений в верхней конечности на стороне перенесенной операции не изменился. Состояние области пластики так же не имело патологических изменений за весь период наблюдения (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В мировой практике одномоментная реконструкция молочной железы имплантом и профилактическое наложение лимфовенозного анастомоза постепенно начинают входить в рутинную практику. Такое сочетание методик направлено не только на восстановление анатомической целостности, но и на профилактику лимфедемы верхней конечности [10, 11].

Несмотря на актуальность данного подхода, его широкое применение остаётся ограниченным в развивающихся странах, в частности на территории Республики Казахстан. Это обусловлено необходимостью использования дорогостоящего оборудования (операционный микроскоп, системы флюоресцентной визуализации, импланты), а также высокой технической сложностью вмешательства, требующей соответствующей подготовки и квалификации хирургов [10, 11, 12].

Согласно данным F. Bucher и P. M. Vogt, 37,6% пациенток сталкиваются с осложнениями, требующими замены или удаления импланта, в течение первого полугодия после оперативного вмешательства [13]. При этом длительность госпитализации у данной категории пациенток достигает 10-14 сут [12, 13]. Описанный случай

показывает наличие состоятельной пластики в течение периода наблюдения, с отсутствием жалоб со стороны импланта и пластики в целом.

Необходимо отметить, что подмышечная лимфодиссекция может провоцировать длительную лимфоррею с постепенным развитием лимфостаза. При этом средняя длительность стояния дренажа составляет $7,9 \pm 3,3$ сут, длительность госпитализации – $11,4 \pm 3,3$ сут [14, 15]. Описанный клинический случай продемонстрировал 6 сут пребывания пациентки на стационарном лечении, удаление дренажа на 10 сут и полное сохранение длины окружности конечностей, в то время как литературные источники описывают развитие лимфедемы у 22,9% пациенток в течение первого полугодия после операции [14, 15].

Таким образом, описанный клинический случай, иллюстрирует техническую возможность выполнения данного подхода в отечественных условиях. Необходимо отметить, что описанное оперативное вмешательство было выполнено сотрудниками ТОО «Национальный научный онкологический центр» (ННОЦ) (г. Астана, Республика Казахстан) в рамках исследований, направленных на оптимизацию лечебной тактики и внедрение современных реконструктивных технологий. Указанные исследования реализуются в рамках Программно-целевого финансирования BR24992950-ОТ-24 «Создание и внедрение инновационных методик лечения онкологических заболеваний», предоставленного с целью развития приоритетных направлений онкологической помощи в Республике Казахстан. После окончания Программно-целевого финансирования планируется внедрение описанной методики в рутинную практику ННОЦ с последующей трансляцией в региональные центры.

ВЫВОДЫ

1. *Техническая выполнимость комплексного подхода.* Представленный клинический случай демонстрирует техническую возможность и безопасность одномоментного выполнения радикальной мастэктомии с реконструкцией молочной железы с использованием полипропиленовой сетки и импланта в сочетании с профилактическим наложением лимфовенозных анастомозов в условиях отечественного онкологического центра.

2. *Положительные ранние результаты.* После расширенного хирургического вмешательства у пациентки было отмечено отсутствие признаков капсулярной контрактуры, миграции импланта, а также инфекционных осложнений. Дренажи из зоны реконструкции и аксиллярной диссекции были удалены на 10 сут, что соответствует средним мировым показателям. Длительность стационарного лечения составила 6 сут.

3. **Эффективность профилактики лимфедемы.** Применение супермикрохирургической техники наложения лимфовенулярных анастомозов позволило предотвратить развитие лимфедемы верхней конечности в ранний послеоперационный период (срок наблюдения – 6 мес.). Объем оперированной конечности оставался стабильным, субъективных жалоб на дискомфорт или ограничение движений не отмечено.

4. **Перспективы внедрения.** Опыт успешного применения описанного комплексного хирургического подхода обосновывает целесообразность его дальнейшего изучения в рамках запланированных научных исследований и последующего внедрения в рутинную клиническую практику не только в специализированных центрах, но и в региональных онкологических учреждениях Республики Казахстан. Это позволит улучшить онкологические и функциональные результаты лечения молодых пациенток с раком молочной железы, повысив их качество жизни.

Вклад авторов:

Б. Б. Энапия, А. К. Дига́й – концепция и дизайн исследования.

А. К. Дига́й, А. К. Садвакасова, А. А. Ерекеш, А. В. Огизбаева – сбор и обработка материала.

Б. Б. Энапия, А. К. Садвакасова – написание текста.

А. В. Огизбаева – редактирование.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Заявление об этике:

Заключение локальной комиссии по биоэтике ТОО «Национальный научный онкологический центр» (№27 от 24.04.2024 г.).

Информированное согласие:

Письменное информированное согласие пациента было получено на публикацию данной статьи о клиническом случае и любых прилагаемых изображений.

Ограничения:

На этапе исследования противопоказанием к применению являются беременность, возраст до 18 и старше 63 лет, а также индивидуальная непереносимость к импланту и сетке.

Финансирование:

Лечение онкологических пациентов в рамках исследования осуществляется исключительно за счет государства. В период проведения исследования приобретение имплантов и сеток для осуществления оперативного вмешательства,

описанного в приведенном клиническом наблюдении, осуществлялось в рамках Программно-целевого финансирования BR24992950-ОТ-24 «Создание и внедрение инновационных методик лечения онкологических заболеваний».

Безопасность:

Использованные в ходе исследования изделия медицинского назначения имели сертификацию и регистрацию Национального центра экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий.

ЛИТЕРАТУРА

1. *World Health Organization. Breast cancer.* <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. *International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory.* https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=1
3. *Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2023 г.* https://onco.kz/wp-content/uploads/2024/10/pokazateli_2023.pdf
4. Dadashi N., Kamali M., Barasteh S. Death anxiety in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer Manag.* 2025; 18 (1): e161805. <https://doi.org/10.5812/ijcm-161805>
5. Pukancsik D., Kelemen P., Gulyás G., Újhelyi M., Kovács E., Éles K., Mészáros N., Kenessey I., Pálházi P., Kovács T., Kásler M., Mátrai Z. Clinical experiences with the use of ULTRAPRO® mesh in single-stage direct-to-implant immediate postmastectomy breast reconstruction in 102 patients: A retrospective cohort study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017; 43 (7): 1244-1251. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.01.236>
6. DiSipio T., Rye S., Newman B., Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (6): 500-515. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7)
7. Makhnevych I., Fadl Elseed M.I.M., Musa I.M.A., Alblooshi J.J.S., Smetanina D., Tahsin F., Statsenko Y. Dynamics in Quality of Life of Breast Cancer Patients Following Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2025; 17 (19): 3108. <https://doi.org/10.3390/cancers17193108>
8. Pinelli M., Gerardi C., Lettieri E., Maioru M., Marone L., Bertoldi L., Navaneri G., Costantini M., Botti C., Pellini F. Comparison of Indocyanine Green with conventional tracers for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A multidisciplinary evaluation of clinical effectiveness, safety, organizational and economic impact. *PLoS One.* 2024; 19 (8): e0309336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309336>

9. Boccardo F., Casabona F., De Cian F., Friedman D., Villa G., Bogliolo S., Ferrero S., Murelli F., Campisi C. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16 (3): 703-708. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0270-y>
10. Rochlin D.H., Coriddi M.R., Nelson J.A., Dayan J.H., Mehrara B.J. Immediate Lymphatic Reconstruction and the Current Value Problem. *Ann. Surg.* 2023; 277 (6): e1197-e1199. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005814>
11. Logan Ellis H., Asaolu O., Nebo V., Kasem A. Biological and synthetic mesh use in breast reconstructive surgery: a literature review. *World. J. Surg. Oncol.* 2016; 14: 121. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0874-9>
12. Bekisz J.M., Salibian A.A., Frey J.D., Karp N.S. The use of mesh in direct-to-implant breast reconstruction – an assessment of short-term outcomes. *Ann. Breast Surg.* 2019; 3: 10. <https://doi.org/10.21037/abs.2019.04.03>
13. Bucher F., Vogt P.M. The Failed Breast Implant in Postmastectomy Reconstruction: A Systematic Literature Review of Complications of Implant-Based Breast Reconstruction. *Ann. Plast. Surg.* 2022; 88 (6): 695-703. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002980>
14. Овчинникова И.В., Гимранов А.М., Тазиева Г.Р., Бусыгин М.А., Корунова Е.Г. Превентивное наложение лимфовенозных анастомозов при лечении рака молочной железы (методика LYMPHA). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2024; 2: 42-47. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202402242>
15. Shima H., Kondo Y., Nakamura T., Kyuno D., Nishikawa N., Uno S., Noda A., Sato K., Wada A., Mizuguchi T. Reduction of seroma by pectoralis fascia dissection using an energy device in total mastectomy for breast cancer: An observational study. *Mol. Clin. Oncol.* 2026; 24 (2): 14. <https://doi.org/10.3892/mco.2026.2923>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. *World Health Organization. Breast cancer.* <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. *International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory.* https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=1
3. *Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazahstan za 2023 g.* https://onco.kz/wp-content/uploads/2024/10/pokazateli_2023.pdf
4. Dadashi N., Kamali M., Barasteh S. Death anxiety in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int. J.*

- Cancer Manag.* 2025; 18 (1): e161805. <https://doi.org/10.5812/ijcm-161805>
5. Pukancsik D., Kelemen P., Gulyás G., Újhelyi M., Kovács E., Éles K., Mészáros N., Kenessey I., Pálházi P., Kovács T., Kásler M., Mátrai Z. Clinical experiences with the use of ULTRAPRO® mesh in single-stage direct-to-implant immediate postmastectomy breast reconstruction in 102 patients: A retrospective cohort study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017; 43 (7): 1244-1251. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.01.236>
6. DiSipio T., Rye S., Newman B., Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (6): 500-515. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7)
7. Makhnevych I., Fadl Elseed M.I.M., Musa I.M.A., Alblooshi J.J.S., Smetanina D., Tahsin F., Statsenko Y. Dynamics in Quality of Life of Breast Cancer Patients Following Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2025; 17 (19): 3108. <https://doi.org/10.3390/cancers17193108>
8. Pinelli M., Gerardi C., Lettieri E., Maioru M., Marone L., Bertoldi L., Navaneri G., Costantini M., Botti C., Pellini F. Comparison of Indocyanine Green with conventional tracers for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A multidisciplinary evaluation of clinical effectiveness, safety, organizational and economic impact. *PLoS One.* 2024; 19 (8): e0309336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309336>
9. Boccardo F., Casabona F., De Cian F., Friedman D., Villa G., Bogliolo S., Ferrero S., Murelli F., Campisi C. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16 (3): 703-708. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0270-y>
10. Rochlin D.H., Coriddi M.R., Nelson J.A., Dayan J.H., Mehrara B.J. Immediate Lymphatic Reconstruction and the Current Value Problem. *Ann. Surg.* 2023; 277 (6): e1197-e1199. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005814>
11. Logan Ellis H., Asaolu O., Nebo V., Kasem A. Biological and synthetic mesh use in breast reconstructive surgery: a literature review. *World. J. Surg. Oncol.* 2016; 14: 121. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0874-9>
12. Bekisz J.M., Salibian A.A., Frey J.D., Karp N.S. The use of mesh in direct-to-implant breast reconstruction – an assessment of short-term outcomes. *Ann. Breast Surg.* 2019; 3: 10. <https://doi.org/10.21037/abs.2019.04.03>
13. Bucher F., Vogt P.M. The Failed Breast Implant in Postmastectomy Reconstruction: A Systematic Literature Review of Complications of Implant-Based Breast Reconstruction. *Ann. Plast. Surg.* 2022; 88 (6): 695-703. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002980>

14. Ovchinnikova I.V., Gimranov A.M., Tazieva G.R., Busygin M.A., Korunova E.G. Preventivnoe nalozhenie limfovenoznyh anastomozov pri lechenii raka molochnoj zhelezy (metodika LYMPHA). *Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2024; 2: 42-47. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202402242>

15. Shima H., Kondo Y., Nakamura T., Kyuno D., Nishikawa N., Uno S., Noda A., Sato

K., Wada A., Mizuguchi T. Reduction of seroma by pectoralis fascia dissection using an energy device in total mastectomy for breast cancer: An observational study. *Mol. Clin. Oncol.* 2026; 24 (2): 14. <https://doi.org/10.3892/mco.2026.2923>

Поступила 18.02.2026

Направлена на доработку 11.03.2026

Принята 21.04.2026

Опубликована online 30.09.2026

B. B. Anapiya¹, A. K. Sadvakasova^{2*}, A. K. Digay², A. A. Yerekesh², A. V. Ogizbayeva³

SIMULTANEOUS BREAST RECONSTRUCTION WITH THE APPLICATION OF PREVENTIVE LYMPHOVENULAR ANOSTOMOSIS IN A PATIENT WITH BREAST CANCER

¹Reconstructive Surgery Sector, LLP «National Scientific Oncological Center» (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Kerey and Zhanibek khanov str., 3/2; e-mail: alaydo@mail.ru)

²Breast Tumor Pathology Sector, LLP «National Scientific Oncological Center» (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Kerey and Zhanibek khanov str., 3/2; e-mail: a.sadvakassova@outlook.com)

³Department of Intensive Care and Emergency Medicine, NC JSC «Karaganda Medical University» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Assel Kanatovna Sadvakasova** – Breast Tumor Pathology Sector, LLP «National Scientific Oncological Center»; 010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Kerey and Zhanibek khanov str., 3/2; a.sadvakassova@outlook.com

Breast cancer (BC) occupies a leading position among all oncological diseases. More than 2.3 million new cases are registered annually, and the death rate exceeds 670 thousand. In the Republic of Kazakhstan, the incidence is steadily increasing (in 2024, the primary incidence was 204.8 per 100,000 population), while 94.3% of cases are detected at stages I – II, and 82% of cases are women of active working age (up to 65 years), which emphasizes the socio-economic importance of maintaining the quality of life.

Radical mastectomy remains the standard of surgical treatment, ensuring oncological radicalism. However, the loss of the breast (the organ that defines female identity) leads to psychoemotional disorders and social stigmatization. Simultaneous implant reconstruction allows combining radicalism and aesthetics, improving the psychological state of patients and reducing disability. The key success factor is the choice of a fixing material to strengthen the lower pole of the implant. This is what determines the frequency and severity of complications (seroma, infection, necrosis of the skin flap, capsular contracture, implant loss), reaching 20-35%. Traditional axillary lymphodissection (TAL) in the surgical treatment of breast cancer is associated with a high risk of lymphedema (20-40%), which significantly affects the quality of life.

The article describes a clinical case of a 34-year-old patient with luminal B, HER2/neu-negative subtype of BC, who received neoadjuvant chemotherapy. During surgical treatment, a radical mastectomy with simultaneous reconstruction with an implant and mesh was performed, as well as preventive lymphatic reconstruction during TAL. The postoperative period was uneventful; the signs of lymphedema were observed dynamically (6 months) and were not revealed. The case demonstrates the integration of modern approaches: the patient underwent surgery (subcutaneous radical mastectomy with simultaneous reconstruction of the implant, fixation of the lower pole of the implant with a polypropylene mesh, biopsy of the signal lymph node and intraoperative staging (N-status) using ICG lymphography), then, according to the indications, an extended lymph dissection of 1-3 orders was performed, simultaneous application of lymphovenular anastomosis for the prevention of lymphedema.

The described comprehensive approach in the treatment of patients with breast cancer is important for the Republic of Kazakhstan, where there is an increase in the number of young patients with breast cancer and access to reconstructive and microsurgical technologies is limited.

Key words: breast cancer; oncology; breast reconstruction by implant; lymphostasis; lymphovenular anastomosis

Б. Б. Әнапия¹, А. К. Садвакасова^{2*}, А. К. Дигай², А. А. Ерекеш², А. В. Огизбаева³

СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫ БАР НАУҚАСТА ПРОФИЛАКТИКАЛЫҚ ЛИМФОВЕНУЛЯРЛЫҚ АНОСТОМОЗДЫ ҚОЛДАНУ АРҚЫЛЫ СҮТ БЕЗІН БІР МЕЗГІЛДЕ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУ

¹Реконструктивтік хирургия секторы, «Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық» ЖШС (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Керей және Жәнібек хандар к-сі, 3/2; e-mail: alaydo@mail.ru)

²Сүт безінің ісік патологиясы секторы, «Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық» ЖШС (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Керей және Жәнібек хандар к-сі, 3/2; e-mail: a.sadvakassova@outlook.com)

³Қарқынды терапия және жедел жәрдем кафедрасы, «Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Әсел Қанатқызы Садвакасова** – Сүт безінің ісік патологиясы секторы, «Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық» ЖШС; 010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Керей және Жәнібек хандар к-сі, 3/2; e-mail: a.sadvakassova@outlook.com

Сүт безінің қатерлі ісігі (СБҚ) барлық онкологиялық аурулардың арасында жетекші орын алады. Жыл сайын 2,3 млн-нан астам жаңа жағдай тіркеледі, ал өлім-жітім 670 мыңнан асады Қазақстан Республикасында сырқаттанушылық тұрақты өсуде (2024 жылы бастапқы сырқаттанушылық 100 мың тұрғынға шаққанда 204,8 құрады), бұл ретте жағдайлардың 94,3%-ы I – II кезеңдерде, ал науқастардың 82%-ы белсенді еңбекке қабілетті жастағы әйелдер (65 жасқа дейін), бұл өмір сапасын сақтаудың әлеуметтік-экономикалық маңыздылығын көрсетеді.

Радикалды мастэктомия онкологиялық радикализмді қамтамасыз ететін хирургиялық емдеу стандарты болып қала береді. Алайда, сүт безінің жоғалуы (әйелдің жеке басын анықтайтын орган) психоэмоционалды бұзылуларға және әлеуметтік стигматизацияға әкеледі. Имплантты бір мезгілде қалпына келтіру радикализм мен эстетиканы біріктіруге, пациенттердің психологиялық жағдайын жақсартуға және мүгедектікті азайтуға мүмкіндік береді. Табыстың негізгі факторы-импланттың төменгі полюсін нығайту үшін бекіту материалын таңдау. 20-35% жететін асқынулардың жиілігі мен ауырлығы (серома, инфекция, тері жамылғысының некрозы, капсулалық контрактура, импланттың жоғалуы) осыған байланысты. Дәстүрлі аксиллярлы лимфодиссекция (ДАЛ) РМЖ-ны хирургиялық емдеуде лимфедеманың жоғары қаупімен байланысты (20-40%), бұл өмір сапасына айтарлықтай әсер етеді.

Мақалада неоадьювантты химиотерапиямен емделген 34 жастағы люминальды В, HER2/neu-теріс СБҚ кіші түрі бар науқастың клиникалық жағдайы сипатталған. Хирургиялық емдеу кезінде имплант пен торды бір мезгілде қалпына келтірумен радикалды мастэктомия жасалды және ДАЛ кезінде профилактикалық лимфа реконструкциясы жасалды. Операциядан кейінгі кезең асқынусыз, динамикалық бақылауда лимфедема белгілерінсіз өтті (6 ай.) анықталған жоқ. Іс заманауи тәсілдердің интеграциясын көрсетеді: пациентке хирургиялық араласу (имплантты бір мезгілде қайта құрумен тері астындағы радикалды мастэктомия, импланттың төменгі полюсін полипропилен торымен оқшаулау, сигналдық лимфа түйінінің биопсиясын орындау және ICG-лимфографияны қолдана отырып операция ішілік кезеңдеу (N-статус) жүргізілді, бұдан әрі көрсеткіштер бойынша 1-3 кеңейтілген лимфодиссекция орындалды лимфаның бір мезгілде қолданылуы лимфедеманың алдын алу мақсатында веноулярлық анастомоз.

СБҚ бар пациенттерді емдеуде сипатталған кешенді тәсіл Қазақстан үшін маңызды, мұнда СБҚ бар жас пациенттер санының өсуі байқалады және реконструктивтік және микрохирургиялық технологияларға қолжетімділік шектеледі.

Кілт сөздер: сүт безі қатерлі ісігі; онкология; имплантпен сүт безін қалпына келтіру; лимфостаз; лимфовеноулярлық анастомоз

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В РЕДАКЦИЮ ЕЖЕКВАРТАЛЬНОГО РЕЦЕНЗИРУЕМОГО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНА И ЭКОЛОГИЯ»

1. Общая информация

В журнале «Медицина и экология» публикуются статьи, посвященные различным проблемам клинической, практической, теоретической и экспериментальной медицины, истории, организации и экономики здравоохранения, экологии и гигиены, вопросам медицинского и фармацевтического образования. Рукописи могут быть представлены в различных жанрах научной статьи: обзор, оригинальная статья, наблюдение из практики и т. п.

Представляемый материал должен быть оригинальным, ранее не опубликованным. При выявлении факта нарушения данного положения (дублирующая публикация, плагиат, самоплагиат и т.п.), редакция оставляет за собой право отказать всем соавторам в дальнейшем сотрудничестве.

Редакция не ограничивает авторов в общем объеме представляемой рукописи (включая библиографический список, аннотацию, таблицы и подписи к рисункам). Рукописи, имеющие нестандартную структуру, могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией журнала.

Работы должны быть оформлены в соответствии с указанными далее требованиями. Рукописи, оформленные не в соответствии с требованиями журнала, а также опубликованные в других изданиях, к рассмотрению не принимаются.

При оформлении рукописей редакция рекомендует авторам придерживаться также Единых требований к рукописям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Полное соблюдение требований значительно ускорит рассмотрение и публикацию статей в журнале.

Авторы несут полную ответственность за содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе наличия в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Представление авторами рукописи в редакцию журнала «Медицина и экология» является подтверждением гарантированного отсутствия в ней указанных выше нарушений. В случае возникновения претензий третьих лиц к опубликованным в журнале авторским материалам все споры решаются в установленном законодательством порядке между авторами и стороной обвинения, при этом изъятия редакцией материала, являющегося предметом спора, из опубликованного печатного тиража не осуществляется. Изъятие материала, являющегося предметом спора, из электронной версии журнала возможно при условии полной компенсации морального и материального ущерба, нанесенного редакции авторами.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей и изменения стиля изложения, не оказывающих влияния на содержание. Кроме того, редакция оставляет за собой право отклонять рукописи, не соответствующие уровню журнала, возвращать рукописи на доработку. Редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки рецензентом степени соответствия исходных данных и содержания статьи.

При представлении рукописи в редакцию журнала «Медицина и экология» автор (-ы) передает (-ют) исключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет, на перевод рукописи на иностранные языки и т.д. Указанные права автор передает редакции журнала без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без исключения.

2. Порядок представления рукописи в журнал

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Медицина и экология» использует онлайн-систему подачи и рецензирования статей – <https://medecol.qmu.kz/jour>. Эта система облегчает предоставление рукописей от авторов, упрощает процесс рецензирования и публикации. Войдите в систему, выберите кнопку «Отправить статью» и следуйте инструкциям.

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Рукопись будет возвращена авторам, если она им не соответствует:

- Статья не была опубликована ранее, а также не была представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.
 - Файл отправляемой статьи представлен в формате документа Microsoft Word.
 - Приведены полные интернет-адреса (URL) для ссылок там, где это возможно.
 - Текст набран с двойным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 14 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание (за исключением интернет-адресов); все иллюстрации, графики и таблицы имеют названия и расположены в соответствующих местах в тексте, а не в конце документа.
 - Текст соответствует стилистическим и библиографическим требованиям, описанным в Руководстве для авторов, расположенном на странице «О журнале».
- Выполнены требования к обеспечению слепого рецензирования (документ, соответствующий этим требова-

ниям необходимо прикрепить в системе онлайн-подачи статей отдельным файлом).

Структура рукописи соответствует образцу (документ, соответствующий этому требованию необходимо прикрепить в системе онлайн-подачи статей отдельным файлом).

В общей сложности при загрузке рукописи в систему онлайн-подачи статей автор должен прикрепить 3 отдельных обязательных файла (прим.: количество необязательных файлов зависит от желания авторов представить в редакцию дополнительные материалы):

- готовый вариант рукописи, оформленный по образцу.
- вариант рукописи, подготовленный для слепого рецензирования.
- сопроводительное письмо.

Сопроводительное письмо на имя главного редактора с подписью всех авторов и печатью учреждения оформляется в произвольной форме, но должно содержать следующие пункты (сопроводительное письмо необходимо прикрепить в системе онлайн-подачи статей отдельным файлом):

1) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

2) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

3) сведения о статье: тип рукописи (оригинальная статья, обзор и др.); количество печатных знаков с пробелами, включая библиографический список, аннотацию, таблицы и подписи к рисункам, с указанием детализации по количеству печатных знаков в следующих разделах: текст статьи, аннотация (рус.), аннотация (англ.), аннотация (каз.); количество ссылок в библиографическом списке литературы; количество таблиц; количество рисунков;

4) конфликт интересов. Необходимо указать источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, спонсоры, коммерческая заинтересованность в рукописи тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского);

5) фамилии, имена и отчества всех авторов статьи полностью. Рукописи, имеющие нестандартную структуру, которая не соответствует предъявляемым журналом требованиям, могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией по электронной почте Serbo@qmu.kz.

Для получения разрешения редакции на подачу такой рукописи необходимо предварительно представить в редакцию мотивированное ходатайство с указанием причин невозможности выполнения основных требований к рукописям в журнале «Медицина и экология». В случае, если авторы в течение двух недель с момента отправки статьи не получили ответа – письмо не получено редколлегией и следует повторить его отправку.

3. Требования к представляемым рукописям

Соблюдение установленных требований позволит авторам правильно подготовить рукопись к представлению в редакцию, в том числе через online-систему.

3.1. Технические требования к тексту рукописи

Принимаются рукописи на казахском, русском и английском языках. Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Word (файлы RTF и DOC), шрифт Times New Roman, кегль 14 pt, черного цвета, выравнивание по ширине, межстрочный интервал – двойной. Поля сверху, снизу – 2 см, справа – 1,5 см, слева – 3 см. Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной, номер страницы должен быть отпечатан в правом нижнем углу каждой страницы.

Интервалы между абзацами отсутствуют. Первая строка – отступ на 1 см. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль 14 pt. Обозначениям единиц измерения различных величин, сокращениям типа «г.» (год) должен предшествовать знак неразрывного пробела, отмечающий наложение запрета на отрыв их при верстке от определяемого ими числа или слова. То же самое относится к набору инициалов и фамилий. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки (« »). Тире обозначается символом «–»; дефис – «-».

Структура оформления статьи: 1) УДК (обязательно), 2) заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор и др.), 3) инициалы и фамилии всех авторов в строчку с индексацией астериском автора, ответственного за переписку, 4) название статьи, 5) полное название учреждения, адрес и e-mail с индексацией каждого автора в зависимости от афiliation, 6) имя, фамилия, отчество автора, ответственного за переписку, и его данные (должность, звание, место работы, полный адрес места работы, e-mail), 7) аннотация на языке статьи с указанием ключевых слов на языке статьи, 8) текст рукописи (с разделением на разделы в зависимости от жанра научной статьи), 9) вклад авторов, 10) конфликт интересов, 11) пристатейный библиографический список, 12) транслитерация пристатейного библиографического списка, 13) аннотация на 2 языках с указанием ключевых слов, т. е. если языком статьи является русский, то аннотация на казахском и английском языках; если языком статьи является английский, то аннотация на русском и казахском языках; если языком статьи является

казахский, то аннотация на английском и русском языках. Аннотация на 2 языках приводится с обязательным указанием пунктов 1-6, приведенных выше.

3.2. Подготовка текста рукописи

Статьи о результатах исследования (оригинальные статьи) должны содержать последовательно следующие разделы: «УДК», «Аннотация на языке статьи», «Введение», «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение» (допускается «Результаты и обсуждение»), «Заключение» или «Выводы», «Вклад авторов», «Конфликт интересов», «Литература», «Транслитерация», «Аннотация», «Аннотация». Статьи другого типа (обзоры, лекции, наблюдения из практики и т. п.) могут иметь другие разделы. Также допускается указание таких разделов, как «Благодарность» и «Финансирование» при необходимости.

3.2.1. Название рукописи

Название должно отражать основную цель статьи. Для большинства случаев длина текста названия ограничена 150 знаками с пробелами. Необходимость увеличения количества знаков в названии рукописи должна быть согласована с редакцией.

3.2.2. Аннотация

Аннотация (на русском, казахском и английском языках) должна обеспечить понимание главных положений статьи. При направлении в редакцию материалов можно ограничиться неструктурированной аннотацией с описанием основных положений, результатов и выводов, но использование структурированной аннотации предпочтительнее. Объем аннотации должен быть не менее 1500 знаков с пробелами и не более 300 слов. Перед основным текстом аннотации на 2 языках в конце рукописи необходимо повторно указать авторов, название статьи и аффилиацию (в счет количества знаков не входит). В конце аннотации необходимо указать ключевые слова. Желательно использовать общепринятые термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях, например, <http://www.medlinks.ru/dictionaries.php>

3.2.3. Введение

Введение отражает основную суть описываемой проблемы, содержит краткий анализ основных литературных источников по проблеме. В конце раздела необходимо сформулировать основную цель работы (для статей о результатах исследования).

3.2.4. Цель работы

После раздела «Введение» описывается цель статьи, которая должна быть четко сформулирована, в формулировке цели работы запрещается использовать сокращения.

3.2.5. Материалы и методы

В этом разделе в достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения/исключения, методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов исследования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, с указанием нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования необходимо привести соответствующие литературные ссылки; указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения).

Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменно оформленное согласие на участие. Авторы должны предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материалы и методы» и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает в себя рентгенологические опыты, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе «Материалы и методы». Авторы, представляющие обзоры литературы, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Эти методы также должны быть приведены в аннотации.

Статистические методы необходимо описывать настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные результаты. По возможности, полученные данные должны быть подвергнуты количественной оценке и представлены с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы).

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материалы и методы», при этом саму статистическую обработку данных следует рассматривать не как вспомогательный, а как основной компонент исследования. Необходимо привести полный перечень всех использованных статисти-

ческих методов анализа и критериев проверки гипотез. Недопустимо использование фраз типа «использовались стандартные статистические методы» без конкретного их указания. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «р» (например: «Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05»). В каждом конкретном случае желательно указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости «р» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев. Необходимо дать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям, например, M – выборочное среднее, m – ошибка среднего и др. Далее в тексте необходимо указывать объем выборки (n), использованного для вычисления статистических критериев. Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, укажите, как проверялись эти ограничения и каковы результаты данных проверок (например, как подтверждался факт нормальности распределения при использовании параметрических методов статистики). Следует избегать неконкретного использования терминов, имеющих несколько значений (например, существует несколько вариантов коэффициента корреляции: Пирсона, Спирмена и др.). Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

3.2.6. Результаты и обсуждение

В данном разделе описываются результаты проведенного исследования, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Нельзя повторять в тексте все данные из таблиц или рисунков; необходимо выделить и суммировать только важные наблюдения.

При обсуждении результатов исследования допускаются ссылки на работы других авторских коллективов. Необходимо выделить новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. В разделе необходимо обсудить возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения.

Необходимо сравнить наблюдения авторов статьи с другими исследованиями в данной области, связать сделанные заключения с целями исследования, однако следует избегать «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Необходимо избежать претензии на приоритет и ссылок на работу, которая еще не закончена. Формулировать новые гипотезы нужно только в случае, когда это оправданно, но четко обозначать, что это только гипотезы. В этот раздел могут быть также включены обоснованные рекомендации.

3.2.7. Заключение

Данный раздел может быть написан в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов в зависимости от специфики статьи.

3.2.8. Выводы

Выводы должны быть пронумерованы, четко сформулированы и следовать поставленной цели.

3.2.9. Вклад авторов

В данном разделе необходимо указать вклад каждого автора в работу над статьей. Вклад в работу над статьей – это интеллектуальное вложение, без которого часть работы или работа в целом не могла быть завершена или статья написана. В соответствии с рекомендациями Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов авторами статьи могут быть лица, чей вклад в работу основан на следующих критериях:

- существенный вклад в концепцию или дизайн работы; сбор, анализ или интерпретация результатов работы;
- написание текста и/или критический пересмотр его содержания; – утверждение окончательного варианта статьи для публикации;
- согласие нести ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных или целостностью всех частей статьи.

3.2.10. Конфликт интересов

В данном разделе необходимо указать любые финансовые взаимоотношения, которые способны привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Если конфликта интересов нет, то пишется: «Конфликт интересов не заявлен». Необходимо также указать источники финансирования работы. Основные источники финансирования должны быть указаны в заголовке статьи в виде организаций-работодателей в отношении авторов рукописи. В тексте же необходимо указать тип финансирования организация мира-

ботодателями (НИР и др.), а также при необходимости предоставить информация о дополнительных источниках: спонсорская поддержка (гранты различных фондов, коммерческие спонсоры).

В данном разделе также указывается, если это применимо, коммерческая заинтересованность отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы, наличие в рукописи описаний объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского). Подробнее о понятии «Конфликт интересов» читайте в Единых требованиях к рукописям Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (ICMJE).

3.2.11. Благодарности

Данный раздел не является обязательным, но его наличие желательно, если это применимо. Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности». В качестве примеров тех, кому следует выражать благодарность, можно привести лиц, осуществляющих техническую поддержку, помощников в написании статьи или руководителя подразделения, обеспечивающего общую поддержку. Необходимо также выражать признательность за финансовую и материальную поддержку. Группы лиц, участвовавших в работе, но чье участие не отвечает критериям авторства, могут быть перечислены как: «клинические исследователи» или «участники исследования». Их функция должна быть описана, например: «участвовали как научные консультанты», «критически оценивали цели исследования», «собирали данные» или «принимали участие в лечении пациентов, включенных в исследование». Так как читатели могут формировать собственное мнение на основании представленных данных и выводов, эти лица должны давать письменное разрешение на то, чтобы быть упомянутыми в этом разделе (объем не более 100 слов).

3.2.12. Литература

Редакция не ограничивает авторов в количестве используемых литературных источников, но просит авторов рачительно относиться к финансовым и временным ресурсам редакции и вносить только необходимые ссылки. Ссылки на литературные источники должны быть обозначены арабскими цифрами и указываться в тексте рукописи в квадратных скобках.

Пристатейный библиографический список должен быть приведен в алфавитном порядке и оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления». Все источники приводятся нумерованным последовательно списком, перечисляются по алфавиту – сначала источники на кириллице, затем на латинице. Источники приводятся на языке оригинала. При оформлении названий иноязычных работ сохраняется расстановка заглавных и строчных букв.

3.2.13. Транслитерация

При составлении списка библиографических ссылок русскоязычные источники необходимо транслитерировать, а иностранные источники привести в соответствие требованиям транслитерации. Все транслитерированные источники даются нумерованным последовательно списком, в соответствии с последовательностью источников из списка «Литература».

Для получения транслитерированного списка литературы можно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу на сайте <http://translit.ru>

3.2.14. Графический материал

Объем графического материала – минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

Рисунки и схемы в электронном виде необходимо представить с расширением JPEG, GIF или PNG (разрешение 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: чернобелый, оттенки серого, цветные. Цветные рисунки будут представлены в цветном исполнении только в электронной версии журнала, в печатной версии журнала они будут публиковаться в оттенках серого. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то эти люди либо не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Изменение формата рисунков (высокое разрешение и т. д.) предварительно согласуется с редакцией. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков.

3.2.15. Таблицы

Таблицы должны иметь заголовки и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10pt. Каждая таблица печатается через 1 интервал.

Требования

Фото-таблицы не принимаются.

Нумеруйте таблицы последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Дайте краткое название каждой из них. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Укажите, какие статистические меры использовались для отражения вариабельности данных, например стандартное отклонение или ошибка средней. Убедитесь, что каждая таблица упомянута в тексте.

3.2.16. Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом указании в тексте статьи с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в названии статьи и в аннотации.